

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ERITRODERMIJA U NOVOROĐENAČKOJ I DOJENAČKOJ DOBI

LENA KOTRULJA¹, SLOBODNA MURAT-SUŠIĆ², KARMELA HUSAR³, NEIRA PUIZINA-IVIĆ³

Eritrodermije u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov, u čijoj podlozi mogu biti brojni različiti uzroci. Etiološku dijagnozu eritrodermija je teško postaviti, a zbog niske specifičnosti kliničke i histološke slike često je dijagnoza odgođena. Diferencijalna dijagnoza eritrodermija je složeni proces koji uključuje kliničku procjenu, poznavanje relevantne obiteljske anamneze, te provođenje odgovarajućih laboratorijskih pretraga. U slučajevima stanja teške eritrodermije u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, uz koju je prisutno i slabo napredovanje na tjelesnoj masi, uz alopeciju, teške infekcije, ili odgovarajuću histološku sliku, potrebno je razmotriti stanja imunodeficiencije ili Nethertonov sindrom, u kojima je prognoza loša sa visokim mortalitetom.

Deskriptori: ERITRODERMIJA, ALOPECIJA, NETHERTONOV SINDROM

UVOD

Eritrodermija označava stanje u kojem je koža čitavog tijela upalno promijenjena, eritematozna i infiltrirana, a obično je prekrivena lameloznim ili pitirijaziformnim (prašinastim) ljuskama (1). Eritrodermije predstavljaju reaktivni odgovor kože koje mogu nastati kao komplikacija brojnih dermatoza u bilo kojoj dobi. U novorođenačkom periodu eritrodermija može nastati kao primarna manifestacija različitih patoloških stanja (2). Međutim, neke bolesti u djece mogu u početku biti lokalizirane, te se postupno razviti u stanje eritrodermije (1). Diferencijalna dijagnoza uključuje benigne tranzitorne dermatoze, upalne dermatoze, ali i infektivne, metaboličke

i imunološke bolesti koje mogu imati nasljednu osnovu. Neonatalne i infantilne eritrodermije su dijagnostički i terapijski izazov, pri čemu odgađanje postavljanja točne dijagnoze može imati teške posljedice za dijete. Patogenetski, sve eritrodermije, bez obzira na njihov uzrok, imaju čitav niz patoloških utjecaja na organizam, kao što je poremećaj termoregulacije, uz povećan gubitak vode i posljedičnu dehidraciju, elektrolitni disbalans, hipoproteinemija i sepsa (3). Etiološka dijagnoza eritrodermije postavlja se nakon provođenja brojnih postupaka koji uključuju kliničku procjenu, poznavanje relevantne obiteljske anamneze te provođenja odgovarajućih laboratorijskih pretraga (2).

Laboratorijske pretrage

U diferencijalnoj dijagnozi eritrodermija potrebno je provoditi odgovarajuće laboratorijske postupke kojima će se olakšati postavljanje što ranije i preciznije dijagnoze (Tablica 1). Vrijednosti ukupnog serumskog IgE su izrazito povišene kod Nethertonovog i Omennovog sindroma, dok su blaže povišene u ranoj manifestaciji atopijskog dermatitisa. U slučaju sumnje na infektivni uzrok po-

trebno je učiniti bris kožne promjene uz primjenu KOH, bojenje po Gramu ili Tzanckov test, kao i uzimanje kulture na gljive, bakterije, te moguće virusne uzročnike. Procjena sjene timusa, koji može nedostajati u novorođenčadi s teškom kombiniranom imunodeficiencijom, procjenjuje se radiografskim snimanjem (3). Zbog povećanog rizika razvoja hipernatremijske dehidracije i gubitka proteina, kod djece s eritrodermijom, potrebno je kontrolirati elektrolite i koncentraciju albumina u serumu (2). Serumske aminokiseline i organske kiseline u mokraći potrebno je odrediti u slučaju sumnje na metaboličke bolesti, kao što su aminoacidurije, uz dodatno određivanje enzima biotinidaze kada postoji sumnja na manjak biotina (3).

Histologija

Zbog potrebe postavljanja brze dijagnoze, preporuča se učiniti dvije do tri simultane biopsije sa različitih dijelova kože. Histologija i imunohistokemija mogu pomoći u diferenciranju Omennovog od Nethertonovog sindroma, kao i od drugih kongenitalnih ihtioza. Kultura fibroblasta iz bioptata kože može pomoći u postavljanju dijagnoze različitih meta-

Tablica 1.

Laboratorijske pretrage kod eritrodermija u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi

Table 1

Laboratory investigation for neonatal and infantile erythroderma

Bojanje Kalijevim hidroksidom radi prikaza micelija/spora i kultura gljiva
Bojanje po Gramu za bakterije/kultivacija bakterija
Tzanckov test
Pretraga na <i>Sarcoptes scabiei</i> radi isključenja svraba
Mikroskopska analiza abnormalnosti stabljike vlasi
Kompletni hemogram
Biopsija kože za histologiju
Serumske vrijednosti cinka i alkalne fosfataze
Mjerenje klorida u znoju
Mjerenje profila lipida uključujući esencijalne masne kiseline
Evaluacija humoralne i celularne imunosti; IgA, IgG, IgM, IgE, komponentne komplemeta, T i B limfociti
Odrediti vrijednosti biotinidaze/sintetaze-holokarboksilaze
Mjerenje aminokiselina u plazmi i organskih kiselina u urinu

boličkih bolesti (3). Ne-bulozna i bulozna kongenitalna ihtioziformna eritrodermija razlikuju se prema histološkoj slici (4). U reakciji GVHD (graft-versus-host-disease), histologija je specifična samo u teškim slučajevima, dok kod blažih manifestacija postoje samo pojedini elementi, zbog kojih se dijagnoza ne može sa sigurnošću potvrditi. Kod buloznih dermatoza, važno je uzeti biopsiju s ruba mjehura, kako bi se mogla odrediti razina razdvajanja (2). Od pomoći je podjela neonatalnih eritrodermija u nekoliko kategorija prema patogenezi (Tablica 2).

PROLAZNE NOVOROĐENAČKE DERMATOZE

Erythema toxicum neonatorum (ETN) je najčešće prolazno, benigno stanje koje se javlja u 30-70% terminske novorođenčadi. Kod većine djece osip se javlja u prvih 24-48 sati nakon poroda, dok samo u rijetkim slučajevima može biti prisutan već kod rođenja. Osip traje oko tjedan dana ili kraće, ali su opisani slučajevi u kojima su promjene trajale i duže od 2 tjedna. Uzrok ETN još nije razjašnjen (5). Pojava ETN je u dobroj korelaciji s porođajnom težinom i gestacijskom dobi. Gotovo se ne javlja u prematurusa i neonatusa porođajne težine manje od

2500 grama (6). Klinička slika karakterizirana je pojavom multiplih sitnih eritematoznih makula s ili bez centralne papule ili pustule, promjera 1-3 mm, koje se najprije javljaju na licu, a potom šire na trup i proksimalni dio ekstremiteta, ali se osip može pojaviti na bilo kojem dijelu tijela, uz poštedu dlanova i stopala (5, 6). Iako je klinička slika ETN u većini slučajeva blaga, a promjene diskretne, opisani su ekstenzivni slučajevi sa konfluirajućim papulama i/ili pustulama koji formiraju eritematozne plakove, što može jako otežati postavljanje dijagnoze. Periferna eozinofilija može u oko 15% slučajeva biti povezana sa eozinofilijom u perifernoj krvi (6). Rijetko je potrebno učiniti biopsiju kože radi potvrde dijagnoze. Dijagnoza ETN uglavnom se postavlja na temelju kliničkog izgleda promjena, uz Tzanckov test (citološki bris) pustule u kojem se nađu brojni eozinofili i nešto neutrofila. Liječenje nije potrebno s obzirom na očekivanu spontanu rezoluciju kožnih promjena (5, 6).

Tranzitorna neonatalna pustularna melanoza

Tranzitorna neonatalna pustularna melanoza češće se viđa kod tamnije obojene djece. To je prolazna, benigna

dermatoza nepoznate etiologije. Promjene su najčešće prisutne već kod porođaja u vidu površinskih pustula, nakon čijeg pucanja zaostaju hiperpigmentirane makule (5). Tzanckovim testom nađe se predominacija neutrofila, a histološki se radi o subkornealnim ili intrakornealnim pustulama, ispunjenim neutrofilima, s ponešto eozinofila. Regresija promjena nastupa bez liječenja, a rezidualne smeđkaste makule regrediraju nakon više mjeseci (5, 6).

Miliarija

Miliarija označava grupu prolaznih promjena na koži koje nastaju kao posljedica začepjenja i pucanja izvodnih kanalića žlijezda znojnice. Promjene nastaju najčešće u ljetnim mjesecima, ali i pri preutopljanju ili povišenoj tjelesnoj temperaturi djeteta, te kod novorođenčadi u inkubatoru (5). Razlikuju se tri tipa miliarije prema dubini okluzije izvodnih kanalića žlijezda, što rezultira izlaskom znoja u epidermalni prostor ili u papilarni dermis. Eritrodermija može nastati samo kod progresije promjena u slučaju miliarije rubre u vrlo toplim i vlažnim uvjetima (5, 6). Miliarija rubra najčešće se javlja u periodu od 11.-15. dana života, a promjene su uglavnom lokalizirane na mjestima trljanja ili okluzije, kao što su vrat i lice, ali može biti zahvaćen i trup. Klinički se opažaju grupirane čvrste eritematozne papule ili papulovezikule nefolikularne distribucije, promjera 1-3 mm (6).

UPALNE BOLESTI KOŽE

Dermatitis atopica

Atopijski dermatitis (AD) je kronično-recidivirajuća dermatoza obilježena svrbežom, a klinička slika ovisi o dobi bolesnika. Prve kožne promjene izbijaju u dojenačkoj dobi, unutar prvih 6 mjeseci života u oko 60% djece. U ranoj dojenačkoj dobi kliničku sliku AD karakteriziraju eksudativne lezije (3). Često je preklapanje kliničke slike AD sa seboreičkim dermatitisom u prvim mjesecima života, a neki autori smatraju da je dojenački oblik seboreičkog dermatitisa varijanta AD (2, 7). Kod oko 30% slučajeva AD, koji se manifestira u prvim

¹Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice"

²Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

³Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički Centar i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Lena Kotrulja, dr. med.
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"
Klinika za kožne i spolne bolesti
10000 Zagreb, Vinogradska 29
E-mail: lkotrulja@kbsm.hr

Tablica 2.
Uzroci eritrodermija u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi

Table 2
Causes of neonatal and infantile erythroderma

Prolazne neonatalne dermatoze	
Erythema toxicum neonatorum	
Tranzitorna neonatalna pustularna dermatoz	
Miliaria	
Primarno kožne bolesti	
Atopijski dermatitis	
Dojenački seboroički dermatitis	
Psorijaza	
Difuzna kutana mastocitoza	
Ihtioze	
Netherton sindrom	
Infekcije	
Stafilokokni eksfoliativni sindrom (Staphylococcal scaled skin syndrome "SSSS")	
Pustulozna stafilodermija	
Kongenitalna i neonatalna kandidijaza	
Kongenitalna herpes simplex infekcija	
Sifilis	
Toksične reakcije	
Toksična epidermalna nekroliza	
Metaboličke bolesti	
Akrodermatitis enteropatika	
Cistična fibroza	
Manjak esencijalnih masnih kiselina	
Bolesti metabolizma aminokiselina	
Bolesti metabolizma biotina	
Imunodeficiencije	
GVHD	
Teška kombinirana imunodeficijencija	
Omenn sindrom	
Hipogamaglobulinemia	

mjesecima života, zahvaćeno je vlasište promjenama koje oponašaju izgled seboroičkog dermatitisa (2).

Upalne promjene kod klasičnog oblika dojenačkog AD javljaju se u vlasištu, na obrazima i ekstenzornim stranama ekstremiteta, a izbijaju tek nakon navršena dva do tri mjeseca života (2, 7). Tipičan je nalaz pošteđene pelenske regije i u slučajevima generaliziranih promjena, kao posljedica vlažne, pelenama okludirane površine. AD se može komplicirati rijetkim oblikom preosjetljivosti na hranu u formi eozinofilnog gastroenteritisa, najčešće na protein kravljeg mlijeka, sa velikim gubitkom bjelančevina kroz probavni sustav (8). Dijagnozu AD je u pojedinim slučajevima, kod teških, generaliziranih promjena uz rani nastup bolesti, teško postaviti. U suprotnosti sa novorođenčadi i dojenčadi sa metaboličkim i imunološkim bolestima, djeca s AD imaju dobar prirast tjelesne mase, ako je bolesti prepoznata i liječenje pravovremeno započeto (3).

Dermatitis seborrhoica infantum

Dojenački seboroički dermatitis najčešće se prezentira tijekom prvih nekoliko mjeseci života, najčešće između 3. i 10. tjedna života. Adherentne, masne ljuske na eritematoznoj koži pojavljuju se u vlasištu, licu (područje obrva, nazolabijalne brazde, vjede i čelo), pregibu vrata, pazusima i preponama (3, 9). U pojedinim slučajevima promjene mogu biti infiltrirane i podsjećati na psorijazu. Opće stanje djeteta nije poremećeno, rijedak je blaži svrbež. Promjene spontano regresiraju najčešće tijekom nekoliko tjedana, iznimno mogu trajati do šestog mjeseca života (8). Vrlo je rijetka progresivna promjena u eritrodermiju (9). O tzv. Leinerovoj bolesti se govori kada kožne promjene dojenčeta, nalik na one koje se vide kod seboroičkog dermatitisa, prijeđu u eritrodermiju, udruženu sa recidivirajućim infekcijama, kroničnim proljevom i nenapredovanjem na tjelesnoj masi (8). Ovaj termin nije više prihvaćen i danas se smatra da se ne radi o zasebnom entitetu, već o kliničkoj manifestaciji Leinerovog fenotipa koji predstavlja heterogenu grupu bolesti, kao što su imunodeficiencije, Nethertonov i Omennov sindrom (2, 10). U slučajevima eritrodermije, udružene sa kroničnim proljevom i nenapredovanjem na tjelesnoj masi potrebno je učiniti

opsežnu obradu kako bi se otkrila patološka podloga bolesti (3).

Psorijaza

Kongenitalna psorijaza je izuzetno rijetka, a do sada je opisano samo 15 slučajeva kongenitalne eritrodermijske psorijaze (11, 12). Pozitivna obiteljska anamneza za psorijazu uz pozitivan nalaz HLA B17 prisutna je u oko polovice oboljele djece (12). Postavljanje kliničke dijagnoze je izuzetno teško, s obzirom da se tek naknadno razvije tipična slika eritematoskvamoznih promjena, a u diferencijalnoj dijagnozi potrebno je razmotriti različite dermatoze, ponajprije kongenitalnu ne-buloznu ihtioziformnu eritrodermiju (11, 13). Manje od 1% svih slučajeva psorijaze javljaju se u djece mlađe od godinu dana (3). Psorijaza u dojenačkoj dobi može imati sličnu kliničku prezentaciju kao seboroički ali i atopijski dermatitis. Prisutnost promjena na licu češće je kod djece, a u vlasištu, na dlanovima i stopalima može se razviti difuzni eritem uz ljuskanje. Psorijaza u dojenačkoj dobi često zahvaća pelensku regiju zbog iritativnog djelovanja vlažne okludirane kože ili česte infekcije kandidom (Koebernerov fenomen) (14). U liječenju generalizirane eritrodermijske ili pustulozne psorijaze potrebno je uključiti sistemske retinoide radi kontrole bolesti, uz suportivne mjere njege kože (3).

Difuzna kutana mastocitoza

Radi se o rijetkom obliku mastocitoze koji se najčešće javlja u neonatalnom periodu. Cijela je koža infiltrirana mastocitnim stanicama; koža je zadebljala, edematozna i eritematozna, uz jak svrbež kože (8). Blaga trauma (pritisak ili trljanje) kože inducirat će pojavljivanje klasične urtikarijske reakcije (Darierov znak), a može doći i do nastanka bula, koje se javljaju u prve dvije do tri godine života, dok se kasnije takva reakcija gubi. U prvim mjesecima života ovakvo stanje može se komplicirati elektrolitnim disbalansom i dehidracijom (15, 16). Kako bi se razlikovala mastocitoza od vezikuloznih i buloznih dermatoz u novorođenačkoj dobi, potrebno je uz pokušaj izazivanja Darierovog znaka, učiniti i Tzanckov test. Sistemski simptomi kao

što su javljanje *flushinga*, poteškoće u disanju i proljev su česti u dječjoj dobi, dok je ekstrakutana infiltracija mastocitima rijetka (gastrointestinalni trakt, kosti, jetra, slezena, limfni čvorovi). Sistemska mastocitoza i mastocitna leukemija se izuzetno rijetko javljaju u dječjoj dobi. Mastocitoza ima tendenciju spontanog izlječenja, kožne lezije s vremenom postanu inaktivne, posebice kada se bolest javi u ranom djetinjstvu. Biopsija kože ima dijagnostičku vrijednost, a u histološkom nalazu vidi se gusti, trakasti infiltrat mastocita u gornjem dermisu (bojenje po Giemsi) (3). Liječenje se provodi prvenstveno u smislu ublažavanja simptoma; a primjenjuju se antihistaminici, antagonisti H1- i H2 receptora, te stabilizatori membrana mastocita kao što su dinatrijev kromoglikat i ketotifen. Potrebno je bolesnicima i roditeljima djece dati upute o izbjegavanju određene hrane i lijekova koji mogu potaknuti pojačano oslobađanje histamina iz mastocita. Kod djece s anamnezom anafilaksije potrebno je dati preporuku za nabavu adrenalina za samoprimjenu (autoinjector Epi Pen) (8).

Ihtioze

Nasljedne ihtioze predstavljaju veliku, heterogenu grupu bolesti, koje imaju zajedničko kliničko obilježje grube, suhe i ljuskave kože. Među različitim tipovima ihtioza, kongenitalna ne-bulozna ihtioziformna eritrodermija (CIE)/lamelozna ihtioza (LI), te bulozna ihtioziformna eritoderma (bulozna-CIE) manifestiraju se kod rođenja različitim stupnjem eritema kože. CIE je karakterizirana bjelkasto-sivkastim ljuskanjem kože i eritrodermijom, dok je kod LI prisutna generalizirana ihtioza, sa velikim, tamnim pločastim ljuskama uz blagi eritem kože. Danas se smatra da su LI i CIE dvije krajnje strane kliničkog spektra, koje su, uz brojne druge intermedijarne fenotipove, uzrokovane mutacijama različitih gena (17, 18). U oko 90% bolesnika kod rođenja je prisutna slika kolodiona; djeca se rađaju jarkocrvene boje kože, sa sjajnim, prozirnim pokrovom nalik na prozirn membranu, uz napet izgled lica, s izvrnutim vjedama (ectropion) i usnicama (eclabion), a može biti prisutna i nazalna opstrukcija uz otežano disanje (18, 19).



Slika 1.
Netherton sindrom. Generalizirana eritrodermija u novorođenačeta komplicirana sepsom
Figure 1
Netherton syndrome. Generalised desquamative erythroderma in a neonatus complicated by sepsis

Bulozna-CIE, koja se još naziva epidermolitička hiperkeratoza (EH), prezentira se kod rođenja generaliziranim eritemom uz površne bule, često se zamijeni sa stafilokoknim eksfoliativnim sindromom (*staphylococcal scalded skin syndrome* - SSSS) ili buloznom epidermolizom. Takva djeca kasnije razviju tipičnu kliničku sliku ihtioziformne hiperkeratoze. Bolest je nasljedna, prenosi se autosomno dominantno a posljedica je mutacije gena koji kodiraju keratin 1 i 10, međutim, spontane mutacije su odgovorne za oko 50% slučajeva oboljelih (2, 18).

Važno je napomenuti, da je u oboljele djece važno isključiti prisustvo "lokalizirane bolesti" kod roditelja, odnosno linearni epidermolitički epidermalni nevus kod kojeg histološka slika odgovara EH. Poznato je da mutacija gena za keratin 10 u mozaičkoj formi rezultira pojavom epidermolitičkog epidermalnog nevusa, dok je prisutnost mutacije u svim stanicama uzrok bulozne CIE. S obzirom da mutacija može zahvatiti i druge organe uključujući gonade, gonadalni mozaicizam kod osoba s linearnim epidermolitičkim epidermalnim nevusom može biti odgovoran za prijenos bolesti na potomstvo,

što će dovesti do difuzne manifestacije bolesti kod djeteta (18-20).

Netherton sindrom

Netherton sindrom (NS) je rijetka autosomno recesivna genodermatoza koja se klasificira kao ihtioziformni sindrom. Bolest se kod djece od rođenja manifestira trijadom simptoma: ihtioziformnom eritrodermijom, rijetkom, suhom kosom sa patognomoničnim nalazom stabljike vlasi u obliku *trichorhexis invaginata* (dlaka sliči bambusu) i atopijom (Slika 1).

U diferencijalnoj dijagnozi važno je isključiti Omennov sindrom, ali se u praksi često pogrešno postavlja dijagnoza atopijskog dermatitisa (2, 10). Ihtioziformna eritrodermija kod NS je najteža u novorođenačkoj dobi uz postupno poboljšanje kliničkog nalaza rastom djeteta. Kasnije eritrodermija postupno nestaje, a nakon navršene druge godine života pojavljuju se karakteristični migrirajući anularni, circinarni ili linearni hiperkeratotički areali sa tipičnim dvostrukim ljuskavim rubom (*Ichthyosis linearis circumflexa*) (21). Tijekom dojenačke dobi NS nosi rizik mortaliteta od 30-40%, uz

sklonost teškim infekcijama, hipernatremičkoj dehidraciji, učestalim proljevima i nenapredovanju na tjelesnoj masi. Osim povišenih vrijednosti ukupnog serumskog IgE i nalaza povišenih specifičnih reagina, kod NS se ne nalazi drugih imunoloških poremećaja, a razlog visokog mortaliteta je u izrazito oštećenoj epidermalnoj barijeri i povećanoj propusnosti kože za mikroorganizme uz gubitak elektrolita, vode i proteina preko kože (19, 21).

NS je posljedica mutacije gena SPINK-5 na kromosomskoj regiji 5q31-32 koji kodira inhibitor proteaza LEKTI (Lymphoepitelial Kazal type inhibitor). Imunohistokemijskim bojanjem vidi se odsutnost ili smanjena ekspresija LEKTI u zrnatom sloju kod oboljelih od NS u usporedbi s nalazom pozitivne ekspresije LEKTI kod zdravih osoba (1, 22). Prema histološkom nalazu bioptata kože, NS se može razlikovati od neonatalnog GVHD-a i Omennovog sindroma, uz prisutnost psorijaziformne akantozije, zadebljanja bazalne membrane, prominenatnih dermalnih krvnih žila i dermalnog infiltrata limfocita i makrofaga (22).

INFEKCIJE KOŽE

Mnoge perinatalne i rane neonatalne infekcije mogu biti udružene s akutnom erupcijom kožnih promjena koje su prisutne kod poroda ili u ranom neonatalnom periodu.

Stafilokokni ekfoliativni sindrom (staphylococcal scalded skin syndrome - SSSS)

SSSS je bolest novorođenčadi ili male djece, najčešće do 5. godine života, izazvana egzotoksinima (eksfoliatin A ili B) bakterije *Staphylococcus aureus* (većinom grupe II, fagotipovi 71 i 55), koji potiču intraepidermalno cijepanje kože između rožnatog i zrnatom sloja. Njihovim djelovanjem dolazi do ljuštenja velikih površina kože, te je ovaj sindrom potencijalno letalan, uz disbalans tekućine i elektrolita. Bolest se javlja u ranoj dječjoj dobi zbog nedostatnog imunološkog odgovora na egzotoksine te nezrelosti bubrega i smanjenog izlučivanja toksina. Opisani su kongenitalni i neonatalni slučajevi SSSS, kao posljedica kori-



Slika 2. Stafilokokni ekfoliativni sindrom. Periorificalni eritem uz radijalne kruste i fisure oko očiju i usta, te u pregibu vrata

Figure 2. Staphylococcal scalded skin syndrome. Accentuated erythema with radial crusts and fissure in the perioral, periocular and neck regions

oamnitisa (2, 13, 24). Generalizacija promjena uz ljuštenje velikih površina kože posljedica su širenja egzotoksina iz infektivnog žarišta (konjunktiva, nazofarinks, urin, umbilicus) koji se zbog nedostatka specifičnih protutijela na ekfolijatin hematogeno širi i dovodi do cijepanja epidermisa u području intercelularnog glikoproteina desmogleina 1 (2, 8). Za razliku od drugih eritrodermija, SSSS se javlja u akutnoj formi, a udružen je sa visokim febrilitetom i sistemskom toksemijom. Karakteristična je pojava perioralnog eritema uz radijalne kruste i fisure oko očiju, usta i nosa, ali je tipično da sluznice nisu zahvaćene (Slika 2).

U potpuno razvijenoj kliničkoj slici epidermis se odvaja pri najblažem dodiru kože (Nikolskijev znak) (3). U histološkom preparatu vidi se odvajanje epidermisa u visini zrnatom sloja, što ga razlikuje od toksične epidermalne nekrolize, u kojoj se vidi nekroza cijele debljine epidermisa (8).

Pustulozna stafilodermija

U rijetkim slučajevima infekcija kože bakterijom *Staphylococcus aureus* može biti uzrok akutne diseminacije pustuloznih promjena kod djeteta bez drugih općih simptoma, koje klinički podsjećaju na generaliziranu kandidijazu ili ETN. Klinički se očituje brojnim superficijalnim pustulama promjera 1 mm unutar eritematoznih mrljastih promjena koje se naknadno ljušte (Slika 3). Uz intravenoznu primjenu penicilina za rezistentnim antibiotikom promjene brzo regrediraju (1, 8).

Kongenitalna i neonatalna kandidijaza

U slučajevima kongenitalne kandidijaze pretpostavlja se da je infekcija fetusa nastupila in utero tijekom zadnjih dana trudnoće. Kongenitalna kandidijaza tipično se prezentira kod poroda ili unutar prvih 48 sati života u vidu generaliziranog eritema, uz diseminaciju pu-



Slika 3. Pustulozna stafilodermija. Diseminirane pustule na eritematoznoj podlozi u dojenčeta dobrog općeg stanja

Figure 3. Staphylococcal pustulosis. Disseminated scattered pustules on erythematous base in an otherwise healthy child

stula, papula i vezikula, sa naknadnom deskvamacijom kože (3, 25). Promjene na koži se brzo šire uz zahvaćanje dlanova i stopala (Slika 4) (1).

Candida albicans može izazvati difuzne promjene u vidu eritema nalik opeklinama kod prematurusa u prva dva tjedna života. Rizik zahvaćanja drugih organa i prognoza ovise o gestacijskoj dobi i težini djeteta. Kod djece porođajne težine manje od 1500 g sa kongenitalnom ili stečenom generaliziranom kutanom kandidijazom, postoji značajan rizik diseminacije bolesti, uključujući zahvaćenost pluća, meninga i urinarnog trakta, zbog čega je potrebna dobra evaluacija stanja s obzirom da sistemski infekcija ima lošu prognozu. Nakon uzimanja hemokulture, urinokulture i lumbalne punkcije, preporuča se u terapiju uvesti sistemski antimikotik (3, 8, 26). Diferencijalna dijagnoza uključuje intrauterine infekcije Herpes simplex virusom, ETN,

pustularnu milijariju rubru i tranzitornu neonatalnu pustuloznu melanozu (3).

U neonatalnoj kutanoj kandidijazi promjene najčešće zahvaćaju oralnu sluznicu ili pelensku regiju, a razvijaju se tijekom 3 do 7 dana nakon poroda. Lokalna terapija antimikotikima je uglavnom dovoljna i kod imunokompetentnog djeteta ne dolazi do sistemske infekcije (3, 25).

Kongenitalna infekcija uzrokovana Herpes simplex virusom (HSV)

Intrauterina HSV infekcija prezentira se kod poroda diruznim eritemom, i deskvamirajućim ili krustoznim erozijama na eritematoznoj bazi. Postavljanje kliničke dijagnoze može biti otežano s obzirom da vezikule ne moraju biti prisutne. Ovaj oblik HSV infekcije često je udružen sa neurološkim komplikacijama. Citološkim brisom intaktnih vezikula (Tzanckov test) prikazuju se multinuklearne gigantske stanice (3).

Sifilis

Kongenitalni sifilis može se manifestirati eritrodermijom, što se češće viđa u dojenčadi staroj 6 do 8 tjedana, kod koje je bakterijska infekcija *Treponemum pallidum* nastupila u kasnoj trudnoći ili kod poroda. Djeca se obično rađaju prijevremeno i niske su porođajne mase. U novorođenčeta je tipičan nalaz erozija te vezikula i bula na dlanovima i stopalima (pemphigus syphiliticus). Na vlažnim regijama i pregibima, posebice u perianalnoj regiji promjene konfluiraju i formiraju široke kondilome (condylomata lata). Na sluznicama se nalaze infiltrati u obliku plakova. Često su prisutne hepatosplenomegalija, limfadenopatija, žutica, anemija i trombocitopenija (3, 27).

Toksična epidermalna nekroliza

Toksična epidermalna nekroliza (TEN) poznata i kao Lyellov sindrom predstavlja akutnu tešku buloznu erupciju i ekfolijaciju kože i sluznica, praćenu febrilitetom i teškim općim stanjem, uz visoki mortalitet. TEN je rijedak u djece, a većinu slučajeva (80-95%) predstavlja-

ju reakcije potaknute lijekovima, neovisne o dozi. Najčešće involvirani lijekovi su sulfonamidi, nesteroidni protuupalni lijekovi, penicilin i antikonvulzivi. Opisani su slučajevi TEN-a u djece kao posljedica sepse uzrokovane bakterijama *Klebsiella pneumoniae* i *Staphylococcus aureus* (28, 8). TEN je teška bolest sa mortalitetom od 30 do 70% (29). Kod djece je važno razlikovati TEN od SSSS. Visoki febrilitet i starija dob djeteta primarno govore u prilog dijagnozi TEN-a, dok lokalizacija promjena u pregibima i periorificalnim regijama, uz pozitivan Nikolskijev znak, te raniju dob djeteta primarno upućuju na SSSS. Definitivna dijagnoza ovisi o histološkom nalazu i lokalizaciji razdvajanja u epidermisu; za TEN je tipična subepidermalna separacija uz potpunu epidermalnu nekrozu (8).

METABOLIČKE BOLESTI

Na metabolički uzrok eritrodermija u ranoj dječjoj dobi treba posumnjati kod djece koja su teško bolesna ili slabo napreduju na tjelesnoj masi, a upalne kožne promjene, prije generalizacije, započnu u periorificalnim regijama. Iako je etiologija ovih bolesti različita, klinička manifestacija je vrlo slična, moguće zbog zajedničke podloge u patogenezi na razini biosinteze bjelancevina i keratina. Zbog znatno brže epidermalne izmjene na sluznicama, kod većine bolesti iz ove grupe, predilekcija promjena je periorificalna, a česti su i teški proljevi (8).

Akrodermatitis enteropatika

Deficit cinka predstavlja klasičan primjer metaboličkog uzroka eritrodermija u novorođenačkoj dobi. Akrodermatitis enteropatika je autosomno recesivna, nasljedna bolest smanjene intestinalne asporpcije cinka, čiji simptomi nastaju kao posljedica sniženih vrijednosti cinka u serumu, a manifestiraju se kožnim promjenama, alopecijom i proljevom. Početne kožne promjene su vezikulobulozne, ekcematoidne ili psorijaziformne, a započinju u perioralnoj i perianalnoj regiji. Kožne promjene udružene su sa proljevom nenapredovanjem na tjelesnoj masi, alopecijom, učestalim infekcijama, fotofobijom i iritabilnošću djeteta. Česte su interkurentne bakterijske infekcije te



Slika 4.
Kongenitalna kandidijaza. Diseminirani pustulozni egzantem s naglašenim pustulama na stopalima i rukama

Figure 4
Congenital candidiasis. Disseminated pustular egzantema with marked accentuation on feet and hands

infekcije kandidom (8). Osim sniženih vrijednosti serumskog cinka, tipičan je i nalaz sniženih vrijednosti serumske alkalne fosfataze, enzima koji je ovisan o cinku (30). Klinički znakovi i simptomi ove bolesti mogu se javiti i u svim drugim stanjima koji su udruženi sa sekundarnim deficitom cinka, uključujući sindrom malapsorpcije ili dugotrajna primjena parenteralne prehrane deficitentne cinkom (31). Kod djece sa sindromom stečene imunodeficiencije (SIDA) opisane su slične kožne promjene periorificalne distribucije, uz proljev i snižene vrijednosti cinka (32).

Deficit esencijalnih masnih kiselina

Esencijalne masne kiseline, kao što su linolna i linolenska kiselina, moraju se unijeti u organizam hranom s obzirom da ne mogu biti sintetizirane. Njihov deficit nalazi se kod osoba sa stanjem teške malapsorpcije masti. Kao posljedica ovog deficita povećana je sklonost

infekcijama, a karakteristična je periorificalna i generalizirana erupcija kožnih promjena u vidu suhih, eritematoznih i deskvamirajućih plakova (8, 31).

Cistična fibroza

Poznata komplikacija cistične fibroze (CF) je malnutricija proteina, uz posljedičnu hipoproteinemiju, edeme i anemiju. Kloridi u znoju su obično povišeni. Međutim, potvrda dijagnoze može biti odgođena zbog lažno negativnog testa na kloride u znoju kod edematozne dojenčadi (33). Kožne manifestacije malnutricije su rijetke kod djece s CF, a primarno su rezultat deficita bjelančevina, cinka i esencijalnih masnih kiselina, posebice linolenske kiseline. Kožne promjene, uz nenapredovanje na tjelesnoj masi, hipoproteinemiju i edeme mogu se javiti i prije pojave plućnih i gastrointestinalnih simptoma te prije nego je potvrđena dijagnoza CF (8, 34). Klinički i histološki izgled kožnih promjena kod djece s CF podsjeća na kožne promjene kod akro-

dermatitis enteropatika, iako kod takve djece, zbog jake malnutricije, mogu nastati generalizirane ljuskave eritematozne promjene (3).

Bolesti poremećaja metabolizma aminokiselina

Kod različitih bolesti poremećaja metabolizma aminokiselina mogu se javiti kožne promjene koje sličje promjenama kod akrodermatitis enteropatika, kao posljedica pretjerane dijetalne restrikcije unosa aminokiselina. Kod djece se leucinozom "bolest javorovog sirupa" zbog enzimskog defekta, nije moguće metabolizirati tri aminokiseline razgranavanog lanca: leucina, izoleucina i valina, što dovodi do njihovog nakupljanja, zbog čega je indicirana dijeta sa niskim unosom ovih aminokiselina (3). Pretjerana restrikcija unosa ovih aminokiselina, međutim, može dovesti do krajnjeg aminokiselinskog deficita i pojave ekfolijativne eritrodermije (8). Prve kožne promjene nastaju periorificalno uz eritem, ljuštenje, te pojavu erozija, a javljaju se vrlo brzo po započinjaju restriktivne dijetne i nastanku deficita aminokiselina (35). Liječenje zahtijeva posebnu pažnju u provođenju dijetnog režima kako bi unos razgrananih aminokiselina bio zadovoljavajući, pri čemu je potrebno naglasiti da je i za normalnu keratinizaciju potrebna određena koncentracija aminokiselina (8, 36).

Slične kožne erupcije opisane su i kod novorođenčadi sa citrulinemijom i karbamoil fosfat sintetaza deficijencijom, te kod metilmalonske i propionske acidemije (3, 36, 37). Metilmalonska i propionska acidemija mogu biti udružene sa različitim kožnim manifestacijama kao što su "superficial scalded skin", psorijaziformnim promjenama, kao i kroničnim periorificalnim promjenama koje podsjećaju na akrodermatitis enteropatika (36).

Višestruki manjak karboksilaza

Poremećaj u metabolizmu biotina nastaje kao posljedica dva poremećaja koja se zajedničkim imenom nazivaju višestruki manjak karboksilaza, a uspješno

se liječe davanjem visokih doza biotina. Jedan od tih poremećaja je manjak enzima sinetaza-holokarboksilare zbog čega dolazi do nakupljanja laktata i organskih kiselina uz razvoj metaboličke acidoze. Drugi poremećaj nastaje zbog nedostatka enzima biotinidaze uz postupni nastanak teškog deficita biotina u organizmu. Oba poremećaja mogu se manifestirati neurološkim simptomima, rekurentnim infekcijama i kožnim promjenama u ranoj dojenačkoj dobi (38).

Novorođenački oblik višestrukog manjka karboksilaza javlja se u prvim tjednima života, zbog deficita enzima sintetaze-holokarboksilaze, sa oštro ograničenim dermatitisom na vlasištu, koji se širi periorificalno i u intertiginozne regije. Česte su infekcije kandidom. Kosa je prorijeđena, a može biti prisutan blefaritis i keratokonjuktivitis sa fotofobijom. Ako se ne započne nadomjesna terapija biotinom, koja će dovesti do brze regresije svih simptoma, razvit će se stanje teške metaboličke ketoacidoze što često završava smrću (6, 38).

Juvenilna forma je blaža od novorođenačke, a javlja se u dobi od 3 tjedna do 2. godine života, a nastaje kao posljedica potpunog ili djelomičnog deficita enzima biotinidaze. Kožne promjene su slične kao u novorođenačkom obliku bolesti. Kod ove djece se može razviti gubitak sluha, konvulzije ataksija i koma. Rana i doživotna terapija visokih, farmakoloških doza biotina mogu prevenirati gotovo sve opisane komplikacije (6, 38, 39).

IMUNOLOŠKE BOLESTI

Zbog zaštitnog djelovanja majčinog imuniteta tijekom trudnoće, sindromi kongenitalne imunodeficiencije su rijetko simptomatski kod rođenja. Međutim, GVHD reakcija presatka majčinih limfocita može se razviti intrauterino.

Graft-versus-host-disease (GVHD)

GVHD se uglavnom vidi kod djece sa T staničnom imunodeficiencijom, ali se može javiti i kod imunokompetentne novorođenčadi, kao rezultat transplacentalnog prijenosa majčinih limfocita ili u postnatalnom periodu nakon transfuzije

krvi (2). Kliničke manifestacije uključuju febrilitet, morbiliformni osip, koji postupno progredira u eritrodermiju, uz eozinofiliju, limfocitozu, hepatosplenomegaliju i limfadenopatiju (4, 8, 40). Na ovu dijagnozu potrebno je posumnjati kod svakog djeteta s eritrodermijom, učestalim infekcijama, kroničnim proljevom i nenapredovanjem na tjelesnoj masi. Klinička prezentacija može nalikovati Omennov-om sindromu, ali su kožne promjene kod GVHD manje ekcematoidne.

Zajednički patogeni mehanizam nastanka kožnih lezija je infiltracija aktiviranih citotoksičnih T limfocita u koži (41). Nasuprot tome, kod imunokompetentne novorođenčadi, sa malim brojem prenešenih stanica, klinički su simptomi minimalni i mogu se manifestirati samo prolaznim makuloznim osipom (2). U histološkom nalazu vidi se limfocitna infiltracija i nekroza keratinocita sa satelitskim limfocitima. Ovaj nalaz, međutim, nije specifičan za GVHD obzirom da se slične promjene nalaze i kod Omennovog sindroma (18). Kariotipizacija i tipiziranje histokompatibilnosti može pomoći u detektiranju maternalnog grafta kod imunodeficientnog djeteta, čime će se potvrditi dijagnoza GVHD (41). Histološkim nalazom isključit će se sa sigurnošću Netherton sindrom i CIE, kao i ostali mogući uzroci eritrodermija u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi.

Teška kombinirana imunodeficiencija

Teška kombinirana imunodeficiencija predstavlja heterogenu grupu genetskih bolesti karakteriziranu teškim poremećajem u T staničnoj diferencijaciji ili funkciji, koja je sekundarno udružena sa B staničnim nedostatkom ili disfunkcijom (42). Ovo se stanje prenosi kao autosomno dominantno ili X-recesivno nasljedno svojstvo. Oštećena stanična i humoralna imunost dovodi kod djeteta do učestalih teških infekcija, a ponekad i do razvoja GVHD, zbog transplacentalnog prijenosa majčinih T limfocita (1). Glavna klinička manifestacija teške kombinirane imunodeficiencije je sklonost infekcijama, retardacija rasta i kronični proljev. Kožne manifestacije

uključuju mukokutane infekcije, virusne egzanteme, ali i akutni GVHD koji se javlja unutar prvih nekoliko mjeseci života (43, 44).

Omennov sindrom

Omennov sindrom (obiteljska retikuloendotelioza s eozinofilijom) je rijedak autozomno recesivni sindrom kombinirane imunodeficiencije. Iako je ovo stanje primarno posljedica T-stanične disregulacije, prisutan je deficit humoralne i stanične imunosti. Genski defekt je identificiran i mapiran na kromosom 11 (3, 41). Sindrom je karakteriziran ekfolijativnom eritrodermijom koja je prisutna od rođenja ili od rane neonatalne dobi, a udružena je sa difuznom alopecijom, limfadenopatijom, hepatosplenomegalijom, učestalim infekcijama i nenapredovanjem na tjelesnoj masi (2). U laboratorijskim nalazima prisutna je leukocitoza, eozinofilija, anemija, povišene vrijednosti ukupnog IgE, hipogamaglobulinemija, oslabljena T-stanična imunost. Histološki nalaz je važan radi diferencijacije od Nethertonovog sindroma, a nalaz nekroze keratinocita sa satelitskim limfocitima, uz infiltraciju kože limfocitima ili eozinofilima je vrlo sugestibilna na sindrom imunodeficiencije (10). Iako je prognoza loša, učinkovita terapija se može postići primjenom ciklosporina i transplantacijom koštane srži (1, 3, 8).

Hipogamaglobulinemia

Bolesnici sa hipogamaglobulinemijom mogu se prezentirati eritrodermijom u novorođenačkom periodu. Tipičan je nalaz kada dijete koje je po porodu bez kožnih promjena, razvije brzo progredirajući generalizirani ekfoliativni dermatitis (eritrodermiju) uz febrilitet i proljev. Liječenje mjesečnim nadomjesnim intravenskim infuzijama gamaglobulina ublažit će simptome (1, 8, 40).

Liječenje djece s eritrodermijom u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi

Neovisno o uzroku, eritrodermije u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi predstavljaju stanja visokog rizika uz mogući smrtni ishod, zbog velike sklonosti hi-

pernatremijskoj dehidraciji, disbalansu elektrolita, hipoproteinemiji, te hiper ili hipopireksiji (3). Primjena odgovarajuće oralne i parenteralne nadomjesne terapije uz monitoriranje serumskih elektrolita je izuzetno važno. Lokalna primjena neutralnih masnih krema, kao što je parafin, dovodi do hidracije kože i sprječava nastajanje fisura. U slučaju pojave mjehura koji se vide kod bulozne CIE, SSSS i difuzne kutane mastocitoze, preporuča se primjena topičkih adstringenata, kao što su u kupke u 0,01% KMnO₄, uz primjenu sistemskih antibiotika kod bakterijskih infekcija. S obzirom na povećanu transkutanu apsorpciju, kod male djece se nikako ne preporuča primjena salicilne i laktične kiseline, a lokalna primjena kortikosteroida može se primijeniti uz oprez, tek nakon što se postavi dijagnoza koja dozvoljava njihovu kontroliranu primjenu (2).

Zaključak

U novorođenačkoj i dojenačkoj dobi brojne bolesti se mogu prezentirati stanjem eritrodermije. Ova stanja mogu predstavljati prolazne, benigne dermatoze, primarno kožne bolesti, ali i ozbiljne bakterijske, virusne ili gljivične infekcije, kao i metaboličke i imunološke bolesti. Prepoznavanje ovih stanja, uz postavljanje brze i točne dijagnoze je od izuzetne važnosti s obzirom da može spriječiti nepotrebne i invazivne pretrage, kao i primjenu sistemske terapije i hospitalizaciju kod zdravog djeteta sa prolaznim, benignim dermatozama. S druge strane važno je prepoznati potencijalno teške bolesti koje zahtijevaju brzu terapiju a čije bi odgađanje moglo imati teške posljedice za dijete. Diferencijalna dijagnoza eritrodermija je složeni proces koji uključuje kliničku procjenu, poznavanje relevantne obiteljske anamneze te provođenje odgovarajućih laboratorijskih pretraga.

LITERATURA

- Sehgal VN, Srivastava G. Erythroderma/generalized exfoliative dermatitis in pediatric practice: An overview. *Int J Dermatol* 2006; 45: 831-9.
- Hoeger PH, Harper JI. Neonatal erythroderma: differential diagnosis and management of the "red baby". *Arch Dis Child* 1998; 79: 186-91.

- Levy ML, Spraker MK. Erythrodermas: The red scaly baby. U: Eichenfiled LF, Frieden IJ, Esterly NB, ur. *Textbook of Neonatal Dermatology*: W.B. Saunders Company, 2001; 260-75.
- Scheimberg I, Harper JU, Malone M, Lake BD. Inherited ichthyoses: a review of the histology of the skin. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 359-78.
- Tateb A, Boralevi F. Common transient neonatal dermatoses. U: Harper J, Oranje A, Prose N, ur. *Textbook of Pediatric Dermatology*, 2nd edn. London: Blackwell Publishing Ltd, 2006; 55-65.
- Lucky AW. Transient benign cutaneous lesions in the newborn. U: Eichenfiled LF, Frieden IJ, Esterly NB, ur. *Textbook of Neonatal Dermatology*. W.B. Saunders Company, 2001; 88-102.
- Bonifazi E, Meneghini CL. Atopic dermatitis in the first six months of life. *Acta Derm Venereol* 1989; 144: 20-2.
- Connelly EA, Spraker MK. Differential diagnosis of neonatal erythroderma. U: Harper J, Oranje A, Prose N, ur. *Textbook of Pediatric Dermatology*, 2. izd. London: Blackwell Publishing Ltd, 2006; 105-18.
- Menni S, Piccinno R, Baietta S, i sur. Infantile seborrhoic dermatitis: a seven years follow-up and some prognostic criteria. *Pediatr Dermatol* 1989; 6: 13-5.
- Pruszkowski A, Bodemer C, Fraïtag S, i sur. Neonatal and Infantile Erythrodermas. *Arch Dermatol* 2000; 136: 875-80.
- Henriksen L, Zachariae H. Pustular psoriasis and arthritis in congenital psoriasiform erythroderma. *Dermatologica* 1972; 144: 12-8.
- Salleras M, Sanches-Regaña M, Umberto P. Congenital erythrodermic psoriasis: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 231-4.
- Larrègue M. Les érythrodermies néonatales: évolution conceptuelle sur cent ans: de 1889 à 1989. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 931-40.
- Farber EM, Jacobs AH. Infantile psoriasis. *Am J Dis Child* 1977; 131: 1266-9.
- Harrison PV, Cook LJ, Lake HJ, i sur. Diffuse cutaneous mastocytosis: a report of neonatal onset. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1979; 59: 541-3.
- Oranje AP, Soekanto W, Sukardi A, i sur. Diffuse cutaneous mastocytosis mimicking staphylococcal scaled-skin syndrome: report of three cases. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 147-51.
- Williams ML, Elias PM. Heterogenicity in autosomal recessive ichthyosis: Clinical and biochemical differentiation of lamellar ichthyosis and non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 477-88.

- Williams ML, Bruckner AL, Nopper AJ. Generalized disorder of cornification. U: Harper J, Oranje A, Prose N, eds. *Textbook of Pediatric Dermatology*, 2. izd. London: Blackwell Publishing Ltd, 2006; 1319-43.
- Eng AM, Brody P, Hwaja LR, i sur. Congenital ichthyosiform erythroderma and epidermal nevus. *Int J Dermatol* 1991; 30: 284-7.
- Nazzaro V, Ermacora E, Santucci B, i sur. Epidermolytic hyperkeratosis: generalized form in children from parents with systematized linear form. *Br J Dermatol* 1990; 122: 417-22.
- Judge GM, Harper JI. A clinical and immunological study of Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 1994; 131: 615-21.
- Ong C, O'Toole EA, Ghali L, i sur. LEKTI demonstrable by immunohistochemistry of the skin: a potential diagnostic skin test for Netherton syndrome. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1253-7.
- Greene SL, Muller SA. Netherton's syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 329-37.
- Longhead JL. Congenital staphylococcal scaled skin syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 413.
- Gibney MD, Siegfried EC. Cutaneous congenital candidiasis: a case report. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 359-63.
- Raval DS, Barton LL, Hansen RC, i sur. Congenital cutaneous candidiasis: case report and review. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 355-8.
- Chawla V, Pandit PB, Nkrumah FK. Congenital syphilis in the newborn. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1393-4.
- Groot de R, Oranje AP, Vuzevski VD, i sur. Toxic epidermal necrolysis probably due to *Klebsiella pneumoniae* sepsis. *Dermatologica* 1984; 169: 88-90.
- Burch JM, Weston WL. Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic epidermal necrolysis. U: Harper J, Oranje A, Prose N, ur. *Textbook of Pediatric Dermatology*, 2. izd. London: Blackwell Publishing Ltd, 2006; 750-3.
- Sehgal VN, Jain S. Acrodermatitis enteropathica. *Clinics Dermatol* 2000; 18: 745-8.
- Darmstadt GL, Schmidt CP, Wechsler DS, i sur. Dermatitis as presenting sign of cystic fibrosis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1358-63.
- Tong TK, Andrew LR, Albert A, i sur. Childhood acquired immune deficiency syndrome manifesting as acrodermatitis enteropathica. *J Pediatr* 1986; 108: 426-8.
- Abman SH, Accurso FJ, Sokol RJ. Hypoalbuminemia in young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1990; 116: 840-1.

- Hansen RC, Lemen R, Revsin B. Cystic fibrosis manifesting with acrodermatitis enteropathica-like eruption: association with essential fatty acid and zinc deficiencies. *Arch Dermatol* 1983; 119: 51-5.
- Northrup H, Sigman ES, Hebert AA. Exfoliative erythroderma resulting from inadequate intake of branched-chain amino acids in infants with maple syrup urine disease. *Arch Dermatol* 1993; 129: 384-5.
- Bodemer C, De Prost Y, Bachollet B et al. Cutaneous manifestations of methylmalonic and propionic acidemia: a description based on 38 cases. *Br J Dermatol* 1994; 131: 93-8.
- Koopman RJ, Happel R. Cutaneous manifestations of methylmalonic aciduria. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 272-3.

- Williams ML, Packman S, Cowan MJ. Alopecia and periorificial dermatitis in biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 97-103.
- Wolf BW, Heard GS. Biotinidase deficiency. *Adv Pediatr* 1991; 38: 1.
- Glover MT, Atherton DJ, Levinsky RJ. Syndrome of erythroderma, failure to thrive, and diarrhea in infancy: a manifestation of immunodeficiency. *Pediatrics* 1988; 81: 66-72.
- Puppo RA, Tying SK, Raimer SS et al. Omenn's syndrome and related combined immunodeficiency syndrome: Diagnostic considerations in infants with persistent erythroderma and failure to thrive. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 442-6.

- Farrell A, Scerri L, Stevens A. Acute Graft-versus-host disease with unusual cutaneous intracellular vacuolation in an infant with severe combined immunodeficiency. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 311-3.
- Alain G, Carrier C, Beaumier L et al. In utero acute graft-versus-host disease in a neonate with severe combined immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 862-5.
- Hague RA, Rassam S, Morgan G et al. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 70: 260-3.

Summary

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEONATAL AND INFANTILE ERYTHRODERMA

L. Kotrulja, S. Murat-Sušić, K. Husar, N. Pužina-Ivić

Neonatal and infantile erythroderma is a diagnostic and therapeutic challenge. Numerous underlying causes have been reported. The etiological diagnosis of erythroderma is frequently difficult to establish, and is usually delayed, owing to the poor specificity of clinical and histopathological signs. The differential diagnosis of erythroderma is a multistep procedure that involves clinical assessment, knowledge of any relevant family history and certain laboratory investigations. An immunodeficiency or Netherton syndrome must be inspected in cases of severe erythroderma with alopecia, failure to thrive, infectious complications, or evocative histological findings in which the prognosis is poor with a high mortality rate.

Descriptors: ERYTHRODERMA, ALOPECIA, NETHERTON SYNDROME