

Hitna stanja u dermatologiji

Doko, Katarina

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:105:302738>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katarina Doko

Hitna stanja u dermatologiji

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

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

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

| | |
|--------------|---|
| AGEP | akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (engl. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i>) |
| BHS-A | β–hemolitički streptokok grupe A |
| DIF | direktna imunofluorescencija |
| DIK | diseminirana intravaskularna koagulacija |
| DRESS | reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>) |
| ELISA | enzimski povezani imunosorbentni test (engl. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>) |
| HAE | hereditarni angioedem |
| HSV | Herpes simplex virus |
| Ig | imunoglobulin |
| IIF | indirektna imunofluorescencija |
| IVIG | intravenski imunoglobulin |
| MODS | sindrom disfunkcije multiplih organa (engl. <i>multiple organ dysfunction syndrome</i>) |
| NSAID | nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>) |
| PCR | lančana reakcija polimeraze (engl. <i>polymerase chain reaction</i>) |
| SJS | Stevens–Johnsonov sindrom |
| SSSS | stafilokokni sindrom oparene kože (engl. <i>staphylococcal scalded skin syndrome</i>) |
| SŽS | središnji živčani sustav |
| TEN | toksična epidermalna nekroliza |
| TSS | sindrom toksičnog šoka (engl. <i>toxic shock syndrome</i>) |
| VZV | Varicella zoster virus |

Sadržaj

Sažetak

Summary

| | |
|---|----|
| Uvod | 1 |
| Infekcije..... | 2 |
| Bakterijske infekcije | 2 |
| Erizipel..... | 2 |
| Celulitis | 2 |
| Impetigo..... | 3 |
| Nekrotizirajući fascitis..... | 4 |
| Furunkul i karbunkul..... | 4 |
| Stafilokokni sindrom oparene kože | 5 |
| Sindrom toksičnog šoka | 6 |
| Purpura fluminans..... | 6 |
| Meningokokna sepsa | 7 |
| Lajmska bolest..... | 7 |
| Antraks | 8 |
| Tularemija..... | 9 |
| Ecthyma gangrenosum | 9 |
| Virusne infekcije | 10 |
| Infekcije herpes simplex virusom | 10 |
| Infekcije varicella zoster virusom..... | 10 |
| Ospice | 12 |
| Rubeola | 12 |
| Infekcije parvovirusom B19 | 13 |
| Gljivične infekcije..... | 14 |
| Sistemska kandidoza | 14 |

| | |
|---|----|
| Mukormikoza | 14 |
| Histoplazmoza | 15 |
| Parazitarne infekcije | 15 |
| Lišmanijaza..... | 15 |
| Histaminom posredovane reakcije preosjetljivosti | 16 |
| Akutna urtikarija..... | 17 |
| Angioedem | 18 |
| Anafilaktički šok..... | 18 |
| Reakcije preosjetljivosti na lijekove | 19 |
| Stevens–Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i sindrom preklapanja Stevens–Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza | 20 |
| Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima | 21 |
| Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza..... | 21 |
| Eritrodermija | 22 |
| Vezikulobulozne dermatoze | 23 |
| Intraepidermalne vezikulobulozne dermatoze..... | 23 |
| Pemfigus vulgaris..... | 23 |
| Subepidermalne vezikulobulozne dermatoze..... | 24 |
| Bulozni pemfigoid..... | 24 |
| Vaskulitis..... | 25 |
| Opekline..... | 26 |
| Zaključak..... | 27 |
| Zahvale | 28 |
| Literatura..... | 29 |
| Životopis | 43 |

Sažetak

Hitna stanja u dermatologiji

Katarina Doko

Bolesti kože su čest razlog posjeta liječniku. Većina njih je blagog kroničnog tijeka i ne zahtijeva intenzivnu skrb, ali postoje i one koje mogu akutno ugrožavati ljudski život. Važno je razlikovati jednostavna stanja kože od ozbiljnijih, čak smrtonosnih stanja koja zahtijevaju hitnu intervenciju. Vrućica, osip, vezikule, bule, pustule, svrbež, pečenje kože, ljuštenje kože, crvenilo cijelog tijela su neki od kožnih simptoma i znakova koji mogu ukazivati na ozbiljno stanje pacijenta. Kožne bolesti su nerijetko povezane s bolestima drugih organskih sustava, a početno na kožu ograničene bolesti mogu se sistemski širiti te rezultirati zatajenjem svih organa. Brzo i pravilno razlikovanje ispravne među diferencijalnim dijagnozama ključno je kako bi pravovremeno moglo uslijediti odgovarajuće liječenje. Teoretsko znanje i praktične vještine liječnika kao i njegova brzina u donošenju ključnih odluka od presudne su važnosti za ishod pacijenta. Edukacija zdravstvenih djelatnika o čestim hitnim dermatološkim stanjima i njihovom zbrinjavanju može pomoći u bržem i boljem postavljanju dijagnoze, primjeni odgovarajuće terapije te konačno boljoj prognozi za pacijenta. Ovaj diplomski rad će dati pregled etiologija, kliničkih slika, dijagnostičkih pretraga i liječenja najčešćih dermatoloških stanja koja zahtijevaju hitan pristup, a to su infekcije, histaminom posredovane reakcije preosjetljivosti, reakcije preosjetljivosti na lijekove, eritrodermija, vezikulobulozne dermatoze, vaskulitis i opekline.

Ključne riječi: hitna stanja, infekcije, histaminom posredovane reakcije preosjetljivosti, reakcije preosjetljivosti na lijekove, eritrodermija

Summary

Emergencies in dermatology

Katarina Doko

Skin diseases are a common reason to visit a doctor. Most of them are mild, chronic and require no intensive care, but there are also those that can acutely endanger human life. It is important to distinguish simple skin conditions from serious, even deadly conditions that require immediate intervention. Fever, rash, vesicles, bullae, pustules, itching, burning, peeling of the skin, redness of the entire body are some of the skin symptoms and signs that may indicate a serious condition of the patient. Skin diseases are often associated with diseases of other organic systems, and initially skin restricted diseases can spread quickly and result in the failure of all organs. Quick and proper diagnosis is key to timely appropriate treatment. Doctors' theoretical knowledge and practical skills as well as their speed in making key decisions are crucial to the outcome of the patient. Education of healthcare professionals on frequent emergencies in dermatology and their care can lead to faster and better diagnosis, appropriate treatment and ultimately better patient outcomes. This graduate thesis will provide an overview of etiologies, clinical presentations, diagnostic examinations and treatments of the most common dermatological conditions that require urgent care, such as infections, histamine-mediated hypersensitivity reactions, drug hypersensitivity reactions, erythroderma, vesiculobullous dermatoses, vasculitis and burns.

Key words: emergencies, histamine-mediated hypersensitivity reactions, drug hypersensitivity reactions, erythroderma

Uvod

Ima li hitnih stanja u dermatologiji?

Mnogi bi negativno odgovorili na ovo pitanje vodeći se općim shvaćanjem dermatologije kao specijalnosti bez hitnih slučajeva. Često se govori o dermatolozima kao doktorima za ljepotu, a o dermatološkim pacijentima kao onima koji nikad ne umiru. Je li to zbilja tako?

Dermatološke bolesti čine otprilike 3.3 do 4% svih hitnih prijema (1,2). Najčešće viđene dermatološke bolesti u hitnom prijemu su infekcije od kojih se celulitis nalazi na prvom mjestu (1,3–8). Ostala dermatološka hitna stanja koja se pojavljuju su histaminom posredovane reakcije preosjetljivosti, reakcije preosjetljivosti na lijekove, eritrodermija, vezikulobulozne dermatoze, vaskulitis i opekline. Bolesti kože su široko rasprostranjene i nerijetko povezane s bolestima drugih organskih sustava. Svaki liječnik se tijekom svojeg rada može susresti s pacijentima koji imaju kožne promjene, a pogotovo liječnici obiteljske i hitne medicine. Dermatološki slučajevi su kompleksne naravi i variraju od blagih do životno ugrožavajućih stanja. Potonji zahtijevaju primjenu terapije bez odgode. Zato ih je bitno pravovremeno prepoznati. To može predstavljati izazov liječniku koji nije specijalist dermatologije, a upravo je on često prvi u doticaju s takvim pacijentima. Vrućica, osip, vezikule, bule, pustule, svrbež, pečenje kože, ljuštenje kože, crvenilo cijelog tijela samo su neki od simptoma i znakova koji bi mogli upućivati na ozbiljno stanje pacijenta s kožnom bolesti. Edukacija o čestim hitnim dermatološkim stanjima može pomoći u bržem i boljem postavljanju dijagnoze te konačno boljem ishodu za pacijenta.

U ovom diplomskom radu će biti opisana etiologija, klinička slika, dijagnostika i liječenje najčešćih dermatoloških hitnih stanja te će se ukazati na to da i dermatološke pacijente treba shvaćati kao potencijalno životno ugrožene i tako im pristupiti.

Infekcije

Većina infekcija s dermatološkim manifestacijama je samoograničavajuća, ali postoje infektivne kožne bolesti povezane sa sustavnim simptomima koji ugrožavaju život. Većina zaraznih hitnih slučajeva u dermatologiji je bakterijske etiologije, međutim, virusi, gljive i paraziti također mogu uzrokovati teške bolesti (9).

Bakterijske infekcije

Erizipel

Erizipel je oblik površinskog celulitisa koji zahvaća limfne žile dermisa (10). Najčešće ga uzrokuje β -hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) koji ulazi kroz površinska oštećenja kože. Lokalni predisponirajući čimbenici su: kožni ulkus, venska staza, varikozni sindrom, limfedem, rane, ožiljci, kožna interdigitalna mikoza. Kronična stanja i bolesti kao što su debljina, dijabetes i neoplazme također povećavaju vjerojatnost nastanka ove bolesti. Izvor zaraze je čovjek koji boluje od streptokokne bolesti, a infekcija se prenosi kapljično te izravnim ili posrednim kontaktom. Inkubacija traje 1 do 7 dana (11). Erizipel se klinički očituje sjajnim, izdignutim, induriranim i bolnim eritematoznim promjenama s jasnim granicama prema zdravom tkivu. Edem može biti različito izražen. Na koži se katkad mogu pojaviti mjehuri, nekroza ili flegmona (12). Bolest je praćena vrućicom, tresavicom i malaksalošću. Najčešće nastaje na donjim ekstremitetima, posebice potkoljenicama. Erizipel može recidivirati i dovesti do kroničnog limfedema (10). Rijetko se može javiti bakterijemija s posljedičnim septičkim metastazama. Iako se streptokokni sindrom toksičnog šoka (TSS) češće javlja nakon dubljih kožnih infekcija može se javiti i nakon erizipela (11). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike te laboratorijskih nalaza. Pacijenti imaju povišenu sedimentaciju, leukocitozu i povećan broj segmentiranih granulocita te povišenu razinu antistreptolizinskog titra (12). U bolesnika s teže narušenim općim stanjem može se učiniti hemokultura (10). Erizipel se liječi prokain-penicilinom primijenjenim intramuskularno. Visina doze i duljina liječenja ovise o kliničkoj slici. U slučaju preosjetljivosti na penicilin primjenjuje se eritromicin ili doksiciklin. Hladni antiseptički oblozi i analgetici mogu ublažiti simptome. Ako su zahvaćeni udovi treba ih držati na povišenom. U slučaju recidivirajućeg erizipela preporučuje se profilaksa benzatin-penicilinom svaka 3 tjedna u razdoblju od 4 do 6 mjeseci i sanacija svih potencijalnih ulaznih vrata infekcije (12).

Celulitis

Celulitis je akutna bakterijska infekcija kože i potkožnog tkiva. Najčešće ga uzrokuju BHS-A i *Staphylococcus aureus* (11). Faktor rizika za razvoj celulitisa su bolesti kože (ozljede,

ulceracije, gljivične infekcije) koje uzrokuju poremećaj obrambene funkcije kože. Celulitis se često javlja u bolesnika s kroničnom venskom insuficijencijom ili limfedemom, stoga infekcija često nastaje na nogama. Glavni klinički nalaz je topla, crvena i edematozna koža hrapave površine nalik narančinoj kori, često s limfangitisom i regionalnom limfadenopatijom. Rubovi su obično nejasni za razliku od erizipela gdje su promjene oštro ograničene. Mogu se razviti vezikule i bule koje mogu puknuti, ponekad uz nekrozu zahvaćene kože. Kožnim promjenama mogu prethoditi vrućica, tresavica, tahikardija, glavobolja, hipotenzija i delirij. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i fizikalnog pregleda. Kulture uzorka s kože ili rane (kada postoji) u pravilu nisu indicirane jer se njima uzročnik rijetko otkriva. Laboratorijski testovi mogu pomoći u dijagnozi. Leukocitoza je česta. Hemokulture i uzgoj uzročnika u kulturi zahvaćenog tkiva se mogu raditi u težim slučajevima. Većina celulitisa se uz antibiotsko liječenje brzo povlači. Ponekad se stvaraju lokalizirani apscesi koje treba incidirati i drenirati (10). Antibiotička terapija se bira prema uzročniku, ali u većini slučajeva se primjenjuje empirijsko liječenje β -laktamskim antibioticima koji su učinkoviti protiv BHS-A i *S. aureus*. Kod bolesnika alergičnih na penicilin ili onih u kojih se sumnja na infekciju meticilin rezistentnim *S. aureusom* lijek izbora je vankomicin (11). Imobilizacija i podizanje zahvaćenog dijela tijela smanjuju edem. Lokalnu bol ublažavaju hladni vlažni oblozi. Uz pravovremeno liječenje prognoza je odlična. Teške, ali rijetke komplikacije su nekrotizirajuća potkožna infekcija i bakterijemija s metastatskim žarištima infekcije (10). U starijih osoba celulitis se može komplicirati tromboflebitisom (11). Recidivi u istom području su česti, uzrokujući ponekad teško oštećenje limfnih žila, kroničnu limfatičnu opstrukciju i limfedem. Recidivi celulitisa nogu se sprječavaju liječenjem kožnih bolesti koje otvaraju ulaz bakterijama (10).

Impetigo

Impetigo je bakterijska upala površinskog sloja kože. Bolest je karakteristična za dječju dob. Najčešće je uzrokovana bakterijama *S. aureus* i BHS-A. Izvor zaraze najčešće dolazi iz vana (ruke, nosna sluznica), ali može biti i endogen (vlastita nosna sluznica) (13). Inokulacija se događa na mjestu manje traume kože ili prethodne dermatoze (11). Bolest se brzo širi površinom kože. Prvo nastaju gnojni mjehuri na eritematuznoj podlozi koji zatim pucaju pa nastaju erozije koje zarastaju žućkastim karamama te napokon zacjeljuju bez ožiljka. *S. aureus* češće uzrokuje bulozni tip impetiga dok se BHS-A češće očituje sitno-vezikuloznim tipom impetiga. Predilekcijska mjesta za javljanje ove bolesti su lice, osobito područja oko usta i nosa. Općih simptoma obično nema, no u generaliziranih oblika može se pojaviti povišena temperatura. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje se laboratorijskim nalazima. Uzročnik se može dokazati iz obriska pustule ili bule. Tijek bolesti je akutan i spontano izlječenje može nastupiti za 2 do 3 tjedna (13). Liječenje se provodi lokalno

mehaničkim uklanjanjem pokrova mjehura i krasta nakon čega se primjenjuju antibiotske masti. Kod generaliziranog oblika primjenjuju se antiseptičke kupke. Kao rijetka komplikacija se može pojaviti impetigo nefritis koji se obično javlja 18 do 20 dana od izbijanja promjena na koži. Zbog toga se obavezno, 7 do 14 dana od pojave prvih promjena, mora kontrolirati urin kako bi se isključila cilindriurija. U tom slučaju primjenjuju se sustavni antibiotici kao i kod multiplih lokalizacija promjena te imunokompromitiranih pacijenata (13).

Nekrotizirajući fascitis

Nekrotizirajući fascitis karakterizira brzo progresivna nekroza potkožnog masnog tkiva i fascije. Ovisno o uzročniku nekrotizirajući fascitis se može podijeliti na tri oblika. Tip I je polimikrobni i može uključivati *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Clostridium* i *Bacteroides species*. Tip II je uzrokovan samo *S. pyogenesom*. *Vibrio vulnificus* koji se unosi u potkožno tkivo prilikom ozljeda zadobivenih od morskih životinja uzrokuje tip III (14). Nekrotizirajući fascitis se često u pacijenata pojavljuje nakon traume (15). Čimbenici rizika koji čine pacijente osjetljivijima za dobivanje infekcije su dob veća od 60 godina, pretilost, dijabetes, bolesti perifernih žila, zatajenje bubrega, maligne bolesti, imunosupresija, neuhranjenost, određeni lijekovi i zlouporaba intravenskih droga (16). Početne kliničke značajke mogu biti nespecifične što često dovodi do pogrešne dijagnoze. Rani simptomi uključuju bol, edem, induraciju i oslabljen osjet kože te vrućicu i tahikardiju. Kako infekcija napreduje javljaju se jaka bol, ljubičasta ili crna boja kože, hemoragijske vezikule i bule, krepitacije te mutni sivi iscjedak neugodnog mirisa (16). Patognomoničan znak ove bolesti su krepitacije u potkožnom tkivu, iako nisu uvijek prisutne (17). Dijagnoza nekrotizirajućeg fascitisa se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i laboratorijskih nalaza uz izolaciju uzročnika. Zlatni standard liječenja je opsežna kirurška debridmanska terapija u kombinaciji s antimikrobnom liječenjem. Antibiotici se biraju ovisno o tipu bolesti odnosno o uzročniku ako je poznat. Terapija ne bi smjela biti odgođena dok se čekaju rezultati pretraga pa se uglavnom empirijski počinje s antibioticima širokog spektra koji pokrivaju aerobne i anaerobne bakterije (14,18,19). Rano prepoznavanje i terapija nekrotizirajućeg fascitisa važni su jer bolest može brzo napredovati, tijekom nekoliko sati ili dana, do teškog stanja s izraženom nekrozom koja katkad zahtijeva amputaciju uda popraćenu šokom i toksemijom (9,14). Mortalitet od nekrotizirajućeg fascitisa iznosi oko 30% (10).

Furunkul i karbunkul

Furunkul i karbunkul su perifolikulitisi koji nastaju kada se upala folikula dlake proširi na okolno tkivo. Furunkul je gnojna upala folikula i perifolikularnog tkiva, a karbunkul je nakupina furunkula koja u potkožju uzrokuje flegmonozno-nekrotičnu upalu (13). Najčešće su uzrokovani *S. aureusom*. Dijabetes, imunokompromitiranost i loši higijenski uvjeti pogoduju

njihovom nastanku. Furunkuli i karbunkuli su česti na vratu, prsima, licu i bedrima, ali se mogu javiti bilo gdje osim na dlanovima i tabanima gdje nema folikula. Klinički se furunkul očituje pojavom crvenila i otekline kože, bolnošću i znakovima fluktuacije. Na kraju dolazi do pojave nekrotizirajućeg čepa. Gnojni se sadržaj putem fistule isprazni što dovodi do bitnoga smanjenja osjeta boli. Karbunkuli su karakterizirani pojavom eritematozno-lividnih infiltrata s brojnim nekrotičnim čepovima. Čest je regionalni limfadenitis. Mogu biti praćeni vrućicom i prostracijom (13). Stanje se može komplicirati nastankom celulitisa i bakterijemije uz sustavno širenje infekcije s metastatskim žarištima (11). Lokalizacije na gornjoj usnici, nosu i licu posebno su opasne zbog mogućnosti širenja gnojne upale u kavernozi sinus i posljedičnog meningitisa ili encefalitisa (13). Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike (bolni infiltrat, fluktuacija, nekrotični čep). Liječenje se sastoji od aplikacije toplih obloga, kako bi se omogućilo otvaranje i spontano pražnjenje no ukoliko ne dođe do spontanog pražnjenja gnojnog sadržaja incizija je terapija izbora. U slučaju lokalizacije na nosu ili središtu lica te kod višestrukih furunkula ili karbunkula nužna je sustavna primjena antibiotika (kloksacilin, azitromicin ili cefalosporini). Promjene cijele ožiljkom (13). Bolest je sklona recidiviranju pa se prevencija treba provoditi uklanjanjem ranije spomenutih predisponirajućih čimbenika (10).

Stafilokokni sindrom oparene kože

Stafilokokni sindrom oparene kože (SSSS), poznat i kao Ritterova bolest, karakteriziran je ekfolijativnim ljuštenjem velikih površina kože i poremećajem općeg stanja. Uzrokovan je epidermolitičkim toksinima *S. aureusa*. Toksini su usmjereni protiv međustaničnih veza tkiva domaćina (desmoglein-1) što za posljedicu ima intraepidermalno razdvajanje kože (13). Bakterijska infekcija se obično nalazi na udaljenom fokusu, najčešće konjunktiva, nazofarinks, uho, urinarni trakt ili koža (20). Bolest se najčešće javlja kod novorođenčadi i dojenčadi do 3 mjeseca starosti. Prvi znakovi SSSS-a se jave naglo i očituju se povećanom temperaturom, osjetljivošću kože i eritemom. Eritem se najprije pojavljuje peroralno i generalizira se unutar 48 sati, ali pošteđuje dlanove, stopala i sluznice. Ubrzo nastaju mjehuri koji pucaju te se koža ljušti ostavljajući opsežne erozije. Promjene nalikuju opeklinama drugog stupnja. Nikolski znak je pozitivan. S obzirom na veliku površinu oljuštene kože bolesnikovo opće stanje može biti narušeno. Mogu se javiti vrućica, dehidracija te cirkulacijski šok (13). Desmoglein-1 nije eksprimiran u epitelu sluznica, a odsutnost zahvaćenosti sluznice korisna je u kliničkoj diferencijaciji SSSS-a od Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) (9). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a uzročnik potvrđuje bakteriološkim testiranjem. Ovo stanje zahtijeva hitnu hospitalizaciju i sustavnu antibiotsku terapiju (kloksacilin, flukloksacilin, cefalosporin, azitromicin) uz rehidraciju i nadoknadu elektrolita. Lokalno se primjenjuju

antiseptične kupke, antibiotske i epitelizirajuće masti (13). Prognoza je dobra u djece, ali smrtnost kod odraslih se približava 50% (21).

Sindrom toksičnog šoka

Sindrom toksičnog šoka (TSS) rezultat je oslobađanja bakterijskih toksina iz *S. aureus* ili BHS-A (22). Povijesno se bolest povezivala s korištenjem menstrualnih tampona, ali danas više od 50% slučajeva čini tzv. nemenstrualni TSS koji se može javiti u bilo kojim okolnostima koje pogoduju ulasku bakterija u krvotok (kirurške i postporođajne rane, opekline, kožna oštećenja, osteomijelitis, artritis) (23). Stafilokokni TSS češće nastaje u vrijeme menstruacije ili kao posljedica nozokomijalnih infekcija dok se streptokokni TSS obično razvija iz duboko invazivnih infekcija mekog tkiva (24). Bolest se klinički očituje vrućicom, egzantemom, mukozitisom, jezikom poput jagode, ljuštenjem kože, hipotenzijom i konačno sindromom disfunkcije multiplih organa (MODS) (22). Često su prisutni povraćanje, proljev, abdominalni bolovi i mialgije (23). Osip je uobičajen na početku bolesti, međutim, karakteristično ljuštenje se ne događa do 10 do 21 dana od početka bolesti (25). Dijagnoza se postavlja klinički i izolacijom uzročnika hemokulturama ili iz uzoraka s mjesta upale (10). *S. aureus* se rijetko uspije kultivirati iz krvi, ali se češće izolira iz žarišta infekcije ukoliko se ono identificira. BHS-A se u 60% slučajeva izolira u kulturi krvi i izvor infekcije je obično lako prepoznati (24,26). Bolesnike kod kojih se sumnja na TSS treba odmah hospitalizirati i intenzivno liječiti. Liječenje se sastoji od suportivne terapije (nadoknada tekućine i elektrolita), kontrole izvora infekcije i odgovarajuće antimikrobne terapije. Antibiotici se biraju ovisno o specifičnom uzročniku odgovornom za TSS (24). Upotreba intravenskog imunoglobulina (IVIG) također se pokazala korisnom zbog sprječavanja aktivacije T limfocita bakterijskim toksinima (27). Stopa smrtnosti je viša u streptokoknom TSS (12.1%) od stafilokoknog TSS (9.3%) (28).

Purpura fulminans

Purpura fulminans se javlja u tri klinička oblika: purpura fulminans nastala zbog nasljednog nedostatka proteina C ili S, akutna zarazna purpura fulminans i idiopatska purpura fulminans (29). Najčešća je akutna infektivna purpura fulminans (30). Brojni mikroorganizmi izazivaju ovaj sindrom, ali dva najčešća su *Neisseria meningitidis* i streptokoki (31). Zarazna purpura fulminans se na koži očituje u obliku petehija koje zatim konfluiraju u purpurne ekhimoze (32). Ekhimoze se razvijaju u hemoragične bule kojima slijedi nekroza i gangrena. Osim kožnih simptoma javljaju se i vrućica, simptomi nalik gripi i diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) (33). U konačnici može doći do MODS-a (34). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza, a potvrđuje dokazom uzročnika. Primarna terapija je empirijska antibiotska terapija širokog spektra koja pokriva najčešće uzročnike

(30). Bitno je rano prepoznati i početi liječiti ovu bolest jer se time komplikacije u potpunosti mogu spriječiti (33).

Meningokokna sepsa

Meningokokna sepsa je teška bolest karakterizirana petehijalnim osipom. Uzročnik je *N. meningitidis*. Bolest se prvenstveno javlja u male djece i mladih odraslih osoba. U svijetu se većina slučajeva uzrokuju seroskupine A i C *N. meningitidis* (35). Prenosi se kapljičnim putem. Prosječno razdoblje inkubacije je 3 do 4 dana (20). Bolest počine naglo općim lošim stanjem, slabošću, vrućicom, zimicama i tresavicama. Unutar jednog dana jave se promjene na koži koje počinju kao petehije, a napreduju u ekhimoze i ishemijske nekroze. Osim petehija na koži mogu nastati bulozne hemoragijske lezije i prolazna morbiliformna erupcija. Moguće komplikacije bolesti su meningitis, meningoencefalitis, pneumonija, artritis, perikarditis, miokarditis, DIK, teška sepsa, septički šok i MODS. Fulminantna meningokokna sepsa se očituje brзом progresijom kliničke slike i razvojem komplikacija u samo nekoliko sati (36). Brza dijagnoza i početak liječenja s intravenskim antibioticima su od presudne važnosti. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i laboratorijskih nalaza, a potvrđuje otkrivanjem *N. meningitidis* u krvi ili likvoru (20). Odgovarajući antibiotici uključuju penicilin G, ceftriakson ili cefotaksim (36). Osobe koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelom osobom trebaju dobiti profilaktičku dozu rifampicina (37). Smrtnost je od meningokokne sepse oko 10%, a rezultat je kardiocirkulatornog zatajenja (36,38). Kod razvoja meningitisa smrtnost raste i ona je posljedica povećanog intrakranijskog tlaka. Smrtnost prelazi 40% kod oboljelih od fulminantne meningokokne sepse (36). Postoji cjepivo za aktivnu imunizaciju djece u dobi od 2 mjeseca i starijih protiv invazivne meningokokne bolesti uzrokovane bakterijom *N. meningitidis* grupe B (39).

Lajmska bolest

Lajmska bolest ili Lajmska borelijoza je bolest uzrokovana spirohetom *Borrelia burgdorferi*, a prenosi se ugrizom zaraženog krpelja. Inkubacija traje 48 sati (40). Vrh incidencije bolesti je tijekom kasno proljetnih i ljetnih mjeseci (41). U bolesti se prepoznaju tri stadija: stadij rane lokalizirane infekcije, stadij rane diseminirane infekcije i stadij kasne (kronične) infekcije (40). Erythema migrans je najčešća klinička manifestacija lokalizirane bolesti (42). Na mjestu ugriza krpelja pojavljuje se eritematozna makula ili papula koja se centrifugalno širi poput obruča. Kako se promjena širi dolazi do središnje regresije. Uz simptome na koži u ovom stadiju mogu se javiti i simptomi nalik gripi. Drugi stadij javlja se nakon krvne i limfne diseminacije *B. burgdorferi* (40). Ranu diseminiranu bolest karakteriziraju multiple lezije tipa erythema migrans i borelijski limfocitom. Borelijski limfocitom je bezbolni plavkasto-crveni čvor ili plak koji se pojavljuje na mjestima ugriza krpelja, posebice na mjestima kao što su uho, bradavica dojke ili skrotum. U ovom stadiju mogu se javiti i neuroborelijoza (meningitis,

encefalitis, polineuritis i pareza kranijalnih živaca) i Lajmski karditis (poremećaji provođenja i ritma, miokarditis ili perikarditis). Kasni stadij bolesti manifestira se artritismom i acrodermatitisom chronica atrophicans (kronični eritematozni plakovi na ekstenzornim površinama ekstremiteta koji tijekom vremena postaju atrofični) (43). Neuroboreliozu u kasnom stadiju rijetka je i predstavlja polako napredujući encefalomijelitis (44). Dijagnoza Lajmske borelioze postavlja se na temelju anamneze (mogućnost izloženosti ugrizu krpelja) i tipičnih promjena na koži, a dokazuje postojanjem specifičnih imunoglobulina (Ig) na *B. burgdorferi* (40). IgM protutijela pojavljuju se 2 do 6 tjedana nakon izlaganja, a povišenje IgG titra može se otkriti 3 do 4 tjedna nakon toga (45). Uzorci se prvo pregledavaju s enzimski povezanim imunosorbentnim testom (ELISA) jer je test vrlo osjetljiv pa je vrlo mala mogućnost da neće detektirati oboljelog (malo lažno negativnih). Potom se napravi Western blot koji je vrlo specifičan da se isključe oni koji su lažno pozitivni, a potvrde stvarno pozitivni (40). Liječenje je potrebno kako bi se spriječilo širenje bolesti i razvoj odgođenih komplikacija. Nužna je antibiotska terapija doksiciklinom, amoksicilinom ili cefuroksimom. Trajanje liječenja ovisi o kliničkim manifestacijama (41,46,47). Repelenti u kombinaciji sa zaštitnom odjećom su najučinkovitiji u prevenciji ugriza krpelja i posljedično infekcije s *B. burgdorferi* (48).

Antraks

Antraks uzrokuje bakterija *Bacillus anthracis*, a ovisno o načinu prijenosa razlikujemo tri različita klinička sindroma: kožni antraks koji je nastao ulaskom bakterije kroz oštećenu kožu, plućni antraks nastao inhalacijom i gastrointestinalni antraks nastao ingestijom (12). Toksini koje proizvodi *Bacillus anthracis* (zaštitni antigen, letalni faktor i faktor edema) su odgovorni za kliničke simptome infekcije (9). Kožni oblik antraksa je najčešći oblik (49). Spore ulaze u kožu nakon traume. Inkubacija traje 1 do 5 dana. Na mjestu infekcije pojavljuje se tzv. maligna pustula (eritematozna papula s centralnim mjehurom seroznog ili hemoragičnog sadržaja). Vremenom središte promjene nekrotizira, a u okolnoj zoni nastaju edem i eritem. Maligna pustula cijeli ožiljkom. U slučajevima lokalizacije na licu edem može biti jako izražen (maligni edem), a maligna pustula jedva primjetna (12). Edem glave i vrata mogu komprimirati dišni sustava i imati fatalne posljedice. U 90% slučajeva promjene ostaju lokalno i zacjeljuju bez većih posljedica. Međutim, u 10% slučajeva bakterije se šire krvlju i uzrokuju septikemiju i toksemiju (50). Dijagnoza antraksa se postavlja na temelju anamneze i karakterističnog nalaza maligne pustule na koži. Dijagnoza mora biti potvrđena dokazom uzročnika kultivacijom ili lančanom reakcijom polimeraze (PCR) ili dokazom protutijela ELISA-om. Liječenje mora početi odmah pri sumnji na antraks. Ono se provodi antibiotskom terapijom, a penicilin je lijek izbora (51). Stopa smrtnosti u neliječenom kožnom antraksu je 20% (52). Uz odgovarajuće liječenje stopa smrtnosti je manja od 1% (52).

Tularemija

Tularemija je zarazna bolest glodavaca uzrokovana bakterijom *Francisella tularensis* (12). Tularemija se prenosi na čovjeka neposredno, kontaktom sa zaraženom životinjom i njezinim mesom, ili posredno, ubodom kukca koji prenose uzročnika. S obzirom na mjesto ulaska bakterije u ljudsko tijelo razlikuju se i klinički oblici: ulceroglandularni, okuloglandularni, tifoidni i pulmonalni (12). Inkubacija iznosi 1 do 10 dana (12). Ulceroglandularna tularemija je najčešći tip i čini 80% slučajeva tularemije (53). Razvija se jedna ili više bolna eritematozna papula na mjestu inokulacije koja se kasnije razvija u pustulu, a zatim u ulkus s izdignutim neravnim rubovima i nekrotičnom bazom. Kožne promjene prati regionalni limfadenitis (53). Četiri do pet dana nakon inokulacije naglo se javljaju opći simptomi nalik gripi. Infekcija se može hematogeno proširiti na slezenu, jetru, pluća, bubrege, crijeva, središnji živčani sustav (SŽS) i skeletne mišiće (54). Nakon hematogene diseminacije javljaju se sekundarne erupcije u obliku makula, nodula, papulovezikula ili plakova (53). Okuloglandularna tularemija javlja se u manje od 1% slučajeva tularemije (55). Očituje se konjunktivitisom, periorbitalnim edemom i eritemom, limfadenopatijom i limfadenitisom (55). U ostalim oblicima tularemije nisu prisutni primarni kožni nalazi, ali se mogu pojaviti kao sekundarne manifestacije (9,12). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničkog nalaza ulceracije praćene limfadenitisom. Potvrđuje se kulturom iz uzorka primarne lezije ili limfnog čvora te dokazom protutijela. Tularemija se liječi antibioticima (streptomycin, gentamicin) uz primjenu simptomatske terapije (12). U liječenim slučajevima gotovo da i nema smrtnosti, dok kod neliječenih ona iznosi oko 6%, a posljedica je teške sepse, pneumonije ili meningitisa (56).

Ecthyma gangrenosum

Ecthyma gangrenosum je bakterijska bolest kože koja se najčešće povezuje s *Pseudomonas aeruginosa* septikemijom, ali se može pojaviti i bez bakterijemije (57). Najčešći faktor rizika je imunosupresija iako se bolest može pojaviti i kod zdravih osoba bez predisponirajućih čimbenika (57–59). Promjene na koži očituju se nekrotizirajućim hemoragijskim vaskulitisom koji zahvaća srednji i vanjski sloj krvnih žila (tunica media i adventitia) (57). Erupcija eritematoznih ili purpurnih makula obično se javlja u anogenitalnom području ili na ekstremitetima. Lezije evoluiraju u hemoragijske vezikule ili bule koje kada puknu formiraju ulkus s nekrozom u središtu (60). Lezije se razvijaju tijekom 12 sati i mogu se naći u različitim fazama kod istog pacijenta (57). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, kulture krvi i urina te biopsije zahvaćenog tkiva (61). Odmah se mora početi s antibiotskom terapijom. Intravenski cefalosporini treće generacije s antipseudomonasnom aktivnošću, kao što je ceftazidimi, su lijek izbora (9). Stopa smrtnosti u pojedinaca s ecthyma gangrenosum zbog septikemije *Pseudomonasom* može doseći 77% u usporedbi sa stopom smrtnosti od 15% u pacijenata bez bakterijemije (57).

Virusne infekcije

Infekcije herpes simplex virusom

Herpes simplex virus (HSV) većinom je povezan s infekcijama koje prolaze spontano. Međutim, postoji nekoliko okolnosti u kojima HSV može dovesti ljudski život u opasnost. To su: neonatalni HSV, HSV infekcija u imunokompromitiranih te ekcema herpeticum (9). HSV se može prenijeti na novorođenčad tijekom intrauterinog (5%), intrapartalnog (85%) ili postpartalnog (10%) razdoblja (62). Žene s primarnom genitalnom HSV infekcijom nose veći rizik od prenošenja HSV na dijete od onih s reaktivacijom virusa (63). HSV infekcija se u novorođenčadi može manifestirati kao bolest ograničena na kožu, oči ili usta, središnji živčani sustav ili kao diseminirana multiorganska infekcija (62). Kožne manifestacije uključuju vezikule, ulceracije, hipo- i hiperpigmentacije, aplaziju kože i eritematozni makularni egzantem (63). Diseminirana bolest javlja se otprilike 25% neonatalnih HSV infekcija (64). Komplikacije uključuju encefalitis u 60–75% slučajeva, tešku koagulopatiju, disfunkciju jetre, upalu pluća i visoku stopu smrtnosti (63,65). Neonatalnu HSV infekciju treba liječiti intravenskim aciklovirom (9). Imunokompromitirani pacijenti su pod rizikom za razvoj fulminantnih herpes infekcija. Vezikule su kod njih veće i formiraju hemoragijske bule i duboke ulkuse (66). Smrt može nastupiti nakon zahvaćanja visceralnih organa, a herpes encefalitis nosi značajan morbiditet i mortalitet unatoč ranom liječenju intravenskim aciklovirom (67). Eczema herpeticum (eczema herpeticum variceliforme Kaposi) je herpetička superinfekcija postojeće kožne bolesti (atopijski dermatitis, opekline) ili kože nakon estetskih postupaka. Klinički se očituje akutnim nastankom monomorfničkih vezikula i pustula koje se stapaju u velike superficijalne erozije koje su podložne superinfekciji (68). Pacijenti mogu imati opće simptome, a bolest je katkad praćena upalom pluća, keratokonjunktivitisom ili zahvaćanjem SŽS-a. Dijagnoza infekcije HSV-om se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje se PCR-om brisa kožne promjene (69). Terapija izbora je što ranije davanje intravenskog aciklovira jer se HSV može generalizirati i dovesti do smrti (70).

Infekcije varicella zoster virusom

Varicella zoster virus (VZV) uzrokuje dva različita klinička entiteta. Vodene kozice nastaju kao posljedica primoinfekcije, a reaktivacija virusa očituje se kao herpes zoster.

Vodne kozice ili varicela vrlo su zarazna osipna bolest dječje dobi koju karakterizira generalizirani vezikulozni osip (71). Lezije na koži počinju kao male eritematozne papule koje se razvijaju u vezikule na eritematoznoj bazi. Vezikule brzo evoluiraju u pustule koje pucaju i tvore kraste. Prisutnost lezija u različitim stupnjevima razvoja je karakteristično za ovu bolest. Na sluznicama se mogu pojaviti ulceracije nalik na afte (66). Vodene kozice, kao i herpes

zoster, obično spontano prolaze, ali postoje specifične okolnosti u kojima infekcije VZV-om postaju hitni slučajevi (9). Neonatalna varicela je jedna od njih. Ako se trudnica po prvi put zarazi VZV-om može ga prenijeti na dijete preko posteljice što u njega može rezultirati kongenitalnim sindromom varicele i/ili smrću fetusa. Prijenos na dijete se može dogoditi u bilo kojem trenutku tijekom trudnoće, ali kongenitalni sindrom varicele se najčešće javlja nakon transplacentarne VZV infekcije u vremenu između 13. i 20. tjedna trudnoće (72). Zaražena djeca razvijaju ožiljkaste lezije raspoređene po dermatomima. Osim kože zahvaćene su i oči, muskuloskeletni sustav, središnji i autonomni živčani sustav. Prognoza je loša i smrt djeteta rezultat je gastroezofagealnog refluksa, aspiracijske pneumonije ili respiratorne insuficijencije (73). Drugi oblik neonatalne varicele je perinatalna varicela koja nastaje kada se primoinfekcija majke dogodi u razdoblju od 5 dana prije poroda do 2 dana nakon poroda. Djeca razvijaju klasične kožne promjene u obliku vezikula na eritematoznoj bazi, ali širenje infekcije može dovesti do upale pluća, hepatitisa, encefalitisa i teške koagulopatije (73). Djeca izložena majčinoj infekciji trebala bi dobiti Varicella zoster imunoglobulin kao profilaksu (71). Bez obzira na profilaksu varicela se još uvijek može razviti pa treba davati aciklovir ako postoje znakovi bolesti (73). Infekcije VZV-om mogu biti opasne po život, osim u neonatusa, u još nekoliko drugih slučajeva. Imunokompromitirane osobe s vodenim kozicama ili herpes zosterom imaju povećan rizik od sistemskih komplikacija uključujući pneumonitis, pneumoniju, zahvaćanje SŽS-a, trombocitopeniju i oštećenje funkcije jetre (66). Odrasli s infekcijom VZV-om imaju povećan rizik od pneumonitisa i najčešće umiru zbog upale pluća s respiratornom insuficijencijom (74). Dijagnoza bolesti se postavlja na temelju kliničke slike. Imunokompetentna djeca se liječe simptomatski dok se antivirusno liječenje aciklovirom provodi u novorođenčadi, imunokompromitiranih, u slučaju težih komplikacija, a preporučuje se i kod odraslih (71). Živo atenuirano cjepivo protiv varicele postoji, ali u Hrvatskoj nije u obaveznom kalendaru cijepljenja (71). Treba ga ponuditi odraslim osobama visokog rizika bez imuniteta uključujući pružatelje zdravstvenih usluga, ukućane imunokompromitiranih osoba, žene u reproduktivnoj dobi koje nisu trudne, osobe koje rade na mjestima izloženim VZV-u i međunarodne putnike (75).

Herpes zoster nastaje kada se latentni VZV iz živčanih ganglija, nakon primoinfekcije, reaktiviraju (71). Herpes zoster najavljuju parestezije ili probadajuća bol. Ubrzo nakon toga na koži se pojavljuju promjene u istoj distribuciji kao i bol (dermatomska raspodjela). One su u formi eritematoznih plakova na kojima nastaju vezikule koje s vremenom mogu prijeći u pustule, a kada puknu iza sebe ostavljaju ulceracije i kraste. Regionalni limfni čvorovi su obično povećani (69). Najčešće su zahvaćeni torakalni i lumbalni dermatomi. Takva karakteristična klinička slika većinom je dovoljna za dijagnozu bolesti (71). Najčešća komplikacija herpes zostera je postherpetična neuralgija (69). Kod imunosuprimiranih

pacijenata može doći do diseminirane bolesti koja zahvaća više dermatoma (69). Česte komplikacije diseminirane bolesti uključuju upalu pluća, encefalitis i hepatitis. Diseminirana bolest može biti povezana s povećanim mortalitetom (66). Imunokompromitirani pacijenti, osim za nekomplicirani herpes zoster, imaju povećanu vjerojatnost i za komplikacije kao što je kronični VZV encefalitis koji se može pojaviti mjesecima nakon epizode herpesa zostera (76). U slučaju zahvaćanja kranijalnih živaca reaktivacija virusa može uzrokovati Ramsay Huntov sindrom (herpes zoster oticus) te herpes zoster ophthalmicus koji sa sobom nose broje komplikacije pa bi se takvi pacijenti trebali što prije uputiti specijalistu (77,78). Dok nekomplicirani zoster može biti adekvatno tretiran oralnim antivirusnim lijekovima, kao što je valaciklovir, diseminirane i teške infekcije zahtijevaju intravenski aciklovir. U Ramsay Huntovom sindromu steroidi mogu se dodati antivirusnoj terapiji ako nema kontraindikacija (79). Postoji živo atenuirano cjepivo za prevenciju herpesa zostera i postherpetične neuralgije kod pojedinaca starijih od 50 godina (80).

Ospice

Ospice su visokokontagiozna, akutna, generalizirana osipna bolest uzrokovana morbilivirusom. Virus se prenosi respiratornim sekretima zaražene osobe. Nakon inkubacije od 10 do 12 dana javljaju se vrućica, kataralni respiratorni simptomi, konfluentni makulopapulozni osip i patognomonični enantem na bukalnoj sluznici (81). Osip počinje na glavi u obliku eritematoznih makula i papula koje se spajaju i šire distalno na trup i udove uključujući dlanove i tabane. Osip nestaje istim redoslijedom kojim je i nastao (81). Na bukalnoj sluznici se pojavljuju Koplikove pjege, točkaste bjelkaste lezije okružene eritematoznim prstenom (66). Komplikacije ospica su česte i uključuju zahvaćanje SŽS-a i respiratornog sustava (81). Ako se žena zarazi tijekom trudnoće može doći do fetalne smrti (82). U osoba s poremećajem stanične imunosti klinička slika bolesti može biti iznimno teška, često bez pojave osipa, ali s nastankom tzv. gigantocelularne pneumonije i progresivnog encefalitisa te je praćena visokom smrtnošću (81). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i epidemioloških podataka, a etiološka potvrda se najčešće dobiva serološkim testovima. Nema učinkovitog antivirusnog lijeka za ovu bolest, pa je liječenje simptomatsko (81). Vitamin A se pokazao koristan u smanjenju smrtnosti od ospica (83). Cijepljenje je zlatni standard za sprječavanje infekcije. U Hrvatskoj je u obaveznom kalendaru cijepljenja trovalentno cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (81).

Rubeola

Rubeola, poznata još kao „treća bolest“, je akutna osipna bolest koju uzrokuje rubella virus. Virus se prenosi kapljičnim putem sa zaražene osobe (84). Nakon dva tjedna inkubacije osip se pojavljuje na glavi i širi na trup i udove uključujući dlanove i tabane. Osip je sitan, makulopapulozan, eritematozan i ne konfluira. Traje otprilike tri dana i povlači se

redosljedom kojim je nastao. Petehijalni enantem (Forchheimerove pjege) se može naći na mekom nepcu. Često postoji regionalna limfadenopatija, osobito subokcipitalnih, retroaurikularnih i vratnih čvorova. Vrućica je prisutna u početku bolesti. Rubela je većinom prolazi sama od sebe, ali se rijetko mogu pojaviti i teške komplikacije kao što je encefalitis koji smrtno završava u 20-50% slučajeva (84). Infekcije novorođenčadi u prvom tromjesečju trudnoće mogu dovesti do kongenitalne rubeole koja može uzrokovati urođene defekte, smrt fetusa, spontani pobačaj ili prijevremeni porođaj (9). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike te dokazom specifičnih protutijela. Lijek za rubeolu ne postoji pa je terapija uglavnom suportivna (62). Obavezna je prevencija cijepljenjem trovalentnim cjepivom protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (84).

Infekcije parvovirusom B19

Parvovirus B19 uzrokuje širok raspon bolesti koje variraju od asimptomatskih infekcija do životno ugrožavajućih stanja. Najčešći oblik infekcije je erythema infectiosum, "peta bolest" ili megaleritem (66). Prenosi se respiratornim sekretima, krvnim pripravcima ili tijekom trudnoće s majke na dijete. Iako je parvovirus B19 češći u djece, infekcija se javlja i u odraslih. Najveća incidencija infekcije je tijekom zime i proljeća. Nakon 4 do 14 dana inkubacije javljaju se vrućica, mialgije i glavobolja s karakterističnim simetričnim eritemom obraza. Nekoliko dana kasnije javlja se na trupu, stražnjici i okrajinama, uz poštedu dlanova i tabana, eritematozni makulopapulozni konfluirajući osip koji kako napreduje blijedi centralno (66,85). Artralgija i artritis česti su kod odraslih žena (86). Infekcija parvovirusom B19 rezultira težom kliničkom slikom i komplikacijama kod imunosuprimiranih i hematoloških bolesnika te trudnica. Ljudi s hematološkim bolestima, kao što su anemija srpastih stanica ili nasljedna sferocitoza, kada se zaraze parvovirusom B19 imaju rizik od razvoja teške aplastične anemije (66). Oporavak je obično spontan, ali može doći i do zatajenja srca i smrti. Trombocitopenija je manje uobičajena komplikacija. Transplacentarni prijenos parvovirus B19 infekcije može rezultirati pobačajem ili neimunostim fetalnim hidropsom (66). Smatra se da je parvovirus B19 jedan od najčešćih uzroka intrauterine smrti u razvijenim zemljama (69). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i tipične kliničke slike, a potvrđuje serološkim testovima. Specifično antivirusno liječenje ne postoji, a osnova liječenja je suportivna terapija (85). Pokazalo se da se visokim dozama IVIG-a može eliminirati parvovirus B19 iz koštane srži (62,87). Intrauterina transfuzija može popraviti fetalnu anemiju i smanjiti fetalnu smrtnost (62,87).

Gljivične infekcije

Sistemska kandidoza

Candida je najčešći uzročnik gljivičnih infekcija u čovjeka (88). *Candida* se normalno može naći u gastrointestinalnom traktu, vagini i na koži. U uvjetima narušene ravnoteže mikroorganizama koji koloniziraju navedene dijelove tijela postaje patogen (89). Dok je *Candida albicans* najčešći patogen u orofaringealnoj i kožnoj kandidozi, druge vrste *Candida* su sve češće izolirane u invazivnoj i vaginalnoj kandidozi (88). Sistemska (invazivna) kandidoza podrazumijeva zahvaćanje krvotoka, unutarnjih organa (jetra, slezena, bubreg, mozak, miokard, oko) i sterilnih prostora (npr. peritonitis) (89). Učestalost takvih infekcija raste kako se povećava broj imunokompromitiranih bolesnika. Faktori rizika uključuju kemoterapiju, hematološke bolesti i dugotrajno korištenje antibiotika širokog spektra (90,91). Kožne lezije su rijetko prisutne u sistemskom obliku bolesti, ali kada jesu mogu pomoći u ranoj dijagnozi i brzom započinjanju odgovarajućeg liječenja, pogotovo jer nije lako postaviti dijagnozu sistemske kandidoze (90). Klinički, kožne lezije u sistemske kandidoze počinju kao makule koje se razvijaju u papule, pustule ili čvoriće s okolnim eritematoznim haloom. Lezije su česte na trupu i udovima. Purpura se može vidjeti u bolesnika s ili bez trombocitopenije (90). Sistemska kandidoza može rezultirati sepsom i septičkim šokom te može biti fatalna (89). U kulturi tkiva može se izolirati *Candida* (9). Antifungalne lijekove treba početi davati čim se postavi sumnja na sustavnu kandidozu. Flukonazol je terapija izbora za *Candidu albicans* dok druge vrste *Candida* zahtijevaju terapiju amfotericinom B (90,92). Stopa smrtnosti povezana sa sistemskom kandidozom kreće se od 46 do 75% (93).

Mukormikoza

Mukormikoza je naziv za skupinu angioinvazivnih gljivičnih infekcija uzrokovanih članovima reda Mucorales (94). Najčešće izolirani rodovi uključuju *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor* i *Absidia* (95). Mukormikoza se može prezentirati kao rinoorbitocerebralni, plućni, kožni, gastrointestinalni ili diseminirani oblik, a o domaćinu ovisi koji će se oblik bolesti razviti (96,97). Imunokompromitirani pojedinci su najosjetljiviji na mukormikozu. Dijabetičari najčešće razvijaju rinoorbitocerebralni oblik dok su pojedinci koji dobivaju deferoksamin više podložni razvoju plućnog oblika zbog toga što željezni kompleks deferoksamina stimulira unos željeza i rast *Rhizopus* (96,97). Cerebralni oblik najčešće se vidi u korisnika intravenskih droga, a pacijenti nakon transplantacije solidnih organa mogu razviti plućni ili rinoorbitocerebralni oblik (96,98). Razvoj rinoorbitocerebralne bolesti je fulminantan, a nekroza tkiva progresivna. Sa sobom nosi brojne komplikacije poput paralize kranijalnih živaca, oftalmoplegije, epiduralnih ili subduralnih apscesa i tromboze kavernoznog ili sagitalnog sinusa (99). Mukormikoza kože nastaje nakon izravne inokulacije spora u ranu. U

početku pacijenti razvijaju eritem i otvrdnuće kože koji napreduju do nekroze (99). Diseminirani oblik bolesti se može razviti u bolesnika s cerebralnom, kožnom ili plućnom mukoromikozom (96). Dijagnoza se postavlja histopatološkim pregledom, otkrivajući neseptirane hife (94). Potrebno je rano postaviti sumnju za uspješno liječenje mukormikoze. Terapija se sastoji od uklanjanja rizičnih faktora i brzog davanja antifungalne terapije (liposomalni amfotericin) te kirurške resekcije nekrotičnog tkiva u odabраних bolesnika (94,100). Ova bolest je povezana s visokom smrtnošću, čak višom od 50% (94).

Histoplazmoza

Histoplazmoza je gljivična infekcija uzrokovana *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*. Ptice i šišmiši služe kao rezervoari za histoplazmozu, a njihov izmet sadrži patogen. Ljudi se mogu zaraziti udisanjem ili rjeđe izravnom inokulacijom spora u kožu (101). Makrofagi fagocitiraju spore gdje one dozrijevaju i tim putem se mogu proširiti po tijelu. Klinički oblici bolesti mogu biti u rasponu od samoograničavajuće bolesti nalik gripi do progresivne diseminirane histoplazmoze koja ugrožava ljudski život (102). Rizični faktori za razvoj diseminirane bolesti su mlađa dob, sindrom stečene imunodeficijencije, hematološke bolesti, transplantacija solidnih organa, transplantacija krvotvornih matičnih stanica, korištenje imunosupresiva i kongenitalni nedostaci T limfocita (103). Pacijenti često imaju povišenu temperaturu, slabost i gube na težini. Kožni simptomi u diseminiranoj histoplazmozi su nespecifični. Variraju od mukokutanih ulkusa ili erozija do eritematoznih papula ili nodusa (101,104). Najčešći ekstrakutani zahvaćeni organi u diseminiranoj bolesti su pluća, slezena, limfni čvorovi, koštana srž i jetra, međutim, bilo koji organski sustav može biti zahvaćen. Teška diseminirana bolest može se očitovati kao sepsa, hipotenzija, DIK, zatajenje bubrega i akutni respiratorni distres sindrom (103). Rijetko, pacijenti mogu razviti endokarditis, infekciju SŽS-a ili Addisonovu bolest kada dođe do bilateralnog razaranja nadbubrežnih žlijezda patogenom (103,105). Dijagnoza diseminirane histoplazmoze se postavlja na temelju izolacije uzročnika iz tkiva dobivenog biopsijom s bilo kojeg zahvaćenog mjesta (101,106). Većina oboljelih ne zahtijeva liječenje jer bolest prolazi sama od sebe, ali teška diseminirana histoplazmoza zahtijeva sustavnu antifungalnu terapiju amfotericinom B ili itrakonazolom (101,102).

Parazitarne infekcije

Lišmanijaza

Lišmanijaza je parazitarна bolest koju uzrokuju protozoe roda *Leishmania*. Oni su intracelularni paraziti koji se nastanjuju u makrofage, dendritičke stanice i neutrofile, a prenose se ugrizom zaraženih insekata (nevidi ili papatači) (107,108). Lišmanijaza se javlja u tri kliničke forme: kutana, mukokutana i visceralna. Dok je kutana lišmanijaza većinom

dobročudna i prolazi spontano, mukokutana lišmanijaza je potencijalno opasna po život i zahtijeva pravovremeno liječenje (107). Bolesnici s mukokutanom lišmanijazom često u anamnezi imaju podatak o preboljeloj kutanoj lišmanijazi unatrag 1 do 5 godina. Progresija u mukokutani oblik ovisi o virulenciji parazita kao i staničnom imunitetu (109). Primarna kožna lezija je ulcerativnog tipa i može biti pojedinačna ili multipla (109). Trajna nazalna kongestija je uobičajen simptom (110). Kako bolest napreduje pacijenti razvijaju eritem, erozije i ulceracije oko nosnica i usana praćene lezijama na orofarinksu, a povremeno i diseminiranim kožnim bolestima (111). Kasnije u tijeku bolesti pacijenti mogu razviti perforaciju nosnog septuma i nepčane ulceracije s eventualnom destrukcijom oronazofaringealne sluznice te hrskavica lica i gornjih dišnih puteva (107,111). Ostali simptomi uključuju limfadenopatiju, vrućicu i hepatomegaliju (111). Dijagnoza se postavlja histološkim pretragama brisa u kutanoj lišmanijazi, a bioptata kod mukokutane lišmanijaze. Pentavalentni antimon je prva linija terapije kojoj slijedi amfotericin B (112).

Histaminom posredovane reakcije preosjetljivosti

Urtikarija je jedna od najčešćih kožnih bolesti koja je razlog za posjet dermatologu. Anafilaktični šok, puno po život opasnija bolest iz ove skupine, se nasreću viđa iznimno rijetko (113). Akutna urtikarija, angioedem i anafilaktički šok mogu biti uzrokovani IgE-posredovanim, ne-IgE-posredovanim i neimunološkim mehanizmima. Kod alergijske urtikarije posredovane IgE-om tijelo u dodiru s antigenom proizvodi specifična IgE antitijela protiv tog antigena (114). Jednom kad se IgE veže na receptore na površini mastocita i bazofila osoba se smatra senzibiliziranom na specifični antigen. Tijelo može biti izloženo antigenu kroz kožu, sluznicu, respiratorni ili gastrointestinalni trakt. Nakon ponovnog susreta s tim antigenom on se veže na IgE antitijela koja su već vezana za mastocite ili bazofile što rezultira njihovom aktivacijom i oslobađanjem medijatora reakcije od kojih je najvažniji histamin. Opisani mehanizam naziva se tip I reakcija preosjetljivosti (113). Histamin ima brz početak djelovanja, a svoje učinke ostvaruje vezanjem na jedan od četiri humana histaminska receptora (H1-H4). Njegovi učinci su većinom posljedica vezanja na H1 i H2 receptore, a uključuju vazodilataciju (koja uzrokuje eritem i hipotenziju), povećanu propusnost krvnih žila (što uzrokuje angioedem), kontrakciju glatkih mišića (što uzrokuje grčeve i proljev), povećanu kontrakciju srca (što dovodi do tahikardije i aritmija) te povećano izlučivanje žlijezda (alergijski rinitis, dispneja i bronhokonstrikcija) (115,116). Ovi mehanizmi klinički rezultiraju urtikarijom, angioedemom i anafilaktičkim šokom (113). Osim klasičnog IgE-posredovanog mehanizma, klinički identične prezentacije se mogu pojaviti preko imunološki ne-IgE-posredovanog ili neimunološkog mehanizma. Imunološke ne-IgE-

posredovane reakcije se odvijaju aktivacijom komplementa imunokompleksima te stvaranjem kalikreina i bradikinina (117). Neimunološke reakcije rezultat su fizikalnih čimbenika ili antigena koji djeluju izravno na mastocite i bazofile, a ne putem interakcije antigen-antitijelo. Tako se reakcije ovisne o IgE-u javljaju nakon što je pacijent prethodno bio izložen tom antigenu najmanje jednom te senzibiliziran, dok se reakcije koje nisu posredovane IgE-om pojavljuju nakon prve ekspozicije određenom agensu u nesenzibiliziranih pojedinaca (113). Agensi koji uzrokuju životno ugrožavajuće reakcije najčešće su hrana, lijekovi, lateks te ubodi i ugrizi kukaca (113). Nekoliko čimbenika može povećati vjerojatnost razvoja teške reakcije preosjetljivosti. To su vrlo mlada ili stara dob, trudnoća, komorbiditeti (npr. astma, atopija, kardiovaskularne ili bolesti dišnog sustava) te korištenje određenih lijekova koji ponekad ometaju liječenje anafilaksije (ACE inhibitori ili β -blokatori) (118).

Akutna urtikarija

Akutna urtikarija je stanje karakterizirano kožnim promjenama – urtikama koje nastaju kao vaskularna reakcija papilarnog dermisa. Najčešći uzroci akutne urtikarije su infekcije (respiratorne, urogenitalne), lijekovi i hrana. Najčešće su to lijekovi iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) i antibiotika. Hrana je čest uzrok urtikarije u dječjoj dobi, dok je u odrasloj dobi iznimno rijedak. Akutnu urtikariju može izazvati i lateks te ubodi ili ugrizi insekata. Ipak uzrok urtikarije često ostane nepoznat (113). Urtike su oštro ograničene lezije izdignute iznad razine kože tipično okružene eritematoznim prstenom s centralnim bljedilom. Mogu biti različitih veličina, pojedinačne ili višestruke. Često su migratorne. Prisutan je intenzivan svrbež. Brzo nastaju, a spontano nestaju tijekom 12 do 24 sati (119). Angioedem je također često prisutan. Ako urtikarija zahvaća više od 50% površine tijela, naziva se generalizirana. Sistemski simptomi se javljaju u oko četvrtine pacijenata, a obično su to otežano disanje, nedostatak zraka, kašalj, rinitis, gastrointestinalne smetnje i bolovi u zglobovima. Detaljna anamneza i fizikalni pregled najbitniji su u dijagnozi histaminom posredovanih hitnih slučajeva. Kod akutno nastale urtikarije nije potrebna obrada. Eventualno dolazi u obzir učiniti rutinske krvne testove te kontrolu urina ukoliko se sumnja na infektivnu genezu akutne urtikarije. Kod pacijenata s urtikama koje traju dulje od 24 sata potrebno je učiniti biopsiju kožnih promjena radi isključenja urticaria vasculitisa (113). Liječenje histaminom posredovanih reakcija preosjetljivosti ponajprije zahtijeva izbjegavanje alergena ukoliko su poznati. Terapija izbora za liječenje urtikarije su antihistaminici. Ako se radi o generaliziranoj urtikariji s općim simptomima potrebna je peroralna ili parenteralna kortikosteroidna terapija. Preporučuju se srednje doze prednizona kroz najduže 7 do 10 dana uz peroralne antihistaminike.

Urtikarija i angioedem mogu se pojaviti na bilo kojem mjestu zajedno ili odvojeno. Urtikarija se javlja zajedno s angioedemom u do 50% bolesnika (120). U oko 40% slučajeva će se urtikarija javiti u odsutnosti angioedema, a u 10% angioedem bez urtikarije (121).

Angioedem

Angioedem je uzrokovan istim patofiziološkim mehanizmom kao i urtikarija, ali se edem javlja dublje, tipično u supkutanom i submukoznom tkivu (113). Temeljni medijatori su uglavnom histamin ili bradikinin. Histamin se oslobađa kao posljedica alergijske reakcije na agense poput uboda insekata, hrane ili lijekova dok je se bradikinin oslobađa kod hereditarnih angioedema (HAE) tip I-III, ACE inhibitorima uzrokovanih angioedema i kao posljedica limfoproliferativnih bolesti (122). Uzrok angioedema može ostati i nepoznat (idiopatski) (122). Za razliku od eritematoznih pruritičnih lezija kod urtikarije, angioedem obično nema eritema, već se pacijenti žale na bol na zahvaćenom mjestu. Angioedem obično zahvaća glavu (posebice perioralnu i periorbikularnu regiju), vrat, ekstremitete, a kod muškaraca i genitalije. Može trajati i do 72 sata. Ako se pojavi u mekim tkivima grkljana i gornjih dišnih puteva može dovesti do sužavanja dišnih puteva i smrti (123). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Obično se učine i rutinski krvni testovi. Nakon što se stanje pacijenta stabilizira određene pretrage mogu pojasniti točan uzrok angioedema. Razine triptaze mogu biti povišene ako je uzrok akutna alergijska reakcija. Razina komponenti komplekta te razina i funkcija C1-inhibitora pomažu u dijagnozi HAE. HAE često ostaje neotkriven dugo vremena. Važan trag je, osim obiteljske anamneze, neuspješno liječenje antihistaminicima ili steroidima. HAE slabo reagira na njih za razliku od alergijski uzrokovanog angioedema. Liječenje angioedema ovisi o brzini i mehanizmu nastanka te o stupnju životne ugroženosti. Liječenje se primjenjuje akutno ili preventivno, u cilju sprječavanja pojave edema i smanjenja njihove učestalosti. Akutni angioedem se rješava eliminacijom i izbjegavanjem alergena te ublažavanjem simptoma antihistaminicima. Kortikosteroid (prednizon) je indiciran u težim slučajevima. Kod angioedema koji su praćeni općim simptomima kao i kod angioedema ždrijela ili grkljana terapija izbora je adrenalin, uz kortikosteroide i antihistaminike. Terapija antihistaminicima i kortikosteroidima je slabo učinkovita kod bradikininom posredovanih angioedema pa njih treba liječiti antagonistom bradikininskih receptora ili nadoknadom C1-inhibitora.

Anafilaktički šok

Anafilaktički šok je životno ugrožavajuće stanje koje naglo počinje i uključuje višestruke organske sustave (124,125). Obično nastaje unutar 30 minuta od izlaganja antigenu i rijetko traje dulje od 2 sata (126). Klasična klinička slika anafilaksije počinje svrbežom vlasišta,

urtikarijom i angioedemom, a potom slijedi bronhospazam, edem larinksa, povećana sekrecija sluznica, gastrointestinalni simptomi, hipotenzija i srčane aritmije. Urtikarija i angioedem su najčešći simptomi u anafilaksiji i uočeni su u 88% bolesnika (116). Hipotenzija često uzrokuje mučninu, povraćanje, dispneju i vrtoglavicu. U težim slučajevima može doći do anafilaktičkog šoka koji je kombinacija hipovolemičnog šoka zbog kapilarnog propuštanja, sekundarnog distributivnog šoka zbog vazodilatacije i kardiogenog šoka zbog smanjene kontraktilnosti srca (127). Pola od svih smrti uzrokovanih anafilaksijom rezultat su cirkulacijskog kolapsa i šoka, a druga polovica opstrukcije dišnih puteva (128). Detaljna anamneza i fizikalni pregled najbitniji su u dijagnozi histaminom posredovanih hitnih slučajeva. Dijagnostička obrada se treba temeljiti na dobivenim informacijama, a može uključivati krvne testove, kožne (ubodni ili prick) testove, provokacijske testove te dokaz specifičnih IgE protutijela. Mjerenje histamina, histaminskih metabolita i serumske triptaze unutar sat vremena od nastanka anafilaksije može se provesti kako bi se dokazala aktivacija mastocita i bazofila (113). Liječenje histaminom posredovanih reakcija preosjetljivosti ponajprije zahtijeva izbjegavanje poznatih alergena. Brzo prepoznavanje simptoma anafilaksije i rana primjena adrenalina (epinefrina) ključni su za ishod bolesti. Adrenalin se primjenjuje ukoliko se pojave simptomi respiracijskog i/ili kardiovaskularnog sustava. Primjenjuje se intramuskularno u dozi 0.01 mg/kg, koncentracija 1:1000 adrenalina (1 mg/ml). Kod svake anafilaksije potrebna je intravenska nadoknada volumena, oksigenacija, inhalacija β 2-agonista, davanje antagonista histaminskih H1 receptora i kortikosteroida.

Reakcije preosjetljivosti na lijekove

Kožne reakcije su najčešće nuspojave lijekova. Te se reakcije mogu kretati od blagih (dvije trećine slučajeva) do opasnih po život (jedna trećina slučajeva) (129,130). Brojni čimbenici rizika predisponiraju razvoj teških kožnih reakcija na lijekove uključujući ženski spol, stariju životnu dob, imunosupresiju i istodobno korištenje većeg broja lijekova (131–133). Kožne reakcije smatraju se teškim kada rezultiraju ozbiljnim narušavanjem integriteta kože ili uključuju više organa (134). Teške reakcije preosjetljivosti na lijekove uključuju anafilaksiju, Stevens–Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP). Najčešći uzročnici su antibiotici i antiepileptici (134). Patogeneza reakcija nije u potpunosti jasna, ali se pretpostavlja da je imunološki posredovana i to kasnom reakcijom preosjetljivosti tipa IV (135). U reakcijama tipa IV, početak kliničke slike obično nastaje najmanje 48 do 72 sati, a ponekad i danima ili tjednima nakon uzimanja lijeka (136). Nakon ponovnog izlaganja istom lijeku (ili njegovom metabolitu) simptomi se mogu pojaviti

unutar 24 sata (136). Početak simptoma djelomično ovisi o tome koliki je broj T limfocita aktiviran lijekom (136).

Stevens–Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i sindrom preklapanja Stevens–Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza

SJS je bolest koja je karakterizirana eritematoznim promjena s bulama i ljuštenjem kože između 1 i 10% površine tijela (137). Ako je zahvaćenost kože veća od 30%, bolest se naziva TEN. SJS/TEN sindrom preklapanja uključuje pacijente s više od 10%, ali manje od 30% površine kože koja je zahvaćena promjenama (137). SJS i TEN su rijetke bolesti (138–140). Većina slučajeva SJS-a i TEN-a je uzrokovana zbog izloženosti lijeku, najčešće alopurinolu, sulfonamidima, penicilinima, cefalosporinima, karbamazepinu, dilantinu, lamotriginu, fenobarbitalu, piroksikamu i acetaminofenu (141–145). SJS i TEN obično se pojavljuju 1 do 3 tjedna nakon uzimanja lijeka (146–148). Klinički SJS i TEN se prezentiraju slično. Početni simptomi mogu biti nespecifični, a uključuju vrućicu, peckanje očiju i nelagodnost pri gutanju. TEN često uzrokuje više temperature nego SJS koje često prelaze 39 °C. Vrlo brzo, već nakon 1 do 2 dana, na koži prsa, lica, dlanova i tabana se pojavljuju lezije u obliku generaliziranih makula s purpuričnim centrima koje napreduju do velikih bula s naknadnim obilnim ljuštenjem epidermisa (146–148). Nikolski znak je pozitivan. Erozije i hiperemija se javljaju na bukalnoj, genitalnoj ili očnoj sluznici u više od 90% bolesnika, a povremeno su respiratorna ili gastrointestinalna sluznica zahvaćene u isto vrijeme (146–148). U sljedećih 3 do 5 dana ljuštenje epidermisa napreduje što dovodi do velikih ogoljelih područja kože koje prati ekstremna bol, krvarenje, masivni gubitak tekućine, hipotermija i infekcija (146–148). Stupanj zahvaćenosti kože glavni je prognostički čimbenik (149). Pacijenti sa SJS-om ili TEN-om su pod visokim rizikom od infekcije koja može ući kroz ogoljelu kožu. Sepsa je najčešći razlog smrti. Procijenjena smrtnost je 10% od SJS-a, 30% od SJS/TEN sindroma preklapanja i od TEN-a gotovo 50% (135). SJS, TEN i SJS/TEN sindrom preklapanja dijagnosticiraju se na temelju anamneze, kliničke slike, laboratorijskih i histoloških nalaza. Histologija kožnih lezija obično otkriva subepidermalne bule s nekrozom epidermisa pune debljine (150). Liječenje se zasniva na pronalasku i hitnom uklanjanju provocirajućeg čimbenika (lijeka). Primjenjuju se visoke, pulsne doze kortikosteroida i IVIG-a. Potporna terapija je slična onoj kod teških opekлина, a usredotočuje se na ispravljanje hipovolemije, neravnoteže elektrolita, bubrežne insuficijencije i sepse. Takva skrb se često treba odvijati na odjelu intenzivne njege. Reepitelizacija može započeti nakon nekoliko dana i obično traje 2 do 3 tjedna (135). Kao posljedice obično ostaju hipo- i hiperpigmentacije, distrofije noktiju i očne komplikacije (151).

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima

Kriteriji za postavljanje dijagnoze DRESS-a u hospitaliziranih pacijenata s osipom su najmanje tri od četiri sustavna obilježja: vrućica, limfadenopatija, zahvaćanje unutrašnjih organa (jetre, bubrega, srca i/ili pluća), hematološke abnormalnosti (eozinofilija ili prisutnost atipičnih limfocita) (152–154). DRESS ima odgođeni početak, obično 2 do 6 tjedana nakon započinjanja terapije lijekovima (155). Antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) su najčešći uzroci DRESS-a. Lijekovi kao što su lamotrigin, valproična kiselina, alopurinol, NSAID i minociklin također su povezani s DRESS-om (156). Najčešći simptomi su vrućica i morbiliformni osip. Lice, gornji dio trupa i udovi su predilekcijska mjesta. Vezikule, bule, pustule, eritrodermija i purpura se također mogu pojaviti. Promjene zahvaćaju i sluznice. Jetra je najčešće zahvaćen visceralni organ što može završiti fulminantnim hepatitisom koji je glavni uzrok smrti od ovog sindroma (157). Od ostalih komplikacija najčešće se javljaju miokarditis, intersticijski pneumonitis, intersticijski nefritis, tireoiditis i zahvaćanje mozga (157). Kožni i visceralni simptomi mogu perzistirati tjednima ili se čak pogoršavati unatoč prekidu primjene lijeka koji je izazvao reakciju. Uz anamnezu i kliničku sliku biopsija služi postavljanju dijagnoze (157). Prva je linija terapije DRESS-a su sistemski kortikosteroidi, počevši sa srednjom dozom te postupnim smanjivanjem. Nije neuobičajeno da se reakcija ponovno vrati s naglim prekidom terapije steroidima. Lokalni steroidi mogu se koristiti za kožne promjene (158). Križna preosjetljivost fenitoina, karbamazepina i fenobarbitala je zabilježena u 40 do 80% slučajeva bolesnika s antikonvulzivnim sindromom preosjetljivosti stoga takvi bolesnici ne bi smjeli biti liječeni niti jednim aromatskim antikonvulzivom (159).

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

AGEP je karakterizira temperaturom iznad 38 °C i kožnom erupcijom nefolikularnih sterilnih pustula na edematoznoj i eritematoznoj podlozi (160). Interval između primjene lijeka i početka simptoma može varirati od 24 sata do 3 tjedna (160). Smatra se da antibiotici, najčešće penicilini i makrolidi uzrokuju 80% slučajeva AGEP-a (161). Erupcija počinje na licu ili intertriginoznom području i širi se unutar nekoliko sati. Edem lica se također može pojaviti zajedno sa lezijama poput mete, purpuruom i vezikulama. Blage neerozivne lezije ponekad se javljaju u ustima i na jeziku (162). Povremeno pustule konfluiraju i uzrokuju ljuštenje velikih površina i tada je Nikolski znak pozitivan (163). Obično nema zahvaćanja visceralnih organa. Neutrofili u krvi su povišeni. Anamnestički podatak o nedavnom uzimanju lijekova pomaže u postavljanju dijagnoze. Dijagnoza AGEP-a potvrđuje se biopsijom i histološkom analizom (163). Spontana regresija promjena nastaje tijekom 10 do 15 dana. Smrtnost od AGEP-a je oko 5% slučajeva (164). Najbitnije je prekinuti davati lijek koji je uzrokovao reakciju. U liječenju se primjenjuju lokalni kortikosteroidi, antipiretici i emolijenti (162).

Eritrodermija

Eritrodermija (eksfolijativni dermatitis) je klinički sindrom karakteriziran generaliziranim eritemom koji uključuje više od 90% površine kože (165). Približno 50% slučajeva nastaju kao pogoršanja postojećih dermatoza (sekundarne eritrodermije) (166,167,176,168–175). Najčešća podležeća dermatoza je psorijaza, a zatim atopijski dermatitis, pityriasis rubra pilaris, kontaktni dermatitis, aktinički dermatitis i seborejički dermatitis (166,167,176,168–175). Primarne eritrodermije nastaju na prethodno nepromijenjenoj koži i posljedica su reakcije na lijekove (20%) i maligniteta (11%) (mycosis fungoides, Sézary sindrom, zloćudni tumori unutarnjih organa) (166,167,176,168–175). U 17% slučajeva uzrok nije poznat (166,167,176,168–175). Bolest počinje u vidu eritematoznih makula popraćenih svrbežom. Eritematozna žarišta se postepeno povećavaju i konfluiraju što na kraju rezultira zahvaćanjem većine ili cijele površine kože. Dlanovi, tabani i sluznice su većinom pošteđeni (168). Međutim, ako se radi o sekundarnoj eritrodermiji (mycosis fungoides ili pityriasis rubra pilaris) kožne promjene mogu se javiti i na dlanovima i tabanima (177). Ljuštenje obično započinje unutar nekoliko dana od početka eritema. Veličina ljuski i stupanj ljuštenja ovise o trajanju bolesti (veće na početku, sve manje kako bolest duže traje) (178). Nokti pokazuju distrofiju, osobito u bolesnika čija je eritrodermija nastaje sekundarno kao posljedica psorijaze. Alopecija se javlja u 25% slučajeva bolesnika i češće se razvija u bolesnika s teškim oblicima ljuštenja (168). Većina se pacijenata žali na svrbež umjerenog do jakog intenziteta. Neki pacijenti također osjećaju bol ili peckanje kože. Sustavni simptomi kao što su vrućica, zimica i slabost su uobičajene. Regulacija topline je poremećena zbog narušene kožne barijere (179). Pacijenti mogu razviti regionalnu ili generaliziranu limfadenopatiju (168). Bolesnici s eritrodermijom mogu razviti ozbiljne komplikacije uključujući sekundarnu bakterijsku infekciju, dehidraciju i elektrolitni disbalans, periferne edeme i srčanu insuficijenciju (176). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Histološka slika bioptata kožnih promjena je nespecifična, osim kod eritrodermije koja je nastala kao posljedica T staničnog limfoma. Važno je otkriti etiologiju eritrodermije kako bi se što prije moglo započeti specifično liječenje. Pacijenti s eritrodermijom smatraju se dermatološkim hitnim slučajem i potrebno ih je hospitalno motriti zbog mogućnosti nastanka hipovolemije i elektrolitne neravnoteže, kardiovaskularnog ili respiratornog zatajenja (180). Bez obzira na etiologiju početna terapija se treba usredotočiti na nadoknadu tekućine, elektrolita i nutritivnu potporu kao i na lokalnu njegu kože. Prognoza eritrodermije ovisi o osnovnoj bolesti, a smrtnost se kreće u rasponu od 5 do 64% (167,168,171,172).

Vezikulobulozne dermatoze

Vezikulobulozne dermatoze su brojne, vrlo različite bolesti, ali zajednička im je značajka histološki nalaz razdvajanja kože intraepidermalno (akantoliza) ili subepidermalno. Vezikulobulozne dermatoze mogu biti posredovane infekcijama, alergijskim uzrocima, fizičkim kontaktom ili mogu nastati kao posljedica autoimunih i nasljednih poremećaja. Većina vezikulobuloznih bolesti je stečena pri čemu autoantitijela ciljaju specifičnu staničnu adhezijsku molekulu (autoimunosne bolesti) što rezultira odvajanjem keratinocita, dok naslijeđene vezikulobulozne bolesti nastaju zbog genetskog gubitka adhezijske molekule ili osnovnih strukturnih proteina. Nekoliko podataka iz anamneze i kliničke slike kao što su životna dob, obiteljska povijest, povijesti izloženosti, poznate sistemske ili druge dermatološke bolesti, morfologija, distribucija i nastanak lezija, mogu pomoći u razlikovanju bolesti (181). Međutim, dijagnoza se potvrđuje histološkim i imunološkim tehnikama (182,183). Unatoč svemu, često dolazi do postavljanja kasne ili pogrešne dijagnoze što uskraćuje odgovarajuće liječenje pacijentu. Vezikulobulozne bolesti su u prošlosti bile značajan uzrok mortaliteta u dermatologiji, bilo zbog inherentne bolesti ili terapijskih komplikacija (184).

Intraepidermalne vezikulobulozne dermatoze

Intraepidermalne vezikulobulozne bolesti uključuju bolesti iz skupine pemfigusa i nasljednu epidermolysis bullosa simplex. Bolesti iz skupine pemfigusa mogu se podijeliti u tri glavna oblika: pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus i paraneoplastični pemfigus, od kojih je pemfigus vulgaris najčešći (184). Postoje i drugi podtipovi pemfigusa kao što su pemphigus vegetans i paraneoplastični pemfigus. To su autoimunosne bolesti karakterizirane pojavom mjehura na koži i/ili sluznicama koji nastaju kao posljedica akantolize zbog djelovanja autoantitijela usmjerenih prema dezmosomalnim proteinima. Epidermolysis bullosa simplex je jedna od buloznih epidermoliza koja nastaje kao posljedica nasljednog defekta keratina koji dovodi do akantolize (184).

Pemfigus vulgaris

Pemfigus vulgaris je kronična recidivirajuća autoimuna intraepidermalna vezikulobulozna dermatosa čija patogeneza nije potpuno razjašnjena, ali smatra se da je rezultat genetičkih i okolišnih faktora (184). Gotovo svi bolesnici razvijaju erozije sluznica, a u 50-70% bolesnika počinje razvojem oralnih lezija (185). Pacijenti često dolaze liječniku žaleći se na tešku disfagiju. Fizikalnim pregledom se nađu erozije usana, jezika, bukalne sluznice, gingiva, tvrdog ili mekog nepca (186). Erozije kod pacijenta dovode do straha od boli kod prehrane i

sekundarno do pothranjenosti i gubitka težine. Osim oralne sluznice, konjunktiva, sluznica nosa, jednjak, vagina, penis i anus također mogu biti zahvaćeni (187). Više od polovice pacijenata će imati mjehure i erozije po koži tijela i ekstremiteta. Uobičajene kožne lokacije zahvaćaju glavu, pektoralnu regiju i intertriginozna područja (186,188). Mjehuri kod pemfigusa su mlohavi, tankog pokrova, ispunjeni bistrom ili hemoragičnom tekućinom. Kao takvi brzo pucaju i ostavljaju vidljive erozije koje kasnije epiteliziraju bez ožiljka. U bolesnika sa sumnjom na pemfigus uzorak biopsije za rutinsku histologiju može se dobiti iz kože lezije (189). Osim toga treba napraviti i direktnu imunofluorescenciju (DIF) kože oko lezije. Titar cirkulirajućih protutijela određen indirektnom imunofluorescencijom (IIF) i ELISA-om može se koristiti za praćenje aktivnosti bolesti i terapijskog odgovora (186,190,191). Prije pojave kortikosteroida pemfigus vulgaris bio je smrtonosna bolest sa stopom smrtnosti između 90 i 100% oboljelih unutar 2 godine od početka bolesti (192). Smrt najčešće nastaje kao posljedica gubitka kožne barijere i posljedične sepse ili gubitka tjelesnih tekućina (192). Uz danas dostupne mogućnosti liječenja koje uključuju glukokortikoide, imunosupresive i biološku terapiju, smrtnost je manja od 10% (193). Sistemski kortikosteroidi su prva linija terapije, dok se imunosupresivna sredstva koriste kao pomoć u remisiji bolesti kako bi se smanjila potreba za dugoročnim sistemskim steroidima. Cilj terapije je kontrolirati bolest s najmanjom mogućom dozom kortikosteroida (184). Ako je bolest neprogresivna i ograničena na jedan dio tijela, lokalna terapija kortikosteroidima može biti dovoljna (187).

Subepidermalne vezikulobulozne dermatoze

Subepidermalne vezikulobulozne dermatoze koje često zahtijevaju hitni pristup uključuju stečene bolesti: bulozni pemfigoid, gestacijski pemfigoid, pemfigoid sluznica, linearnu IgA buloznu dermatozu i epidermolysis bullosa acquisita te dva nasljedna poremećaja poznata kao epidermolysis bullosa junctionalis i epidermolysis bullosa dystrophica (194). Svi stečeni poremećaji karakterizirani su cirkulirajućim i tkivnim autoantitijelima protiv različitih komponenti dermo-epidermalnog sidrenog kompleksa (hemidezmosoma), dok su naslijeđeni poremećaji rezultat raznih defekata u hemidezmosomalnim proteinima (194).

Bulozni pemfigoid

Bulozni pemfigoid je najčešća autoimuna subepidermalna vezikulobulozna bolest. Ona se češće javlja u osoba starije životne dobi (195,196). Klinička slika je vrlo varijabilna. Početna faza očituje se svrbežom ili urtikarijalnim eritemom, papulama i plakovima. Nakon toga se naglo razvijaju napeti, čvrsti mjehuri na eritematoznoj ili klinički nepromijenjenoj koži s predilekcijom za proksimalni dio gornjih ekstremiteta i trup. Oni mogu biti ispunjeni bistrom ili hemoragičnom tekućinom. Kada puknu na tim mjestima ostaju erozije. Zahvaćanje sluznica može se pojaviti u malog broja bolesnika i često je ograničeno na usnu šupljinu (186).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, histološkog nalaza iz uzorka lezije te nalaza DIF-a, IIF-a i ELISA-e (189). Sistemski kortikosteroidi su terapija izbora (197). Lokalnom ili intralezionalnom primjenom kortikosteroida može se liječiti lokalizirani bulozni pemfigoid. Takva primjena smanjuje sustavne nuspojave kortikosteroida na koje su posebno osjetljive starije osobe, a upravo one češće obolijevaju od ove bolesti (189). Ostale opcije liječenja buloznog pemfigoida uključuju azatioprin, metotreksat i tetraciklin s nikotinamidom (198). U rezistentnim slučajevima može se pokušati s IVIG-om, zamjenom plazme ili rituksimabom (184). Jednogodišnja stopa smrtnosti kreće se od 15 do 41% (199).

Vaskulitis

Vaskulitisi su heterogena skupina bolesti karakterizirana upalom krvnih žila i posljedičnim ishemičnim lezijama tkiva. Klasifikacija vaskulitisa se temelji na veličini zahvaćenih krvnih žila. Tako postoje vaskulitisi velikih, srednjih i malih krvnih žila (200). Gigantocelularni (temporalni) arteritis i Takayasuov arteritis zahvaćaju velike žile (aortu, velike arterije i vene usmjerene prema glavnim dijelovima tijela). Ove velike arterije se ne nalaze u koži iako se promjene na koži ponekad mogu naći (201). Na srednjim krvnim žilama može nastati poliarteritis nodosa i Kawasakijska bolest. Te žile su glavne visceralne žile (bubrežne, jetrene, koronarne i mezenterične) (202). Male krvne žile su arteriole, venule i kapilare. Na njima se može javiti Henoch-Schonleinova purpura, mikroskopski poliangitis, Wegenerova granulomatoza, Churg-Straussov sindrom, krioglobulinemični i leukocitoklastični vaskulitis (200,202). Vaskulitisi su većinom uzrokovani reakcijom preosjetljivosti tip III koja dovodi do odlaganja imunokompleksa u stijenke krvnih žila što aktivira komplement koji direktno uništava endotel, ali i potiče kemotaksiju upalnih stanica (203). Dok su neki oblici vaskulitisa ograničeni na kožu drugi su generalizirani i uzrokuju multiorganske bolesti koje ugrožavaju život. Simptomi koji ukazuju na sistemski prošireni vaskulitis su vrućica, slabost, gubitak težine, artritis, artralgijska, mialgijska, hemoptiza, kašalj, otežano disanje, sinusitis, bol u trbuhu, melena, hematokezija, hematurija i parestezije (204). Palpabilna purpura je patognomonična za vaskulitis. To su uzdignute, eritematozne lezije koje ne blijede na pritisak. Ipak, palpabilna purpura nije prisutna kod svih tipova vaskulitisa. Kod nekih oblika vaskulitisa mogu se naći i makule, papule, pustule, vezikule, bule i ulceracije. Specifične kliničke manifestacije razlikuju se s obzirom na veličinu zahvaćenih žila. U vaskulitisu malih krvnih žila obično su prisutni purpura, eritem, vezikulobulozne lezije, površinski ulkusi i krvarenja (205). Vaskulitis srednjih krvnih žila se može prezentirati potkožnim čvorićima, eritematoznim čvorićima, dubokim ulkusima, livedo reticularis, gangrenom prstiju ili destrukcijom tkiva (205). Vaskulitisi velikih krvnih žila često nemaju kožne manifestacije kože. Fizikalnim pregledom, kod vaskulitisa

velikih krvnih žila može naći asimetrični krvni tlak, odsutnost pulsa i vaskularni šum (205). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i biopsije iako nije uvijek lako prepoznavanje specifičnih vaskulitisa zbog preklapanja u kliničkim manifestacijama, serumskim laboratorijskim testovima i histo-patološkom nalazu tkiva (202). Prvi korak u liječenju, ukoliko je moguće, je otkriti temeljni uzrok vaskulitisa. Simptomatsko liječenje sastoji se od aplikacije lokalnih kortikosteroida, uzimanja aspirina ili NSAID-a, podizanja nogu na povišeni položaj i izbjegavanja nošenja uske odjeće. U bolesnika s diseminiranim kožnim oblicima koji mogu biti popraćeni svrbežom ili peckanjem i kod onih s refraktornom ili ponavljajućom kožnom bolesti se mogu dati peroralni kortikosteroidi, dapson, kolhicin ili pentoksifili (206). Imunosupresija je potrebna u bolesnika koji razvijaju sistemske simptome, opsežne ili trajne lezije. Mogu se upotrijebiti prednizon, metotreksat, azatioprin, hidroklorokin, mikofenolat mofetil, ciklosporin ili ciklofosamid (206,207). Biološka terapija može se koristiti kod pacijenata kod kojih konvencionalna terapija nije dovela do poboljšanja (208,209). Sistemske komplikacija vaskulitisa uključuju bubrežne, gastrointestinalne, plućne i srčane komplikacije, stoga se bolesnik koji ima vaskulitis treba hitno obraditi i pravovremeno, odgovarajuće liječiti (202). Neki oblici vaskulitisa napreduju polako, dok drugi mogu brzo dovesti do fatalnih komplikacija (202).

Opekline

Opekline su kožna oštećenja nastala djelovanjem visokih temperatura. One su jedan od najčešćih uzroka nesreća. Osobito su česte u dječjoj dobi (210). Prezentacija se može značajno razlikovati, od jednostavnih opekline od sunca koje ne zahtijevaju nikakvu posebnu terapiju do ekstenzivnog gubitka tkiva koji rezultira MODS-om i zahtijeva dugotrajno liječenje u jedinicama intenzivne skrbi (211). Opekline mogu nastati brojnim načinima i oštetiti kožu i adneksa na različitim dubinama (211). Prema dubini zahvaćenosti, opekline se dijele u nekoliko stupnjeva. U prvome stupnju su zahvaćeni samo površinski slojevi epidermisa. Dominiraju eritem i blagi edem uz osjećaj zatezanja i laganog pečenja. Nakon nekoliko dana nastaje blago ljuštenje i ozljede zacjeljuju bez ožiljaka. U drugom stupnju opekline zahvaćaju djelomičnu debljinu kože. U drugom A stupnju zahvaćeni su epidermis i gornji dermis. Eritem je jako izražen, kao i enantem i bolnost, ali se još pojavljuju i bule koje pucaju i ostavljaju erodirane površine kože. U drugom B stupnju zahvaćen je epidermis i dublji dermis te su oštećene dlake. Što je dublje koža zahvaćena to je bolnost manja jer su uništeni živčani završetci. Opekline drugog stupnja cijele sporije uz zaostajanje hipo- ili hiperpigmentacija. Opekline trećeg stupnja jesu opekline pune debljine kože i zahvaćaju cijeli dermis i sve adneksa. Koža je blijeda zbog uništene vaskularizacije osim kad dođe do koagulacije unutar

krvnih žila dermisa pa koža bude eritematozna. Razvoj nekroze vidi se u obliku crvenosmeđih krasta. Ovaj stupanj cijeli ožiljcima uz hipo- ili hiperpigmentacije. Opekline četvrtog stupnja zahvaćaju i dublja tkiva sve do kostiju. Za procjenu površine opečene kože koristi se „pravilo devetke“ (210). Kod opsežnih opeklinama može se razviti niz sustavnih komplikacija. To su sekundarne bakterijske infekcije, hipovolemija, elektrolitni disbalans, akutna tubularna nekroza, šok, gastrointestinalno krvarenje (210). Oštećenje dišnog sustava zbog udisanja dima u požarima može dovesti do edema i opstrukcije disanja (210). Bolesnike s opsežnim opeklinama treba hospitalizirati u posebnim jedinicama intenzivne njege koje su specijalizirane za opekline. Liječenje se zasniva na nadoknadi tekućine, elektrolita i hranjivih tvari te stabilizaciji stanja. Kada je stabilizacija postignuta prelazi se na prevenciju i liječenje sekundarnih infekcija te saniranje i njegovanje rana (210,211).

Zaključak

Koža je najveći organ ljudskog tijela. Služi kao barijera, ali i komunikacija unutrašnjosti organizma i vanjskog svijeta. Kožne bolesti mogu biti posljedica bolesti i procesa u unutarnjim organima kao i posljedica vanjskih utjecaja. Većina kožnih bolesti ne zahtijeva intenzivnu skrb, ali postoje one koje mogu od prividno kožno ograničenih bolesti brzo dovesti do sistemskog širenja te rezultirati zatajenjem svih organa. Važno je razlikovati jednostavna stanja kože od ozbiljnijih, čak smrtonosnih stanja koja zahtijevaju hitnu intervenciju. Brzo i pravilno prepoznavanje dijagnoze ključno je kako bi pravovremeno moglo uslijediti odgovarajuće liječenje. Svaki dijagnostički postupak počinje detaljnom anamnezom i statusom. Koža je jedini organ koji se može pregledati bez ikakvog pomagala i takvu prednost treba znati iskoristiti. Drugi, složeniji dijagnostički postupci mogu pomoći kada klinička slika nije sasvim jasna. Treba imati dovoljno teoretskog i praktičnog znanja za razlikovanje ispravne među diferencijalnim dijagnozama. Suvremeno liječenje hitnih stanja zahtijeva odgovarajuće specijaliziranu osobu, no svaki liječnik bi trebao poznavati osnovne postupke zbrinjavanja hitnih stanja i biti ih pripravan primijeniti u svojoj ordinaciji. Edukacija zdravstvenih djelatnika o čestim hitnim dermatološkim stanjima i njihovom zbrinjavanju može pomoći u bržem i boljem postavljanju dijagnoze, primjeni odgovarajuće terapije te konačno boljoj prognozi za pacijenta.

Zahvale

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na svim uputama, savjetima i izdvojenom vremenu koje mi je pružila za vrijeme pisanja diplomskog rada, ali i ranije tijekom studija.

Beskrajno hvala mojoj obitelji, prije svega mami Fani, tati Marku, sestrama Blanki i Ines, na beskonačnom strpljenju i bezuvjetnoj podršci tijekom svih ovih godina. Bez njihove ljubavi, brige i razumijevanja ne bih uspjela biti gdje jesam.

Hvala prijateljima koji su mi olakšali i uljepšali studentske dane.

I na kraju, hvala Anti koji me pratio kroz sve sretne, ali i tužne trenutke mog studiranja.

Literatura

1. Baibergenova A, Shear NH. Skin conditions that bring patients to emergency departments. *Arch Dermatol.* 2011;147(1):118–20.
2. Leading cause of emergency visits [Internet]. Simcoe Muskoka health stats. [citirano 01. ožujak 2019.]. Dostupno na: <http://www.simcoemuskokahealthstats.org/topics/leading-causes/leading-cause-of-emergency-visits/>
3. Grillo E, Vañó-Galván S, Jiménez-Gómez N, Ballester A, Muñoz-Zato E, Jaén P. Dermatologic Emergencies: Descriptive Analysis of 861 Patients in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed.* 2013;104(4):316–24.
4. Nadkarni A, Domeisen N, Hill D, Feldman SR. The most common dermatology diagnoses in the emergency department. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1261–2.
5. Isnard C, Ingen-Housz-Oro S, Fardet L, Matteodo E, Duval S, Hemery F, i ostali. Dermatological emergencies: evolution from 2008 to 2014 and perspectives. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31(2):274–9.
6. Mirkamali A, Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Bouvresse S, Duong TA, Chosidow O, i ostali. Dermatological emergencies: A comparative study of activity in 2000 and 2010. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(7):916–8.
7. Murr D, Bocquet H, Bachot N, Bagot M, Revuz J, Roujeau J-C. Medical activity in an emergency outpatient department dermatology. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130(2 Pt 1):167–70.
8. Wang E, Lim B, Than K. Dermatological conditions presenting at an emergency department in Singapore. *Singapore Med J.* 2009;50(9):881–4.
9. Stamell E, Krishnamurthy K. Infectious Emergencies in Dermatology. U: Buka B, Uliasz A, Krishnamurthy K, urednici. *Buka's Emergencies in Dermatology.* New York: Springer; 2013. str. 19–41.
10. Šitum M. Dermatologija. U: Ivančević Ž, urednik. *MSD priručnik dijagnostike i terapije.* Drugo hrv. Split: Placebo d.o.o; 2010. str. 109–28.
11. Puljiz I, Lisić M. Infekcije kože i potkožja. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 231–43.
12. Skerlev M. Ostale bakterijske kožne bolesti posebnog tijeka. U: Basta-Juzbašić A i sur., urednik. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 95–101.
13. Skerlev M. Bakterijske gnojne infekcije kože (piodermije). U: Basta-Juzbašić A i sur., urednik. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 84–94.

14. Wolf R, Tüzün Y, Davidovici BB. Necrotizing soft-tissue infections, including necrotizing fasciitis. U: Wolf R, Davidovici B, Parish J, Parish L, urednici. *Emergency dermatology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. str. 75–80.
15. Singh G, Sinha SK, Adhikary S, Babu KS, Ray P, Khanna SK. Necrotising infections of soft tissues - A clinical profile. *Eur J Surg*. 2002;168(6):366–71.
16. Hasham S, Matteucci P, Stanley PRW, Hart NB, Hasham S. Necrotising Fasciitis. *Br Med J*. 2005;330(7495):830–3.
17. Elliott DC, Kufera JA, Myers RAM. Necrotizing soft tissue infections: Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg*. 1996;224(5):672–83.
18. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, i ostali. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Streptococcal Toxic Shock Syndrome—A Comparative Observational Study. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):800–7.
19. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, i ostali. Intravenous Immunoglobulin G Therapy in Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A European Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2003;37(3):333–40.
20. Ramos-e-Silva M, Libia Cardozo Pereira A. Life-threatening eruptions due to infectious agents. *Clin Dermatol*. 2005;23(2):148–56.
21. Gemmell CG. Staphylococcal scalded skin syndrome. *J Med Microbiol*. 1995;43(5):318–27.
22. Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. Superantigens in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(3):455–72.
23. Tambić Andrašević A, Santini M. *Staphylococcus aureus*. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 648–59.
24. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):281–90.
25. Murray RJ. Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease. *Intern Med J*. 2005;35(Suppl 2):S106-19.
26. Stevens DL. Streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(3):133–6.
27. Kato K, Sakamoto T, Ito K. Gamma-globulin Inhibits Superantigen-induced Lymphocyte Proliferation and Cytokine Production. *Allergol Int*. 2007;56(4):439–44.
28. Strom MA, Hsu DY, Silverberg JI. Prevalence, comorbidities and mortality of toxic shock syndrome in children and adults in the USA. *Microbiol Immunol*. 2017;61(11):463–73.
29. Adcock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms

- of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16(4):333–40.
30. Basta M, Bhatt R. Purpura Fulminans [Internet]. Medscape. [citirano 12. ožujak 2019.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2202749-overview>
 31. Carpenter CT, Kaiser AB. Purpura fulminans in pneumococcal sepsis: Case report and review. *Scand J Infect Dis.* 1997;29(5):479–83.
 32. Adcock DM, Hicks MJ. Dermatopathology of skin necrosis associated with purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16(4):283–92.
 33. Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sci.* 2006;332(6):339–45.
 34. Varon J, Chen K, Sternbach GL. Rupert Waterhouse and Carl Friderichsen: Adrenal apoplexy. *J Emerg Med.* 1998;16(4):643–7.
 35. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1378–88.
 36. Knezović I, Suzana Bukovski. Neisseria meningitidis. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 704–11.
 37. Milonovich LM. Meningococemia: epidemiology, pathophysiology, and management. *J Pediatr Health Care.* 2007;21(2):75–80.
 38. Healy CM, Baker CJ. The future of meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(2):175–6.
 39. Bexsero [Internet]. European medicines agency. [citirano 15. ožujak 2019.]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_hr.pdf
 40. Šitum M. Lajmska bolest. U: Basta-Juzbašić A i sur., urednik. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 102–7.
 41. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet (London, England).* 2012;379(9814):461–73.
 42. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18(10):697–703.
 43. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, i ostali. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(1):69–79.
 44. Halperin JJ. Nervous System Lyme Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(2):261–74.
 45. Bhate C, Schwartz RA. Lyme disease: Part II. Management and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(4):639–53.

46. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, i ostali. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1089–134.
47. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, i ostali. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med*. 2001;345(2):79–84.
48. Vázquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):210–6.
49. Wenner KA, Kenner JR. Anthrax. *Dermatol Clin*. 2004;22(3):247–56.
50. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *N Engl J Med*. 1999;341(11):815–26.
51. Papić N. *Bacillus anthracis*. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 679–701.
52. Inglesby T V, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Friedlander AM, i ostali. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 1999;281(18):1735–45.
53. McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):363–92.
54. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: A 30-year experience with 88 cases. *Med*. 1985;64(4):251–69.
55. Choi E. Tularemia and Q fever. *Med Clin North Am*. 2002;86(2):393–416.
56. Čivljak R. *Francisella tularensis*. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 770–3.
57. Zomorodi A, Wald ER. Ecthyma gangrenosum: Considerations in a previously healthy child. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(12):1161–4.
58. Baro M, Marin MA, Ruiz-Contreras J, de Miguel SF, Sanchez-Diaz I. *Pseudomonas aeruginosa* sepsis and ecthyma gangrenosum as initial manifestations of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2004;163(3):173–4.
59. Wong S-N, Tam AY-C, Yung RW-H, Kwan EY-W, Tsoi NN-S. *Pseudomonas* Septicaemia in Apparently Healthy Children. *Acta Paediatr*. 2008;80(5):515–20.
60. Bettens S, Delaere B, Glupczynski Y, Schoevaerds D, Swine C. Ecthyma gangrenosum in a non-neutropaenic, elderly patient: Case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2008;63(6):394–7.
61. Güçlüer H, Ergun T, Demirçay Z. Ecthyma gangrenosum. *Int J Dermatol*. 1999;38(4):299–302.

62. Gewirtzman AJ, Christianson B, Tremaine AM, Bartlett B, Tyring S. Life-threatening cutaneous viral diseases. U: Wolf R, Davidovici B, Parish J, Parish L, urednici. *Emergency dermatology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. str. 115–25.
63. Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):1–13.
64. Whitley RJ, Corey L, Arvin A, Mintz E, Lakeman FD, Sumaya C V., i ostali. Changing Presentation of Herpes Simplex Virus Infection in Neonates. *J Infect Dis*. 1988;158(1):109–16.
65. Arvin AM, Yeager AS, Bruhn FW, Grossman M. Neonatal herpes simplex infection in the absence of mucocutaneous lesions. *J Pediatr*. 1982;100(5):715–21.
66. Rebora A. Life-threatening cutaneous viral diseases. *Clin Dermatol*. 2005;23(2):157–63.
67. Kusuhara T, Nakajima M, Inoue H, Takahashi M, Yamada T. Parainfectious Encephalomyeloradiculitis Associated with Herpes Simplex Virus 1 DNA in Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis*. 2002;34(9):1199–205.
68. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):737–63.
69. Bukvić Mokos Z. Kožne bolesti uzrokovane virusima. U: Basta-Juzbašić A i sur., urednik. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 65–77.
70. Sanderson IR, Brueton LA, Savage MO, Harper JI. Eczema herpeticum: A potentially fatal disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6573):693–4.
71. Tešović G. Varicella-zoster virus. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 466–9.
72. Enders G, Bolley I, Miller E, Cradock-Watson J, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994;343(8912):1548–51.
73. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(4):209–17.
74. Selleger C. Fatal varicella pneumonia in adults. Report of two cases and review of literature (author's transl). *Rev Fr Mal Respir*. 1979;7(1):9–18.
75. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella Prevention in the United States: A Review of Successes and Challenges. *Pediatrics*. 2008;122(3):744–51.
76. Gnann, Jr. JW. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *J Infect Dis*. 2002;186(Suppl 1):S91–8.
77. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, Honda N, Gyo K, Yanagihara N. Treatment of Ramsay Hunt Syndrome with Acyclovir-Prednisone: Significance. *Ann Neurol*.

- 1997;41(3):353–7.
78. Liesegang TJ. Herpes Zoster Ophthalmicus. Natural History, Risk Factors, Clinical Presentation, and Morbidity. *Ophthalmology*. 2008;115(Suppl 2):S3-12.
 79. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, i ostali. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. *Clin Infect Dis*. 2006;44(Suppl 1):S1–26.
 80. Arnou R, Fiquet A, Thomas S, Sadorge C. Immunogenicity and safety of ZOSTAVAX®approaching expiry potency in individuals aged ≥ 50 years. *Hum Vaccin*. 2011;7(10):1060–5.
 81. Tešović G. Virus ospica. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 527–9.
 82. Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatol Online J*. 2003;9(3):4.
 83. Hussey GD, Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med*. 1990;323(3):160–4.
 84. Begovac J, Lukić L, Tešović G. Togavirusi. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 539–43.
 85. Tešović G. Parvovirus B19. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 493–5.
 86. Balkhy HH, Sabella C, Goldfarb J. Parvovirus: A review. *Bull Rheum Dis*. 1998;47(3):4–9.
 87. Katta R. Parvovirus B19: A review. *Dermatol Clin*. 2002;20(2):333–42.
 88. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, i ostali. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2000;30(4):662–78.
 89. Baršić B. Invazivna kandidoza. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 849–52.
 90. Pedraz J, Delgado-Jiménez Y, Pérez-Gala S, Nam-Cha S, Fernández-Herrera J, García-Diez A. Cutaneous expression of systemic candidiasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(1):106–10.
 91. Pagano L, Mele L, Fianchi L, Melillo L, Martino B, D'Antonio D, i ostali. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica*. 2002;87(5):535–41.
 92. Ratip S, Odabaşı Z, Karti S, Çetiner M, Yeğen C, Çerikcioğlu N, i ostali. Clinical microbiological case: chronic disseminated candidiasis unresponsive to treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(7):435–6.
 93. Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk Factors and Predictors of Outcome in

- Patients with Cancer and Breakthrough Candidemia. *Clin Infect Dis*. 2001;32(12):1713–7.
94. Perović Mihanović M, Begovac J. Mukormikoza. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 865–8.
 95. Reyes HM, Tingle EJ, Fenves AZ, Spiegel J, Burton EC. Pulmonary Invasive Mucormycosis in a Patient with Secondary Iron Overload Following Deferoxamine Therapy. *Baylor Univ Med Cent Proc*. 2008;21(4):378–81.
 96. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, i ostali. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634–53.
 97. Van Cutsem J, Boelaert JR. Effects of deferoxamine, feroxamine and iron on experimental mucormycosis (zygomycosis). *Kidney Int*. 1989;36(6):1061–8.
 98. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant*. 2006;6(10):2365–74.
 99. Sun H, Singh N. Mucormycosis: Its contemporary face and management strategies. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(4):301–11.
 100. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards, Jr., J, Ibrahim AS. Recent Advances in the Management of Mucormycosis: From Bench to Bedside. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1743–51.
 101. Ramos-e-Silva M, Constanca CG, Carneiro SC. Life-threatening cutaneous fungal and parasitic diseases. U: Wolf R, Davidovici BB, Parish JL, Parish LC, urednici. *Emergency dermatology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. str. 126–45.
 102. Perović Mihanović M, Begovac J. Ostale invazivne mikoze. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 869–75.
 103. Kauffman CA. Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):115–32.
 104. Reddy P, Gorelick DF, Brasher CA, Larsh H. Progressive disseminated histoplasmosis as seen in adults. *Am J Med*. 1970;48(5):629–36.
 105. Smith JW, Utz JP. Progressive disseminated histoplasmosis. A prospective study of 26 patients. *Ann Intern Med*. 1972;76(4):557–65.
 106. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, i ostali. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):807–25.

107. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet*. 2005;366(9496):1561–77.
108. Solbach W, Laskay T. The Host Response to Leishmania Infection. *Adv Immunol*. 2000;74:275–317.
109. Weigle K, Saravia NG. Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol*. 1996;14(5):433–50.
110. Ahluwalia S, Lawn SD, Kanagalingam J, Grant H, Lockwood DNJ. Mucocutaneous leishmaniasis: an imported infection among travellers to central and South America. *BMJ*. 2004;329(7470):842–4.
111. David C V, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther*. 2009;22(6):491–502.
112. Siqueira AM, Amato VS, Nicodemo AC, Neto VA, Tuon FF. Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(2):266–74.
113. Rosen A, Itenberg S, Friedman A. Histamine-Mediated Emergencies. U: Buka B, Uliasz A, Krishnamurthy K, urednici. *Buka's Emergencies in Dermatology*. New York: Springer; 2013. str. 57–82.
114. Allen SH. Severe, acute allergic and immunologic reactions – I. Urticaria, angioedema, and anaphylaxis. U: Wolf R, Davidovici BB, Parish JL, Parish LC, urednici. *Emergency dermatology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. str. 178–83.
115. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1185–96.
116. Ogawa Y, Grant JA. Mediators of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):249–60.
117. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(Suppl 2):S161-81.
118. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LAG. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1098–104.
119. Marinović B. Sustav kožnih eflorescencija. U: Basta-Juzbašić A i sur., urednik. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 11–25.
120. Simons FER. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. *Allergy*. 2011;66(Suppl 9):31–4.
121. Yang M-S, Lee S-H, Kim T-W, Kwon J-W, Lee S-M, Kim S-H, i ostali. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1):31–6.
122. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management.

- Int J Emerg Med. 2017;10(1):15.
123. Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema: diagnostic and treatment considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(4):239–50.
 124. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, i ostali. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. Sv. 115, *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2005 str. 584–91.
 125. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NFJ, Bock SA, Branum A, i ostali. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391–7.
 126. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992;327(6):380–4.
 127. Brown SGA. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(2):165–75.
 128. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(8):1144–50.
 129. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(5):672–83.
 130. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA.* 1986;256(24):3358–63.
 131. Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics.* 1967;40(5):910–1.
 132. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, Troncon MG, Caputi A, Ghiotto E, i ostali. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(6):839–46.
 133. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol.* 2000;136(7):849–54.
 134. Thong BY-H, Leong K-P, Tang C-Y, Chng H-H. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(3):342–7.
 135. Patel R V., Goldenberg G. Drug Eruptions. U: Buka B, Uliasz A, Krishnamurthy K, urednici. *Buka's Emergencies in Dermatology.* New York: Springer; 2013. str. 43–55.
 136. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(4):301–5.
 137. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical

- classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92–6.
138. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, i ostali. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol.* 1990;126(1):43–7.
 139. Strom BL, Carson JL, Halpern AC, Schinnar R, Snyder ES, Shaw M, i ostali. A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures. *Arch Dermatol.* 1991;127(6):831–8.
 140. Naldi L, Locati F, Marchesi L, Cainelli T. Incidence of toxic epidermal necrolysis in Italy. *Arch Dermatol.* 1990;126(8):1103–4.
 141. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol.* 1991;127(6):839–42.
 142. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol.* 2003;30(10):2234–40.
 143. Devi K, George S, Criton S, Suja V, Sridevi PK. Carbamazepine--the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a study of 7 years. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(5):325–8.
 144. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, i ostali. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35–44.
 145. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Flahault A, Kelly JP, i ostali. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics.* 2009;123(2):297–304.
 146. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, i ostali. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med.* 1997;23(12):1237–44.
 147. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, i ostali. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987;123(9):1160–5.
 148. Wong KC, Kennedy PJ, Lee S. Clinical manifestations and outcomes in 17 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol.* 1999;40(3):131–4.

149. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1521–32.
150. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39.
151. Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimaraes J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2003;207(1):33–6.
152. Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol*. 2005;23(3):311–4.
153. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, i ostali. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):301–4.
154. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(1):6–11.
155. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1272–85.
156. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol*. 2005;23(2):171–81.
157. Chen Y-C, Chiu H-C, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1373–9.
158. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(2):142.
159. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1425–39.
160. Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A, Bircher AJ, Haeusermann P. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):780–3.
161. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, i ostali. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007;157(5):989–96.
162. Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):322–8.
163. Bachot N, Roujeau J-C. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(8):561–72.
164. Roujeau J-C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*.

- 2005;209(2):123–9.
165. Bruno TF, Grewal P. Erythroderma: a dermatologic emergency. *CJEM*. 2009;11(3):244–6.
 166. Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, Dabbaghian H. Erythroderma: a clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol*. 2005;5:5.
 167. Botella-Estrada R, Sanmartin O, Oliver V, Febrer I, Aliaga A. Erythroderma. A clinicopathological study of 56 cases. *Arch Dermatol*. 1994;130(12):1503–7.
 168. Nicolis GD, Helwig EB. Exfoliative dermatitis. A clinicopathologic study of 135 cases. *Arch Dermatol*. 1973;108(6):788–97.
 169. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(1):53–7.
 170. Yuan X-Y, Guo J-Y, Dang Y-P, Qiao L, Liu W. Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. *Eur J Dermatol*. 2010;20(3):373–7.
 171. Abrahamas I, McCarthy JT, Sanders SL. 101 cases of exfoliative dermatitis. *Arch Dermatol*. 1963;87:96–101.
 172. King LEJ, Dufresne RGJ, Lovett GL, Rosin MA. Erythroderma: review of 82 cases. *South Med J*. 1986;79(10):1210–5.
 173. Pal S, Haroon TS. Erythroderma: a clinico-etiological study of 90 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(2):104–7.
 174. Sehgal VN, Srivastava G. Exfoliative dermatitis. A prospective study of 80 patients. *Dermatologica*. 1986;173(6):278–84.
 175. Rym BM, Mourad M, Bechir Z, Dalenda E, Faika C, Iadh AM, i ostali. Erythroderma in adults: a report of 80 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44(9):731–5.
 176. Bukvić Mokos Z. Eritematoskvamozne dermatoze. U: Basta-Juzbašić A i sur., urednik. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 179–90.
 177. Rothe MJ, Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the „red man“. *Clin Dermatol*. 2005;23(2):206–17.
 178. Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *Int J Dermatol*. 2004;43(1):39–47.
 179. Karakayli G, Beckham G, Orengo I, Rosen T. Exfoliative dermatitis. *Am Fam Physician*. 1999;59(3):625–30.
 180. Heinecke G, Lebwoh M. Erythroderma. U: Buka B, Uliasz A, Krishnamurthy K, urednici. *Buka's Emergencies in Dermatology*. New York: Springer; 2013. str. 133–45.
 181. Powell AM, Black M. A stepwise approach to the diagnosis of blisters in the clinic. *Clin Dermatol*. 2001;19(5):598–606.
 182. Harman KE. New laboratory techniques for the assessment of acquired

- immunobullous disorders. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(1):40–6.
183. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med*. 2007;11(3):462–81.
184. Cashman MW, Doshi D, Krishnamurthy K. *Vesiculobullous Dermatoses*. U: Buka B, Uliasz A, Krishnamurthy K, urednici. *Buka's Emergencies in Dermatology*. New York; 2013. str. 147–73.
185. Keehn CA, Morgan MB. Clinicopathologic attributes of common geriatric dermatologic entities. *Dermatol Clin*. 2004;22(1):115–23.
186. Parker SRS, MacKelfresh J. Autoimmune blistering diseases in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):69–79.
187. Knudson RM, Kalaaji AN, Bruce AJ. The management of mucous membrane pemphigoid and pemphigus. *Dermatol Ther*. 2010;23(3):268–80.
188. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest*. 1999;103(4):461–8.
189. Marinović B. Stečene vezikulozne i pustulozne dermatoze. U: Basta-Juzbašić A i sur., urednik. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 229–52.
190. Ide A, Hashimoto T, Amagai M, Tanaka M, Nishikawa T. Detection of autoantibodies against bullous pemphigoid and pemphigus antigens by an enzyme-linked immunosorbent assay using the bacterial recombinant proteins. *Exp Dermatol*. 1995;4(2):112–6.
191. Risser J, Lewis K, Weinstock MA. Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Arch Dermatol*. 2009;145(9):1005–8.
192. Seidenbaum M, David M, Sandbank M. The course and prognosis of pemphigus. A review of 115 patients. *Int J Dermatol*. 1988;27(8):580–4.
193. Bystryń JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol*. 1996;132(2):203–12.
194. Schmidt E, Zillikens D. Autoimmune and inherited subepidermal blistering diseases: advances in the clinic and the laboratory. *Adv Dermatol*. 2000;16:113–58.
195. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*. 2004;4:94.
196. Jassal SV, Chiu E, Hladunewich M. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1612–3.
197. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, i ostali. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002;346(5):321–7.

198. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Cote T, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9271):1850–1.
199. Marazza G, Pham HC, Scharer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trueb RM, i ostali. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):861–8.
200. Marinović-Kulišić S. Vaskularne bolesti kože. U: Basta-Juzbašić A i sur., urednik. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 376–414.
201. Carlson JA, Chen K-R. Cutaneous vasculitis update: neutrophilic muscular vessel and eosinophilic, granulomatous, and lymphocytic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2007;29(1):32–43.
202. Chismar L, Wildstein S, Krishnamurthy K. Vasculitis. U: Buka B, Uliasz A, Krishnamurthy K, urednici. *Buka's Emergencies in Dermatology*. New York: Springer; 2013. str. 175–92.
203. Danila MI, Bridges SLJ. Update on pathogenic mechanisms of systemic necrotizing vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(6):430–5.
204. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(3):311–40.
205. Chen K-R, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(2):71–92.
206. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):414–29.
207. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL. Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(5 Pt 1):667–90.
208. Langford CA. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapies for the vasculitic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(7):364–70.
209. Eleftheriou D, Melo M, Marks SD, Tullus K, Sills J, Cleary G, i ostali. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):978–86.
210. Štulhofer Buzina D. Poremećaji kože uzrokovani fizikalnim i kemijskim oštećenjima. U: Basta-Juzbašić A i sur., urednik. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 298–309.
211. Sailon AM, Taub PJ. Burn and Other Exposure Injuries. U: Buka B, Uliasz A, Krishnamurthy K, urednici. *Buka's Emergencies in Dermatology*. New York: Springer; 2013. str. 235–45.

Životopis

Ime i prezime: KATARINA DOKO

Datum rođenja: 26.12.1994.

Mjesto rođenja: Zagreb, Republika Hrvatska

OBRAZOVANJE

2013. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2009. – 2013. XV. gimnazija, Zagreb

2001. – 2009. Osnovna škola Remete, Zagreb

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

Kolovoz 2017. Profesionalna razmjena studenata medicine, Zavod za hitnu medicinu, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Španjolska

2017. – 2019. Asistent, SCORA (Odbor za spolno i reproduktivno zdravlje uključujući AIDS), CroMSIC

Kolovoz 2015. Profesionalna razmjena studenata medicine, Institut za medicinsku biokemiju, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

2013. – 2019. Aktivni član, CroMSIC (Međunarodna udruga studenata medicine Hrvatska)

2008. – 2018. Rekreativno bavljenje plesom

RADNO ISKUSTVO

2018. – 2019. Demonstrator, Zavod za kirurgiju

2018. – 2019. Demonstrator, Klinička propedeutika

2015. – 2016. Demonstrator, Zavodu za histologiju i embriologiju

STRANI JEZICI

Engleski – C1, Španjolski – B1, Talijanski – A1/A2