Virusne bolesti kože

Čop, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:279126

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Čop

Virusne bolesti kože

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Čop

Virusne bolesti kože

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA:

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije, (engl.) *acquired immunodeficiency syndrome*

CD4 – (engl.) *cluster of differentiation 4*

CMV - citomegalovirus

CPU – citopatički učinak

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

EBV – Epstein-Barrov virus

5-FU – 5-fluorouracil

HAART – (engl.) *highly active antiretroviral therapy*

HHV – humani herpesvirus

HIV – virus humane imunodeficijencije, (engl.) *human immunodeficiency virus*

HPV – humani papilomavirus

HSV – herpes simplex virus

PHN – postherpetična neuralgija

RB – retinoblastom-gen

RNA – ribonukleinska kiselina

VZV – varicella-zoster virus

SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1

2. VIRUSI 3

2.1. GRAĐA VIRUSA 3

2.2. PATOGENEZA VIRUSNIH INFEKCIJA 3

2.2.1. CITOCIDNA INFEKCIJA 4

2.2.2. PERZISTENTNA INFEKCIJA 4

2.2.2.1. Latentna virusna infekcija 4

2.2.2.2. Kronične virusne infekcije 5

2.2.2.3. Spore virusne infekcije 5

2.2.2.4. Onkogene virusne infekcije 5

3. INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM 6

3.1. KOŽNE BRADAVICE 6

3.1.1. Epidemiologija i prirodni tijek bolesti 6

3.1.2. Klinička slika 6

3.1.2.1. Verrucae vulgares (obične bradavice) 6

3.1.2.2. Verrucae plantares (plantarne bradavice) 7

3.1.2.3. Verrucae planae juveniles (ravne bradavice) 7

3.1.3. Dijagnoza 7

3.1.4. Liječenje 7

3.2. GENITALNE INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM 8

3.2.1. Šiljasti kondilomi (*Condylomata acuminata*) 8

3.2.2. Premaligne i maligne promjene 9

3.3. PREVENCIJA HPV INFEKCIJA 9

3.3.1. Cjepivo protiv HPV-a 9

4. INFEKCIJE HUMANIM HERPES VIRUSOM 11

4.1. INFEKCIJE HERPES SIMPLEX VIRUSOM 11

4.1.1. Epidemiologija HSV infekcija 11

4.1.2. Klinička slika orofacijalne i kožne HSV infekcije 12

4.1.3. Klinička slika genitalne HSV infekcije 13

4.1.4. Prevencija HSV infekcija 13

4.1.5. Dijagnoza i liječenje HSV infekcija 13

4.2. INFEKCIJE VARICELLA-ZOSTER VIRUSOM 14

4.2.1. Herpes zoster 14

5. DRUGE VIRUSNE BOLESTI KOŽE 16

5.1. MOLLUSCUM CONTAGIOSUM 16

5.2. NODULI MULGENTIUM 16

5.3. ECTHYMA CONTAGIOSUM 17

5.4. BOLEST ŠAKA, STOPALA I USTA 17

5.5. ERYTHEMA INFECTIOSUM 18

5.6. EXANTHEMA SUBITUM 18

6. HIV INFEKCIJA 19

6.1. KOŽNE PROMJENE U TIJEKU HIV-BOLESTI 19

6.1.1. KOŽNE MANIFESTACIJE U STADIJU PRIMARNE HIV INFEKCIJE 19

6.1.2. KOŽNE MANIFESTACJE U SIMPTOMATSKOJ FAZI HIV-BOLESTI 19

6.1.2.1. Virusne bolesti kože u simptomatskoj HIV-bolesti 20

7. ZAKLJUČAK 22

8. ZAHVALE 23

9. LITERATURA 24

10. ŽIVOTOPIS 27

SAŽETAK

Virusne bolesti kože

Ana Čop

Virusne bolesti kože čine veliku skupinu infektivnih bolesti koje zahvaćaju naš najveći organ – kožu. Uzročnici su iz jedne od dvije velikih skupina virusa, DNA ili RNA virusi, koji parazitiraju unutar stanica. Nakon primarne infekcije neki od virusa ostaju trajno u organizmu u fazi latencije te uzrokuju perzistentne infekcije s povremenim reaktivacijama. Kožne promjene nastaju kao posljedica izravnih učinaka virusne replikacije ili imunološkog odgovora domaćina na prisutnost virusa. Ova stanja obično se očituju kao lokalizirane bolesti s egzantemom i pratećim enantemom, iako ponekad predstavljaju kožne manifestacije brojnih sistemskih virusnih infekcija. U određenim slučajevima kožne promjene su specifične i ukazuju na određenu virusnu bolest, što onda olakšava dijagnozu. Kožne manifestacije mogu biti odraz oslabljenog imunološkog sustava zbog utjecaja nekih sistemskih bolesti, kao što je AIDS, ili ijatrogene imunosupresije. Iako virusne bolesti kože najčešće nisu opasne po život, posebno u imunokompetentnih domaćina, zbog čestih recidiva, nelagode te narušavanja estetike dovode do značajnog narušavanja kvalitete života. Cilj rada je prikazati patogenezu i kliničku prezentaciju najčešćih virusnih bolesti kože te razmotriti moderne pristupe u liječenju i skrbi za pacijente oboljele od ovih bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: virusne bolesti kože, infekcije kože, kožne manifestacije virusnih bolesti

SUMMARY

Viral skin diseases

Ana Čop

Viral skin diseases constitute a large group of infectious diseases that affect our largest organ - the skin. They are caused by two main groups of viruses, DNA and RNA types, both of which are obligatory intracellular parasites. After a primary infection some of the viruses remain permanently in the body in the latency stage and cause persistent infections with occasional recurrences. Skin lesions are a result of direct viral replication effects, or of the host response to the presence of the virus. These conditions usually present as localised diseases with exanthem and accompanying enanthem, although they also sometimes represent cutaneous manifestations of numerous systemic viral infections. In some cases, skin lesions are specific and indicate a specific viral disease, which then facilitates the diagnosis. Cutaneous manifestations may be a reflection of disturbed functions of the immune system due to the effect of various systemic diseases, such as AIDS or iatrogenic immunosuppression. Although viral skin diseases usually are not life-threatening in immunocompetent hosts, because of frequent recurrence, discomfort, or aesthetics, they result in significant quality-of-life impairment. The objective is to demonstrate the patogensis and clinical presentation of the most common viral skin diseases and to review modern approaches to management and care for patients suffering from these diseases.

KEY WORDS: **viral skin diseases, skin infections, cutaneous manifestation of viral diseases**

1. UVOD

Koža, kao najveći organ ljudskog organizma, prekriva cijelu površinu tijela te čini 16% ukupne tjelesne mase. Površina kože u odrasle osobe iznosi 2,0 m^2. Sastoji se od triju slojeva: epidermisa, dermisa i supkutisa. Epidermis je građen kao mnogoslojni pločasti epitel, nema krvnih žila, a uz keratinocite, kao najbrojnije stanice, sadrži još melanocite, Langerhansove stanice i Merkelove stanice. Dermis je sloj vezivnoga tkiva, a budući da daje oblik i potporu koži, glavna je strukturna komponenta. U dermisu se uz živce, krvne i limfne žile nalaze i kožni adneksi – lojne i znojne žlijezde te dlake. Potkožno masno tkivo, supkutis, građeno je od adipocita organiziranih u režnjeve odijeljene vezivnim septima koji sadrže krvne i limfne žile i živce. Smješteno je ispod dermisa te spaja kožu s podlogom. Adipociti uz potpornu funkciju imaju i značajnu metaboličku ulogu. Strukturne i funkcionalne osobitosti kože rezultiraju mnogobrojnim funkcijama kože. Ona kao fizička barijera štiti unutarnje organe od mehaničkih, kemijskih i mikrobioloških čimbenika, a ima značajnu ulogu i u termoregulaciji, imunološkom odgovoru, nekim metaboličkim procesima (npr. sinteza vitamina D, hormona) te funkciji osjeta boli, dodira i temperature. Imunološka uloga kože je u obavljanju funkcija nespecifične (urođene) imunosti.(1) Nespecifična imunost nije antigen specifična, prisutna je već pri rođenju, bez prethodnog dodira s antigenom i nema sposobnost imunološke memorije. Temelji se na anatomskim, fiziološkim, fagocitnim zaprekama i na upali.(2) Anatomsku zapreku čine kontinuitet kože te ekskreti lojnih i znojnih žlijezda. Površinski sloj epidermisa, izgrađen od stanica ispunjenih keratinom, te lipidni sloj između njih fizički sprječavaju prodor mikroorganizma u tijelo, dok kiseli pH znoja ima kemijski učinak.(1) Lokalnu obranu pojačava normalna bakterijska flora kože sprječavajući kolonizaciju patogenih organizama promjenom lokalnog pH, kompeticijom za hranjive tvari ili receptorska mjesta te proizvodnjom toksičnih tvari.(3) Staničnu barijeru i svojevrsnu poveznicu prema antigen specifičnoj imunosti čine Langerhansove stanice epidermisa kože. To su antigen predočne dendritičke stanice čija je uloga „hvatanje“, obrada i prezentiranje antigena limfocitima T koji zatim potiču imunoreakciju. Iako koža predstavlja svojevrsnu barijeru prema štetnim utjecajima iz okoline i kao prva crta imunološke obrane osigurava vrlo dobru zaštitu od većine mikroorganizama, sama često postaje meta različitih infektivnih uzročnika – bakterija, virusa, gljiva i parazita. Virusne bolesti kože čine veliku skupinu infektivnih bolesti koje zahvaćaju naš najveći organ. Uzročnici su iz jedne od dvije velikih skupina virusa, DNA ili RNA virusi, koji parazitiraju unutar stanica. Kožne promjene su rezultat izravnih učinaka virusne replikacije, ali i odgovora domaćina na prisutnost virusa.(4) Virusne bolesti kože u užem smislu su bolesti koje su lokalizirane na koži i/ili sluznicama, dok virusnim bolestima kože u širem smislu smatramo sistemske infektivne bolesti koje se, uz

zahvaćanje pojedinog organskog sustava ili skupine njih, očituju i kožnim manifestacijama. Naizgled bezazlene promjene na koži mogu biti odraz narušenog imunološkog sustava i prvi znak koji će nas potaknuti da posumnjamo na podliježeću imunodeficijenciju kao uzrok. Treba pomišljati na HIV infekciju te, danas sve češće, ijatrogene imunodeficijencije koje narušavaju staničnu imunost važnu za obranu od virusa i drugih mikroorganizama. Dijagnozu virusnih bolesti kože, većinom postavljamo na temelju karakterističnih eflorescencija, nakon detaljno uzete anamneze i kliničkog pregleda, te eventualno laboratorijskih pretraga te nekih pretraga svojstvenih dermatologiji.

2. VIRUSI

2.1. GRAĐA VIRUSA

Virusi su jednostavni unutarstanični mikroorganizmi, nestaničnog ustrojstva, koji nemaju sposobnost umnažanja izvan stanice domaćina. Kao unutarstanični paraziti umnažaju se u stanicama viših organizama služeći se mehanizmima staničnog metabolizma domaćina.
Svaka virusna čestica sastoji se od jezgre građene od nukleinske kiseline i proteinske ovojnice – kapside, koje zajedno tvore nukleokapsidu. Ovisno o tome koju vrstu nukleinske kiseline nalazimo u jezgri, viruse dijelimo na DNA i RNA viruse. Virusi jednostavne građe imaju samo nukleokapsidu, a takva građa omogućuje im postojanost u nepovoljnom okolišu i jednostavno širenje kontaminiranim rukama, kapljicama i prašinom. Složeni virusi su građeni od nukleokapside obavijene proteinskim matriksom i lipidnom ovojnicom. Zbog takve građe osjetljiviji su na djelovanje temperaturnih promjena, deterdženata i isušivanje te su teže prenosivi. Prenose se bliskim kontaktom, kapljicama sekreta, krvlju i organima.(5)
Proteini kapside i glikoproteinski izdanci lipidne ovojnice su virusni antigeni koje prepoznaje imunološki sustav organizma. Mijenjanje površinske antigenske strukture, malim točkastim mutacijama (engl. shift) ili većim izmjenama (engl. drift) u genomu, strategija je kojom virusi nastoje izbjeći odgovoru imunološkog sustava.(6)

2.2. PATOGENEZA VIRUSNIH INFEKCIJA

Patogeneza je proces kojim virusna infekcija dovodi do bolesti. Obuhvaća nekoliko ključnih mehanizama: ulazak virusa u domaćina, primarno umnožavanje, širenje i umnažanje virusa u ciljnim organima, te izlazak virusa i širenje u okolinu. Čimbenici koji utječu na patogenetske mehanizme su pristupačnost tkiva virusu, osjetljivost stanica na virus, imunosni status domaćina te infektivna doza i virulencija virusa.(4)
Virusi ulaze u domaćina kroz ozlijeđenu kožu ili sluznice. Prodor kroz kožu moguć je ulaskom kroz površinska oštećenja kože, ubodom zaraženog vektora, ubodom igle i ugrizom životinje. Ulaskom kroz ogrebotine i oguljotine kože, virusi se repliciraju u epitelnim stanicama šireći se samo u okolne stanice – lokalizirana infekcija (npr. HPV). Ostalim putevima virusi ulaze dublje u kožu, u dodiru su sa krvnim i limfnim žilama, tkivnim makrofazima i lakše se šire dalje od mjesta inokulacije. Širenje perifernim živcima također je jedna od mogućnosti širenja virusa u domaćinu. Centrifugalno širenje virusa, od ganglija prema periferiji, svojstveno je HSV i VZV, dok se virus bjesnoće širi centripetalno, od tjelesne površine prema unutrašnjosti.

Interakcije virusa i stanice domaćina mogu rezultirati citocidnom infekcijom ili perzistentnom infekcijom.(7) Izravna oštećenja stanica virusima posljedica su narušavanja funkcije stanice iskorištavanjem stanične energije i makromolekula za replikaciju virusa. Imunološki odgovor, upala, integracija virusnog genoma i indukcija mutacija u genomu domaćina mehanizmi su neizravnog oštećenja stanica.
Virusne infekcije ipak su većinom subkliničke, jer se tijelo uspije obraniti od virusa prije nego dođe do simptoma. Ispunjavanje svih stadija virusne patogeneze rezultirat će pojavom bolesti.(4)

2.2.1. CITOCIDNA INFEKCIJA

Citocidna (citolitička) infekcija jedan je od mogućih ishoda suživota virusa i stanice kod kojeg dolazi do smrti stanice. Smrt stanice rezultat je prestanka sinteze staničnih proteina i nukleinskih kiselina tijekom replikacije i lize stanice tijekom izlaska virusa iz stanice. Takva infekcija rezultira pojavom akutne bolesti domaćina. Početne promjene stanične morfologije inficiranih stanice koje prethode lizi nazivamo citopatičkim učincima (CPU). To su zaokruživanje stanica, stvaranje inkluzijskih tjelešaca, tvorba divovskih stanica (sincicija) i promjene antigene strukture na površini stanice koje rezultiraju hemadsorpcijom. Neki virusi stvaraju karakteristične citopatičke učinke pa je promatranje tih učinaka na kulturi stanica važno u izolaciji i identifikaciji virusa.(7)

2.2.2. PERZISTENTNA INFEKCIJA

Perzistentna infekcija je ishod suživota virusa i stanice tijekom kojeg ne dolazi do smrti stanice. Čimbenici koji će rezultirati ovakvim ishodom su slaba patogenost virusa, neučinkoviti ili nepostojeći imunološki odgovor, nepotpuna ili izostala tvorba interferona te virusna infekcija limfocita i makrofaga. Uzročnici skloni perzistentnim infekcijama su herpesvirusi, papilomavirusi, hepatitis B virus i retrovirusi.(7)

2.2.2.1. Latentna virusna infekcija

Latentne virusne infekcije su rezultat perzistencije virusnih nukleinskih kiselina u stanici, bilo da su episomalne ili ugrađene u genom stanice. Reaktivaciju latentne infekcije mogu potaknuti različiti okolišni utjecaji (toplina, UV zračenje), stres ili trauma, superinfekcija drugim virusom te imunosupresija. Mali broj zaraženih stanica, smanjena ekspresija i replikacija virusa te nemogućnost otkrivanja virusa između kliničkih epizoda bolesti karakteristike su latentne infekcije.(8)

2.2.2.2. Kronične virusne infekcije

Kronične infekcije obilježene su prisutnošću virusa u tijelu domaćina tijekom duljeg vremena, stalnom mogućnošću otkrivanja virusa i nepostojanjem akutne reaktivacije bolesti. Osobe s kroničnom infekcijom (kronični vironoše), zbog izostanka simptoma bolesti i stalnog izlučivanja infektivnih čestica, predstavljaju opasnost za širenje bolesti na osjetljive jedinke.(7)

2.2.2.3. Spore virusne infekcije

Spore virusne infekcije su perzistentne infekcije karakterizirane produljenim razdobljem inkubacije. Inkubacija može trajati mjesecima ili godinama, a nakon nje slijedi progresivna bolest s teškom kliničkom slikom često praćena letalnim završetkom.(7)

2.2.2.4. Onkogene virusne infekcije

Onkogene virusne infekcije su posebna vrsta perzistentnih virusnih infekcija tijekom kojih dolazi do maligne transformacije stanica. Mehanizmi kojima se to postiže su unošenje i ekspresija transformirajućeg gena u stanicu ili promjena ekspresije postojećih staničnih gena. Rezultat takvih promjena su postizanje besmrtnosti stanica i sposobnosti tvorbe tumora.(8)

3. INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM

Humani papilomavirusi su mali DNA virusi, jednostavne građe s izraženim tropizmom prema epitelu kože ili sluznica. S obzirom na tropizam za tkiva možemo ih podijeliti na kutane, mukozne i mukokutane. Budući da ne sadrže lipidnu ovojnicu, vrlo su otporni na nepovoljne vanjske utjecaje – 70% etanol, eter, i sl. Putevi širenja HPV infekcije su izravni, kontaktom sa zaraženom osobom, te posredni, uporabom predmeta kontaminiranih virusom. Oštećenja kože i sluznica ulazna su vrata za virus. Postoji više od 100 genotipova HPV-a koji su odgovorni za različite lokalizacije i kliničku prezentaciju promjena uzrokovanih HPV infekcijom.(9)

3.1. KOŽNE BRADAVICE

Virusne bradavice (veruke) najčešća su klinička manifestacija HPV infekcije.

3.1.1. Epidemiologija i prirodni tijek bolesti

Široko su rasprostranjene i najčešće se javljaju kod djece i mlađih odraslih osoba, iako ni jedna dobna skupina nije izuzeta. Predisponirajući čimbenici za opsežnije kožne promjene su atopijski dermatitis te stanja s oslabljenom staničnom imunošću kao što su AIDS i transplantacija organa. Razdoblje inkubacije je varijabilno i može trajati od 2 do 6 mjeseci. Spontana regresija promjena javlja se u 2/3 djece u razdoblju od dvije godine, dok je kod odraslih taj proces nešto sporiji i može potrajati do nekoliko godina i duže. Važan preduvjet za spontanu regresiju bez terapije je netaknuta stanična imunost. Ovakav benigan tijek kompliciraju česti recidivi bolesti.(10)

3.1.2. Klinička slika

Prema kliničkoj slici bradavice možemo podijeliti na tri glavna tipa: obične, plantarne i ravne. Pojavljuju se pojedinačno, u skupinama ili spajanjem više bradavica u plakove. (10)

3.1.2.1. Verrucae vulgares (obične bradavice)

Obične bradavice su tvrde papule grube i nepravilne površine. HPV tipovi 2 i 27 glavni su uzročnici, a djeca su najčešće zahvaćena. Najčešće se javljaju na rukama kao multiple promjene smeđe ili boje kože, iako mogu biti lokalizirane i drugdje na tijelu. Organizirane su tako da manje bradavice-kćeri okružuju veću, primarnu promjenu. Filiformne bradavice su morfološka inačica običnih bradavica. Javljaju se kao dugačke, uske, resičaste izrasline na

vjeđama, nosu, usnicama i vratu. Bradavice su u većini slučajeva asimptomatske, ali mogu biti i bolne ako su lokalizirane ispod nokatne ploče te na dijelovima tijela koji nose težinu.(11)

3.1.2.2. Verrucae plantares (plantarne bradavice)

Plantarne bradavice su promjene lokalizirane najčešće na stopalima, a uzrokuje ih HPV tipa 1. Takva lokalizacija odgovorna je za bolnost koja se javlja pri hodu. Plantarne bradavice su vrlo zarazne pa se lako šire u prostorima gdje velik broj ljudi hoda bosih nogu (npr. bazeni, saune, javni tuševi). Osim što se javljaju kao solitarne promjene, veći broj plantarnih bradavica može konfluirati tvoreći mozaične bradavice.(11) Sitne crne točkice ispod hiperkeratotične površine bradavice su trombozirane i proširene kapilarne petlje čija prisutnost pomaže u diferencijalnoj dijagnozi prema klavusu.(12)

3.1.2.3. Verrucae planae juveniles (ravne bradavice)

Ravne bradavice su male, zaravnjene, glatke papule koje najčešće nalazimo na licu i dorzumu šake. Česte su kod djece i adolescenata, a glavni uzročnik je HPV tipa 1 i 10. (11)

3.1.3. Dijagnoza

Dijagnoza kožnih bradavica temelji se na kliničkoj slici. U nejasnim slučajevima pristupa se dermatoskopskom pregledu ili se mehaničkom abrazijom odstranjuje hiperkeratotični sloj bradavice ispod kojega se otkrivaju trombozirane kapilare.(10)

3.1.4. Liječenje

Budući da u većini slučajeva, posebice kod djece i imunokompetentnih osoba, dolazi do spontane regresije bradavica, liječenje nije neophodno. Bolnost, nelagoda, narušena funkcija, kozmetski razlozi te imunosupresija indikacije su za pristup nekoj od terapijskih intervencija. Osnovni mehanizmi djelovanja na kojima se temelje različite intervencije su kemijsko ili fizikalno uklanjanje zaraženoga tkiva te poboljšanje lokalnog imunološkog odgovora. Pristup liječenju ovisi o vrsti i lokalizaciji bradavica, kliničkim vještinama liječnika, mogućim nuspojavama te željama pacijenta. Pristup liječenju običnih i plantarnih bradavica je sličan. Prvu liniju liječenja čine salicilna kiselina (2A razina dokaza) i krioterapija tekućim dušikom. Ravne bradavice obično se liječe krioterapijom te topičkom primjenom tretionina, 5-fluorouracila i imikvimoda. Terapijski pristup pacijentima s refrakternim bradavicama temelji se na topičkoj imunoterapiji ili intralezionalnoj primjeni bleomicina ili 5-FU. Cilj liječenja je uklanjanje bradavica, a pojava normalnih dermatoglifa na mjestu bradavice govori u prilog postizanju regresije. (10)

3.2. GENITALNE INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM

Neki tipovi HPV pokazuju tropizam prema koži i sluznici anogenitalne regije. Promjene zahvaćaju penis, skrotum, perineum, analni kanal, perianalnu regiju, vaginalni introitus, vulvu i cerviks. HPV infekcije genitalnog područja povezane su prvenstveno sa spolnim kontaktom.(13) Otprilike 40 tipova HPV-a pokazuje tropizam prema genitalnom traktu. Razlikujemo tipove HPV-a niskog rizika i visokog rizika. Niskorizični tipovi, kao što su 6 i 11, ne ugrađuje svoj genom u genom domaćina i najčešće su povezani sa benignim kondilomima te intraepitelnim neoplazmama niskog stupnja za razliku od HPV-a visokog rizika (npr. 16, 18, 31, 33, 35), koji se ugrađuju u genom domaćina i odgovorni su za razvoj intraepitelnih neoplazmi visokog stupnja.(14)

3.2.1. Šiljasti kondilomi (*Condylomata acuminata*)

Šiljasti kondilomi (genitalne bradavice, veneralne bradavice) su virusna spolno prenosiva bolest. To su benigne anogenitelne bradavice uzrokovane HPV tipovima 6 i 11 koji su odgovorni za 90% slučajeva. Vršak incidencije je u dobi od 20 do 24 godine. Čimbenici rizika za genitalne bradavice u muškaraca i žena su infekcija HPV tipovima 6 i 11, novi spolni partneri te veći broj spolnih partnera.(13) Simptomatologija ovisi o broju i lokalizaciji lezija. Većina pacijenata, osobito onih sa malim brojem bradavica, su asimptomatski. Klinički simptomi, kada su prisutni, mogu uključivati svrbež, peckanje i osjetljivost na mjestu bradavica te analno, uretralno ili vaginalno krvarenje ili iscjedak. Anogenitalne bradavice ponekad tvore velike egzofitične mase koje mogu ometati defekaciju, spolni odnos i vaginalni porod. Dijagnoza se u većini slučajeva postavlja kliničkim pregledom. Inspekcijom se uočavaju lezije ružičaste ili boje kože koje izgledom mogu varirati od glatkih, zaravnjenih papula do verukoznih promjena. Glavni pristupi u liječenju genitalnih bradavica obuhvaćaju fizikalnu ili kemijsku destrukciju promjena, primjenu imunomodulatora (imikvimod, interferon alfa) i kiruršku terapiju. Kemijska destrukcija postiže se topikalnom primjenom različitih kemijskih tvari (podofilin, podofilotoksin, trikloroctena kiselina) dok je krioterapija metoda lokalne fizikalne destrukcije. Kirurška terapija je metoda izbora u liječenju velikih kondiloma kao i onih koji su refrakterni na medikamentoznu terapiju. Odabir terapijskog pristupa ovisi o broju, lokalizaciji i opsegu promjena te o mogućim nuspojavama i kontraindikacijama. Bez obzira na primijenjeni terapijski pristup recidivi su česti i javljaju se u 30 – 70 % slučajeva unutar 6 mjeseci.(14) Pacijenti s dijagnosticiranim bradavicama u anogenitalnom području često doživljavaju psihološku nelagodu, anksioznost, ljutnju i sram, a izražen je i negativan utjecaj na spolni život. Osim što su povezane s tjelesnim i psihičkim morbiditetom visoka je stopa neuspjeha liječenja, a liječenje ponavljajućih epizoda je skupo. (15)

3.2.2. Premaligne i maligne promjene

Infekcija onkogenim, visokorizičnim tipovima HPV-a povezana je s razvojem premalignih i malignih promjena vrata maternice, vagine, vulve, penisa, anusa te orofarinksa. HPV tipovi 16 i 18 odgovorni su za 70% slučajeva raka vrata maternice te 50% prekanceroznih promjena vrata maternice.(13) Mehanizam kojim HPV dovodi do ovakvih promjena je ugradnja virusnog genoma u genom domaćina. Rezultat toga je proizvodnja virusnih proteina E6 i E7 koji interferiraju s proteinima tumorsupresorskih gena p53 i RB i dovode do poremećaja regulacije staničnog ciklusa i prekomjerne stanične proliferacije.(9)

3.3. PREVENCIJA HPV INFEKCIJA

U prevenciji razvoja novih te širenja postojećih bradavica treba izbjegavati dijeljenje s drugima pribora kojim su tretirane bradavice (rašpe za nokte, kamen za pete) kao i njegovo ponovno korištenje na zdravoj koži i noktima. Također je preporučljivo nošenje papuča na javnim tuševima i bazenima.(10)
U prevenciji genitalnih infekcija HPV-om apstinencija od spolnih odnosa najpouzdanija je metoda. Smanjenje broja spolnih partnera te odgovorno spolno ponašanje mogu smanjiti rizik za stjecanje i prijenos HPV-a. Važno je naglasiti da dosljedno i pravilno korištenje kondoma smanjuje rizik, ali ne štiti u potpunosti od HPV-a zbog toga što se HPV može nalaziti na područjima koja nisu obuhvaćena kondomom. Cjepivo protiv HPV-a ima značajnu ulogu u prevenciji HPV infekcije i s njom povezanih bolesti.(16)

3.3.1. Cjepivo protiv HPV-a

Do sad su protiv HPV infekcije razvijena 3 cjepiva koja se razlikuju po broju HPV tipova koje sadrže. Razlikujemo dvovalentno cjepivo (Cervarix) koje je usmjereno na genotipove 16 i 18, četverovalentno cjepivo (Gardasil) usmjereno na genotipove 6, 11, 16 i 18 te deveterovalentno cjepivo (Gardasil 9) koje je usmjereno na iste tipove kao i četverovalentno cjepivo te još dodatno na tipove 31, 33, 45, 52 i 58. To su sve profilaktička cjepiva namijenjena za sprječavanje HPV infekcija i s njom povezanih promjena. Klinička ispitivanja učinkovitosti cjepiva kod muškaraca i žena pokazala su da je imunizacija najučinkovitija među pojedincima koji nisu bili zaraženi HPV-om pa se smatra da je optimalno vrijeme za cijepljenje prije stupanja u spolne odnose. Bez obzira na to, cijepiti se mogu muškarci i žene koji su već stupili u spolne odnose u skladu s preporukama specifičnim za dob, ali je efikasnost cjepiva kod njih manja. Oprečni su stavovi o potrebi imunizacije oba spola. Protivnici HPV imunizacije u muškaraca smatraju da je opterećenje bolesti povezanih s HPV-

om kod njih puno manja nego u žena i da se treba usmjeriti prema postizanju većeg cijepnog obuhvata žena.(17) Zagovornici imunizacije u muškaraca smatraju da je ona isplativa i korisna u prevenciji analnih, penilnih i orofaringealnih karcinoma posebice u situacijama niske procijepljenosti žena.(18, 19) Budući da cijepljenje nije obavezno, u većini zemalja cijepni obuhvat žena je znatno manji od 60%.(17) Mnoge studije su pokazale pad prevalencije HPV infekcija i incidencije bolesti povezanih sa HPV-om nakon uvođenja HPV imunizacije.(13) Australija je, uvođenjem imunizacije žena u dobi od 12 do 26 godina četverovalentnim cjepivom u nacionalni program, postigla visoke stope procijepljenosti žena te smanjenje učestalosti cervikalnih intraepitelnih lezija visokog stupnja.(20) Zapažena je korist od cjepiva i u prevenciji genitalnih bradavica u studijama u Danskoj(21), Australiji(22) i SAD-u(23). Terapijska cjepiva, namijenjena za postizanje regresije lezija povezanih s HPV-om, još uvijek su u fazi istraživanja i nisu dostupna za kliničku upotrebu.(24)

4. INFEKCIJE HUMANIM HERPES VIRUSOM

Humani herpesvirusi (HHV) čine veliku skupinu DNA virusa u koju ubrajamo *herpes simplex virus 1 i 2* (HSV-1 i HSV-2), *varicella-zoster virus* (VZV), *Epstein-Barrov virus* (EBV), citomegalovirus (CMV), te HHV-6, HHV-7 i HHV-8. Budući da se radi o virusima koji imaju lipidnu ovojnicu osjetljivi su na nepovoljne vanjske uvijete (dezinficijense, organska otapala, UV-zrake). Specifičnost ove skupine virusa je da se nakon primarne infekcije mogu trajno zadržati u domaćinu te tako uzrokovati perzistentne infekcije s povremenim reaktivacijama. Klinička slika reaktivacije obično se razlikuje od one tijekom primarne infekcije, a reaktivacije su osobito teške u imunokompromitiranih kod kojih mogu dovesti do smrtnog ishoda.(25)

4.1. INFEKCIJE HERPES SIMPLEX VIRUSOM

Razlikujemo dva tipa HSV virusa, a oba pokazuju tropizam prema živčanom sustavu i epidermalnim stanicama. HSV-1 se obično pojavljuje kao uzročnik herpetičnih promjena u predjelu glave i vrata, dok se HSV-2 povezuje s infekcijama genitalnog područja.(11) Primarna replikacija počinje na ulaznom mjestu odakle se virusi šire do ganglija u središnjem živčanom sustavu retrogradnim transportom duž aksona. Unutar 24 sata od izloženosti, virusi zaražavaju ganglije te se nastavlja replikacija virusa i uspostava latentne infekcije. Viremija tijekom primoinfekcije je drugi mogući mehanizam invazije središnjeg živčanog sustava. Mjesto latencije HSV 1 je trigeminalni ganglij, dok su kod HSV-2 to sakralni gangliji. Sukladno tome reaktivacije HSV-1 su većinom u orofacijalnoj, a HSV-2 u genitalnoj regiji.(26)

4.1.1. Epidemiologija HSV infekcija

HSV-1 se prenosi tijekom kontakta sa herpetičnim lezijama ili inficiranim oralnim sekretima. Prijenos infekcije je vjerojatniji kod simptomatskih pacijenata, jer je virusni titar 100 do 1000 puta viši kad su prisutne lezije. Skupine pod povećanim rizikom za stjecanje kožnih i očnih infekcija HSV-1 su sportaši u kontaktnim sportovima i zdravstveni radnici. Razdoblje inkubacije iznosi od 1 do 26 dana. Infekcija je doživotna, a u imunokompetentnih je većinom asimptomatska ili uzrokuje blagu bolest. Više od 90% ljudi do 40 godina ima protutijela protiv HSV-1, a seropozitivnost je u korelaciji s nižim društveno-ekonomskim statusom. Procjenjuje se da se reaktivacije HSV-1 infekcije usnica i perioralnog područja pojavljuju u 20 do 40 % stanovništva širom svijeta.(27) Prijenos HSV-1 putem oralno-genitalnog kontakta prepoznat je kao uzrok porasta broja slučajeva genitalog herpesa uzrokovanog HSV-1, osobito među mladima.(28)

Infekcija HSV-2 stječe se najčešće tijekom spolnog odnosa, osobito s novim spolnim partnerima. Trajanje inkubacije varira od 2 do 12 dana od izloženosti virusu. Osim za vrijeme simptomatske bolesti s prisutnim herpetičnim promjena do prijenosa infekcije može doći nakon rezolucije promjena zbog povremenog širenja virusa tijekom asimptomatskog perioda. Takvo subkliničko širenje virusa važno je jer se infekcija može nesvjesno prenijeti na osjetljive seksualne partnere ili novorođenčad. Učestalost reaktivacije genitalne infekcije HSV-om ovisi o težini i trajanju primarne epizode, tipu HSV-a i o domaćinu. Reaktivacije su češće kod infekcije HSV-2 nego kod HSV-1, kao i kod primarnih infekcija koje su trajale duže od 5 tjedana te kod imunokompromitiranih.(29)

4.1.2. Klinička slika orofacijalne i kožne HSV infekcije

Klinička manifestacija infekcije HSV-1 ovisi o zahvaćenom anatomskom mjestu te radi li se o primarnoj ili reaktivaciji latentne infekcije. Gingivostomatitis i faringitis su najčešće kliničke manifestacije tijekom primarne infekcije HSV-1, dok je *herpes labialis* znak reaktivacije infekcije. Tijekom primarne infekcije početak bolesti je nagao, praćen sustavnim simptomima koji uključuju vrućicu, slabost, mialgiju i limfadenopatiju. Herpetične lezije pojavljuju se na oralnoj sluznici kao plitke ulceracije s eritematoznim rubom, a promjene mogu zahvatiti i perioralnu regiju. Zbog bolnosti i nelagode pacijenti imaju poteškoće s hranjenjem i gutanjem, što može, osobito u manje djece, rezultirati dehidracijom. Ulceracije i simptomatologija regrediraju za 7-14 dana. Primarna HSV-1 infekcija može se očitovati i drugdje na koži, osobito ako je narušen integritet kože. Pruritus i bol na zahvaćenom mjestu su prodromalni simptomi koji prethode pojavi vezikula na eritematoznoj podlozi. Herpetička paronihija i *eczema herpeticum* su kožne manifestacije primarne HSV infekcije. Herpetička paronihija nastaje kao posljedica inokulacije virusa kroz oštećenu kožu prsta. Često se susreće kod zdravstvenih djelatnika koji su izloženi zaraženim sekretima. *Eczema herpeticum* je česta kod bolesnika s atopijskim dermatitisom kod kojih dolazi do autoinokulacije ili heteroinokulacije virusa kroz defekte na koži. Uz sustavne simptome bolest se očituje pojavom vezikula koje su sklone širenju i transformaciji u pustule. Iako mogu biti teške, primarne infekcije HSV-1 su najčešće asimptomatske.

Reaktivacija HSV-1 infekcije očituje se u orofacijalnoj regiji najčešće kao *herpes labialis*. Precipitirajući faktori koji dovode do reaktivacije su vrućica, menstruacija, emocionalni stres te trauma u području primarne infekcije HSV-om (npr. ekstrakcija zuba). Bol, peckanje, trnci i svrbež su prodromalni simptomi koji su prisutni u 85% pacijenata 24 sata prije pojave bolnih vezikula na rubu usnice. Sustavni znaci, osim lokalne limfadenopatije, obično izostaju. Epizode reaktivacije su blaže i kraće od primarne infekcije.(30)

4.1.3. Klinička slika genitalne HSV infekcije

Kliničke manifestacije primarne genitalne HSV infekcije su varijabilne. Kod nekih bolesnika početna prezentacija može biti teška s bolnim genitalnim ulkusima (*vulvovaginitis herpetica*) i sustavnim simptomima, dok kod ostalih, infekcija može biti blaga ili potpuno asimptomatska. Sustavni simptomi uključuju vrućicu, glavobolju, slabost i mialgiju te se javljaju u 68% slučajeva. Lokalna bol i svrbež kao i bolna limfadenopatija prisutni su u više od 80% slučajeva. Dizurične smetnje rezultat su doticaja kiselog urina sa ulceracijama i dovode do ustezanja pražnjenja mjehura. Urinarnu retenciju zbog dizurije treba razlikovati od akutne urinarne retencije udružene sa gubitkom osjeta do koje dolazi zbog lumbosakralnog radikulomijelitisa tijekom teške primarne HSV infekcije. Ova komplikacija je prolazna, ali zahtjeva kateterizaciju do poboljšanja. Reaktivacije genitalnog HSV su česte, ali su obično manje ozbiljne od primarnih.(29) Na temelju kliničke prezentacije nije moguće razlikovati genitalne infekcije uzrokovane HSV-2 od onih uzrokovanih HSV-1.(31)

4.1.4. Prevencija HSV infekcija

Prevencija HSV infekcija temelji se na edukaciji pacijenata, izbjegavanju precipitirajućih faktora, ako je moguće, te profilaktičkoj primjeni antivirusnih lijekova. Apstinencija od spolnih odnosa tijekom postojanja aktivnih promjena u genitalnom području, ali i oralnih promjena, te upotreba kondoma tijekom asimptomatske faze, preporuke su za pacijente s ciljem smanjenja morbiditeta i psihološke nelagode povezane s genitalnim HSV infekcijama. Kronična profilaktička antivirusna terapija smanjuje broj reaktivacija i smanjuje rizik za prijenos infekcije. Učinkovito cjepivo protiv HSV infekcije trenutno ne postoji.(32, 33)

4.1.5. Dijagnoza i liječenje HSV infekcija

Nakon detaljne anamneze i kliničkog pregleda dijagnozu HSV infekcije potvrđujemo citološkim razmazom stanca s dna vezikule (Tzanckov test), izolacijom virusa na staničnoj kulturi ili PCR reakcijom te serološkim pretragama. Pozitivan Tzanckov test pokazuje citopatičke učinke svojstvene herpesvirusima – baloniranje stanica i tvorbu sincicija.(29, 30)
U liječenju HSV infekcija primjenjuju se sustavno neki od antivirusnih lijekova – aciklovir, valaciklovir, famciklovir. To su analozi nukleozida koji ometaju sintezu virusne DNA i na taj način zaustavljaju replikaciju virusa. Rana primjena antivirusne terapije, unutar 72 sata od nastupa simptoma, dovodi do ranijeg pada temperature, smanjenja boli i bržeg cijeljenja herpetičnih lezija. Jednako tako kod reaktivacije infekcije primjena antivirusnog lijeka, već za vrijeme prodromalnih simptoma, skraćuje trajanje i smanjuje težinu simptoma. Kronična profilaktička terapija smanjuje broj reaktivacija HSV infekcije. Preporučljiva je za pacijente sa

učestalim reaktivacijama (>4 epizode/godinu) kao i za one s teškim kliničkim slikama reaktivacije kod kojih izostaju prodromalni simptomi.(34, 35)

4.2. INFEKCIJE VARICELLA-ZOSTER VIRUSOM

Infekcija *varicella-zoster* virusom rezultira dvama različitim kliničkim entitetima: *varicella* i *herpes zoster*. Primarna infekcija očituje se kao *varicella*, odnosno vodene kozice. Infekcija počinje na sluznici respiratornog trakta odakle se virus, tijekom primarne viremije, širi do retikuloendotelnog sustava. Nakon inkubacije od 10 – 14 dana, tijekom sekundarne viremije, dolazi do širenja virusa u kožu. Klinički se očituje pojavom vezikula u različitim razvojnim fazama na licu, trupu i udovima. Nakon primarne infekcije VZV dolazi do uspostave latentne infekcije unutar senzornih ganglija moždanih i spinalnih živaca.(36)

4.2.1. Herpes zoster

Reaktivacija latentne infekcije VZV iz senzornih ganglija očituje se kao *herpes zoster*. Najvažniji rizični faktor za pojavu zostera je dob, no značajnu ulogu imaju i fizička trauma, maligne i kronične bolesti, imunodeficijencije te ijatrogena imunosupresija. Iako se može pojaviti u bilo kojoj dobnoj skupini, najčešće se javlja u starijih, osobito iznad 50 godina.(36) Nekomplicirani *herpes zoster* očituje se unilateralnim vezikularnim osipom, u području dermatoma kojeg inervira zahvaćeni živac, i neuritisom koji prethodi ili se pojavljuje istodobno s osipom. Kao prodromalni simptom javlja se bol u zahvaćenom dermatomu u 75 % slučajeva. Promjene su obično ograničene na jedan dermatom, najčešće torakalni ili lumbalni, iako može doći do zahvaćanja dva ili tri susjedna dermatoma. Uz kožne manifestacije mogu biti prisutni blagi sustavni simptomi te regionalna limfadenopatija. Imunokompromitirani pacijenti su pod povećanim rizikom za razvoj kožne i visceralne diseminacije. Reaktivacije latentne infekcije iz trigeminalnog ili genikulatnog ganglija rezultirat će posebnim oblicima *herpes zostera*. *Herpes zoster ophtalmicus* je ozbiljno stanje koje može ugroziti vid, a posljedica je zahvaćanja *nervusa ophtalmicusa* tijekom reaktivacije VZV iz trigeminalnog ganglija. Klinički se očituje vezikularnom erupcijom u području trigeminalnog dermatoma te konjunktivitisom, episkleritisom, a u težim slučajevima uveitisom i keratitisom. Zahvaćanje 2. i 3. grane trigeminusa dovodi do oralnog zostera. Erozije su lokalizirane u predjelu tvrdog nepca i gornje čeljusti kod zahvaćanja maksilarnog živca ili u predjelu jezika i donje čeljusti kod zahvaćanja mandibularnog živca. Ramsay-Huntov sindrom nastaje kao posljedica zahvaćanja vestibulokohlearnog živca tijekom reaktivacije VZV iz genikulatnog ganglija. Očituje se trijasom simptoma koji uključuje ipsilateralnu facioparezu, bol u uhu i vezikule u slušnom kanalu i na uški. U nekih bolesnika javlja se vrtoglavica, tinitus te

poremećaj sluha. Najčešća komplikacija koja može zaostati nakon regresije *herpes zostera* je postherpetična neuralgija (PHN).(37)

Procjenjuje se da u 20 % osoba, koje su preboljele vodene kozice, dolazi do reaktivacije VZV tijekom života. Iako je smrtnost od *herpes zostera* rijetka, morbiditet od ove bolesti je značajan problem osobito zbog razvoja bolne i teške komplikacije postherpetične neuralgije.(38) Od 2006 godine FDA je odobrila cjepivo protiv zostera za osobe starije od 60 godina. Cjepivo sadrži živi atenuirani VZV u većim koncentracijama od onih koje se primjenjuju u cjepivu protiv *varicellae*. Potencijalna korist od cjepiva je u prevenciji *herpes zostera* i postherpetičke neuralgije.(39)

Dijagnoza *herpes zostera* se temelji na karakterističnoj kliničkoj slici. Terapijski pristup u liječenju uključuje sustavnu antivirusnu te analgetsku terapiju tijekom akutnog neuritisa i postherpetičke neuralgije. Antivirusni lijekovi, najčešće aciklovir, primjenjuju se s ciljem bržeg zacjeljivanja kožnih lezija, smanjenja težine i trajanja boli povezane s akutnim neuritisom te smanjenja rizika za razvoj postherpetičke neuralgije.(40) Za prevenciju *herpes zoster* infekcije dostupno je cjepivo koje sadrži atenuirani VZV.(38, 39)

5. DRUGE VIRUSNE BOLESTI KOŽE

5.1. MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Molluscum contagiosum je virusna bolest kože uzrokovana istoimenim DNA virusom iz porodice pokvirusa. Virus se prenosi izravnim kontaktom sa zaraženom kožom te neizravno, preko zaraženih ručnika ili spužvi za kupanje. Bolest je najčešća u djetinjstvu, iako se može javiti i kod adolescenata i odraslih kao spolno prenosiva bolest. Klinički se očituje kao pojedinačne ili multiple voštane papule s umbiliciranim centrom, veličine 2 – 5 mm koje se mogu nalaziti posvuda po tijelu, osim na dlanovima i tabanima. Kad se radi o spolno prenosivoj bolesti promjene su lokalizirane u genitalnoj regiji, preponama, bedrima i donjem dijelu trbuha. Rizični čimbenici za razvoj opsežnijih, perzistentnih kožnih promjena su razna stanja, poput HIV-a i imunosupresivne terapije, koja dovode do stanične imunodeficijencije. Dijagnoza se temelji na karakterističnoj kliničkoj slici.

U većine imunokompetentnih pacijenata dolazi do spontane regresije bolesti unutar 6 – 12 mjeseci pa nema potrebe za agresivnim terapijskim postupcima. Prva linija liječenja je ekskohleacija, a u obzir još dolaze krioterapija, primjena podofilina ili imikvimoda. Nelagoda tijekom ekskohleacije može se umanjiti primjenom topikalnog anestetika. Ekskohleacija kod imunokompromitiranih pacijenata nije terapija prvog izbora zbog povišenog rizika od infekcija. Liječenje je potrebno kod spolno prenosivih moluski kako bi se spriječilo širenje infekcije na druge te kod imunokompromitiranih, zbog moguće teške kliničke slike. Potencijalne koristi od liječenja su ograničavanje širenja promjena na druga mjesta autoinokulacijom, smanjenje rizika za prijenos infekcije na druge osobe te sprječavanje zaostajanja ožiljaka nakon upale, traume ili sekundarne infekcije promjena.(41)

5.2. NODULI MULGENTIUM

Virus paravakcinije, iz skupine pokvirusa, uzrokuje virusnu bolest kože *noduli mulgentium*, poznatiju kao muzačke kvržice. Učestalost ove bolesti je u opadanju. To je zoonoza koja se prenosi direktnim kontaktom sa zaraženom životinjom, najčešće pri mužnji krava, ili indirektno preko zaraženih predmeta. Javlja se kao profesionalna bolest kod veterinara, mesara i stočara. Razdoblje inkubacije od 5 do 7 dana prethodi pojavi crveno-ljubičastih nodula, okruženih eritematoznim obručem, najčešće na rukama. Promjene su sklone egzulceraciji i pojavi nekroze. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i anamnestičkog podatka o kontaktu sa zaraženom životinjom. Bolest je samoograničavajuća i do spontane regresije dolazi unutar 6 – 10 tjedana. Terapija nije potrebna osim u slučaju sekundarne bakterijske infekcije.(11)

5.3. ECTHYMA CONTAGIOSUM

Ecthyma contagiosum (orf) je zoonoza uzrokovana orf virusom iz skupine poksvirusa. Bolest je raširena među ovcama i kozama kod kojih uzrokuje pustulozni stomatitis i dermatitis. Obolijevaju ljudi koji su profesionalno u kontaktu sa zaraženim životinjama.(42) Na mjestu inokulacije virusa, nakon inkubacije od 3 do 11 dana, pojavljuju se crvene papule koje kasnije prelaze u nodule sa centralnom egzulceracijom i nekrozom. Promjene mogu poprimiti izgled mete pri čemu se na eritematoznoj podlozi nalazi centralno crvenilo okruženo blijedim haloom. Najčešće se javljaju na ekstenzornoj strani šake i mogu biti praćene regionalnom limfadenopatijom. Spontana rezolucija nastupa nakon 5 tjedana, a promjene cijele bez ožiljaka.(11)

5.4. BOLEST ŠAKA, STOPALA I USTA

Bolest šaka, stopala i usta (*hand-foot-and-mouth disease*) je klinički sindrom karakteriziran oralnim enantemom i makularnim, makulopapularnim ili vezikularnim osipom ruku i stopala. Najčešće se javlja kao ljetna epidemija među djecom od 5 do 7 godina, kao posljedica infekcije nekim od enterovirusa, najčešći Coxsackie A16 virusom. Virus se prenosi s osobe na osobu najčešće feko-oralnim putem te kontaktom sa oralnim i respiratornim sekretima. Iako je češća u djece, bolest se javlja sporadično ili u epidemijama i kod adolescenata i odraslih. Bolest počinje nakon inkubacije od 3 do 5 dana, a prodromalni simptomi koji uključuju vrućicu, bol u trbuhu, proljev i povraćanje često izostaju. Enantem na oralnoj sluznici počinje kao eritematozne makule koje napreduju do vezikula. Pucanjem vezikula zaostaju površinske ulceracije, sivo-žutog dna, s eritematoznim obodom. Makularni, makulopapularni ili vezikularni osip javlja se na rukama i stopalima, a kod dojenčadi i mlađe djece često zahvaća i stražnjicu. Obično se radi o blagoj bolesti, iako pojedini tipovi virusa (enterovirus A71) mogu uzrokovati teže bolesti sa zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava, plućnim edemom, krvarenjem i zatajenjem srca. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Bolest spontano prolazi nakon 8 do 10 dana, a budući da nema specifične antivirusne terapije liječenje je suportivno i rijetko zahtjeva hospitalizaciju. Zbog bolnih ulceracija u ustima djeca odbijaju jesti i piti što može dovesti do dehidracije i potrebe za parenteralnom nadoknadom tekućine. Preventivne mjere za sprječavanje širenja bolesti obuhvaćaju higijenu ruku, isključivanje oboljelih iz kolektiva tijekom trajanja bolesti te čišćenje površina onečišćenim oralnim sekretima. Učinkovito cjepivo nije dostupno.(43)

5.5. ERYTHEMA INFECTIOSUM

Erythema infectiosum, „peta bolest“, je blaga febrilna bolest s osipom koja se najčešće javlja u školske djece, iako se može pojaviti i kod odraslih. Uzročnik je parvovirus B19 i prenosi se respiratornim putem. Bolest počinje nespecifičnim prodromalnim simptomima, kao što su vrućica, glavobolja, mučnina i proljev. Ovi se sustavni simptomi podudaraju s pojavom viremije i bolesnici su tad zarazni sve do pojave specifične kliničke slike. Dva do pet dana kasnije javlja se eritem na obrazima te se kroz nekoliko dana pojavljuje retikularni osip po trupu i udovima. Osip je imunološki posredovan. Većina osoba zaražena ovim virusom je asimptomatska ili ima nespecifične simptome slične gripi, a samo 20% se prezentira ovakvim osipom. Kod adolescenata i odraslih često se javlja akutni artritis. Infekcija tijekom trudnoće može dovesti do fetalnih komplikacija kao što su pobačaj, intrauterina smrt fetusa ili fetalni hidrops. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike te eventualnom serološkom dijagnostikom kod trudnica. Liječenje je simptomatsko.(44)

5.6. EXANTHEMA SUBITUM

Exanthema subitum, roseola infantum ili „šesta bolest“, je virusna febrilna bolest s osipom. Najčešće ju uzrokuje HHV-6, dok su rjeđi uzročnici HHV-7 i neki enterovirusi. U 90% slučajeva bolest se javlja kod djece mlađe od 2 godine, s vrškom prevalencije između 7 i 13 mjeseci. Bolest započinje vrućicom koja može prelaziti 40 ºC i traje tri do pet dana. Nakon naglog pada temperature javlja se makulopapulozni osip na trupu koji se širi dalje na udove te rijetko na lice. Osip spontano nestaje nakon 1 do 2 dana. Dijagnoza se postavlja na temelju tipične kliničke slike. Liječenje je simptomatsko.(45)

6. HIV INFEKCIJA

Virus humane imunodeficijencije (HIV) je RNA retrovirus koji pokazuje tropizam za limfocite CD4 i makrofage. Postupno i progresivno smanjivanje broja CD4-stanica dovodi do nepovratnog uništavanja imunosnog sustava i pojave oportunističkih infekcija i tumora.(46) Razlikujemo nekoliko stadija u tijeku HIV bolesti: akutnu primarnu infekciju HIV-om, asimptomatski period, rani i kasni simptomatski period i terminalni stadij.(47)

6.1. KOŽNE PROMJENE U TIJEKU HIV-BOLESTI

Više od 90% pacijenata inficiranih HIV-om razvija kožne promjene tijekom bolesti. Poremećaji kože nisu samo povezani s terminalnom imunodeficijencijom, nego se javljaju i tijekom drugih stadija HIV-bolesti. Nekoliko se kožnih bolesti pokazalo osjetljivim i korisnim pokazateljima progresije HIV infekcije. Iako se te promjene mogu vidjeti u općoj zdravoj populaciji, njihova pojava u bolesnika s sindromom stečene imunodeficijencije često je atipična, teža i eksplozivna.(48) Upravo zato izraženija klinička slika i odstupanje od standardnog obrasca tijeka bolesti trebaju pobuditi sumnju na HIV-bolest i usmjeriti dijagnostički postupak prema serološkoj dijagnostici protutijela na HIV. Kožne promjene su najzastupljenije u simptomatskim fazama HIV-bolesti, a nešto rjeđe tijekom akutne primarne infekcije HIV-om.(47) Prema Chawhan SM. i sur. kožne promjene koreliraju s razinom CD4. U bolesnika s razinom CD4 <350 prevladavale su kožne lezije infektivne etiologije, dok su u bolesnika s razinom CD4 >350 najzastupljenije neinfektivne kožne lezije.(48)

6.1.1. KOŽNE MANIFESTACIJE U STADIJU PRIMARNE HIV INFEKCIJE

Kožne promjene u fazi primarne HIV-bolesti su nespecifične i najčešće su u formi makulopapuloznog egzantema koji prvenstveno zahvaća trup te vrat i lice. Dodatni simptomi i znakovi koji prate osip su vrućica, noćno znojenje, umor, slabost, generalizirana limfadenopatija, faringitis, opći algički sindrom, mučnina, povraćanje i proljev. Budući da egzantem te popratni simptomi i znaci nalikuju mononukleozi te promjene zajednički se nazivaju *mononucleosis like syndrome*. *Mononucleosis like syndrom* je najčešća klinička manifestacija primarne HIV infekcije, a javlja se u do 75% slučajeva.(49)

6.1.2. KOŽNE MANIFESTACJE U SIMPTOMATSKOJ FAZI HIV-BOLESTI

Simptomatska faza HIV-bolesti je stadij u kojemu se kožne promjene najčešće pojavljuju. Zbog imunodeficijencije nastale oštećenjem stanične imunosti infektivne bolesti kože su učestalije kod oboljelih od HIV-bolesti u odnosu na HIV-negativne osobe. Osim infektivnih

bolesti kože, tijekom simptomatske faze HIV bolesti, javljaju se neoplazme, eritematoskvamozne bolesti te druge kožne bolesti obično sa izraženijom kliničkom slikom od one koju imaju HIV-negativne osobe.(47)

6.1.2.1. Virusne bolesti kože u simptomatskoj HIV-bolesti

Oportunističke infekcija u oboljelih od HIV-bolesti najčešće su rezultat virusne infekcije. Najznačajniji uzročnici su poksvirus, *herpes simplex virus* tipa 1 i 2, *varicella-zoster virus*, Epstein-Barrov virus te *humani papilloma virus*.

Infekcija pokvirusom *Molluscum contagiosum*, u oboljelih od HIV-infekcije, obično se očituje opsežnim, teškim lezijama koje ne reagiraju na standardnu terapiju. Široko rasprostranjene, neuobičajeno velike, divovske papule (>5 mm) te ekstragenitalna lokalizacija promjena u odraslih posebice na licu i vratu, karakteristike su koje bi trebale pobuditi sumnju na postojanje HIV-bolesti u podlozi.(50) *Mollusca contagiosa* je najčešća infektivna promjena u bolesnika s razinom limfocita CD4 <350.(48) Krioterapija je, u odnosu na ekskohleaciju, metoda izbora u liječenju oboljelih od HIV-bolesti, jer se na taj način izbjegava krvavi zahvat i smanjuje rizik prijenosa HIV-infekcije. Regresiji promjena doprinosi i antiretrovirusna terapija (HAART), povećanjem razine CD4 limfocita te ponekad ne postoji potreba za drugim modalitetima liječenja.(47, 51)

Zahvaćanje anogenitalne regije opsežnim i bolnim ulceracijama, kroničnog tijeka, koje su refrakterne na terapiju upućuje na herpes kao manifestaciju HIV-bolesti. Uz osnovnu HAART, liječenje se provodi aciklovirom per os (5 x 400 mg/dan) do epitelizacije te se nastavlja višemjesečna profilaksa (3 x 400 mg/dan). (47)

VZV u oboljelih od HIV-bolesti očituje se kao dermatomski, vezikularni osip na eritematoznoj podlozi. U bolesnika s brojem limfocita CD4 <100 osip je puno teži, perzistentni ili rekurentni, zahvaća više dermatoma, a može postati i diseminiran. Češće je zahvaćanje trigeminalnog živca uz nepotpuni oporavak i zaostajanje motoričkih oštećenja.(52) Kod HIV-pozitivne djece moguća je pojava sekundarne epizode varičele kao posljedica oslabljene imunosti.(47)

Oralna vlasasta leukoplakija je asimptomatska promjena sluznice jezika uzrokovana Epstein-Barrovim virusom koja može biti rani specifični znak HIV-infekcije.(50) Verukozne, hiperplastične bijele naslage se tipično pojavljuju na bočnoj strani jezika. Konačna dijagnoza se postavlja histološkim nalazom nakon što je mikološkom obradom isključena oralna kandidoza.(47)

Infekcija HPV-om u oboljelih od HIV-bolesti može biti opsežna i vrlo teška za kontrolu i liječenje. Očituje se brojnim šiljastim kondilomima posebice u perianalnoj regiji iako su ponekad prisutni i na sluznici usne šupljine. Onkogeni tipovi HPV-a učestaliji su kod oboljelih od HIV-bolesti, a s time u skladu je i povećana učestalost planocelularnih karcinoma

induciranih HPV-om. Obične bradavice kod oboljelih od HIV-bolesti pojavljuju se na licu, brojne su i neosjetljive na terapiju.(47) Česte su i periungvalne bradavice na rukama i nogama koje mogu doseći zamjetnu veličinu zbog koje zahtijevaju kirurški pristup u liječenju.(12)

7. ZAKLJUČAK

Broj imunokompromitiranih osoba u svijetu je u porastu, a u skladu s tim i učestalost virusnih bolesti kože koje se očituju težom kliničkom slikom, neuobičajenim tijekom bolesti i rezistencijom na standardnu terapiju. Za takvo stanje odgovorna je HIV-infekcija kao i razvoj farmakoterapije usmjerene na supresiju i modulaciju imunološkog odgovora koji je omogućio liječenje i kontrolu autoimunih bolesti te promaknuo transplantacijsku medicinu na višu razinu, ali je, usporedno s tim, rezultirao porastom broja osoba s ijatrogenim imunodeficijencijama. U oboljelih od HIV-infekcije temeljna antivirusna terapija (HAART) oporavkom funkcije imunološkog sustava dovodi do regresije kožnih promjena, često bez potrebe za dodatnim modalitetima liječenja. Za razliku od imunokompromitiranih, virusne bolesti kože kod imunokompetentnih domaćina najčešće ne predstavljaju životno ugrožavajuća stanja, ali zbog recidiva, nelagode, narušavanja estetike te odbojnost koje često izazivaju kod drugih ljudi, predstavljaju medicinski i psihosocijalni problem ljudima suočenima s takvim bolestima. Značajni psihološki problemi su anksioznost, depresija i manjak samopouzdanja, koji vrlo često rezultiraju socijalnom izolacijom oboljelih. Specifična antivirusna terapija dostupna je za manji broj virusnih bolesti kože, pa terapijske mogućnosti većinom obuhvaćaju primjenu simptomatskih mjera te lokalno destruktivne ili imunomodulacijske terapije. Bez obzira na primijenjeni terapijski pristup neke od ovih bolesti sklone su čestim recidivima. Preventivne mjere su se pokazale uspješnijim od specifičnog liječenja utvrđene bolesti, posebno kod infekcija za koje postoji učinkovito cjepivo (npr. HPV). Unatoč tome, cijepni obuhvat je nizak u većini zemalja zbog djelovanja antivakcinalnih pokreta i nedovoljne zdravstvene prosvjećenosti stanovništva.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Romani Čeović na uloženom trudu, stručnim, ali i prijateljskim savjetima i smjernicama kojima mi je olakšala pisanje ovog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji i Ivanu što su uvijek vjerovali u mene i što su mi svojim razumijevanjem, strpljenjem i podrškom studiranje učinili lakšim.

9. LITERATURA

1. Marinović B. Građa i funkcija kože. U: Basta-Juzbašić A, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 6-10.
2. Taradi M. Pregled imunosti. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M, i sur., ur. Imunologija. 7 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. str. 6-7.
3. Batinić D. Prirođena (nespecifična) imunost. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
4. Baron S, Fons M, Albrecht T. Viral Pathogenesis. U: Baron S, ur. Medical Microbiology. 4. izd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. pogl. 45. (pristupljeno 02.05.2017.) Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8149/.
5. Presečki V, Presečki-Stanko A. Virusi - opće osobine, građa, umnožavanje, genetika. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
6. Batinić D. Imunosni odgovor na infektivne uzročnike. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
7. Presečki V, Presečki-Stanko A. Patogeneza virusnih infekcija. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
8. Albrecht T, Fons M, Boldogh I, i sur. Effects on Cells. U: Baron S, ur. Medical Microbiology. 4. izd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. pogl. 44. (pristupljeno 02.05.2017.) Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7979/.
9. Presečki V, Presečko-Stanko A. Papilomavirusi i poliomavirusi. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
10. Goldstein BG, Goldstein AO, Morris-Jones R. Cutaneous warts. U: Ofori AO, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2015. (pristupljeno 20.10.2016.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
11. Mokos ZB. Kožne bolesti uzrokovane virusima. U: Basta-Juzbašić A, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
12. Schofield OMV, Rees JL. Skin disease. U: Colledge NR, Walker BR, Ralston SH, ur. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 21. izd. London: Churchill Livingstone; 2010. str. 1271 - 3.
13. Palefsky JM. Epidemiology of human papillomavirus infections. U: Bloom A, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (pristupljeno 20.10.2016.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
14. Benjamin LT. Condylomata acuminata (anogenital warts) in children. U: Ofori AO, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2017. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
15. Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2003;36(11):1397-403.
16. Human Papillomavirus (HPV) Infection. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines; Centers for Disease Control and Prevention CDC, Atlanta, GA. 2017. (pristupljeno 08.05.2017.): Dostupno na: https://www.cdc.gov/std/tg2015/hpv.htm.
17. Cox JT, Palefsky JM. Recommendations for the use of human papillomavirus vaccines. U: Bloom A, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (Pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
18. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH, Meijer CJLM, Berkhof J. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. BMJ : British Medical Journal. 2015;350.
19. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. Vaccine. 2011;29(46):8443-50.

20. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet (London, England). 2011;377(9783):2085-92.
21. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57(7):929-34.
22. Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, i sur. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. The Lancet Infectious diseases. 2011;11(1):39-44.
23. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in Reducing Genital Warts: An Analysis of California Public Family Planning Administrative Claims Data, 2007–2010. American Journal of Public Health. 2012;102(5):833-5.
24. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, i sur. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet (London, England). 2015;386(10008):2078-88.
25. Beader N. Humani herpesvirusi. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
26. Klein RS. Pathogenesis of herpes simplex virus type 1 infection. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2015. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na http://www.uptodate.com.
27. Klein RS. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 infection. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2015. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
28. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. Sexually transmitted diseases. 2003;30(10):797-800.
29. Albrecht MA. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of genital herpes simplex virus infection. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (pristupljeno 20.10.2016.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
30. Klein RS. Clinical manifestations and diagnosis of herpes simplex virus type 1 infection. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
31. Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW, Levin MJ, Wald A, Ewell MG, i sur. Epidemiology, Clinical Presentation, and Antibody Response to Primary Infection With Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Young Women. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;56(3):344-51.
32. Klein RS. Prevention of herpes simplex virus type 1 infection in immunocompetent patients. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
33. Wald A. Prevention of genital herpes virus infections. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (pristupljeno 20.10.2016.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
34. Klein RS. Treatment of herpes simplex virus type 1 infection in immunocompetent patients. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2015. (pristupljeno 20.10.2016.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
35. Albrecht MA. Treatment of genital herpes simplex virus infection. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2015. (pristupljeno 20.06.2016.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
36. Albrecht MA. Epidemiology and pathogenesis of varicella-zoster virus infection: Herpes zoster. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na http://www.uptodate.com.

37. Albrecht MA. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infection: Herpes zoster.U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (pristupljeno 20.10.2016.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
38. Gershon AA. Varicella-zoster vaccine. U: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, i sur., ur. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. pogl. 70. (pristupljeno 07.05.2017.) Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47446/.
39. Creed R, Satyaprakash A, Ravanfar P. Varicella zoster vaccines. Dermatologic therapy. 2009;22(2):143-9.
40. Albrecht MA. Treatment of herpes zoster in the immunocompetent host. U: Mitty J, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (pristupljeno 20.10.2016.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
41. Isaacs SN. Molluscum contagiosum. U: Ofori AO, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2015. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
42. Mlinarić-Galinović G. Poksvirusi. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
43. Romero JR. Hand, foot, and mouth disease and herpangina. U: Torchia MM, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2016. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
44. Jordan JA. Clinical manifestations and diagnosis of parvovirus B19 infection. U: Bloom A, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2017. (pristupljeno 28.04.2017.) Dostupno na: http://www.uptodate.com.
45. Tremblay C. Roseola infantum (exanthem subitum). U: Torchia MM, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2015. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
46. Presečki V, Presečki-Stanko A. Retrovirusi. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
47. Skerlev M. Promjene kože u tijeku bolesti uzrokovanih HIV-om (human immunodeficiency virus). U: Basta-Juzbašić A, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
48. Chawhan SM, Bhat DM, Solanke SM. Dermatological manifestations in human immunodeficiency virus infected patients: Morphological spectrum with CD4 correlation. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases. 2013;34(2):89-94.
49. Lopez FA. Fever and rash in HIV-infected patients. U: Libman H, ur. UpToDate. UpToDate,Waltham, MA. 2017. (pristupljeno 28.04.2017.): Dostupno na: http://www.uptodate.com.
50. Rycroft RJG, Robertson S, Wakelin SH. Dermatology: A colour handbook. 2 izd. London: Manson Publishing Ltd; 2010. p. 228 - 42.
51. Sen S, Goswami BK, Karjyi N, Bhaumik P. DISFIGURING MOLLUSCUM CONTAGIOSUM IN A HIV-POSITIVE PATIENT RESPONDING TO ANTIRETROVIRAL THERAPY. Indian Journal of Dermatology. 2009;54(2):180-2.
52. Wilkins EGL. HIV infection and AIDS. U: Colledge NR, Walker BR, Ralston SH, ur. Davidson's Principles and Practice of Medicine. London: Churchill Livingstone; 2010.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4. srpnja 1992. godine u Požegi. Pohađala sam Osnovnu školu Dragutina Lermana u Brestovcu. Nakon završene osnovne škole, obrazovanje sam nastavila u Gimnaziji u Požegi. U akademskoj godini 2011./2012. upisala sam prvu godinu integriranog preddiplomskog i diplomskog studija medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija položila sam ERC-ove tečajeve osnovnog održavanja života uz primjenu automatskih vanjskih defibrilatora (BLS-AED) i neposrednog održavanja života (ILS).