

VIRUSNE OSIPNE BOLESTI U DJECE

Martinović, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:102932>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marija Martinović

VIRUSNE OSIPNE BOLESTI U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marija Martinović

VIRUSNE OSIPNE BOLESTI U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Sandra Peternel, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ na Katedri za dermatovenerologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Marija Kaštelan
2. Doc.dr.sc. Ana Milardović
3. Doc.dr.sc. Đurđica Cekinović

Rad sadrži 44 stranice, 7 slika, 60 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici izv.prof.dr.sc. Sandri Peternel na svim korisnim savjetima, nesebičnoj pomoći i razrješavanju svake nejasnoće tijekom pisanja diplomskoga rada.

Posebno zahvaljujem svojim divnim roditeljima koji su strpljivo bili uz mene pružajući mi veliku ljubav i podršku, kao i jednoj posebnoj osobi.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	2
3. KLASIČNE VIRUSNE OSIPNE BOLESTI U DJECE	3
3.1 OSPICE	3
3.1.1 Epidemiologija	3
3.1.2 Patogeneza	3
3.1.3 Klinička slika i komplikacije	4
3.1.4 Dijagnoza	6
3.1.5 Liječenje i prevencija	6
3.2 RUBEOLA	8
3.2.1 Epidemiologija i patogeneza	8
3.2.2 Klinička slika i komplikacije	8
3.2.3 Dijagnoza	10
3.2.4 Liječenje i prevencija	11
3.3 VODENE KOZICE	12
3.3.1 Epidemiologija i patogeneza	12
3.3.2 Klinička slika i komplikacije primoinfekcije	12
3.3.3 Dijagnoza	14
3.3.4 Liječenje i prevencija	15
3.4 INFEKTIVNI ERITEM (ERYTHEMA INFECTIOSUM)	16
3.4.1 Epidemiologija i patogeneza	16
3.4.2 Klinička slika	16
3.4.3 Dijagnoza	18
3.4.4 Liječenje	18
3.5 EXANTHEMA SUBITUM (ROSEOLA INFANTUM).....	19
3.5.1 Epidemiologija i patogeneza	19
3.5.2 Klinička slika	19
3.5.3 Dijagnoza	20
3.5.4 Liječenje	20
4. OSTALE VIRUSNE OSIPNE BOLESTI U DJECE	21
4.1 BOLEST ŠAKA, STOPALA I USTA	21

4.1.1 Epidemiologija i patogeneza.....	21
4.1.2 Klinička slika	22
4.1.3 Dijagnoza	23
4.1.4 Liječenje	23
4.2 HERPANGINA	24
4.2.1 Epidemiologija i patogeneza.....	24
4.2.2 Klinička slika	24
4.2.3 Dijagnoza i liječenje	25
4.3 GIANOTTI-CROSTI SINDROM	26
4.3.1 Epidemiologija i patogeneza.....	26
4.3.2 Klinička slika	26
4.3.3 Dijagnoza	27
4.3.4 Liječenje	28
4.4 PAPULAR-PURPURIC GLOVES AND SOCKS SYNDROME	29
4.5 ERUPTIVNA PSEUDOANGIOMATOZA	31
4.6 ASIMETRIČNI PERIFLEKSURALNI EGZANTEM	32
5. RASPRAVA.....	33
6. ZAKLJUČCI.....	34
7. SAŽETAK.....	36
8. SUMMARY	37
9. LITERATURA.....	38
10. ŽIVOTOPIS	44

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

CMV- citomegalovirus

CSL- cerebrospinalni likvor

DNA- deoksiribonukleinska kiselina (od engl. *deoxyribonucleic acid*)

EBV- Epstein-Barr virus

ELISA- od engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*

EP- eruptivna pseudoangiomatoza

HFMD- bolest šaka, stopala i usta (od engl. *Hand, foot and mouth disease*)

HHV-6- humani herpes virus 6

HHV-7- humani herpes virus 7

IFA- imunofluorescencija

IgG- imunoglobulin G

IgM- imunoglobulin M

IVIG- intravenski imunoglobulin

PCR- lančana reakcija polimerazom (od engl. *polymerase chain reaction*)

RES- retikuloendotelni sustav

RNA- ribonukleinska kiselina (od engl. *ribonucleic acid*)

RT-PCR- lančana reakcija polimeraze u stvarnom vremenu (od engl. *real time polymerase chain reaction*)

SŽS- središnji živčani sustav

VZV- Varicella-zoster virus

1. UVOD

Osip na koži djeteta vrlo je česta pojava u svakodnevnoj praksi i razlog djetetova dolaska u ordinaciju obiteljske medicine, kao i razlog posjeta specijalistu dermatovenerologije. Etiološki se najčešće radi o virusnoj infekciji, ali ne treba smetnuti s uma bakterijske infekcije, kao i izloženost različitim lijekovima. Virusne osipne bolesti u djece su najčešće generalizirane i povezane sa sistemskim simptomima poput vrućice, malaksalosti i glavobolje. [1] Zbog sličnih simptoma osipi se u djetinjstvu teško razlikuju, stoga dijagnoza zahtijeva dobro uzetu osobnu, obiteljsku i epidemiološku anamnezu, klinički pregled djeteta s naglaskom na izgled i distribuciju osipa, klinički tijek i pridružene simptome, kao i provjeru cjepnog statusa. [2] Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze različite bakterijske infekcije poput meningokokne sepse, stafilokoknog sindroma oparene kože, sindroma toksičnog šoka, šarlaha ili Lajmske bolesti. S druge strane, važno je razmotriti neinfektivne uzroke poput juvenilnog idiopatskog artritisa, leukemije i izloženosti lijekovima. Serološke metode znatno su pridonijele točnosti postavljanja same dijagnoze, a također su od velikog značaja izolacija virusa i molekularna dijagnostika. Većina virusnih osipnih bolesti u djece benigne je i samoograničavajuće prirode, ali ne treba ih shvatiti olako zbog potencijalno mogućih po život opasnih komplikacija. [1] U ovom radu virusne osipne bolesti u djece podijeljene su na klasične i ostale virusne osipne bolesti. Klasične bolesti poput ospica, rubeole, vodenih kozica, infektivnog eritema i exanthema subitum imaju znatno češću pojavnost u djece, za razliku od ostalih koje uključuju bolest šaka, stopala i usta, herpanginu, Gianotti-Crosti sindrom, bolest *papular-purpuric gloves and socks syndrome*, eruptivnu pseudoangiomatozu te asimetrični perifleksuralni egzantem dječje dobi.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je uz pomoć literature na zadanu temu izložiti i pobliže opisati epidemiologiju, patogenezu, kliničku sliku, dijagnostiku te liječenje klasičnih i ostalih virusnih osipnih bolesti u djece te naglasiti važnost poznavanja etiologije i morfologije osipa.

3. KLASIČNE VIRUSNE OSIPNE BOLESTI U DJECE

3.1 OSPICE

Ospice, poznate pod nazivom morbili, akutna su, vrlo kontagiozna bolest koju uzrokuje virus morbila, pripadnik roda Morbillivirus, a porodice Paramyxoviridae. Jedini rezervoar virusa ospica je čovjek, izvan čijeg organizma virus brzo propada. Širenju virusa pogoduju suhi i hladniji mjeseci, stoga se bolest najčešće javlja u kasnu zimu i rano proljeće. Bolest se manifestira vrućicom, kašljem, curenjem iz nosa, makulopapuloznim osipom koji konfluira i patognomoničnim enantomom na sluznici usne šupljine. Često je samoograničavajuće prirode i završava benigno, ali nerijetko može doći do respiratornih i SŽS komplikacija zbog čega mu smrtnost seže i do 20%. [3]

3.1.1 Epidemiologija

U prošlosti su ospice bile jedan od glavnih zdravstvenih problema. Preboljevala su ih gotovo sva djeca do desete godine života. Razvojem i uvođenjem aktivne imunizacije, incidencija im se značajno smanjila, ali unatoč tome i danas predstavljaju veliki javnozdravstveni izazov zbog smanjenog postotka procijepljenosti. Godišnje u svijetu od ospica umire oko 2 milijuna djece, najčešće u dobi između 1-5 godina. [3]

Bolest se prenosi aerosolom, kapljičnim putem s respiratornog trakta oboljele na zdravu osobu i putem kontaminiranih predmeta. Oboljela osoba je najzaraznija 4 dana prije izbijanja osipa, odnosno za vrijeme trajanja kataralnih simptoma te 4 dana nakon nastanka osipa. Pojavom osipa infektivnost opada. [3]

3.1.2 Patogeneza

Ulazno mjesto virusa morbila predstavlja dišni sustav i spojnica oka. Došavši na sluznicu respiratornog trakta virus se umnaža, uzrokuje upalu, nakon čega nastaje primarna

viremija. Pacijent se klinički prezentira kataralnim simptomima i vrućicom. Tijekom primarne viremije virus dopijeva u regionalne limfne čvorove te dovodi do infekcije retikuloendotelnog sustava (RES) cijeloga tijela. Oslobođanjem iz RES-a i dolaskom virusa u pluća, kožu, mozak, srce, sluznicu dišnog sustava i druge organe, nastaje sekundarna viremija. [3,4]

3.1.3 Klinička slika i komplikacije

Klinička slika ospica kod većine djece je klasična. Inkubacija traje 10-12 dana. Nakon toga razdoblja dolazi do pojave prodromalnih, kataralnih simptoma u trajanju od 3 do 4 dana. U tom kratkom periodu pacijent se klinički prezentira hunjavicom, grloboljom, intenzivnim i suhim kašljem, pečenjem i suzenjem očiju te vrućicom koja postepeno raste do 39°C, a ponekad i do 40.5°C. U kliničkom pregledu se pored navedenih simptoma nalaze povećane tonzile i limfni čvorovi vrata te blaga hepatosplenomegalija. Drugog ili trećeg dana od pojave kataralnih simptoma na sluznici usne šupljine prikazuju se Koplikove pjege. Taj patognomoničan enantem očituje se sivkastim naslagama koje su lokalizirane najčešće nasuprot gornjih kutnjaka, a okružuje ih svijetlo ružičasta zona. Često nisu primijećeni jer nestaju vrlo brzo. Četvrtog dana bolesti vrućica doseže vrhunac. U tom stadiju dolazi do pojave konfluentnog makulopapuloznog osipa nakon kojeg temperatura počinje padati. Osip se prvotno pojavljuje na čelu i iza uški, potom se širi distalno, zahvaćajući lice, vrat, trup te gornje i donje ekstremitete. Obično traje 3 do 7 dana. Kada u potpunosti izbije, blijedi istim redoslijedom kao što je i nastao. Pacijent je najzarazniji za vrijeme trajanja kataralnih simptoma (4 dana prije osipa) i 4 dana nakon izbijanja osipa. [3,5,6]

Kod ospica se najčešće govori o komplikacijama respiratornog trakta i SŽS-a, poglavito u djece mlađe od 5 godina. Za vrijeme trajanja kataralnog stadija bolesti virus može dovesti do razvoja laringitisa i upale bronha. Oštećenjem respiratornog epitela moguć je nastanak sekundarnih bakterijskih infekcija, odnosno intersticijske pneumonije, upale srednjega uha i

sinusa. Od strane SŽS-a, u osipnoj ili rekonvalescentnoj fazi, pojavljuje se encefalitis koji se očituje poremećajem stanja svijesti, glavoboljom i različitim drugim neurološkim simptomima. Sve te komplikacije, osobito komplikacije SŽS-a, mogu ostaviti trajne posljedice na pacijenta i upravo je zbog toga kontrola ospica od velikog značaja. [3,7]



Slika 1. Morbili, konfluentni makulopapulozni osip

Izvor: DermNetNZ (www.dermnetnz.org)



Slika 2. Morbili, Koplikove pjege

Izvor: DermNetNZ (www.dermnetnz.org)

3.1.4 Dijagnoza

Dijagnoza ospica postavlja se na temelju kliničke slike i epidemioloških karakteristika, a serološka ispitivanja služe kao dodatna i potvrdna dijagnostika. U kliničkom statusu pacijent nakon 2 do 3 dana od početka kataralnog stadija ima karakteristične Koplikove pjege te karakterističnu distribuciju i izgled osipa. Ospice ne smijemo zamijeniti s rubeolom u kojoj osip izbije za svega jedan dan, dok je kataralni stadij izražen minimalno. Također treba misliti na vrijeme i period nastanka bolesti jer se zna da ospice imaju češće pojavljivanje u kasnim zimskim i ranim proljetnim danima. U laboratorijskim testovima prisutna je leukopenija uz blago snižene neutrofile, dok je sedimentacija eritrocita (SE) lagano povećana. [3]

Etiološka i potvrdna dijagnoza temelji se na izravnoj i serološkoj dijagnostici. Za izolaciju virusa i dokazivanje njegovih antigena koriste se uzorci urina, seruma, stolice, obrisci konjunktiva i nazofarinksa, dok se biopat kože i mozga rade rjeđe. Uzorke je potrebno uzeti u ranoj fazi bolesti jer su tada prisutne najveće koncentracije virusa te potom dostaviti u laboratorij na temperaturi od 4°C. Od molekularnih metoda od iznimnog su značaja klasična lančana reakcija posredovana polimerazom i RT-PCR u izravnom vremenu, osobito u situacijama kada zakažu druge metode. Serološke metode uključuju jednostavnu i brzu detekciju IgM protutijela ELISA testom. Za dokazivanje protutijela koriste se serum ili rjeđe slina koje je potrebno uzeti 7 do 10 dana od nastanka osipa, a rezultati su dostupni unutar jednog dana. Ponekad nije dovoljan samo jedan uzorak pa se radi sigurnosti uzima parni serum da se ocjeni sama dinamika protutijela koja je ujedno odraz sposobnosti imunološkog sustava u obrani od infekcije. [5,8]

3.1.5 Liječenje i prevencija

Liječenje ospica temelji se na simptomatskoj terapiji budući da učinkovitog antivirusnog lijeka nema. Pacijentu se preporučuje mirovanje, dobra hidracija, snižavanje

temperature, kako fizikalnim metodama tako i antipireticima, te u slučaju jakog i suhog kašlja primjena antitusika. Ukoliko virus ospica oslabi imunološki sustav i posljedično dođe do bakterijske infekcije, indicirana je primjena antibiotske terapije. Za smanjenje smrtnosti, osobito u djece mlađe od 2 godine, koriste se visoke doze vitamina A primijenjene intramuskularno.

Prevenција oboljenja postiže se aktivnom i pasivnom imunizacijom. Cijepljenje je u Hrvatskoj postalo obavezno 1968. godine te se od tada provodi nakon navršene prve godine života zajedno zajedno s parotitisom i rubeolom, tzv. MO-PA-RU cjepivo. Sedmog dana od cijepljenja stvaraju se protutijela, stoga je preporučljivo cijepiti i djecu nakon šest mjeseci života ukoliko su bila u blizini oboljelih. Revakcinacija je potrebna u prvom razredu osnovne škole. S druge strane, pasivna imunizacija od velikog je značaja za dojenčad i djecu koja se zbog određenog razloga ne mogu cijepiti (febrilitet, akutno stanje, preosjetljivost na sastojke cjepiva), a bila su u kontaktu sa zaraženom osobom. U tom se slučaju daje intramuskularno gama-globulin u dozi od 0,4 mg/kg koji ih štiti oko 4 tjedna. [3,9]

3.2 RUBEOLA

Rubeola je zarazna virusna osipna bolest koju uzrokuje Rubella virus, pripadnik roda Rubivirus iz porodice Togaviridae. Riječ je o virusu niske patogenosti čiji je jedini prirodni domaćin čovjek. (3) Bolest je u djece u većini slučajeva asimptomatskog tijeka ili blage i samoograničavajuće prirode. Djeca se klinički prezentiraju vrućicom, osipom i limfadenopatijom. S druge strane, virus je izrazito opasan za plod tijekom intrauterinog razvoja te može dovesti do pobačaja ili prirođenih malformacija organa tijekom embrionalnog razvoja u prvoj polovici trudnoće. [10]

3.2.1 Epidemiologija i patogeneza

Virus rubeole raširen je po čitavom svijetu te su se u prošlosti epidemije pojavljivale početkom proljeća svakih 6-9 godina. Uvođenjem imunizacije rubeola je s vremenom postala rijetka bolest izuzev nerazvijenih zemalja i zemalja u kojima se imunizacija ne provodi. Virus se prenosi kapljicama sekreta nakon dugotrajnog i bliskog kontakta s inficiranom simptomatskom ili asimptomatskom osobom. Ulaskom kroz dišni sustav virus se umnožava na sluznici respiratornog trakta i u regionalnim limfnim čvorovima nakon čega dolazi do primarne viremije. Daljnja replikacija se nastavlja u RES-u odakle virus odlazi u različita druga tkiva te dovodi do sekundarne viremije. Promjene na koži se obično pojavljuju nakon sekundarne viremije, odnosno razvojem imunosti i uklanjanjem virusa iz krvi. Osoba je zarazna 10 dana prije i 15 dana nakon izbijanja osipa, a najzaraznija za vrijeme njegova izbijanja. Ukoliko se radi o djetetu, odnosno novorođenčetu s kongenitalnom rubeolom, ono može širiti virus mjesecima. Bolest ima karakterističnu pojavnost u kasnu zimu i rano proljeće. [3,11]

3.2.2 Klinička slika i komplikacije

S obzirom na mehanizam zaraze i dob djeteta, kod rubeole razlikujemo dva glavna oblika bolesti. Ukoliko je riječ o samoograničavajućoj i blagoj bolesti koja se prenosi

kapljičnim putem govorimo o postnatalno stečenoj rubeoli, dok s druge strane, kongenitalna rubeola predstavlja vrlo tešku infekciju ploda dobivenu hematogeno-transplacentarnim putem prijenosa s majke na plod. Inkubacija rubeole traje 12-23 dana, a prosječno 18 dana. [11]

Rubeola stečena postnatalno u većini slučajeva je blaga i benigna bolest. U odraslih započinje pojavom prodromalnih simptoma (vrućica, malaksalost, gubitak apetita) za razliku od djece kod koje prodromalni stadij najčešće izostaje te odmah dolazi do pojave glavnih simptoma, osipa i limfadenopatije. Osip je nekonfluentan, makulopapulozan, nije intenzivan kao kod ospica, a javlja se prvo na licu, iza uha, na vratu te se potom širi na trup, gornje i donje ekstremitete, prekrivajući dlanove i tabane. Može biti praćen vrućicom u prvom danu njegova izbijanja. Traje oko 3 dana te nakon toga počinje blijedjeti istim redosljedom kao što je nastao. [12] Zajedno s osipom ili prije njega moguća je pojava, ali ne nužno, petehijalnog enantema na sluznici mekoga nepca pod nazivom Forchheimerove mrlje. [13] Djeca se također prezentiraju limfadenopatijom koja nerijetko nastaje prije izbijanja osipa te traje i do 2 tjedna nakon njegovog nestanka. Najčešće su zahvaćeni retroaurikularni, cervikalni i subokcipitalni limfni čvorovi. Komplikacije postnatalno stečene rubeole rijetka su pojava. U eruptivnom stadiju mogu se pojaviti artralgijske ili artritise koji zahvaća zglobove prstiju, zapešća i koljena, traje 3-4 dana, a nekada čak i mjesec dana. Druge ozbiljne komplikacije uključuju postinfektivnu encefalopatiju koja se pojavljuje u 1 na 6000 oboljelih, dok se s druge strane trombocitopenija i vaskularna oštećenja pojavljuju u 1 na 3000 oboljelih te dovode do hemoragijskog osipa. [12]

Kongenitalna rubeola teška je infekcija koja nastaje hematogeno-transplacentarnim prijenosom s majke na plod. [3] Težina kliničke slike ovisi o razdoblju embrionalnog razvoja u kojem je infekcija nastala. Simptomi i posljedice su teže što je plod mlađi, a rezultat infekcije u prvih 12 tjedana trudnoće može biti prijevremeni porod, smrt ploda ili embriopatije s oštećenjem različitih organskih sustava. Ukoliko dođe do infekcije majke nakon prvog tromjesječja, učestalost i ozbiljnost oštećenja ploda se značajno smanjuje zbog staničnog i

humoralnog imunskog odgovora. Kongenitalna rubeola se najčešće manifestira unilateralnom ili bilateralnom kataraktom, glaukomom, retinopatijom te unilateralnom ili bilateralnom gluhoćom koja može biti neotkrivena mjesecima pa čak i godinama. [14] Kardiovaskularne anomalije najčešće uključuju stenozu plućne arterije i perzistentni duktus arteriosus, međutim zabilježene su i druge anomalije poput aortalne stenoze, koarktacije aorte te VSD-a (ventrikularni septalni defekt). [15] Taloženjem imunokompleksa u području bubrega i posljedičnom opstrukcijom može doći do razvoja hipertenzije. Također se rjeđe mogu pojaviti meningoencefalitis, pneumonitis, poremećaji štitnjače te se pokazalo da djeca s preboljelom kongenitalnom rubeolom imaju veću mogućnost obolijevanja od šećerne bolesti tipa I. [14]

3.2.3 Dijagnoza

Rubeola je blaga infektivna bolest koja nema specifičnu kliničku sliku. Od velikog je značaja detaljna i potpuna anamneza u kojoj je poželjno saznati vrijeme i trajanje kontakta potencijalno oboljele s inficiranom osobom. [14] U laboratorijskim pretragama prisutna je leukopenija, limfocitoza s reaktivnim limfocitima i trombocitopenija, dok je sedimentacija eritrocita normalna. Pouzdanu metodu predstavlja izolacija virusa iz nazofarinksa i različitih tjelesnih tekućina, ali s obzirom na visoku cijenu i dugotrajnost dobivanja rezultata, prednost se daje drugim specifičnim laboratorijskim testovima. [3]. Etiološka dijagnoza temelji se na serološkoj dijagnostici. U prošlosti se za otkrivanje titra protutijela koristio test inhibicije hemaglutinacije. Međutim, u današnje se vrijeme za određivanje IgM i IgG protutijela koriste različite metode poput testa pasivne lateks-aglutinacije i ELISA-e. Akutnu postnatalno stečenu primoinfekciju i reinfekciju dokazuje nalaz specifičnih IgM protutijela koja perzistiraju oko 8-12 tjedana te četverostruki porast titra IgG protutijela u akutnom i rekonvalescentnom serumu, dok se postojanje imuniteta temelji na potvrdi IgG protutijela u jednom uzorku seruma. Dijagnozu kongenitalne rubeole moguće je postaviti za vrijeme trudnoće detekcijom IgM

protutijela kordocentezom u fetalnoj krvi od 22. tjedna trudnoće, biopsijom korionskih resica u 12. tjednu gestacije ili dokazom virusne RNK u amnionskoj tekućini pomoću RT-PCR. [14]

3.2.4 Liječenje i prevencija

Klinička slika postnatalne rubeole obično je blage prirode, stoga liječenje najčešće nije potrebno. U slučaju jako povišene temperature i artralgijska, indicirano je simptomatsko liječenje antipireticima i analgeticima. Kongenitalni slučajevi zahtijevaju multidisciplinarni pristup. S obzirom da novorođenče luči velike količine virusa potrebno ga je staviti u izolaciju kako bi se spriječilo širenje bolesti.

Prevencija rubeole najbolje se postiže cijepljenjem te se pokazalo da se kod 90-95% cijepljenih postiže specifična zaštita u trajanju od najmanje 16 godina. Prva živa atenuirana vakcina bila je RA 27/3 te je u uporabi od 1979. godine. Imunizacija se provodi u dvije doze zajedno s ospicama i zaušnjacima kao kombinirana MO-PA-RU (morbili, parotitis, rubeola) vakcina. U slučaju cijepljenja žene poželjno je izbjegavati trudnoću tri mjeseca, a ukoliko se dogodi neplanirana trudnoća vjerojatnost hematogeno-transplacentalnog prijenosa virusa na plod iznosi 1-3%. Nuspojave su rijetka pojava. Najčešće dolazi do pojave osipa, limfadenopatije, artritisa i artralgijske 10-30 dana nakon cijepljenja. [3,7,12]

3.3 VODENE KOZICE

Vodne kozice ili varicela predstavljaju akutnu i čestu osipnu infektivnu bolest koja nastaje kao rezultat primarne infekcije Varicella-zoster virusom (VZV). Riječ je o virusu iz skupine α -herpes virusa koji nakon preboljenja vodenih kozica ostaje latentan u dorzalnim korjenovima spinalnih ganglija i u ganglijima nekih kranijalnih živaca. Kao posljedica reaktivacije samoga virusa nastaje herpes zoster s rjeđom pojavnosti u dječjoj populaciji. Vodene kozice su uobičajeno dječja zarazna bolest obilježena vrućicom, generaliziranim vezikuloznim osipom te popratnim svrbežom. [16] Bolest uglavnom ima dobru prognozu, a nerijetko može završiti s teškim, životno ugrožavajućim komplikacijama . [17]

3.3.1 Epidemiologija i patogeneza

Jedini izvor zaraze i rezervoar VZV-a predstavlja čovjek. Bolest se češće pojavljuje za vrijeme hladnijih dana te je 90% bolesnika mlađe od 13 godina. [3] Virus se obično prenosi kapljičnim putem iz nazofarinksa i direktnim kontaktom s infektivnim lezijama na koži. Prijenosom virusa prva replikacija se odvija na sluznici gornjeg dijela respiratornog trakta i u regionalnom limfnom tkivu. Trećeg dana infekcije i ulaskom virusa u krv dolazi do primarne viremije koja omogućava virusu daljnju replikaciju i nastajanje sekundarne viremije. Krvnom strujom virus dopijeva na periferiju tijela te inficira stanice bazalnog sloja epidermisa odnosno keratinocite. S obzirom da VZV djeluje citolitički na stanice, dolazi do njihovog balonastog degeneriranja i nastajanja multinuklearnih divovskih stanica što za posljedicu ima nastanak vezikula. Infektivnost virusa je vrlo visoka te je osoba najzaraznija jedan do dva dana prije pojave osipa te pet dana nakon izbijanja osipa. [18,19]

3.3.2 Klinička slika i komplikacije primoinfekcije

Vrijeme trajanja inkubacije obično iznosi 14-17 dana. Prodromalni stadij kod djece gotovo potpuno izostaje, a ukoliko je izražen, prezentira se blagom vrućicom, algičkim

sindromom te prolaznim eritemom kože. Nakon 1-2 dana slijedi razvoj papula koje vrlo brzo progrediraju do vezikula. Osip ima centripetalnu distribuciju te je najzastupljeniji na području trupa, zatim na licu, vlasištu i udovima, a povremeno može biti prisutan i na sluznici usne šupljine, genitalijama te na konjunktivama. Za vodene kozice su karakteristične eflorescencije koje izbijaju na mahove, kroz 2-4 dana, i u svega nekoliko sati prolaze kroz sve stadije razvoja. Od početnih makula i papula nastaju vezikule koje mijenjanjem bistrog sadržaja u mutni stvaraju pustule, da bi se na kraju formirale kruste. Sve te promjene mogu, ali i ne moraju, biti praćene svrbežom. [19,20] Kruste otpadaju nakon 7-14 dana od nastanka eruptivnog stadija bolesti ne ostavljajući ožiljke. [3]

Komplikacije vodenih kozica rijetka su pojava, a pojavljuju se kao posljedica razvoja sekundarnih bakterijskih infekcija ili djelovanjem samog virusa. Sekundarne bakterijske infekcije najčešće su komplikacije koje uzrokuju bakterije *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus*. One mogu dovesti do nastanka širokog spektra bolesti, počevši od upale površinskog sloja kože poput impetiga ili nastanka apscesa pa sve do ulaska bakterije u krv odnosno bakterijemije. [21] Kao komplikacija SŽS-a, pojavljuje se encefalitis, često udružen s cerebelarnom ataksijom te u više od 80% slučajeva završava rezolucijom simptomatologije. [19] Nešto rjeđa pojava je Reyeov sindrom. Riječ je o teškom oštećenju mozga i jetre koje nastaje kao posljedica akutne encefalopatije i masne infiltracije jetre. Incidencija ovoga sindroma značajno je pala spoznajom povezanosti nastanka Reyeovog sindroma i uzimanja acetilsalicilne kiseline u dječjoj dobi. [22] Također mogu biti zahvaćeni i ostali organski sustavi pa tako možemo govoriti o varicelnom pneumonitisu, hepatitisu ili trombocitopeničnoj purpuri koja obično nastaje desetog dana bolesti i spontano prolazi nakon 3-4 mjeseca. [19]



Slika 3. Vodene kozice u djeteta

Izvor: DermNetNZ (www.dermnetnz.org)

3.3.3 Dijagnoza

Dijagnoza vodenih kozica u većini se slučajeva zasniva na kliničkoj slici. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu te ispitati vrijeme nastanka kožnih eflorescencija. Karakteristika varicele je centripetalna distribucija osipa koji izbija na mahove, napredujući brzo od stadija vezikule do stadija kruste. Također je izražen polimorfizam zbog prisutnosti promjena na koži u različitim evolutivnim stadijima. Etiološka dijagnoza VZV-a temelji se na izolaciji virusa iz vezikula, ponekad cerebrospinalnog likvora (CSL), te na molekularnim i serološkim metodama. Najbrži i najpouzdaniji način za potvrdu dijagnoze predstavlja PCR tekućine koja se nalazi u vezikulama. Takva metoda osobito je korisna u pacijenta sa sumnjom na encefalitis, kod kojega je potrebno izvršiti analizu CSL-a kako bi se dokazala VZV DNK. Dužu i manje pouzdaniju metodu predstavlja kultivacija virusa na stanicama humanog i majmuskog podrijetla, a također od koristi može biti i elektronska mikroskopija vezikula. Serološka dijagnoza postavlja se na temelju četverostrukog porasta titra protutijela u parnim serumima, dok biopsija kože služi za detekciju VZV proteina imunohistokemijskim metodama i za detekciju VZV DNK pomoću in situ hibridizacije ili PCR-a. [16,19] Tzanckov citološki test služi za indirektan dokaz

herpesvirusne infekcije kojim se mogu prikazati multinuklearne divovske stanice u sadržaju vezikule, ali ne predstavlja specifičnu metodu za VZV. [7]

3.3.4 Liječenje i prevencija

Liječenje zdrave i imunosno kompetentne djece zahtijeva samo simptomatsku terapiju kako bi se smanjio rizik od nastanka komplikacija. Simptomatska terapija podrazumijeva adekvatno održavanje higijene, hladne obloge te liječenje svrbeža oralnim antihistaminicima ili primjenu lokalnih antipruritičnih sredstava. Ukoliko je prisutna vrućica, indicirana je primjena antipiretika. Sekundarnu bakterijsku infekciju, jednu od najčešćih komplikacija, treba liječiti antibioticima prema pretpostavljenom etiološkom agensu. Antivirusna terapija može se koristiti za smanjenje trajanja bolesti i sprječavanja njenoga napredovanja te se u tom slučaju koriste aciklovir, valaciklovir i famciklovir. [23,24]

Prevencija vodenih kozica temelji se na aktivnoj i pasivnoj imunopofilaksi. Ukoliko je dijete imunokompromitirano, a pritom mlađe od 15 godina ili je riječ o novorođenčetu čije su majke oboljele od varicele 5 dana prije i 2 dana poslije poroda, treba provesti pasivnu imunopofilaksu varicella-zoster imunoglobulinom. Aktivna imunopofilaksa provodi se živim i oslabljenim cjepivom u dvije doze primjenjene u dobi između 12 i 18 mjeseci te ponovno u dobi između 4 i 6 godina. Pokazalo se da je incidencija vodenih kozica smanjena cijepljenjem, a ukoliko se bolest i razvije, prezentira se blažim simptomima i s manje prisutnih eflorescencija. [3,16,25,26]

3.4 INFEKTIVNI ERITEM (ERYTHEMA INFECTIOSUM)

Parvovirus B19 mali je DNA virus koji pripada rodu Erythrovirus, porodice Parvoviridae. Infekcije do kojih dovodi kod djece vrlo su često asimptomatskog tijeka, a ukoliko je riječ o manifestnim slučajevima najčešće uzrokuje infektivni eritem odnosno *Erythema infectiosum* ili *Megalerythema epidemicum*. Infektivni eritem, poznatiji kao peta bolest, predstavlja dječju zaraznu osipnu bolest obično blage i samoograničavajuće prirode. Karakteriziran je bifazičnim tijekom i osipom koji prolazi kroz tri razvojna stadija, dok je prodromalni stadij slabije izražen ili ga gotovo uopće nema. [27,28]

3.4.1 Epidemiologija i patogeneza

Parvovirus B19 je virus koji se često pojavljuje diljem svijeta. Seroprevalencija raste s godinama tako da 15% predškolske djece i 50% mlađih odraslih pokazuju serološku potvrdu o prošloj infekciji. U pravilu je riječ o infekciji koja najčešće pogađa djecu između 5. i 15. godine života s vrhuncem pojavnosti u kasnim zimskim i ranim proljetnim danima. Prijenos se odvija uglavnom putem kapljica sekreta, ali su zabilježeni i slučajevi prijenosa putem kontaminiranih ruku, zaraženih krvnih proizvoda ili putem koštane srži. Bolest je bifazičnog tijeka. Prva faza nastaje 4 do 5 dana nakon intranazalne inokulacije virusa, ona odgovara pojavi viremije te traje oko 4 dana s prisustvom ili izostankom prodroma. Nakon afebrilnog perioda slijedi druga faza bolesti koja se pojavljuje 17-18 dana nakon početka zaraze, a očituje se pojavom osipa. [3,7,29,30]

3.4.2 Klinička slika

Infektivni eritem obično je blaga bolest s inkubacijom od 6 do 18 dana. [31] Većina infekcija uzrokovana Parvovirusom B19 je asimptomatska ili se manifestira simptomima sličnima gripi, a samo 15-20% bolesnika se prezentira tipičnim osipom. Bolest je karakteristično bifazičnog tijeka. Kod djece prva faza bolesti često izostaje, a ukoliko je

prisutna, manifestira se blago povišenom temperaturom, glavoboljom, sekrecijom iz nosa, a ponekad mučninom. Nakon prve faze bolesti slijedi afebrilni period u trajanju od tjedan dana. Drugu fazu bolesti karakterizira pojava osipa u kojem se prvo pojavljuje eritem lica (obraza), potom nakon dva dana slijedi pojava konfluentnog, makulopapuloznog osipa na trupu, glutealnoj regiji i proksimalnim dijelovima ekstremiteta, dok su tabani i dlanovi pošteđeni. Patognomoničan znak za ovu bolest je čipkasti i mrežoliki osip. Sedmog dana od izbijanja osipa, eflorescencije se počinju gubiti na trupu, a perzistiraju na ekstremitetima. Dio promjena blijedi u sredini, dok im rub zaostaje te na taj način osip izgleda poput čipke odnosno mreže. Važno je naglasiti da pojavom osipa dijete više nije infektivno. Uz osip se u do 2,8% djece pojavi artritis, a u 5% djece artralgiya. Komplikacije bolesti su rijetke, a očituju se u obliku teških neuroloških oštećenja i ispada. Također je moguća pojava prolazne aplastične krize u djece s nasljednim hemoglobinopatijama i drugim bolestima eritrocita. [32,3]



Slika 4. Erythema infectiosum, čipkasti osip

Izvor: *Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka*

3.4.3 Dijagnoza

Dijagnoza prethodno opisanog stanja obično se postavlja na temelju kliničke slike. Djeca mogu, ali i ne moraju imati opće infektivne simptome, a patognomoničan čipkasti osip nam ukazuje da je vjerojatno riječ o infekciji parvovirusom B19. Za etiološku dijagnostiku korisne su različite serološke metode. Otkrivanje i prisutstvo IgM protutijela potvrđuje samu sumnju na infekciju, dok serokonverzija IgG protutijela govori o nedavnoj infekciji te ona ostaju pozitivna cijeli život. Kultivacija nije moguća s obzirom da virus zahtijeva stanice koje su mitotski aktivne. Od molekularnih metoda za detekciju parvovirusa B19 u serumu može se koristiti dot-blot-hibridizacija koju je uveo Anderson 1985. godine, a da bi virus dokazali u koštanoj srži i drugim stanicama koristi se in situ hibridizacija. Zbog često lažno pozitivnih nalaza, PCR metoda nije pouzdana za dokaz parvovirusne infekcije. [33,34]

3.4.4 Liječenje

Imunokompetentna djeca s petom osipnom bolesti ne zahtijevaju liječenje s obzirom da je riječ o samolimitirajućoj bolesti. Ukoliko je prisutna povišena temperatura indicirana je primjena antipiretske terapije, a za olakšanje artralgijske i artritisa mogu se primijeniti nesteroidni antireumatici. Transfuzija krvi može biti potrebna u slučajevima kompliciranima aplastičnom anemijom. Prevencija cijepljenjem nije u potpunosti razvijena za uporabu, stoga je za sada jedina metoda prevencije nadzor širenja virusa i adekvatna higijena. [7,35]

3.5 EXANTHEMA SUBITUM (ROSEOLA INFANTUM)

Exanthema subitum ili trodnevna groznica predstavlja šestu osipnu bolest djece koju najčešće uzrokuje humani herpes virus (HHV) 6, a rjeđe HHV-7. Oba virusa su DNA virusi koji pripadaju skupini β -herpes virusa. Riječ je o bolesti koja je u većini slučajeva benigna i s dobrom prognozom, a karakterizirana je visokim vrijednostima temperature nakon čijeg pada slijedi egzantematična faza bolesti odnosno erupcija makulopapuloznog osipa. [36,37]

3.5.1 Epidemiologija i patogeneza

Roseola infantum najčešća je egzantemska groznica kod djece mlađe od 2 godine, a osobito obolijevaju djeca između 6 i 9 mjeseci kada padne zaštita majčinim protutijelima, a dijete još nije razvilo svoja protutijela. Pojavljuje se tijekom cijele godine, a učestalije u proljetnim i jesenskim danima. Bolest se prenosi kapljičnim putem, a ulazno mjesto virusa čini gornji dio respiratornog trakta. Virus se replicira u stanicama regionalnog limfnog tkiva te se potom distribuira do drugih mononuklearnih stanica u tijelu. Infektivnost bolesti je visoka. [3,7,19]

3.5.2 Klinička slika

Inkubacija iznosi otprilike 7-14 dana. Prodromalni stadij u većini slučajeva izostaje, a ukoliko je prisutan manifestira se blago povišenom temperaturom, sekrecijom iz nosa te hiperemijom sluznice ždrijela. Bolest počinje naglim porastom temperature, tzv. febrilnom fazom, koja doseže vrlo visoke vrijednosti (oko 40°C). Temperatura perzistira oko 3 dana te nakon njenog naglog pada nastupa egzantematična faza bolesti. Osip je makulopapulozan, konfluira, prvo zahvaća stražnji dio vrata i leđa te se potom širi na prednji dio trupa i ekstremitete, dok su stopala i lice pošteđeni. Veličina eflorescencija iznosi 3-5 mm. Jedan do dva dana od nastanka osipa, eflorescencije nestaju jednakom brzinom kao što su i nastale. Uz osip i vrućicu, dijete se također može prezentirati edemom vjeđa, gastroenteritisom, kašljem,

povećanim retroaurikularnim i cervikalnim limfnim čvorovima, napetošću velike fontanele i febrilnim konvulzijama. [37,38]

3.5.3 Dijagnoza

Klinička slika i laboratorijski nalazi u većini su slučajeva jedini pokazatelji na kojima se temelji dijagnoza exanthema subitum. Dijete ima karakteristične simptome i distribuciju osipa, dok je u krvnoj slici prisutna leukopenija s relativnom limfocitozom. Etiološka dijagnoza se postavlja pomoću seroloških metoda i izolacije virusa. S obzirom da su HHV-6 infekcije široko rasprostranjene, ponekada je samu etiologiju teško dokazati. Serologija se temelji na detekciji IgM i IgG protutijela u serumu ili drugim tjelesnim tekućinama te se u tom slučaju najčešće koristi test indirektne imunofluorescencije (IFA) i ELISA. Direktna dijagnoza, odnosno izolacija HHV-6 iz mononuklearnih stanica je moguća, međutim ta metoda je dugotrajna, slabo osjetljiva, skupa te se ne može koristiti za rutinsku kontrolu. Također je moguća detekcija HHV-6 DNA pomoću PCR-a u uzorcima seruma, CSL-a ili drugim tjelesnim tekućinama što ujedno predstavlja potencijalno zlatnu dijagnostičku metodu ove bolesti. [37,39]

3.5.4 Liječenje

Replikaciju HHV-6 i HHV-7 inhibiraju antivirusni lijekovi foskarneta, ganciklovira i cidofovira. Svi ti lijekovi predstavljaju inhibitore DNA polimeraze. Suprotno tome, aciklovir nema značajnu ulogu u zaustavljanju same infekcije. Ganciklovir i cidofovir moraju proći kroz tri stadija fosforilacije kako bi inhibirali samu replikaciju virusa, dok foskarnet djeluje izravno bez potrebne izmjene. S obzirom da nisu još provedene adekvatne i kontrolirane studije, službenih indikacija za primjenu ovih lijekova nema. [40]

4. OSTALE VIRUSNE OSIPNE BOLESTI U DJECE

4.1 BOLEST ŠAKA, STOPALA I USTA

Bolest šaka, stopala i usta (HFMD, od engl. *Hand, foot and mouth disease*) predstavlja virusnu osipnu bolest uzrokovanu RNA virusima iz roda Enterovirusa. Uzročnik bolesti je prije svega Coxsackievirus A16, a rjeđe to mogu biti Coxsackievirus A5, A7, A9, A10, A15 i Enterovirus 71. Bolest je obilježena pojavom vrućice, vezikuloznog osipa u području usne šupljine, bukalne sluznice i jezika te se u 75% slučajeva pojavljuju eflorescencije na koži. Ukoliko bolest uzrokuje Enterovirus 71, zahvaćen može biti i SŽS što posljedično uzrokuje komplicirane slučajeve bolesti, odnosno nastanak neuroloških stanja i moguće paralize. Komplicirani slučajevi enterovirusne infekcije imaju stopu smrtnosti 10-25%. [3,41]

4.1.1 Epidemiologija i patogeneza

HFMD uobičajena je dječja bolest koja se najčešće pojavljuje kod djece mlađe od 10 godina, dok su slučajevi kod odraslih rijetka pojava. Istraživanja su pokazala da je 97% bolesnika bilo u dobi između 12 mjeseci i 9 godina, a većina je oboljela do 4. godine života. Također, studije govore da je bolest učestalija u muške djece nego djevojčica, osobito za vrijeme toplijih dana, točnije u kasno ljeto i ranu jesen. [41] Bolest je vrlo zarazna te se prenosi kapljičnim, feko-oralnim putem te kontaktom kožnih lezija, osobito između članova kućanstva. Nakon infekcije epitelnih stanica ždrijela i donjeg dijela probavnog trakta, virus unutar 24 sata dolazi do regionalnog limfnog tkiva gdje se replicira. Posljedično dolazi do nastanka viremije i širenja virusa u područje sluznice usne šupljine i u druge organe, što rezultira pojavom egzantematične faze bolesti. [7]

4.1.2 Klinička slika

Inkubacija obično iznosi 3-6 dana. Bolest započinje slabljenjem apetita, odbijanjem hrane, malaksalošću, grloboljom te vrućicom koja iznosi 38-39°C u trajanju od 1-2 dana. Nakon tog kratkog perioda dolazi do nastanka eritematoznih oralnih promjena u području usne šupljine, bukalne sluznice, jezika i nepca koje se postupno razvijaju i progrediraju do stadija vezikula i bula koje naposljetku ulceriraju. Zbog navedenih simptoma i prisutnih bolova, dijete odbija hranu i piće što na kraju može dovesti do nastanka dehidracije. U 75% slučajeva razvija se kožni osip periferne distribucije koji poglavito zahvaća dlanove i tabane, a može zahvatiti glutealnu regiju i genitalno područje. Kožne promjene su polimorfne te se sastoje od miješanih papula i vezikula okruženih zonom crvenila bez popratnog svrbeža. Bolest obično prolazi za 7-10 dana. [3,19,42]



Slika 5. Bolest šaka, stopala i usta

Izvor: DermNetNZ (www.dermnetnz.org)

Klasične manifestacije bolesti su česte i lako prepoznatljive, međutim dijete se može prezentirati i atipičnom kliničkom slikom. Tako su zabilježeni slučajevi ove bolesti s lezijama koje su primarno lokalizirane na trupu i ekstremitetima, kao i lezijama sličnima u Gianotti-Crosti sindromu. Također su neke studije pokazale da su određena djeca, osobito iznad 5. godine života, razvila petehije, purpore i patološke promjene na noktima u obliku Beauovih linija, odnosno poprečnih brazda na noktima koje se pomiču kako nokat raste, a moguća je i onihomadeza, odnosno otpadanje noktiju. [42,43]

4.1.3 Dijagnoza

Dijagnoza se gotovo uvijek postavlja na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza u kojima je prisutna blaga leukocitoza s ponekad prisutnim atipičnim limfocitima. Za etiološku dijagnozu potrebno je učiniti molekularna ispitivanja ili izolaciju virusa. Virus je moguće izolirati iz nazofarinksa, fecesa, krvi, urina, CSL-a te se potom kultivira, ali s obzirom da identifikacija uzročnika traje 4-8 dana prednost se daje drugim dijagnostičkim metodama. Serološke metode su ograničene zbog velikog broja mogućih serotipova, dok biopsija kože, koja najčešće nije potrebna, pokazuje epidermalnu nekrozu s intraepidermalnim mjehurićima. Za sada je dijagnostička metoda izbora brz i dovoljno osjetljiv PCR. [7,44]

4.1.4 Liječenje

Najveći broj djece s ovom bolesti obrađuje se ambulantno uz primjenu simptomatske terapije. Važno je održavanje adekvatne higijene, prehrane i hidracije te ukoliko je potrebno, primjena analgetske i antipiretske terapije. Učinkovitog antivirusnog lijeka nema. U područjima u kojima prevladava Enterovirus 71 uobičajeno je korištenje intravenskog imunoglobulina (IVIG), iako neke studije pokazuju zabrinutost u svezi njegovog korištenja zbog mogućeg potenciranja EV71 infekcije. [42,44]

4.2 HERPANGINA

Herpangina je akutna febrilna bolest primarno uzrokovana Coxsackievirusom A1-10, 16 i 22, a rjeđe Coxsackievirusom B, Ehovirusom i Enterovirusom 71. Često se pojavljuje u pedijatrijskoj populaciji s povremenim epidemijama među odraslima. Iako je prognoza ove bolesti dobra, bitno je smanjena djetetova kvaliteta života jer distribucija same bolesti dovodi do značajne nelagode. Bolest je visoko kontagiozna te se manifestira vezikuloznim enantemom čijim pucanjem dolazi do stvaranja ulceracija na orofaringealnoj sluznici. [33,45]

4.2.1 Epidemiologija i patogeneza

Bolest se najčešće pojavljuje u ljetnim mjesecima te posebno zahvaća djecu između 3 i 10 godina, dok se u adolescenata javlja rjeđe. Virus se prenosi feko-oralnim putem, dolazi do regionalnog limfnog tkiva te se potom replicira. Nakon primarne viremije ulazi u stanice SŽS-a, srca, jetre, respiratornog trakta te u sluznice, tamo se umnaža i očituje kao klinički manifestna bolest. [7,33,45]

4.2.2 Klinička slika

Nakon inkubacije od 7-14 dana, bolest započinje pojavom visoke temperature, glavobolje, mialgije te ponekad mučninom i povraćanjem. Otežano gutanje i upala ždrijela pojavljuju se neposredno prije ili zajedno s nastankom enanema u području usne šupljine. U početku nastaju makule, veličine 2-4 mm, zahvaćaju meko nepce, tonzile i uvulu te vrlo brzo progrediraju do sivkasto-bijelih vezikula koje na kraju ulceriraju. Također može biti zahvaćena koža, ali bez karakteristične forme osipa. Bolest je u većini slučajeva blaga, ali se povremeno može komplicirati s aseptičnim meningitisom, encefalitisom ili miokarditisom te je u tom slučaju najčešće riječ o Enterovirusu 71. Bolest obično prolazi kroz tjedan dana. [7,19]

4.2.3 Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza se temelji na dobro uzetoj anamnezi i kliničkoj slici, dok je u laboratorijskim nalazima broj leukocita unutar referentnih vrijednosti. Etiološka dijagnoza postavlja se izolacijom virusa ili serološkim metodama dokazivanja porasta titra specifičnih protutijela, međutim te se metode, kao i biopsija oralnih promjena, rijetko koriste. [7]

Simptomatska terapija od velikog je značaja. Važno je održavanje odgovarajuće hidracije i unos kalorija. Po potrebi je indicirana uporaba antipiretika i analgetika te se radi lakšeg gutanja uslijed ulcerativnih promjena može koristiti lokalni anestetik lidokain. Prevencija se temelji na sprječavanju širenja bolesti, što se može postići održavanjem adekvatne higijene. [7,19]

4.3 GIANOTTI-CROSTI SINDROM

Gianotti-Croستي sindrom, poznat pod nazivom papularni akrodermatitis, predstavlja stanje koje je prvi puta opisao Ferdinando Gianotti 1955. te Agostino Crosti 1957. godine. Bolest je obilježena akutnim nastupom papularnog ili papulo-vezikularnog osipa simetrične distribucije na licu, glutealnoj regiji i ekstremitetima. Najčešći uzročnici bolesti su Epstein-Barr virus (EBV) i virus hepatitisa B, a rjeđe virus hepatitisa A i C, parvovirus B19, respiratorni sincicijski virus, rotavirus, echovirus, virus influenze, virus parainfluenze tip 1 i 2 te adenovirus, ali također se može govoriti i o nekim bakterijskim uzročnicima poput *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, beta-hemolitičkog streptokoka te *Bartonella henselae*. Studije su utvrdile i značajnu povezanost genetskih promjena i atopijskog dermatitisa s Gianotti-Croستي sindromom. [46]

4.3.1 Epidemiologija i patogeneza

Gianotti-Croستي sindrom ima svjetsku distribuciju u djece između 12 mjeseci i 6 godina života, a opisani su i slučajevi u adolescenata i odraslih pacijenata. Bolest se javlja sporadično, najčešće u proljeće i ljeto te nema značajne razlike u njenom pojavljivanju između različitih rasnih skupina. [46,47] Točna patogeneza nije poznata. Smatra se da osip nastaje kao rezultat reakcije preosjetljivosti tip 4 unutar dermisa na različite patogene i cjepiva, a ne kao primarna manifestacija infekcije. Istraživanja su pokazala da se bolest češće pojavljuje u bolesnika s povišenim serumskim IgE, odnosno bolesnika s idiopatskim hipereozinofilnim sindromom. [46,48]

4.3.2 Klinička slika

Prodromalni stadij prisutan je u 30% bolesnika te se očituje blago povišenom temperaturom, grloboljom, kašljem i rinorejom. Kod neke djece postoji povijest nedavne imunizacije ili akutne zarazne bolesti. Djeca se prezentiraju naglim početkom nastanka

monomorfni papula blijedo ružičaste ili crveno-smeđe boje, a ponekad nastankom papulo-vezikularnog osipa. Klasične lezije su veličine 1-5 mm, imaju simetričnu distribuciju i obično zahvaćaju lice, ekstenzorne strane ekstremiteta i glutealnu regiju, dok su ostali dijelovi tijela poput dlanova, tabana, vlasišta, noktiju i sluznica najčešće pošteđeni. Nerijetko lezije konfluiraju te se spajaju u plakove, osobito na koljenima i laktovima. Najčešće su asimptomatske, uz povremeni svrbež. Često je prisutno povećanje aksilarnih i ingvinalnih limfnih čvorova. Eruptivne promjene nestaju unutar 3-4 tjedna, rijetko traju dulje. [46,47,49]



Slika 6. Gianotti-Crosti sindrom

Izvor: DermNetNZ (www.dermnetnz.org)

4.3.3 Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike naglo nastalog monomorfnog papuloznog ili papulo-vezikuloznog osipa tipične distribucije. [7] Laboratorijski nalazi pokazuju leukocitozu s nerijetko povišenim monocitima ili leukopeniju, ovisno o uzroku bolesti. Sedimentacija eritrocita (SE) je uredna. U bolesnika s infekcijom Epstein-Barr virusom (EBV) ili virusom hepatitisa B, mogu biti povišeni jetreni enzimi. [7,46,50]

4.3.4 Liječenje

Riječ je o benignoj i samolimitirajućoj bolesti pa liječenje obično nije potrebno. S obzirom da stanje nije zarazno, bolesnici ne zahtijevaju izolaciju. Ukoliko se pojavi svrbež, indicirana je uporaba antipruritičkih sredstava i antihistaminika, a dođe li do znatnog produljenja simptoma i osipa, preporučeno je primijeniti lokalne ili sistemske kortikosteroide iako su zabilježeni i slučajevi pogoršanja prilikom njihove primjene. Također postoje studije o uspješnoj uporabi ribavirina kod djeteta s produljenim Gianotti-Crosti sindromom. [7,46,50]

4.4 PAPULAR-PURPURIC GLOVES AND SOCKS SYNDROME

Papular-purpuric gloves and socks syndrome (PPGSS) prvi je puta opisan 1990. godine u pet pacijenata s otečenim i purpuričnim rukama i nogama. Bolest se najčešće pojavljuje kao posljedica infekcije parvovirusom B19, a mali broj slučajeva uzrokuje virus hepatitisa B, citomegalovirus (CMV), EBV, virus ospica, HHV-6, Coxsackievirus B i lijekovi poput trimetoprim-sulfametoksazola. Pojavljuje se obično u mlađih odraslih te je stanje karakterizirano simetrično raspoređenim i bolnim purpuričnim eritemom i edemom distalnih dijelova ekstremiteta. [51]

PPGSS je stanje koje se podjednako pojavljuje u muške i ženske populacije za vrijeme proljetnih i ljetnih mjeseci. Najčešće zahvaća mlađe odrasle osobe, rjeđe djecu, a sama patogeneza nije razjašnjena iako neke studije govore o ulozi stvaranja i taloženja imunokompleksa. Za razliku od infektivnog eritema kojeg također uzrokuje parvovirus B19, pacijent zahvaćen ovim sindromom i dalje je infektivan za vrijeme pojave osipa. [7,51,52]

Bolest se manifestira simetričnim, bolnim edemom i eritemom distalnih dijelova ekstremiteta. Zahvaćene su plantarna strana i dorzum stopala te palmarna strana i dorzum šake s jasnim i ostrim granicama na zapešćima i gležnjevima. Promjene postupno napreduju do petehija i purpura s povremenim nastankom vezikula ili bula. Lezije se rjeđe mogu širiti na lice, trup, prepone i cijele ekstremitete. Nekoliko dana nakon nastanka eruptivnog stadija može doći do porasta tjelesne temperature, malaksalosti i limfadenopatije.. Također, nerijetko dolazi do nastanka petehija i ulceracija u području usne šupljine, odnosno na mekom i tvrdom nepcu te jeziku. Osip obično traje 1-2 tjedna uz posljedično ljuštenje, a rijetko kada perzistira dulje. [7,19,53]

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza i seroloških metoda. U kompletnoj krvnoj slici može biti prisutna leukopenija, trombocitopenija i blaga

anemija. Etiološka dijagnoza se temelji na porastu IgM protutijela u aktivnoj infekciji te nakon 2-4 tjedna dolazi do njihovog pada uz porast IgG protutijela. PCR se koristi za potvrđivanje slučajeva kod imunokompromitiranih bolesnika, dok patohistološki nalaz pokazuje limfohistiocitnu infiltraciju i ekstravazaciju eritrocita. [7,51]

Većina oboljelih zahtijeva samo simptomatsku terapiju boli i svrbeža. [7]

4.5 ERUPTIVNA PSEUDOANGIOMATOZA

Eruptivna pseudoangiomatoza (EP) akutna je, rijetka, benigna i samolimitirajuća osipna bolest djetinjstva. Prvi su je opisali Cherry i kolege 1969. godine u četvero djece, pripisujući stanje ehovirusnim infekcijama. Točna etiologija nije poznata, ali se bolest dodatno povezuje s infekcijama Coxsackievirusom B, EBV-om, CMV-om te ugrizom insekata. Bolest je dobila ime po lezijama koje nalikuju na angiome. [7,54]

EP se obično javlja za vrijeme ljetnih mjeseci, a najčešće obolijevaju djeca od nekoliko mjeseci do 6 godina. Prodromalni stadij obilježen je povišenom temperaturom, glavoboljom, respiratornim te gastrointestinalnim simptomima. Potom slijedi eruptivni stadij koji se sastoji od asimptomatskih crvenih papula, veličine 2-4 mm, koje na pritisak blijede, a zahvaćaju lice i ruke. Lezije, izuzev onih na licu, okružene su svijetlim haloom. Promjene na koži obično nestaju nakon nekoliko dana ili tjedana. [7,54,55]

Patohistološka dijagnoza temelji se na normalnom nalazu epidermisa, dilatiranim krvnim žilama i perivaskularnom limfocitnom infiltratu. S obzirom da nema dokaza o proliferaciji krvnih žila u dermisu, opravdan je naziv pseudoangiomatoza jer je kod pravih angioma broj krvnih žila povećan. [56,57]

Većina eruptivnih pseudoangiomatoza prolazi spontano i ne zahtijeva liječenje. Međutim, ukoliko dođe do recidiva potrebna je medicinska intervencija. Oralni antihistaminici i topički kortikosteroidi pokazali su se učinkovitim u slučajevima koji se ponavljaju. [55,58]

4.6 ASIMETRIČNI PERIFLEKSURALNI EGZANTEM

Asimetrični perifleksuralni egzantem dječje dobi (engl. *asymmetric perilesional exanthem of childhood*), poznat kao jednostrani laterotorakalni egzantem, prvi je puta opisan 1962. godine. Točna etiologija nije poznata, ali s obzirom na samolimitirajući tijek i sezonsku pojavnost, smatra se da su uzročnici virusi. [7]

Bolest se obično pojavljuje do pete godine života u kasnu zimu i rano proljeće. Počinje akutno nastalim jednostranim morbiliformnim ili skarlatiformnim osipom u području aksila i/ili prepona. Eruptivne promjene postupno napreduju, zahvaćajući trup i ipsilateralne ekstremitete, a dijelom se proširi i na kontralateralnu stranu tijela. Osip može biti popraćen svrbežom i ljuštenjem. Prodromalni stadij se manifestira blago povišenom temperaturom, gastrointestinalnim i respiratornim simptomima. [7,60]

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Laboratorijska ispitivanja, kao i biopsija kože, obično nisu potrebni. Liječenje je simptomatsko, topičkim kortikosteroidima i sustavnim antihistaminicima, a promjene obično prolaze nakon 3 do 5 tjedana. [7,60]



Slika 7. Asimetrični perifleksuralni egzantem

Izvor: DermNetNZ (www.dermnetnz.org)

5. RASPRAVA

Osipi u djece vrlo su česta pojava te su najčešće uzrokovani nekim infektivnim agensom. Prema jednom istraživanju, 65 od 100 djece s osipom i vrućicom u podlozi je imalo infekciju, dok su u 72% bolesnika uzročnici bili virusi. Virusne osipne bolesti pojavljuju se svakodnevno u pedijatrijskoj praksi te su obično samolimitirajuće prirode s dobrom prognozom. Mogu nastati direktno, djelovanjem samog infekta ili neizravno, aktivacijom imunološkog odgovora. Razumijevanje etiologije i morfologije ključno je za pacijentov daljnji ishod i liječenje. Dijagnoza zahtijeva temeljito uzetu osobnu, obiteljsku i epidemiološku anamnezu, informacije o prodromalnim simptomima, cjepnom statusu i kontaktu sa zaraženom osobom te procjenu ukupnog zdravstvenog i fizičkog stanja djeteta. Za dodatnu i potvrđnu dijagnostiku provode se serološke i molekularne metode, kao i izolacija virusa. [32] Liječenje virusnih osipnih bolesti u većini slučajeva je simptomatsko zbog nedostatka specifičnih antivirusnih lijekova. U današnje vrijeme virusni osipi postaju sve učestaliji zbog smanjenog postotka procijepljenosti, porasta stanovništva, otkrivanja novih virusa te reaktivacije latentnih virusa kao posljedice primjene različitih novih imunosupresivnih lijekova. [59]

6. ZAKLJUČCI

- Virusne osipne bolesti u djece česta su pojava u svakodnevnoj praksi, a najčešće su samolimitirajuće s dobrom prognozom.
- Virusne osipne bolesti dijelimo na klasične i ostale (atipične) bolesti. Klasične uključuju ospice, rubeolu, vodene kozice, infektivni eritem i Exanthema subitum, dok ostalima pripadaju bolest šaka, stopala i usta, herpangina, Gianotti-Crosti sindrom, papular-purpuric gloves and socks syndrome, eruptivna pseudoangiomatoza, asimetrični perifleksuralni egzantem dječje dobi i mnoge druge.
- Razumijevanje etiologije, morfologije i sezonske pojave ključno je za pacijentovo zdravlje i daljnji ishod.
- Točna i brza dijagnostika od velike je važnosti jer uzročnici osipa mogu biti različita, po život opasna stanja, koja zahtijevaju adekvatno liječenje.
- Ospice ili morbili predstavljaju akutnu, vrlo kontagioznu bolest uzrokovanu virusom morbila čija se incidencija aktivnom imunizacijom bitno smanjila. Bolest se prenosi kapljičnim putem te se manifestira makulopapuloznim, konfluentnim osipom i patognomoničnim enantomom na sluznici usne šupljine.
- Rubeola je osipna bolest koju uzrokuje virus niske patogenosti. U djece je asimptomatska ili blage i samoograničavajuće prirode, dok je za plod tijekom intrauterinog razvoja izrazito opasna.
- Vodene kozice su akutna i česta infektivna bolest koja nastaje kao rezultat primarne infekcije Varicella-zoster virusom. Bolest je obilježena vrućicom i generaliziranim vezikuloznim osipom praćenim svrbežom.
- Infektivni eritem predstavlja petu dječju osipnu bolest koju uzrokuje parvovirus B19. Patognomoničan znak za ovo stanje je mrežoliki, čipkasti osip ekstremiteta.

- Exanthema subitum (roseola infantum) je šesta dječja osipna bolest uzrokovana HHV-6 virusom. Bolest počinje naglim porastom temperature nakon čijeg pada nastupa egzantematična faza bolesti.
- Bolest šaka, stopala i usta predstavlja stanje uzrokovano enterovirusnim infekcijama, kao i herpangina, ali za razliku od nje, eruptivne promjene se nalaze na bukalnoj sluznici, jeziku, šakama i stopalima.
- Gianotti-Crosti sindrom, poznat kao papularni akrodermatitis, najčešće uzrokuju EBV i virus hepatitisa B, a manifestira se lezijama na licu, ekstenzornim stranama ekstremiteta i glutealnoj regiji.
- PPGSS je stanje uzrokovano najčešće parvovirusom B19, a prepoznaje se po simetrično raspoređenom i bolnom eritemu i edemu s purpustom distalnih dijelova ekstremiteta.
- Eruptivna pseudoangiomatoza je rijetka osipna bolest čija etiologija nije točno poznata, ali se povezuje s brojnim infekcijama. Dobila je naziv po lezijama koje nalikuju na angiome.
- Osipne bolesti se u većini slučajeva liječe simptomatski.

7. SAŽETAK

Virusne osipne bolesti u djece uobičajena su pojava u djetinjstvu i razlog su velikog broja posjeta pacijenata liječnicima. Uglavnom su benigne i samolimitirajuće prirode. Određena stanja imaju karakterističnu morfologiju, ali u mnogim slučajevima ona nije dostatna, stoga su za postavljanje dijagnoze potrebne dodatne metode. Važno je uzeti adekvatnu osobnu, obiteljsku i epidemiološku anamnezu, napraviti potpuni klinički pregled djeteta s naglaskom na izgled, veličinu i distribuciju eruptivnih promjena, pratiti klinički tijek i pridružene simptome te provesti provjeru cjepnog statusa. Etiološka dijagnoza obično se postavlja pomoću direktnih i indirektnih metoda, odnosno putem izolacije virusa, molekularnih i seroloških metoda. Biopsija s patohistološkom dijagnostikom u ovim se stanjima rijetko koristi. Sve navedene metode, uključujući prvenstveno anamnezu i klinički status djeteta, od iznimne su važnosti jer diferencijalno dijagnostički u obzir mogu doći različita po život opasna stanja. Klasične virusne osipne bolesti, poput ospica, rubeole, vodenih kozica, infektivnog eritema i exantheme subitum, imaju poznatu i utvrđenu etiologiju, dok kod ostalih bolesti etiologija nije u potpunosti jasna. Većina bolesti se liječi simptomatski, a ukoliko je potrebno koristi se dodatna terapija ovisno o uzročniku i nastanku komplikacija.

Ključne riječi: Coxsackie virus, djeca, Exantheme subitum, Gianotti-Crosti sindrom, humani herpes virus 6, ospice, Parvovirus B19

8. SUMMARY

Viral rashes are the cause of many visits to the doctor in childhood. They are common, but benign and self – limiting. The diagnosis of some diseases can be confirmed based on characteristic morphology, but for some rashes additional diagnostic methods may be necessary. It is important to carefully examine the patient, inquire about the family medical history and look for specific clinical characteristics. Epidemiological history of disease and patient's vaccination status are also very important. Some clinical features such as the form, size and distribution of the rash can be useful in confirming the diagnosis. Etiological diagnosis is usually set up using direct and indirect methods, such as isolation of viruses, molecular and serological methods. Skin biopsy with pathohistological analysis is not commonly used in these conditions, but it can be performed when necessary. All of these methods, including primarily the medical history and clinical findings are important because the differential diagnosis of these diseases may include different life – threatening complications. Classical viral rashes such as measles, rubella, chickenpox, infectious erythema and exanthema subitum have established etiology, while the exact causing agent of most the other viral rashes may remain unknown. Most of these conditions are treated symptomatically, although additional therapy can be given if needed, depending on the cause and the onset of complications.

Keywords: child, coxsackie virus, Exanthema subitum, Gianotti-Crosti syndrome, human herpes virus 6, morbilli, Parvovirus B19, rash

9. LITERATURA

1. Bryant PA, Lester CM. Acute childhood exanthems. *Med (United Kingdom)* 2014;42(1):52-6.
2. Allmon A, Deane K, Martin KL. Common skin rashes in children. *Am Fam Physician* 2015;92(3):211-6.
3. Begovac J i suradnici. Klinička infektologija. 1.izd. Zagreb, Medicinska naklada, (2006); 477-8 str., 480-2 str., 445-450 str., 400-402.str.,439.-444str.,417.,513.
4. Marinović-Kulišić S, Lipozenčić J, Gjenero-Margan I, Aleraj B. Ospice u Hrvatskoj 2003./2004. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik* Vol. 10, No.52, 2004. 25-26 str.
5. Ljubin-Sternak S, Vilibić-Čavlek T. Ospice- javno zdravstveni problem. *Medicina fluminensis* 2017;53(2):168-78.
6. Kumar D, Sabella C. Measles: Back again. *Cleve Clin J Med* 2016;83(5):340-4.
7. Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology. 3rd edition. *Oxford: Wiley-Blackwell* 2011. 49.2, 49.5. 49.7,49.8-11,49.13, 49.19-20.
8. Riddell MA, Chibo D, Kelly HA, Catton MG, Birch CJ. Investigation of optimal specimen type and amplifying time for detection of measles virus RNA during a measles epidemic. *J Clin Microbiol* 2001;39(1):375-6.
9. Bichon A, Aubry C, Benarous L, Drouet H, Zandotti C, Parola P i ostali. Case report: Ribavirin and vitamin A in a severe case of measles. *Med (United States)* 2017;96(50):62-5.
10. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró AJ, Mancini AJ, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G. *Dermatology. Edinburgh: Mosby* 2003, 1259.
11. Begovac J i suradnici. Klinička infektologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2019. 541-544 str.

12. Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:183-4, 187-8.
13. White SJ, Boldt KL, Holditch SJ, Poland GA, Jacobson RM. Measles, Mumps and Rubella. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(2):550-559.
14. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet* 2004;363:1129-32.
15. Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB. Rubella, Clinical Manifestations and Management. *Am J Dis Child* 1969;118(1):22.
16. Arvin AM. Varicella-Zoster Virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(3):361.
17. Andreykanich S, Rode M, Oroši D, Škrabić I, Vukelić D. Prednosti i nedostaci cijepjenja protiv vodenih kozica i herpes-zostera. *Infektološki Glas* 2016;36(2):61.
18. Fölster-Holst R, Kreth HW. Virale Exanthemerkrankungen bei Kindern. Infektiose (direkte) Exanthemerkrankungen. Teil 2: Weitere virale Exanthemerkrankungen. *J Ger Soc Dermatology* 2009;7(5):414.
19. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. Wiley-Blackwell. 2017. 36, 83, 86 ,90
20. Ramdass P, Mullick S, Farber HF. Viral Skin Diseases. *Prim Care Clin Off Pract* 2015;42(4):535.
21. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986;78:723-7.
22. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct* 2008;26:741-6.
23. Whitley RJ. Therapy of herpes virus infections in children. *Adv Exp Med Biol* 2008;609:216-32.
24. Cohen JI, Brunell PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999;130:922-32.

25. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008;122:e744-51.
26. Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect* 2002;44:211-19.
27. Drago F, Ciccarese G, Broccolo F, Javor S, Parodi A. Atypical exanthems associated with parvovirus B19 (B19V) infection in children and adults. *J Med Virol* 2015;87:1981.
28. Soman L. Fever with Rashes. *Indian J Pediatr.* 2018.;85(7):528–34.
29. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med* 2006;260:285-304.
30. Heegard ED, Petersen Laub B. Parvovirus B19 transmitted by bone marrow. *Br J Haematol* 2000;111:659-61.
31. Arango C, Jones R. 8 Viral Exanthems of Childhood. *J Fam Pract* 2017;66(10):601.
32. Fölster-Holst R, Kreth HW. Virale Exanthemerkrankungen bei Kindern -Infektiöse (direkte) Exanthemerkrankungen. Teil 1: Klassische Exantheme. *J Ger Soc Dermatology* 2009;7(4):309-316.
33. Wolff K, Johnson RA. Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology. 5th ed. *New York: McGraw-Hill* 2005:792-794.
34. Peterlana D, Puccetti A, Corrocher R, Lunardi C. Serologic and molecular detection of human Parvovirus B19 infection. *Clin Chim Acta* 2006;372:14–23.
35. Ballou WR, Reed JL, Noble W, Young NS, Koenig S. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C. *J Infect Dis* 2003;187:675-8.
36. Caselli E, Di Luca D. Molecular biology and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7. *New Microbiol* 2007;30:173-87.

37. Burgdorf WH, Plewig G, Wolff HH, Ladthaler M. Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed. *Heidelberg:Springer* 2009:104.
38. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T i ostali. Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). *Pediatrics* 1994;93(1):104–8.
39. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(2):318–320.
40. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B and 7. *Med Mal Infect* 2017;47(2):83–91.
41. Ventarola D, Bordone L, Silverberg N. Update on hand-foot-and-mouth disease. *Clin Dermatol* 2015;33(3):340–6.
42. Nassef C, Ziemer C, Morrell DS. Hand-foot-and-mouth disease: A new look at a classic viral rash. *Curr Opin Pediatr* 2015;27(4):486–91.
43. Sinclair C, Gaunt E, Simmonds P, Broomfield D, Nwafor N, Wellington L i ostali. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January To February 2014. *Eurosurveillance* 2014;19(12):1–5.
44. Abzug MJ. Presentation, Diagnosis, and Management of Enterovirus Infections in Neonates. *Pediatr Drugs* 2004;6(1):1–10.
45. Yao X, Bian LL, Lu WW, Li JX, Mao QY, Wang YP i ostali. Epidemiological and etiological characteristics of herpangina and hand foot mouth diseases in Jiangsu, China, 2013–2014. *Hum Vaccines Immunother* 2017;13(4):823–30.
46. Leung AKC, Maria C, Joseph S, Kin ML, Leong F. Gianotti – Crosti syndrome (papular acrodermatitis of childhood) in the era of a viral recrudescence and vaccine opposition. *World J Pediatr* 2019.

47. Brandt O, Abeck D, Gianotti R, Burgdorf W. Gianotti-Crosti syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:136-45.
48. Molvi MA, Sharma YK, Dash K, Patwekar M, Kohli S, Panicker NK. Pediatric idiopathic hypereosinophilic syndrome with Gianotti-Crosti syndrome: a novel presentation. *Int J Dermatol* 2015;54:1416-9.
49. Pedreira RL, Leal JM, Silvestre KJ, Lisboa AP, Gripp AC. Gianotti-Crosti syndrome: a case report of a teenager. *An Bras. Dermatol* 2016;91:163-5.
50. Sears W, Hodge B, Jones B, Thompson M, Vidwan N. Visual diagnosis: 12-month-old boy with persistent rash and lymphadenopathy. *Pediatr Rev* 2014;35:452-5.
51. Fretzayas A, Douros K, Moustaki M, Nicolaidou P. Papular-purpuric gloves and socks syndrome in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:250–2.
52. Chuh A, Zawar V, Sciallis GF, Kempf W, Lee A. Pityriasis rosea, Gianotti-Crosti syndrome, asymmetric perilesional exanthem, papular-pruritic gloves and socks syndrome, eruptive pseudoangiomatosis and eruptive hypomelanosis: do their epidemiological data substantiate infectious etiologies? *Infect Dis Rep* 2016;8:12–28.
53. Harms M, Feldmann R, Saurat J. Papular-purpuric “gloves and socks” syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(5):850–4.
54. Chopra D, Sharma A, Kaur S, Singh R. Eruptive pseudoangiomatosis-cherry angiomas with perilesional halo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018;84(4):424-430.
55. Neri I, Patrizi A, Guerrini V, Ricci G, Cevenini R. Eruptive pseudoangiomatosis. *British J of Dermatol* 2000;143:435-438.
56. Yang JH, Kim JW, Park HS, Jang SJ, Choi JC. Eruptive pseudoangiomatosis. *J Dermatol* 2006;33:873-6.
57. Prose N, Tope W, Miller S, Kamino H. Eruptive pseudoangiomatosis a unique childhood exanthem? *J Am Acad Dermatol* 1993;29:857-9.

58. Tan C, Zhu WY, Min ZS. A case of recurrent eruptive pseudoangiomatosis that responded well pimecrolimus 1% cream. *Dermatology* 2009;218:181-3.
59. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L, Javor S, Toniolo A i ostali. Contemporary infectious exanthems: An update. *Future Microbiol* 2017;12(2):171–93.
60. Coustou D, Leaute-Labreze C, Bioulac-Sage P, Labbe L, Taieb A. Asymmetric periflexural exanthem of childhood. *Arch Dermatol* Vol 135. 1999:801-3.

10. ŽIVOTOPIS

Marija Martinović rođena je 23. rujna 1993. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Kustošija upisuje 2000. godine te od 2002. godine pohađa Školu za balet i ritmiku. 2007. godine sudjeluje na Državnom natjecanju iz biologije u Šibeniku gdje osvaja treće mjesto. Završetkom osnovne škole upisuje opću VII. gimnaziju u Zagrebu koju završava 2012. godine s odličnim uspjehom i položenom državnom maturom. Potom upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Sudjelovala je na Kongresu hitne medicine u Rijeci kao pasivni i aktivni sudionik te na Simpoziju „Hormoni i glikemija u multiorganskim poremećajima”. Za vrijeme studija je radila u sklopu student servisa za farmaceutsku kompaniju Solgar.