

HITNA STANJA U ALERGOLOGIJI I DERMATOVENEROLOGIJI - DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI POSTUPCI

JASNA LIPOZENČIĆ, BRANKA MARINOVIĆ, PETRA TURČIĆ¹ i SANJA GREGURIĆ²

Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu,

¹*Zavod za farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakulteta, Sveučilište u Zagrebu i*

²*Specijalistička dermatovenerološka ordinacija dr. Sanja Gregurić, Zagreb, Hrvatska*

Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji sve su češći medicinski javno zdravstveni problem u nas i u svijetu. Česte su alergijske reakcije od blagih simptoma kao što je svrbež do generaliziranih kožnih, gastrointestinalnih, respiratornih simptoma do anafilaksije i zatajenja kardiovaskularnog sustava. Pri tom su moguće reakcije na različite udisajne tvari, hranu i aditive u hrani, strane tvari (krv, lateks i drugo) te brojne poznate antigene i lijekove koji putem imunskih kompleksa i reakcija posredovanih oslobađanjem komplementa ili direktnim oslobađanjem histamina (opijati ili dekstran) te zbog modulatora metabolizma arahidonske kiseline (npr. NSAID) i drugo. NSAID često uzrokuju astmu, urtikarijski osip, angioedem i još 35 različitih dermatoloških reakcija, posebice kod primjene lijekova koji zahtijevaju hitan terapijski postupak. Reakcije od uboda insekata pojavljuju se ne samo s bolnim infiltratima, nego i diseminiranim osipima i edemom. Suvremene dijagnostičke metode, a posebice hitni terapijski postupci, sukladno internacionalnom konzensusu (npr. *European Allergy White Paper*) ukazuju na potrebu ujednačavanja stavova u kliničkoj praksi. Velik broj bolesnika se liječi zbog alergijskih kožnih bolesti neadekvatno, upućuje na testiranja često u fazi aktivne bolesti i kad su pod terapijom, a liječe se kortikosteroidima i antihistaminicima duže no što je potrebno. Suvremeno liječenje hitnih stanja zahtijeva izobrazenu osobu, no svaki liječnik treba odgovarati za liječenje akutnih simptoma u svojoj ordinaciji i poznavati postupak za hitno liječenje točno određenim lijekovima. Anafilaktične reakcije su rijetke, ali svaki liječnik treba biti pripravan na najteže situacije i poznavati liječenje u hitnom postupku. U radu navodimo najčešće bolesti za koje je potreban hitan postupak liječenja, a u fazi regresije bolesti dijagnostički postupci.

Ključne riječi: anafilaktične reakcije, alergijski hitni postupak, angioedem, reakcije na lijekove

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za kožne i spolne bolesti
Šalata 4
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: jasna.lipozencic@zg.htnet.hr

UVOD

Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji sve su češći medicinski javno zdravstveni problem u nas i u svijetu. Alergijske reakcije obuhvaćaju različite promjene, od blagih simptoma kao što je svrbež do generaliziranih kožnih, gastrointestinalnih, respiratornih simptoma do anafilaksije i zatajenja kardiovaskularnog sustava (1-3). Različite udisajne tvari, hrana i aditivi u hrani, strane tvari (krv, lateks i drugo) te brojni antigeni i lijekovi koji putem imunskih kompleksa i reakcija posredovanih oslobađanjem komplementa ili direktnim oslobađanjem histamina (opijati ili dekstran) i zbog modulatora metabolizma arahidonske kiseline (npr.

NSAID), mogu uzrokovati astmu, urtikarijski osip, angioedem i još 35 različitih dermatoloških reakcija, posebice nakon primjene lijekova (4,5). Reakcije zbog uboda insekata pojavljuju se ne samo s bolnim infiltratima, nego i diseminiranim osipima i edemom (6). Česti su kutani virusni i bakterijski osipi (Henoch-Schönleinova purpura) kao i vezikulo-bulozne reakcije uzrokovane lijekovima, ultraljubičastim zrakama, raznim iritansima i alergenima (1,5). Učestalost alergijskih kožnih bolesti je u stalnom porastu sve do epidemijskih razmjera. Suvremene dijagnostičke metode, a posebice hitni terapijski postupci sukladno internacionalnom konsenzusu (npr. *European Allergy White Paper*) ukazuju na potrebu ujednačavanja stavova u kliničkoj praksi.

Velik broj bolesnika se liječi zbog alergijskih kožnih bolesti neadekvatno, upućuje se na testiranja često u fazi aktivne bolesti i kad su pod terapijom, a liječe se kortikosteroidima i antihistaminicima duže no što je potrebno.

Cilj rada je upoznati se s novim spoznajama u etiologiji, patogenezi, čimbenicima okoliša, pravilnom liječenju, posebice hitnih stanja, te njihovoj prevenciji. Navedene su najčešće bolesti za koje je potreban hitan postupak liječenja. Ovim se područjem bave liječnici hitne medicine, dermatovenerolozi, liječnici primarne zdravstvene zaštite, internisti, pedijatri, te specijalisti srodnih medicinskih područja.

Nazivom alergija označava se spektar specifičnih po Coombsu i Gellu imunološki uzrokovanih reakcija koje dovode do bolesti. Alergijske bolesti se zbivaju u mnogim organima, ali se najčešće izražavaju u koži, sluznici respiratornog trakta, a nešto rjeđe u usnoj šupljini i na sluznici gastrointestinalnog trakta i kardiovaskularnog sistema (1-3). Najčešće alergijske bolesti koje zahtijevaju hitnu intervenciju su anafilaksija, zatajenje kardiovaskularnog sustava, često sa smrtnim ishodom, astma, generalizirana urtikarija s angioedemom, anafilaktične reakcije na lijekove, vaskulitisi, alergijska purpura, akutne fotoalergijske i fototoksične reakcije, reakcije na ubode i ugrize insekata, posebice opnokrilaca, Stevens/Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (1,4). Do sada nema postupnika za hitna stanja u dermatovenerologiji te ovim radom želimo istaknuti temeljem vlastitog iskustva i znanja potreban dijagnostički terapijski postupak. U dermatovenerološkoj praksi alergijske bolesti čine više od trećine slučajeva. U pristupu bolesniku s alergijskim tegobama anamneza i dermatološki status su bitni za isključenje drugih diferencijalno dijagnostičkih sličnih stanja koje omogućuje hitnu primjenu pravilno odabranog i primjerenog liječenja (4-7).

Alergološki dijagnostički i terapijski postupak ponajčešće obavljaju dermatovenerolozi, pedijatri i internisti. Neophodan je kadar dobro izobražen za hitne intervencije kao i izobražen tim za provođenje alergološkog testiranja *in vivo* (5,7).

Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji zahtijevaju ujednačen terapijski pristup – dermatovenerolog - privatnik, dermatovenerolog u županjskoj bolnici, u klinici, liječnik primarne zdravstvene zaštite, pedijatar, specijalist školske medicine i internist. Slaba informiranost je zamka i ponekad ima lošiji učinak od neznanja i neprovođenja liječenja i

dijagnostike alergijskih bolesnika. Anamneza je temelj dijagnoze iz koje se saznaje radi li se o bolesniku s atopijskom predispozicijom koji je podložniji alergijskih reakcijama, ali i toksičnim reakcijama i bolestima koje zahtijevaju hitni terapijski pristup. Fizikalni čimbenici u športu mogu npr. uzrokovati *erythema pernio*, panikulitis i urtikariju od hladnoće i drugo. Toplina uz znojenje, kao i izlaganje hladnoći, uzrokuje akvagenu urtikariju i pruritus te određeni dijagnostički i terapijski pristup. Nakon anamneze i kliničke slike uz ponekad bol, potrebno je brzo terapijski djelovati. Ubodi insekata uzrokuju anafilaksiju, generaliziranu urtikariju s angioedemom i bez angioedema. Za intervenciju kod takvog stanja treba biti educiran svaki liječnik (1,6-8).

HITNA STANJA U DERMATOVENEROLOGIJI KOJA UGROŽAVAJU ŽIVOT BOLESNIKA

Anafilaksija

Anafilaksija je sistemska reakcija koja zahvaća više organskih sustava i posljedica je otpuštanja cijele kaskade posrednika (primarnih i sekundarnih medijatora), ponajviše histamina (9). Anafilaktična reakcija najčešće je obilježena naglom pojavom stezanja u prsima i oko grkljana, otežanim gutanjem, trncima oko usana, preznjavanjem, osjećajem tjeskobe i generaliziranim svrbežom. Ubrzo se može pojaviti urtikarija i angioedem, te edem respiracijske i gastrointestinalne sluznice (9). Anafilaksiju može uzrokovati niz čimbenika, ali se najčešće pojavljuje kao odgovor na ubod insekata, na hranu (npr. riba, kikiriki, jaja i drugo) ili na lijek (penicilin, cefalosporini, streptomycin, sulfonamidi, kontrastna sredstva u rentgenologiji, serumi) (1, 4).

Godišnja incidencija anafilaksije je oko 2% (10). Može biti uzrokovana i vježbanjem (engl. *exercise-induced anaphylaxis*), lateksom, lijekovima (penicilin, sulfonamidi, streptomycin i drugo) (11). U sistemske mastocitoze povišena bazalna serumska razina triptaze E može biti udružena s teškom i smrtonosnom anafilaksijom uzrokovanom ubodima himenoptera (12, 13). Tome je uzrok povećani broj mastocita u srcu, što dovodi do visokih koncentracija kardiotoksičnih mastocitnih posrednika u srčanom tkivu tijekom anafilaksije (9, 13-15). Ako izostane liječenje, nastupaju konvulzije i uslijedi smrt (15). Neophodna je brza procjena bolesnikova stanja, uključujući prohodnost dišnih putova, vitalne znakove a u diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti idiopatsku

urtikariju, hereditarni angioedem, anafilaktički šok, kao i kardijalni hemoragijski šok, panični napadaj u histeriji i govornu disfunkciju te druga teška stanja (12, 16-27). Stoga, u anafilaksiji treba odmah reagirati i učiniti sve za reanimaciju bolesnika. Posebice je u diferencijalnoj dijagnozi važno isključiti kolaps, epilepsiju, infarkt miokarda, oralni alergijski sindrom, cerebrovaskularni inzult, hipoglikemični šok i dr. (1, 9, 21).

Potrebna je hitna intervencija primjenom adrenalina 1,0 mL 0,1% s.c. ili i.v. U slučaju bronhospazma treba hitno primijeniti ampulu aminofilina (teofilin). U infuziji treba ordinirati visoke doze hidrosolubilnih kortikosteroida, te ampulu antihistaminika. Adrenalin valja ponavljati svakih 15 minuta dok se stanje bolesnika ne popravi (1,6,7,21). Tu terapijsku shemu posjeduju sve hitne ambulante i primjenjuju je s manjim modifikacijama.

Stevens Johansonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN)

TEN je poznat i kao Lyellov sindrom i *scalded skin syndrome* koji je na sreću rjeđa manifestacija. Pojavljuje se s akutnom erupcijom bula i ekfolijacijom kože i sluznica, febrilnošću i teškim općim stanjem. Smrtnost bolesnika s TEN-om je visoka. TEN je obično lijekom potaknuta i o dozi neovisna reakcija, ali može biti posljedica i različitih infekcija. Akutni tijek bolesti u 30-40% oboljelih završava fatalno. Uzrok smrti često je sepsa uzrokovana najčešće bakterijama *Staph. aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Lijekovi koji najčešće izazivaju TEN jesu alopurinol, ampicilin, amoksicilin, NSAID, fenotoin, sulfonamidi, fenobarbitol (4, 17-20).

SJS/TEN s pojavom atipičnih eflorescencija mogu uzrokovati lijekovi poput aromatskih antikonvulziva, lamotrigen, sulfonamidi, alopurinol, piroksikam, dapson i drugi (17-19). Opisali smo fatalan ishod bolesnice s TEN nakon lansoprazola (inhibitor protonske pumpe) koji se često primjenjuje u liječenju (sl. 1). Svaki lijek ipak može uzrokovati i fatalne reakcije poput anafilaktičnog šoka, TEN, SJS, astmatskog napada, asfiksije, i nažalost, smrtnog ishoda (4, 7, 18, 19).

U suspektne uzroke reakcija na lijekove svakako treba uključiti laksative, vitamine, analgetike, oralne kontraceptive i sedative, bez obzira je li bolesnik bio u kontaktu s lijekovima peroralno, inhalacijom, preko injekcija, instilacijom u oči ili kroz supozitorij. Često puta je teško diferencirati vezikulobu-



Sl. 1. TEN na lansoprazol s fatalnim ishodom

lozne osipe na lijekove od infektivnih. Na koži se očituje slika simptomatskog multiformnog eritema i slika Stevens-Johnsonovog sindroma, polimorfni egzantem (herpetiformni dermatitis) i monomorfni egzantem (npr. vulgarni pemfigus i drugo) (4). Bitni su podaci iz anamneze o prethodnom kontaktu s lijekom, o pojavi kliničkih simptoma, vremenu nastanka reakcije, te razina lijeka i odgovor na karenciju isključenje). Eritema eksudativum multiforme s generaliziranim morfama eritema eksudativum te vezikulama po koži i bukalnoj sluznici, sluznici gastrointestinalnoga trakta (SJS) akutna je manifestacija od lijeka ili infektivnog alergena (M. tuberkuloze, virus H. simpleks, streptokok, stafilokok) koja se ponekad teško može razlikovati od TEN (4). Uvijek treba postaviti čim raniju dijagnozu, jer prognoza ovisi o specifičnom liječenju, odnosno hitnom postupku koji je neophodan u svim gore navedenim hitnim stanjima.

Kožni vaskulitisi

Lijekovima uzrokovani nekrotizirajući vaskulitisi karakterizirani su upalom i nekrozom krvnih žila i često prisutnim različitim malim palpabilnim purpuričnim promjenama, najčešće po donjim udovima te urtikarijskim promjenama s centralnim ulceracijama i obično hemoragičnim mjehurićima i nekrozom, te pustulama i nodusima (4). Posljedica su imunskih reakcija tipa III koje se pojavljuju od 7. do 21. dana nakon primjene lijeka. Osim na lijekove, treba pomišljati na infekcije, autoimunosne bolesti i zloćudne bolesti.

Leukocitoklastični vaskulitis malih krvnih žila je nekrotizirajući vaskulitis koji također zahtijeva ranu dijagnozu i adekvatno liječenje posebice kod zahvaćenosti vitalnih organa, a ne samo kože (4, 7). Protutijela ANCA protiv mijeloperoksidaze su pozitivna. Brojni lijekovi uzrokuju vaskulitise zbog odlaganja cirkulirajućih imunskih kompleksa između IgG i IgM protutijela i antigena zbog egzogenih uzroka kao što su bakterije (stafilokoki), virusi ili lijekovi po imunosnoj reakciji tipa III. Najčešći lijekovi koji uzrokuju vaskulitise su penicilin, eritromicin, tetraciklini, tiazidi, lijekovi za CNS, protuupalni lijekovi jod, zlato, amfetamin, vazoaktivni amini i penicilamin, propiltiouracil, hidralazin, alopurinol, izotretinoin (4). Dva su osnovna klinička tipa vaskulitisa - Arthusova reakcija i serumska bolest.

Kod primjene seruma i cjepiva najčešće nastaju edematozni, bolni infiltrati na mjestu primjene, zatim morbiliformni i drugi osipi, bulozne i hemoragične promjene, kao i slika serumske bolesti (generalizirana urtikarija i anafilaktični šok) (4). Od alergijskih reakcija najčešće su urtikarija, angioneurotički edem i sindrom sličan serumskoj bolesti. Često se pojavljuju polimorfni osipi, te nadasve teška alergijska reakcija - anafilaktični šok (1,4,9). Potreban je hitni postupak liječenja: adrenalina, teofilina, antihistaminika, kortikosteroida i po potrebi kisika (1,6,7).

Lijekovima uzrokovan sindrom preosjetljivosti (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome-DIHS)

Lijekovima uzrokovan sindrom s eozinofilijom i sistemnim simptomima (DRESS), teško je multiorgansko stanje. Praćen je makulopapuloznim osipom, zimicom, leukocitozom s eozinofilijom, povećanim brojem atipičnih limfocita, teškim oštećenjem jetre, limfadenopatijom, povišenjem titra antihumanog virusa herpesa 6, IgG i promjenom aktivnosti 2,5-oligoadenil sinteaze. Dokazana je preosjetljivost na aspirin. Opisali su ga Kawakami i sur. (DIHS/DRESS sindrom nakon aspirina u liječenju Kawasakijske bolesti) (4, 20).

Purpure

Purpura je eflorescencija sastavljena od petehija (petehije su točkasta krvarenja promjera do 1-5 mm, oštro ograničena, crvenkaste boje). Palpabilna purpura je infiltrirana morfa. *Vibices* su izdužene linearne purpurične morfe (22).

Etiološki se može raditi o poremećaju trombocita (*Syndroma Wiskott-Aldrich, Mb. haemorrhagica ma-*

culosus, Purpura thrombotica thrombocytopenica (Syndroma Moschowitz), poremećaju koagulacije (nasljedne koagulopatije - *hemophilia A, hemophilia B, Mb. Von Willebrand*); stečenim koagulopatijama - jetrena oštećenja, deficijencija vitamina K, lijekovima inducirane koagulopatije, gamapatije, fibrinoliza, diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK), *fulminantna purpura, Waterhouse-Friderichsenov sindrom*), poremećaju vaskularnih stijenki (*purpura senilis, purpura orthostatica, purpura factitia*), metaboličkim poremećajima (deficit vitamina C, dijabetes, nuspojava kortikosteroidne terapije) i pigmentnim purpuričkim dermatozama (*purpura pigmentosa progressiva, purpura anularis teleangiectoides, dermatitis lichenoides purpurica, purpura eczematoides i lichen purpura*) (22).

Henoch-Schöleinova purpura

Henoch-Schöleinova purpura je posebna varijanta leukocitoklastičnoga alergijskog vaskulitisa (VAL). Radi se o vaskulitisu uzrokovanom dominantno IgA imunokompleksima (najčešće uz zahvaćanje kože, probavnoga, bubrežnoga sustava i rjeđe dišnog sustava).

Najčešći je vaskulitis u pedijatrijskoj populaciji. Incidencija iznosi 10-14/100.000.

Etiološki se radi o istim mogućim pokretačima navedenim pod VAL s tim da je u 60% bolesnika riječ o infektivnom pokretaču. U DIF pretrage se nalaze dominantno IgA, a mogu se naći i drugi imunoglobulini i C3 depoziti (23).

Kožne promjene su raznolike i uključuju različite vaskulitične lezije, palpabilnu purpuru, urtikarijske nodule, bule, hemoragijske nekroze. Sistemni simptomi dominiraju i uključuju artralgijske ili artritis, simptome od strane gastrointestinalnog, renalnog i respiracijskog (hemoragije i pneumonitis, mnogo rjeđe pleuralne efuzije i hilotoraks) trakta, SŽS-a, pluća, skrotuma, testisa. Klinička slika može biti benigna, ali također i akutna. Najčešće laboratorijske abnormalnosti su visoka sedimentacija (57%), hiperimunoglobulinemija A (37%) i proteinurija (42%). Terapija uključuje eliminaciju i liječenje pokretača bolesti, topičnu kortikosteroidnu terapiju pod okluzijom i sistemnu terapiju. Sistemna terapija uključuje kortikosteroide. Od ostalih lijekova spominju se antihistaminici, kolhicin, dapson, azatioprin, plazmafereza. Savjetuje se i podizanje donjih udova, odmor i zabrana fizičkih aktivnosti.

Recidivi se pojavljuju u 35% slučajeva i koreliraju s visokom sedimentacijom i sistemnom kortikoste-

roidnom terapijom neovisno o drugim varijablama. Prognoza je dobra, ali postoji opasnost od razvika kronične glomerulopatije. Predispozicija za razvika nefritisa je vezana uz stariju dob obolijevanja, gastrointestinalno krvarenje, zahvaćenost SŽS-a i dulje trajanje Henoch-Schöleinove purpura. Savjetuje se šestomjesečno praćenje bubrežnih funkcija pa i dulje, ovisno o navedenim predispozicijskim čimbenicima (24).

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)

DIK je kompleksni hemostatički poremećaj koji dovodi do povećane fibrinske formacije, tromboze i krvarenja. Etiološki se može raditi o infekcijama (gram-negativne sepsa, meningokokcemija, Rocky Mountain fever, virusne infekcije), malignomima (leukemije, karcinomi, metastaze tumora), opstetričkim uzrocima (preeklampsija, eklampsija, amnionski embolus, abrupcija placente), traumama, imunskim poremećajima (anafilaksija, imunokompleksi), ugrizima (zmije). Razvijaju se četiri faze koje se međusobno preklapaju (hiperkoagulabilnost, fibrinoliza, plazminemija, dekompenzacija). S dermatološke strane, iako glavno mjesto aktivnosti nije koža, oko 70% bolesnika ima kožne promjene u obliku purpura, ekhimoza, hemoragijskih bula, nekroza. U fulminantnom tijeku bolesti hemoragije su najizraženije. Glavni uzrok smrti je šok. Mortalitet je vrlo visok. Liječenje je kompleksno, a obavlja se u jedinicama intenzivne skrbi (23).

Purpura fulminans

Purpura fulminans je rapidna progresivna forma DIK-a, koja se vidi u djece i najčešće je povezana s bakterijskim infekcijama s mutacijom faktora V G1691A i kongenitalnim srčanim poremećajima ili poremećajem metabolizma proteina S i G. Postoje tri tipa fulminantne purpura: neonatalna, idiopatska ili kronična i akutna infektivna (25).

Waterhouse-Friderichsenov sindrom

Waterhouse-Friderichsenov sindrom je akutna meningokokna sepsa s DIK-om i hemoragijskom adrenalnom nekrozom i insuficijencijom. Uzročnik je *Neisseria meningitidis*, ali uzročnici mogu biti i *Streptococcus pneumoniae* i β -haemolytic streptococcus group A. Najčešće obolijevaju djeca mlađa od 4 godine. Fulminantan tijek se razvija u 5–10% bolesnika. Kožne promjene imaju dijagnostičku i prognostičku vrijednost. Svaki bolesnik s purpurom i febrilnošću, posebno u dječjoj dobi, suspektan je na menigealnu bolest. Kožne promjene mogu biti i minimalno

izražene u obliku petehija do promjena u obliku ekhimoza, nekroza i gangrena. Mortalitet iznosi oko 70%. Izbor terapije je penicilin uz simptomatsku terapiju (26, 27).

Promjene na koži pri sindromu toksičnog šoka

Sindrom toksičnog šoka (TŠ) je životno ugrožavajuća multisistemna bolest koja zahvaća i kožu, a uzrokovan je klicom *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Prvobitno je opisan 1978. godine. Superantigen je stafilokokni egzotoksin, 24 kDa protein TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin-1*). Značajno je da superantigen može stimulirati više od 20% svih limfocita T, dok normalni antigen stimulira 1 od 10.000 limfocita T. Bitna karakteristika superantigenske aktivnosti je ekspanzija limfocitne populacije koja nosi V- β -lanac koji veže superantigen. U slučaju TSST-1 radi se o V- β_2 . U oko 25% slučajeva bakterija ne producira taj toksin već enterotoksine B i C koji su također superantigeni (28).

Dvije su glavne kategorije TŠ-a: menstrualni TŠ (mTŠ) i nemenstrualni TŠ. U oko 50% slučajeva radi se o mTŠ-u, odnosno nastaje za vrijeme menstruacije ili dva dana prije početka menstruacije ili dva dana nakon završetka menstruacije te je poglavito, iako ne apsolutno, povezan s korištenjem tampona. Gotovi svi slučajevi mTŠ-a su etiološki u vezi s TSSA-1. Drugi rizici su kontraceptivne spužve i dijafragma, fokalne stafilokokne infekcije dok se u nekim slučajevima žarište ne pronađe. Klinička slika je raznolika: febrilnost, opće loše stanje, tresavica, glavobolja i hipotenzija. S dermatološke strane karakterističan je izrazit i dojmljiv egzantem koji se opisuje kao »difuzna makularna eritrodermija« ili »generalizirani eritematozni makularni egzantem« te se uspoređuje s opeklinama od sunčevih zraka.

Egzantem traje nekoliko dana, zatim blijedi, a eritem može ostati makularan. Može biti prisutan periorbitalni edem. Nakon dva do tri tjedna nastaje deskvamacija koja je izraženija na vrhovima prstiju ruku i nogu. Osim kožnog eritema promjene se mogu naći u obliku eritema i ulceracija na konjunktivama, vaginalnoj i oralnoj sluznici. Na eritematoznom jeziku često se vide hipertrofične papile (jezik poput jagoda). Rjeđe manifestacije su edem šaka i stopala, petehije te odgođeni gubitak noktiju i kose. Mortalitet u mTŠ-u je manji od 5%, a u nemenstrualnom TŠ-u je dva do tri puta veći. U dijagnostici je naglasak na isključenju drugih uzroka sepsa dok se *S. aureus* rijetko izolira u hemokulturi. Za sada nema dijagnostičkih testova za TŠ. Toksična produkcija u kulturi organizama može se postaviti u nekim laboratorijima *in vitro*, ali to ne potvrđuje

produkciju toksina *in vivo*. Dokaz V- β je potencijalni dijagnostički test (28,29). Terapija se sastoji od eliminacije žarišta, antistafilokokne antibiotičke terapije uz agresivnu potpurnu njegu. Dodatni oblici liječenja uključuju intravenske imunoglobuline koji neutraliziraju cirkulirajući toksin te klindamicin, koji reducira stvaranje toksina (28-30). Recidivi nastaju u 40% slučajeva i povezani su s nedostatkom stvaranja odgovarajućih protutijela.

Streptokokni sindrom toksičnog šoka

Streptokokni sindrom toksičnog šoka (SSTŠ) uzrokovan je β -hemolitičkim streptokokom skupine A, kao i drugim skupinama non-A. Razlika između stafilokoknog i SSTŠ-a je u prvom redu u bolesnicima jer se pri streptokoknom TŠS-u radi o zdravim i najčešće mlađim odraslim bolesnicima koji najvjerojatnije imaju imunosti deficit i u kojih dolazi do nagle infekcije i bakterijemije (28,29). Bakterijemija je prisutna u oko 60% bolesnika, za razliku od stafilokoknog TŠS-a. Dob bolesnika je najčešće između 20 i 50 godina. U 80% slučajeva ulazno mjesto je koža (opekline, ogrebotine, kirurške rane, dekubitusi, traume pri porođaju ili morfe kod varicela). Drugi izvori infekcije su vaginalne i respiracijske infekcije (streptokokna pneumonija, sinusitis, faringitis). Spominje se udruženost s NSAIDs-ima. U tih bolesnika postoji simptomatska streptokokna infekcija i to je prva i osnovna razlika od TŠS-a, te su infekcije mnogo dublje uz razvitak nekroze mekoga tkiva s celulitisom, nekrotizirajućim fascitisom, miozitisom, mionekrozom. Klinička je slika karakterizirana dramatičnom pojavom i brзом progresijom simptoma. Simptomi su multisistemni (bubrezi, jetra, akutni reaspiracijski distresni sindrom, diseminirana intravaskularna koagulacija) s febrilnošću, hipotenzijom i šokom. Učestalost kožnih manifestacija u obliku makularnog egzantema s kasnijom deskvamacijom je različita prema literaturnim podacima – od dominantnih do potpuno odsutnih. Može biti prisutan okularni i oralni eritem. Ishod ovisi o promptnosti uvođenja terapije. Mortalitet u djece je niži i iznosi 5–10%, a u odraslih je 30–80% (28-30). U terapijskom je smislu potrebno identificirati žarište te prema potrebi učiniti i kiruršku eksploraciju i liječenje. Terapija se sastoji od intravenske penicilinske terapije. Klindamicin je ne samo lijek izbora, već i profilaksa. Intravenski imunoglobulini neutraliziraju cirkulirajuće toksine.

Alergijska urtikarija je česta reakcija u hitnim stanjima nastalih od preosjetljivosti na lijekove. U najvećem broju slučajeva to je generalizirana, akutna alergijska reakcija na različite alergene koja zahtijeva hospitalizaciju. Prema epidemiološkim podaci-

ma iz 2008. godine Aleraj i Tomić navode da je 2008. godine hospitalizacija zbog urtikarije bila neophodna za 1423 bolesnika, 989 slučajeva alergijske astme, 296 angioneurotskih edema, 210 alergijskih kontaktnih dermatitisa, 100 alergijskih gastroenteritisa, 50 slučajeva medikamentnih osipa, 50 slučajeva anafilaktičnog šoka i 39 anafilaktičnog šoka od hrane (31). Stoga je vrlo važna organizacija zdravstvenog sistema i zdravstvena pomoć kod alergijskih bolesti. Potrebna je dobro organizirana hitna služba za rješavanje naglih anafilaktičnih reakcija i angioneurotskog edema.

DIJAGNOSTIČKE METODE U HITNIM STANJIMA

U akutnim alergijskim reakcijama neophodno je provesti ovakav dijagnostički postupak:

- anamneza
- klinička slika i isključenje sličnih stanja u diferencijalnoj dijagnozi
- laboratorijske pretrage prema indikaciji: kompletna krvna slika, određivanje eozinofilnog kationskog proteina (ECP), triptaza, subklasa IgG (IgG4), specifični IgE, testovi određivanja imunoglobulina.

Određivanje ECP kao biljega upalne reakcije je bitno u astmi i prognozi bolesti. Triptaza se tijekom anafilaktične reakcije uzrokovane lijekovima, hranom ili otrovima insekata oslobađa kao i histamin. Povišena koncentracija triptaze može se dokazati unutar 3-6 sati od reakcije i pouzdan je biljeg anafilaktičnih reakcija.

Nakon regresije alergijske reakcije, ovisno o dijagnozi, provode se laboratorijska testiranja *in vitro*: 1. *mjerenje imunoglobulina E*, ukupni (radioimunosorbentni test – RIST), fluoroimuno test (FIA), fluoroenzimimuno test (FEIA), nefelometrijski test; specifični IgE (radioalergosorbentni test (RAST), radioalergosorbentni test na hidrofилnom polimer-nom nosaču – imunoCAP (CAP sistem RAST); 2. *mjerenje citokina* (enzimimuno test – ELISA, protočna citometrija, ELISPOT); 3. *mjerenje imunostani- stanica* (ukupan broj eozinofila u krvi, broj eozinofila u obrisku nosne sluznice, specifični limfociti T s testom limfocitne transformacije – LTT, test limfocitne aktivacije – LAT, test bazofilne aktivacije BAT i Tag TM tetramera); 4. *mjerenje medijatora oslobođenih u alergijskoj reakciji* (mjerenje ECP, mjerenje mastocitne triptaze, mjerenje histamina, mjerenje sulfoleukotriena – LTC4, LTD4, LTE4).

In vivo testovi se provode za ranu preosjetljivost: intrakutani, ubodni (*prick*) test, test ogrebotine (*scratch*), provokacijski test, a za kasne alergijske reakcije epikutani (*patch*) test.

ZAKLJUČAK

Edukacija zdravstvenih djelatnika za hitnu intervenciju u alergologiji, postojanje dostupnih alergoloških ambulanti i službi gdje se provodi ispravna primjena antialergijskih lijekova preduvjet je smanjenja smrtnosti od alergijskih hitnih stanja i bolesti.

LITERATURA

1. Aberer A. Allergological emergencies in dermatology. U: Lipozenčić J, ur. Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji. Priručnici SMU MF-a, Zagreb: Medicinska naklada Zagreb, 2001, 1
2. Mueller HL. Further experiences with severe allergic reactions to insect stings. *N Engl J Med* 1959; 261: 374-7.
3. Ring J, Messmer K, Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-8.
4. Lipozenčić J, Marinović B, Jurakić Tončić R. Preosjetljivost na lijekove i medikamentni osipi. U: Lipozenčić J i sur, ur. Alergijske i imunosne bolesti, Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 261-8.
5. Litt J. Litt's DERM Drug Eruptions & Reactions Manual. 16th ed. Informa Health care 2010, 688-94.
6. Ljubojević S, Lipozenčić J. Alergijske reakcije na ubode insekata i hitna intervencija. U: Lipozenčić J, ur. Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji u dermatovenerologiji. Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja iz obnove znanja s međunarodnim sudjelovanjem. "Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji u dermatovenerologiji", Zagreb, 25. i 26. listopada 2002, 17-21
7. Wolf R, Lipozenčić J, Davidovici BB. Severe acute complications of dermatologic therapies. U: Wolf R. Emergency Dermatology. Cambridge: Cambridge University Press, 2010, 168-77.
8. Hourihane JOB. Community management of severe allergies must be integrated and comprehensive and must consist of more than epinephrine. *Allergy* 2001; 56: 1023-5.
9. Marinović Kulišić S, Lipozenčić J. Anafilaksija. U: Lipozenčić J i sur, ur. Alergijske i imunosne bolesti, Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 23-30.
10. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K i sur. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American Co-

llege of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 596-602.

11. Well LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2006; 97: 39-43.
12. Lipozenčić J, Basta Juzbašić A. Mastocitoze. U: Lipozenčić J i sur, ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 207-14.
13. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. An update on oral anaphylaxis from mite ingestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 216-20; quiz 220-2, 306.
14. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 316-20.
15. Kumar, Teuber SS, Gershwin ME. Why do people die of anaphylaxis? *Clin Develop Immunol* 2005; 12: 281-7.
16. Chang Ch. Systemic mast-cell diseases. U: Gershwin ME, Naguwa SM. *Allergy and Immunology Secrets*. 2. izd., Mjesto izdanja?: Izdavač?, 2005, 302-15.
17. Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 69-79.
18. Lipozenčić J, Milavec-Puretić V, Kotrulja L, Tomičić D, Štulhofer Buzina D. Toxic epidermal necrolysis due to cotrimoxazole. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 182-3.
19. Lipozenčić J, Jurakić Tončić R, Turčić R, Marinović B. Toxic epidermal necrolysis with fatal outcome by lansoprazole. *Curr Med Chem. Special Issue. Abstracts. 3rd International Conference on Drug Discovery and Therapy*. Dubai, February 7-10, 2011, 88.
20. Kawakami T, Fujita A, Takeuchi S, Muto S, Soma Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol* 2009;60: 146-9.
21. Lipozenčić J, Paštar Z. Preosjetljivost na hranu. U: Lipozenčić J i sur., ur. Alergijske i imunosne bolesti, Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 199-206.
22. Lipozenčić J, Paštar Z: Dermatološke promjene u bolesnika u JIL-u. U: Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, ur. Intenzivna medicina. Zagreb: Medicinska naklada, 2007, 1173-84
23. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1269-72.
24. Narchi H. Risk of long-term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 916-20.
25. Martinon-Torres F, Iglesias Meleiro JM, Fernandez Sanmartin M, Rodriguez Nunez A, Martinon Sanchez JM. Recombinant human activated protein C in the treatment

of children with meningococcal purpura fulminans. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 261-5.

26. Hamilton D, Harris MD, Foweraker J, Gresham GA Waterhouse-Friderichsen syndrome as a result of non-meningococcal infection. *J Clin Pathol* 2004; 57: 208-9.

27. Lipozenčić J, Wolf R. Life-threatening severe allergic reactions: urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Clin Dermatol* 2005; 23:193-205.

28. Parsonnet J, Hansmann MA, Delaney ML i sur. Prevalence of toxic shock syndrome toxin 1 - producing *Staphylococcus aureus* and the presence of antibodies to this superantigen in menstruating women. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4628-34.

29. Nelson C. Early recognition and treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 289-92.

30. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 11-25.

31. Aleraj B, Tomić B. Epidemiologija alergijskih bolesti. U: Lipozenčić J i sur, ur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 13-22.

S U M M A R Y

ALLERGOLOGIC EMERGENCIES IN DERMATOLOGY - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROCEDURES

J. LIPOZENČIĆ, B. MARINOVIĆ, P. TURČIĆ¹ and S. GREGURIĆ²

University Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center,

¹School of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb and ²Dr Sanja Gregurić

Specialist Dermatovenereologic Clinic, Zagreb, Croatia

Emergencies in allergology and clinical immunology are quite common and pose a public health problem in Croatia and world-wide. Allergic reactions ranging from mild symptoms such as pruritus to generalized skin eruptions, gastrointestinal and respiratory symptoms to anaphylaxis with cardiovascular emergencies are very common. Reaction develops to inhalant substances, food and food ingredients, various foreign substances (blood, latex, etc.) and many other well known antigens and drugs which are frequent causes of anaphylactic reactions, asthma, generalized urticaria, angioedema. There are 35 different skin reactions induced by drugs through immune complexes, complement mediated reactions and direct histamine liberation (by opiates or dextran) and modulators of arachidonic acid metabolism (such as NSAID). Along with painful infiltrates, insect venom allergy manifests with disseminated exanthema and angioedema. Current diagnostic methods, especially therapeutic procedures for emergencies in concordance with the international consensus of the European Allergy White Paper, require the same procedure in clinical practice. Many patients with different allergic skin diseases are treated inappropriately, some are tested in active phase of the disease, during anti-allergic therapy, and some are administered corticosteroids and antihistamines longer than necessary. Sometimes, the treatment of emergencies requires a person experienced in intensive care medicine. However, any physician might be responsible for the treatment of acute symptoms in his office, and thus has to know the modalities and relevant drugs and treatment essentials. Anaphylactic reactions are rare, but every physician should be prepared for the worst. Due knowledge of the correct management should be a must for all of us. The most common emergencies require emergency treatment and diagnostic procedures upon disease regression.

Key words: anaphylaxis, allergologic emergencies, angioedema, drug reactions