

Diferencijalna dijagnoza kroničnih rana

MIRNA ŠITUM i MAJA KOLIĆ

Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska

Rana je prekid anatomskog i funkcionalnog kontinuiteta tkiva, a s obzirom na tijek cijeljenja rane dijelimo na akutne i kronične. Kronična rana je rana koja unatoč standardnom medicinskom postupku ne cijeli očekivanom dinamikom, odnosno u užem smislu rana koja ne cijeli unutar 6 tjedana. Kronične rane mogu biti tipične i atipične. U tipične rane ubrajaju se ishemijske, neurotrofičke i hipostatske rane te dva posebna entiteta: dekubitus i dijabetičko stopalo. Kronične rane na potkoljenicama su u 80 % slučajeva posljedica kronične venske insuficijencije, u 5-10 % su arterijske etiologije, dok ostatak otpada uglavnom na neuropatske ulkuse. Kao jedan od prije navedenih kliničkih entiteta manifestira se 95 % kroničnih rana. Ostali oblici kroničnih rana manifestiraju se kao atipične kronične rane, a mogu biti uzrokovane autoimunim poremećajima, infektivnim bolestima, bolestima krvnih žila i vaskulopatijama, metaboličkim i genetskim bolestima, malignim bolestima, vanjskim uzrocima, psihičkim bolestima, reakcijama na lijekove i dr. Iako su atipične rane rijetko uzrok kronične rane, treba na njih pomišljati u diferencijalnoj dijagnozi.

KLJUČNE RIJEČI: ishemijske rane, neurotrofičke rane, hipostatske rane, atipične rane

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Prof. dr. sc. Mirna Šitum, dr. med.
Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Vinogradska 29
10000 Zagreb, Hrvatska

Prema definiciji rana je prekid anatomskog i funkcionalnog kontinuiteta tkiva. S obzirom na tijek cijeljenja rane mogu biti akutne i kronične. Kronične rane su rane koje ne zarastaju unutar predviđenog razdoblja u korelaciji s etiologijom i lokalizacijom rane (najkraće razdoblje - 6 tjedana). Kronične rane mogu biti tipične i atipične. U tipične rane ubrajaju se ishemijske rane (potkoljениčni arterijski ulkus), neurotrofičke rane (neuropatski ulkus), hipostatske rane (potkoljениčni venski ulkus) te dva posebna entiteta: dekubitus i dijabetičko stopalo. Kronične rane na potkoljenicama su u oko 80 % slučajeva posljedica kronične venske insuficijencije (1), u 5-10 % su arterijske etiologije, dok ostatak otpada uglavnom na neuropatske ulkuse (2). Atipične rane javljaju se u manje od 5 % slučajeva i to su one rane koje se ne prikazuju tako tipičnim oblikom, a i posljedica su nekih rjeđih uzroka. Atipične rane mogu biti uzrokovane autoimunim poremećajima, infektivnim bolestima, bolestima krvnih žila i vaskulopatijama, metaboličkim i genetskim bolestima, malignim bolestima, vanjskim uzrocima, psihičkim bolestima, reakcijama na lijekove i dr. (3).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA TIPIČNIH KRONIČNIH RANA

ISHEMIJSKE RANE

Ishemijske rane posljedica su periferne arterijske bolesti. Najčešći uzrok nastanka rane je ateroskleroza, dijabetička angiopatija, rjeđe trombangitis obliterans, embolički incident ili arterijsko-venske malformacije (4). Ishemijske rane su bolne, bol se pojačava u ležećem položaju. Ulkus je nepravilnog oblika, dubok, najčešće lokaliziran na distalnim dijelovima ekstremiteta, dorzumu ili prstima, te distalnim dijelovima potkoljenice (prednja ili lateralna strana donje trećine). Rana je prekrivena svjetlim slabo vaskulariziranim granulacijama, a okolna koža je blijeda. Znakovi upale uglavnom nisu prisutni (5). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, palpacije pulzacija perifernih arterija, mjerenjem krvnog tlaka ruku i nogu, doplerom arterija, arteriografijom te rutinskim laboratorijskim pretragama (lipidogram). U terapiji se primjenjuju vazodilatatori, infuzije niskomolekularne otopine dekstrana, fibrinolitici i antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, kirurško liječenje.

Martorellijev vrijed

Martorellijev vrijed je kronična rana koja nastaje u žena starije životne dobi koje boluju od hipertenzije, periferne arterijske bolesti i često dijabetesa melitusa. Martorellijev je vrijed lokaliziran iznad lateralnog maleola i na distalnom dijelu potkoljenice; često su takvi vrijedovi bilateralni i bolni. Nastanak vrijeda često je induciran traumom (4). Dijagnostičkim postupcima potrebno je isključiti perifernu arterijsku okluzivnu bolest i kroničnu vensku insuficijenciju. Uz lokalnu terapiju vrijeda važno je liječenje arterijske hipertenzije. Kompresivna terapija je kontraindicirana.

NEUROTROFIČKE RANE

(NEUROPATSKI VRIJED, MALUM PERFORANS)

Neuropatski vrijed je kronična rana koja nastaje na koži kao posljedica nedostatka osjeta boli i najčešće udružene vegetativne disfunkcije (6). Neurotrofične rane su bezbolne i jako krvare kod manipulacija. Vrijed je dubok, okružen kalusom, a na okolnoj koži vidljivi su znaci akutne i kronične upale. Lokalizirane su na mjestima pritiska uglavnom već stvorenog kalusa, najčešće na tabanu iznad glavice 1. i 5. metatarzalne kosti i iznad peta. Najčešće nastaju kod bolesnika oboljelih od dijabetesa melitusa, rjeđi su uzroci tabes dorsalis, siringomijelija, razne periferne neuropatije udružene s amiloidozom, leprom, alkoholizmom, oštećenjem perifernih živaca.

HIPOSTATSKE RANE

Hipostatske su rane uzrokovane venskom stazom kao posljedicom primarne valvularne insuficijencije površinskih i dubokih vena te posttrombotskim sindromom. Lokalizirane su u području distalne trećine potkoljenice, najčešće u području medijalnog maleola. Venski vrijedovi su plitki, većeg opsega, nepravilnih rubova, dna prekrivenog granulacijama. Izražen je eksudat rane koji izaziva maceraciju okolne kože i kroničnu upalu. Okolna koža je promijenjena u obliku hiperpigmentacija, lipodermatoskleroze, hipostatskog dermatitisa i atrofije kože (5). Bol je umjerena i popušta u mirovanju.

Kao poseban entitet kronične tipične rane izdvajaju se dekubitalni vrijed i dijabetičko stopalo.

DEKUBITUS

Dekubitus je vrijed koji nastaje kao posljedica dugotrajnog pritiska koji dovodi do ishemijske nekroze kože i mekih tkiva (7). U osoba starije životne dobi dvije trećine ulceracija nastaje u području koštanih prominencija zdjelice i donjih ekstremiteta (5). U ranom stadiju klinički je vidljiv bezbolni lividni edematozni

areal iznad koštane prominencije s eritemom koji ne blijedi. Promjena progredira u nekrozu sa sekundarnom infekcijom i posljedičnim nastankom ulceracije koja zahvaća dublje strukture (potkožno masno tkivo, fasciju, tetive, mišiće i kosti) (7). U terapiji je najvažnija prevencija nastanka dekubitusa mobilizacijom bolesnika (okretanje nepokretnog bolesnika svaka 2 sata). Lokalno se dekubitalni vrijed liječi kirurškom i enzimskom nekrektomijom, aplikacijom obloga i lokalnih pripravaka uz zaštitu okolne kože cinkovom pastom, terapijom negativnim tlakom, elektromagnetskom terapijom i ultrazvukom (5).

DIJABETIČKO STOPALO

Sindrom dijabetičkog stopala podrazumijeva svaku patološku promjenu stopala (vrijed s infekcijom ili bez infekcije, gangrenu, Charcotovu artropatiju i neuropatski edem) koja je direktni rezultat šećerne bolesti ili njenih komplikacija. Rizični čimbenici uključuju smanjenu opskrbu kisikom zbog mikroangiopatije, neuropatiju, traumatu, infekciju, loš metabolički status i prethodni vrijed na tom stopalu. Kožne promjene u sklopu dijabetičkog stopala uključuju promjene povezane s rizičnim čimbenicima (mikroangiopatija, neuropatija, infekcija, vrijed) te promjene koje nastaju njihovim udruženim djelovanjem (neuropatija ima najveći udio) (8). Zbog motorne neuropatije dolazi do mišićne atrofije, deformiteta nogu i promijenjene biomehanike hoda. Formiranje kalusa na mjestima pritiska i stanjenje submetatarzalnih masnih jastučića dodatno podiže rizik od nastanka ulceracija (9). Autonomna neuropatija dovodi do gubitka znojenja zbog čega je koža suha i podložna nastanku pukotina i fisura. Mb. Charcot je rijetka, ali potencijalno vrlo opasna komplikacija u kojoj multifaktorski uzroci dovode do kompleksne dezorganizacije kostiju stopala (10). Ulceracija stopala se javlja nakon traume, koja može proći neprimijećeno zbog gubitka osjeta boli, može biti mjesto ulaza infekcije i predisponirati razvoju bolesti te mogućoj amputaciji ekstremiteta. Dijabetičko stopalo, a time i vrijed, mogu biti neuropatski i ishemijski. Karakteristike neuropatskog stopala su odsustvo osjeta (oštećenje perifernih živaca), minimalna bol, često je stopalo deformirano - oslabljeni mali mišići, stvaranje kalusa na mjestima pritiska, arterijski pulsevi su prisutni, vrijed može biti dubok i prodirati do same kosti. Karakteristike ishemijskog vrijeda su smanjeni protok krvi, lokalizacija na vršcima prstiju stopala ili na lateralnim stranama stopala, kalusa uglavnom nema, može biti bolan, arterijski pulsevi su odsutni, nastanak gangrene. Okosnica terapije ulkusa je *debridment* nekrotičnog tkiva, otklanjanje kalusa uz

Tablica 1.

Etiološka podjela atipičnih rana modificirana prema Šitum M, Kolić M (3)

Atipična rana	
Autoimune bolesti	<i>Pemphigoid bullosus</i> <i>Pemphigus vulgaris</i> <i>Lupus panniculitis</i> <i>Sclerodermia</i> Antifosfolipidni sindrom <i>Morbus Behcet</i> Dermatomiozitis
Infektivne bolesti	Virusni (<i>Herpes simplex</i> , <i>Hand-Foot-and-Mouth disease</i>) Bakterijske (<i>Ecthyma</i> , <i>Erysipelas</i> , nekrotizirajući fasciitis, kronične piodermije, tuberkuloza kože, sifilis, <i>Ulcus molle</i> , <i>Lymphogranuloma venereum</i> , <i>Granuloma inguinale</i>) Parazitarne (<i>Leishmaniasis cutis</i>), gljivične (duboke mikoze)
Bolesti krvnih žila i vaskulopatije	<i>Vasculitis allergica</i> Granulomatoza s poliangiitidom <i>Syndroma Churg-Strauss</i> <i>Polyarteritis nodosa</i> <i>Giant cell arteritis</i> <i>Takayasu arteritis</i> <i>Livedo vasculitis</i> <i>Thrombangitis obliterans</i>
Metaboličke bolesti	<i>Necrobiosis lipoidica</i> <i>Calciophylaxis</i> Krioglobulinemija Kriofibrinogenemija Avitaminoze
Maligne bolesti	BCC SCC Marjolin ulkus Melanom Kaposijev sarkom <i>Morbus Paget</i> Metastaze na koži
Vanjski uzroci	Radiodermatitis
Psijatrijske bolesti	<i>Dermatitis artefacta</i>
Reakcije na lijekove	Stevens-Johnsonov sindrom <i>Necrolysis epidermalis toxica</i> Warfarin nekroza
Ostalo	<i>Pyoderma gangrenosum</i> <i>Syndroma paraneoplasticum</i> Histiocitoza Langerhansovih stanica <i>Atrophie blanche</i> <i>Lichen planus</i> Reiterova bolest Crohnova bolest Sarkoidoza

primjenu toplih i vlažnih obloga. Uz lokalnu njegu rane važni su rasterećenje stopala, obnavljanje perfuzije kože, liječenje infekcije, metabolička kontrola i korekcija općeg stanja.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ATIPIČNIH RANA

U diferencijalnu dijagnozu atipične rane ulaze razni etiološki entiteti te su u nastavku opisani oni koje, iako rijetko, ipak vidimo u kliničkoj praksi i svakako na njih treba pamišljati u diferencijalnoj dijagnozi rane koja unatoč standardnim medicinskim postupcima ne cijeli očekivanom dinamikom.

AUTOIMUNE BOLESTI

PEMPHIGOID BULLOSUS

Bulozni pemfigoid je kronična bulozna dermatitoza, najčešća u Europi. Etiologija nije u potpunosti poznata; riječ je o autoimunom procesu gdje nastaju IgG autoantitijela na antigene hemidezmosoma (BP 180 i BP 230) (11). Kao rjeđi etiopatogenetski čimbenici spominju se lijekovi (diuretici i antihipertenzivi), UV-zračenje i ionizirajuće zračenje. Javlja se u starije populacije, sa središnjom dobi pojave od 77 godina i nešto je češća

u muškaraca. Klinički se prikazuje pojavom mjehura kojima obično prethode urtikarijske lezije. Mjehuri su veliki, napeti, nepravilnog oblika, ispunjeni bistrim ili hemoragičnim sadržajem, a mogu nastati na eritematозnim urtikarijskim lezijama ili na klinički nepromijenjenoj koži. Predilekcijska mjesta su vrat, aksile, prepone, abdomen i unutarnja strana bedara (12). Nakon pucanja pokrova zaostaju erozije prekrivene hemoragičnom krustom. U 20 % slučajeva mjehuri i erozije javljaju se i na sluznici usne šupljine. Može biti izražen osjećaj svrbeža. U diferencijalnu dijagnozu rana kod buloznog pemfigoida ulaze pemfigus vulgaris i druge bulozne dermatoze (13), bulozni oblik *erythema multiforme* i bulozne medikamentne erupcije (14).

PEMPHIGUS VULGARIS

Vulgarni pemfigus je kronična recidivirajuća autoimuna bolest karakterizirana pojavom intraepidermalnih mjehura i erozija na sluznicama i koži (12,15). Za vulgarni pemfigus karakteristično je stvaranje protutijela prema dezmosomima (16), i to prema dezmozogleinu 3, a u nekih bolesnika postoje protutijela i prema dezmozogleinu 1. Posljedica je akantoliza i stvaranje intraepidermalnog mjehura. Pemfigus vulgaris je često udružen s drugim autoimunim bolestima, stvaranje protutijela može se potaknuti primjenom nekih lijekova (npr. izoniazid, penicilin, rifampicin, etambutol, D-penicilamin) i izlaganjem ultraljubičastom zračenju. Klinički se bolest prikazuje nastankom fragilnih mjehura različite veličine ispunjenih bistrim ili hemoragičnim sadržajem, a nakon pucanja pokrova zaostaju erozije koje cijele bez ožiljka. Promjene nastaju na klinički nepromijenjenoj koži i/ili sluznici (17). U 50 % bolesnika bolest započinje na sluznicama. Kod zahvaćanja sluznica potrebno je isključiti infekciju virusom herpesa simpleksa, afte, *lichen planus*, *erythema multiforme*, Stevens-Johnsonov sindrom (18). Kod bolesti proširene na kožu potrebno je isključiti piodermu, impetigo ili druge bulozne dermatoze; ponajprije bulozni pemfigoid i bulozne reakcije na lijekove (19).

LUPUS PROFUNDUS (LUPUS PANICULITIS)

Lupus profundus je rijedak oblik lupusa eritematozusa kod kojeg je upalom zahvaćeno i potkožno masno tkivo. Uglavnom se javlja u sklopu diskoidnog lupusa eritematozusa (u 1/3 oboljelih od DLE), ali može biti i u sklopu sistemskog lupusa eritematozusa (u 10-20 % oboljelih od SLE). Češće se javlja u žena mlađe odrasle dobi. Klinički se prikazuje induriranim plakovima lokaliziranim na obrazima, ramenima, bedrima ili dojka (20). Često je prisutna likvefakcija promjena. Koža iznad plaka može biti nepromijenjena, eritematozna

ili s promjenama tipičnima za diskoidni lupus eritematozus. Lezije mogu biti bolne, moguća je ulceracija, a cijele dubokim ožiljcima. U diferencijalnu dijagnozu ulaze drugi oblici panikulitisa (*erythema nodosum*, *erythema induratum*, pankreasni panikulitis, panikulitis povezan s morfeom ili dermatomiozitisom, traumatski panikulitis, tromboflebitis (21).

INFEKTIVNE BOLESTI

ECTHYMA

Ecthyma je akutna bakterijska bolest kože najčešće uzrokovana bakterijom *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* grupe A ili kombinacijom tih dvaju uzročnika. Uzročnik ulazi u kožu na mjestu manjih ili većih ozljeda ili hipostatskih vrijedova. Klinički se prikazuje pojavom vezikula ili pustula na potkoljenici, a širenjem infekcije u dublje slojeve kože nastaju nekroza i ulceracija s okolnim eritemom. Rubovi ulkusa su uzdignuti i indurirani, a na površini je vidljiva sivozuta krusta. Ulceracije su bolne i česta je regionalna limfadenopatija. Vrijed cijeli stvaranjem atrofičnog ožiljka (22). U diferencijalnu dijagnozu ulaze *ecthyma gangraenosum*, ubod insekta, lišmanijaza, infekcija atipičnim mikobakterijama (*Mycobacterium marinum*), papulonekrotični tuberkulid, *pyoderma gangrenosum*, duboke mikoze.

ERYSIPELAS

Erizipel je akutna infekcija dermisa i supkutanog tkiva, a najčešći uzročnici su beta-hemolitički streptokok grupe A te *Staphylococcus aureus*. Uzročnik ulazi kroz oštećenu kožu u području hipostatskih vrijedova ili traume. Klinički se najčešće prikazuje edemom i oštro ograničenim eritemom kože (23) koji se širi u obliku „plamčaka“ na rubu promjene, uz bol i febrilitet. Najčešće se javlja na donjim ekstremitetima i obrazima. Rjeđe se mogu pojaviti vezikule i hemoragične bule na donjim ekstremitetima (*erysipelas vesiculosum et bullosum*), nekroza (*erysipelas gangraenosum*) kod imunokompromitiranih, oboljelih od dijabetesa melitusa ili kod bolesti limfnih žila, a najteži oblik je *erysipelas phlegmonosum* kada su zahvaćene podležee strukture i fascija mišića (24). U diferencijalnu dijagnozu kod promjena na koži lica ulaze kontaktni dermatitis i herpes zoster, a na ekstremitetima tromboflebitis, flebotromboza, hipostatski dermatitis, *erythema nodosum*, eozinofilni celulitis.

FASCIITIS NECROTICANS

Nekrotizirajući fasciitis ovisno o uzročnicima dijeli se na tip 1 (uzročnik je beta-hemolitički streptokok

serogrupe A) i tip 2 (miješana infekcija) koji je češći. Klinički se prikazuje početno nastankom eritema i edema na mjestu manje traume, kirurškog zahvata, opekline ili uboda insekta. Promjene brzo progrediraju s nastankom bula i nekroze, te opsežnom destrukcijom mekih tkiva (24). Mogu biti prisutne krepatacije. Diferencijalno dijagnostički u ranom stadiju bolest nalikuje na celulitis, miozitis, traumatu, flebitis te duboku vensku trombozu, septički artritis, varfarin nekrozu i gangrenu sa sekundarnom infekcijom u kasnijem stadiju (25).

LEISHMANIASIS CUTIS

Kožna lišmanijaza je noduloulcerativna bolest koju uzrokuje protozoon *Leishmania*. Rezervoar su glodavci i psi, a vektor je komarac. Kožne promjene se pojavljuju na mjestu uboda komarca u obliku eritematozno-lividne papule iz koje nastaje lividan nodus koji obično centralno ulcerira (26). Cijeli ožiljkom. Promjene se mogu širiti i u supkutis. U diferencijalnu dijagnozu vrijeda kod kožne lišmanijaze ulaze ubodi insekta, bazocelularni karcinom, infekcija atipičnim mikobakterijama, kožna tuberkuloza, duboke mikoze, kožni antraks, bakterijske infekcije (ektima, impetigo) Wegenerova granulomatoza, sarkoidoza, prurigo nodularis, limfom, *pyoderma gangrenosum*, planocelularni karcinom i dr. (27).

TUBERCULOSIS CUTIS

Tuberkuloza kože je infektivna granulomatozna bolest kože uzrokovana humanim ili bovinim tipom bakterije *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). *Tuberculosis cutis primaria* nastaje inokulacijom bacila tuberkuloze u kožu osoba koje nisu bile prethodno u kontaktu s tuberkulozom (28). Na mjestu inokulacije nastaje papula koja ulcerira. U većini slučajeva prisutan je limfangitis i limfadenopatija (limfni čvor perforira i nastaje vrijed i sinus tračci) (29). Diferencijalno dijagnostički treba isključiti duboke i oportunističke mikoze, infekciju atipičnim mikobakterijama (*M. marinum*), primarni sifilis (tvrđi čankir), bolest mačjeg ogreba, sporotrihozu, tularemiju, kožnu lišmanijazu (28). *Tuberculosis cutis miliaris disseminata* nastaje hematogenom diseminacijom mikobakterija iz tuberkuloznog žarišta u organizmu zbog oslabljene stanične imunosti nositelja (30). U statusu su vidljive diseminirane crvenosmeđe bolne i egzulcerirane makule i papule na koži i sluznicama. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze pseudolimfom, limfom, sekundarni sifilis, histiocitoza Langerhansovih stanica. *Tuberculosis cutis miliaris ulcerosa* (orificijalni oblik) nastaje autoinokulacijom uzročnika iz endogenog žarišta

(30). Klinički se prikazuje promjenama na sluznicama u obliku malih žučkastih čvorića pucanjem kojih nastaju okrugli ili nepravilni vrijedovi podrovanih rubova, pseudomembranoznog izgleda, prekriveni žučkastim tuberkulima i erodiranim vezikulama (30). Često su promjene u usnoj šupljini lokalizirane na jeziku, tvrdom i mekom nepcu ili usnicama, uz zahvaćanje perianalne regije. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze tercijarni sifilis, histoplazmoza, planocelularni karcinom, afte, limfom, Wegenerova granulomatoza *lymphogranuloma venereum* (31). *Tuberculosis cutis luposa* (*lupus vulgaris*) češće zahvaća žene. Infekcija može nastati egzogeno ili širenjem iz žarišta u organizmu (endogeno). Klinički se prikazuje neoštrom ograničenom ravnim papulom koja se pretvara u oštrom ograničeni plak smečkasto-crvene boje. Površina s vremenom postaje keratotična, a rjeđe hipertrofična, nalik tumorskim čvorovima. Karakterističan je serpiginozni rub ulceriranih promjena uz smeđu boju okolne kože. Infekcijom mogu biti zahvaćene hrskavične strukture (destrukcija nosa, uške i sl.). Promjene cijele ožiljcima. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti sarkoidozu, DLE, lišmanijazu, tercijarni sifilis, planocelularni karcinom, mikoze. *Tuberculosis colliquativa cutis et subcutis* (*scrophuloderma*) nastaje širenjem tuberkuloze na kožu iz zahvaćenih limfnih čvorova, zglobova ili kostiju (29). Klinički se prikazuje pojavom supkutanih nodusa uglavnom iznad limfnih čvorova vrata, koji zatim poprimaju tjestasti izgled i pretvaraju se u nepravilne čvorove ili plakove na površini kojih dolazi do pojave likvefakcijske nekroze i perforacije. Iz ulkusa i sinusa izlazi gnojni ili kazeozni sadržaj (29,30). Rubovi vrijedova su podrovani uz stvaranje supkutanih džepova, fluktuirajućih infiltrata i ožiljaka. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti duboke gljivične infekcije, tercijarni sifilis (*gumma*), *acne conglobata*, *hydradenitis suppurativa*, *lymphogranuloma venerum* (28).

BOLESTI KRVNIH ŽILA I VASKULOPATIJE

VASCULITIS LEUKOCYTOCLASTICA (VASCULITIS ALLERGICA, ANAFILAKTOIDNA PURPURA)

Leukocitoklastični vaskulitis je histološki pojam koji označava upalu stijenke malih krvnih žila (kapilara i venula) kao posljedicu odlaganja imunih kompleksa u njihovim stijenkama (32). Kožne promjene su simetrične i uglavnom lokalizirane na donjim ekstremitetima. Karakteristična kožna promjena je palpabilna purpura; purpurične makule i papule vel. 1-3 mm koje mjestimično konfluiraju u plakove koji mogu ulcerirati (33). Kod nekih su bolesnika vidljive urtikarijske morfe koje

perzistiraju dulje od 24 sata (*urticaria vasculitis*), hemoragične makule i papule koje mogu nekrotizirati sa stvaranjem vrijedova, nodusi, vezikule i bule (34). Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti druge vaskulitise (34). Kod kliničke slike prezentirane vrijedovima diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze arterijski i venski ulkusi, *pyoderma gangrenosum*, *livedo vasculitis*, antifosfolipidni sindrom (i druga hiperkoagulabilna stanja), hemoglobinopatije, *calciphylaxis*. Kod kliničke slike prikazane gangrenom okrajina u obzir dolaze arterijska okluzivna bolest, dijabetičko stopalo, *thromboangiitis obliterans*, sistemska skleroza, embolija, kriglobulinemija (tip I), *calciphylaxis* i dr.

GRANULOMATOZA S POLIANGITISOM (WEGENEROVA GRANULOMATOZA)

Granulomatoza s poliangitisom (GPA, Wegenerova granulomatoza) je bolest nepoznate etiologije koju karakterizira vaskulitis malih krvnih žila uz nekrotizirajuću granulomatoznu upalu gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava te zahvaćanje bubrega i kože (35). Kožne promjene koje su često nespecifične ima 50 % bolesnika. Najčešća kožna promjena je leukocitoklastični angitis koji se prikazuje kao purpura donjih ekstremiteta, s nekrozom i ulceracijama ili bez njih (36). Kožne promjene također uključuju urtikarijske promjene, makulopapulozni egzantem, *livedo reticularis* te promjene slične gangrenoznoj piodermi ili likvefakcijskom panikulitisu s nodusima ili ulceracijama. Često su pridružene i ulceracije tvrdog nepca i hiperplazija gingive. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze Churg–Straussov sindrom, *polyarteritis nodosa*, limfomi, tuberkuloza kože, *pyoderma gangraenosum*, sarkoidoza, sistemske mikoze, lišmanijaza, sifilis.

METABOLIČKE BOLESTI

NECROBIOSIS LIPOIDICA

Lipoidna nekrobioza je rijetka kronična granulomatozna upala, lokalizirana najčešće pretibijalno (37). Češće se javlja u žena mlađe odrasle dobi. Lipoidna nekrobioza je jedan od biljega šećerne bolesti, ali nije specifična (oko jedne trećine svih oboljelih ne boluju od šećerne bolesti). Klinički se prikazuje kao simetrične crvenkasto-žučkasto-smeđkaste, oštro ograničene, diskoidne, atrofične ili čak diskretno indurirane papule i plakovi, uz uobičajeno prosijavanje teleangiektazija (38). Središnji dio plaka ulcerira u jednoj trećini bolesnika. Do nastanka ulceracije može dovesti minimalna trauma ili biopsija promjene. Vrijed sporo cijeli. Promjene se karakteristično javljaju na anteriornoj i lateralnoj strani potkoljenica. Diferencijalno dijagnostički potrebno

je isključiti *granuloma annulare*, sarkoidozu, reumatoidne noduse, ksantome.

MALIGNNE BOLESTI

CARCINOMA BASEOCELLULARE (BAZALIOMA)

Bazocelularni karcinom je najčešći zloćudni tumor kože (39). Najčešće je lokaliziran na fotoekspoziranim mjestima, u 80 % slučajeva javlja se u području glave i vrata. Ovisno o kliničkoj slici razlikuje se nekoliko oblika bazocelularnog karcinoma: nodularni, ulcerozni, sklerozirajući (morfeiformni), pigmentirani, superficijalni i Pinkusov fibroepiteliom (40). Atipičnom ranom mogu se prezentirati nodularni i ulcerozni. Nodularni BCC prikazuje se papulom ili nodusom boje mesa, u promjeru od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara, s perlastim rubom i površinskim teleangiektazijama. Ako se ne liječi, tumor raste i centralno ulcerira. Ulcerozni BCC prikazuje se kao *ulcus rodens* (velika papulo-nodozna promjena sa središnjom ulceracijom i uzdignutim rubovima koja često spontano krvari) ili kao *ulcus terebrans* kojeg karakterizira vertikalno širenje uz zahvaćanje potkožnog masnog tkiva, destrukcija kosti i hrskavice. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze Bowenova bolest, melanom, planocelularni karcinom, a kod lokalizacije vrijeda na potkoljenici venski ulkus.

CARCINOMA PLANOCELLULARE (SPINALIOMA)

Planocelularni karcinom čini 20 % kožnih tumora (41). Za razliku od bazocelularnog karcinoma može se pojaviti i na sluznicama, a osobito na prijelazu kože u sluznicu, te ima sposobnost metastaziranja. Najčešće nastaje iz planocelularnog karcinoma *in situ* i to osobito iz aktiničke keratoze. Najčešće je lokaliziran u području glave i vrata, zatim na trupu (42). Klinička slika je karakterizirana pojavom eritematoznih, keratotičnih papula ili nodula, poligonalnog, ovalnog ili okruglog oblika, koji mogu biti ulcerirani. Rast tumora je egzofitičan ili endofitičan. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti bazocelularni karcinom, opeklina (kemijske), piodermu gangrenozum, melanom (amelanotični), neuroendokrini karcinom, adneksalni tumor, prurigo nodularis, iritiranu seboroičku keratozu.

MELANOMA

Maligni melanom zloćudni je tumor melanocita i spada među najzloćudnije tumore kože i sluznica. Karakterizira ga izrazita sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranjem, dok lokalna agresivnost nije toliko izražena. U muškaraca melanom češće nastaje na trupu, a u žena na donjim ekstremitetima. S

obzirom na kliničke značajke i kliničku sliku razlikuje se nekoliko kliničkih tipova MM-a.

Maligni melanom koji se površinski širi - *Superficial Spreading Melanoma* (SSM)- najčešći je oblik MM-a (70 %) i najčešće je lokaliziran na trupu i nogama. U početku je SSM ravna lezija svjetlosmeđe do crne boje, nepravilnih, nazubljenih rubova (horizontalna faza rasta). U vertikalnoj fazi rasta površina SSM-a je neravna i bradavičasta, nejednoliko pigmentirana, a površina može i ulcerirati (43). Nodularni melanom (NM) drugi je po redu prema učestalosti i obuhvaća 15-30 % svih MM-a. Najčešće lokalizacije su trup, glava i vrat. Može nastati iz prethodnog pigmentnog nevusa ili *de novo*, na prethodno nepromijenjenoj koži. Agresivniji je od SSM-a i često se razvija brzo. NM tamniji je od SSM-a, dobro ograničen prema okolnoj koži i većinom jednoliko obojen (44). Klinički se prikazuje kao crno žarište koje se pretvara u čvor jednolike boje koji brzo ulcerira. Lentigo maligna melanoma (LMM) čini oko 5 % svih MM-a. Nastaje u starijoj životnoj dobi, nakon 65. godine. Uglavnom je lokaliziran na fotoekspoziranim mjestima (ponajprije na nosu i obrazima). Prekursorska promjena je lentigo maligna (LM).

Melanoma malignum acrolentiginosum (ALM) obuhvaća 2-8 % svih MM-a. Najčešće nastaje nakon 65. godine života, češće u muškaraca. Uglavnom je lokaliziran na dlanovima, tabanima, ispod noktiju. U početku je svjetlosmeđa makula nepravilna ruba koja kasnije tamni, veličine najčešće do 3 cm. Subungvalni ALM često je varijanta ALM-a, najčešće u predjelu nožnog palca. ALM često destruiira ležište nokta, uzrokuje distrofiju nokta i kasnije ulceraciju. ALM se često ne dijagnosticira, odnosno čak u 40 % slučajeva postavlja se kriva dijagnoza (45). Razlozi nepravodobno postavljene dijagnoze su što ALM češće ulcerira i češće je amelanotičan.

U diferencijalnu dijagnozu ulceriranog melanoma ulaze Pagetova bolest, ekstramamarni oblik Pagetove bolesti, pigmentirane epidermotropne metastaze karcinoma dojke, Bowenova bolest, pigmentirani bazocelularni karcinom, pigmentirana aktinička keratoza, piogeni granulom, Kaposijev sarkom. Terapija je kirurška, a opsežnost zahvata ovisi o stadiju bolesti.

PSIHIČKE BOLESTI

DERMATITIS ARTEFACTA

Dermatitis artefakta označava one promjene kože koje su nastale samoozlijeđivanjem. U podlozi je najčešće poremećaj osobnosti, a znatno se rjeđe radi o psihotičnom poremećaju. Osim psihičkih bolesti

i poremećaja, rizični čimbenici mogu biti genetski faktori i kronične bolesti. Obično se radi o mladim ženama (46). Klinički se bolest prikazuje različitim promjenama, ovisno o sredstvu ozlijeđivanja: od ekzorijacija, erozija, hiperpigmentiranih ili purpuričnih makula, duboke nekroze i ulceracija, ožiljaka do nastanka panikulitisa ili infekcije zbog injiciranja stranog ili infektivnog materijala. Lezije su lokalizirane na mjestima dostupnim manipulaciji; ekstremitetima, prsima, licu. Dijagnoza se postavlja na temelju dokaza brze regresije lezije pod okluzijom (47). U slučaju perzistiranja kronične rane koja unatoč liječenju ne cijeli, a njena se klinička slika ne može uklopiti u neku od poznatih dijagnoza, svakako treba pomišljati na ranu nastalu samoozlijeđivanjem.

REAKCIJE NA LIJEKOVE

Medikamentne erupcije obuhvaćaju različite alergijske manifestacije koje se javljaju na koži i vidljivim sluznicama nakon unosa netoksične doze nekog lijeka. Promjene na koži i sluznicama su raznolike, obično simetrično raspoređene. Česte su akutne manifestacije u obliku generaliziranog makuloznog, papuloznog ili urtikarijskog egzantema. Posebno teški oblici medikamentne preosjetljivosti su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Klinički se teško mogu razdvojiti *Erythema exudativum multiforme majus* (EM) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), a isto tako Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (TEN). Lijekovi koji mogu uzrokovati SJS/TEN su najčešće alopurinol, karbamazepin, kotrimoksazol, NSAIR, fenitoin, fenobarbital, sulfonamidi i dr. (48). Stevens-Johnsonov sindrom se klinički prikazuje pojavom „atipičnih target lezija“ („*erythema multiforme-like lesions*“) na trupu uz opsežno zahvaćanje sluznica. Kožnim promjenama prethode prodromalni simptomi. Početne kožne promjene su makulozni egzantem koji konfluira i brzo progredira, uz nastanak vezikula i bula, uz pozitivan znak Nikolskog, epidermalnu nekrozu, te opsežne erozije nakon pucanja pokrova slične onima kod opekline. Na sluznicama se u javljaju erozije, ulceracije i hemoragične kruste. Toksična epidermalna nekroliza (TEN, Sy Lyell) ima istu kliničku sliku, ali s opsežnijim erozijama i gubitkom više od 30 % epidermisa. Lezije cijele bez ožiljaka, ali smrtnost je visoka, kod TEN više od 45 %. U diferencijalnu dijagnozu ulaze „*Staphylococcal Scaled Skin Syndrome*“, GVHD, *erythema multiforme major*, fototoksična reakcija, bulozne autoimune bolesti. Bolesnike treba liječiti u jedinici intenzivnog liječenja (suportivna terapija), mogu se primijeniti sistemski kortikosteroidi u visokoj dozi,

intravenski imunoglobulini (49). Potrebno je ukidanje suspektnog lijeka iz terapije.

OSTALE BOLESTI U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI KRONIČNIH RANA

Kronične rane mogu nastati u sklopu mnogih sistemskih bolesti, gdje sistemska bolest može sama biti primarni uzrok nastanka rane (npr. *Morbus Crohn*) ili rana može nastati kao posljedica promijenjenog imunološkog odgovora, a sistemska bolest je u podlozi [*Pyoderma gangraenosum* (50), paraneoplastični sindrom (51) i dr.].

PYODERMA GANGRENOSUM

Pyoderma gangraenosum je kronična nekrotizirajuća dermatoza. Etiopatogeneza bolesti nije u potpunosti razjašnjena; vjerojatno se radi o poremećenom imunološkom odgovoru. Često je povezana s bolestima kao što su upalna bolest crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis), gamapatija (uglavnom IgA), reumatoidni artritis i dr. (dijabetes melitus, primarna bilijarna ciroza, kronični aktivni hepatitis, sistemska lupus eritematozus i dr.) (35). Klinički se u početku prikazuje eritematoznom papulom ili pustulom koja nekrotizira i nastaje vrijed. Vrijed je uglavnom plitak, s nekrotičnim dnom i eritematoznim podminiranim rubom uz mjestimično nekrotične naslage. Lezije mogu konfluirati. Vrijed je uglavnom lokaliziran na donjim ekstremitetima. Lezije cijele ožiljkom. Subjektivno je izražen osjećaj boli (52) uz ponekad prisutne opće simptome. Kod pioderme gangrenozum javlja se patergija. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze traumatski vrijed, tuberkuloza kože, *ulcus molle*, Churg-Straussov sindrom, *ecthyma*, *ecthyma gangraenosum*, hidradenitis suppurativa, leukocitoklastički vaskulitis, duboke mikoze, planocelularni karcinom, Wegenerova granulomatoza, panikulitis.

LITERATURA

- O'Brien JF, Grace PA, Perry JJ, Burke PE. Prevalence and aetiology of leg ulcers in Ireland. *Ir J Med Sci* 2000; 169:110-2.
- Lipozenčić J, Marinović Kulišić S. Kronična venska insuficijencija-skleroterapija. Zagreb: Medicinska naklada, 1974.
- Šitum M, Kolić M. Atypical wounds: definition and classification. *Acta Med Croatica* 2012; 66 (Supl 1):5-11.
- Ladwig A, Heising S, Jünger M. Peripheral occlusive arterial disease. U: BurgdorfWHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 899-909.
- Šitum M, Soldo-Belić A. Kronične rane. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2006.
- Hein R. Psychiatric and neurologic diseases. U: BurgdorfWHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 598-616.
- Wollina U. Disorders caused by physical and chemical damage. U: BurgdorfWHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 598-616.
- Šitum M, Kolić M, Šekerija M. Skin changes in diabetes - from non-ulcerative changes to gangrene. *Acta Med Croatica* 2010; 64 (Supl. 1): 43-9.
- Pataky Z, Golay A, Faravel L i sur. The impact of callosities on the magnitude and duration of plantar pressure in patients with diabetes mellitus. A callus may cause 18,600 kilograms of excess plantar pressure per day. *Diabetes Metab* 2002; 28: 356-61.
- Sanders LJ. The Charcot foot: historical perspective 1827-2003. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (Supl 1): 4-8.
- Marinović B, Lakoš Jukić I. Autoimune bulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i suradnici, ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 315-25.
- Dobrić I, Marinović B, Murat-Sušić S, Kostović K. Vezikulozne, bulozne i pustulozne dermatoze. U: Dobrić I i sur., Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 181-99.
- Leiferman KM. Clinical features and diagnosis of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. UpToDate. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-bullous-pemphigoid-and-mucous-membrane-pemphigoid...> Datum pristupa informaciji 10.6.2013.
- Goldstein BG, Goldstein AO. Bullous pemphigoid and other pemphigoid disorders. UpToDate. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/bullous-pemphigoid-and-other-pemphigoid-disorders...> Datum pristupa informaciji 9. 1. 2012.
- Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 462-81.
- Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 167-70.
- Zillikens D. Autoimmune bullous diseases. U: BurgdorfWHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 641-68.
- Hertl M, Sitaru C. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus. UpToDate. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pemphigus>. Datum pristupa informaciji: 10. 6. 2013.
- Goldstein BG, Goldstein AO. Pemphigus. UpToDate. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/pemphigus...> Datum pristupa informaciji 9.1.2012.
- Martens PB, Moder KG, Ahmed I. Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol* 1999; 26: 68-72.
- Schur PH, Moschella SL. Mucocutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/mucocutaneous-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus>. Datum pristupa informaciji 10. 6. 2013.
- Skerlev M, Dobrić I. Bakterijske bolesti kože posebnog tjeka i izgleda. U: Dobrić I i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 80-3.

23. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996; 334: 240-5.
24. Abeck D. Other Staphylococcal and Streptococcal diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 114-39.
25. Stevens DL, Baddour LM. Necrotizing soft tissue infections. UpToDate. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/necrotizing-soft-tissue-infections...> Datum pristupa informaciji: 10.6.2012.
26. Chatelain R. Protozoal infections. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 311-22.
27. Aronson N. Clinical manifestations and diagnosis of cutaneous leishmaniasis. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cutaneous-leishmaniasis...> Datum pristupa informaciji: 21.5.2013.
28. Handog EB, E Macarayo MJ. Cutaneous manifestations of tuberculosis. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/cutaneous-manifestations-of-tuberculosis...> Datum pristupa informaciji: 5.6.2012.
29. Frankel A, Penrose C, Emer J. Cutaneous tuberculosis: a practical case report and review for the dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2): 19-27.
30. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 319-28.
31. MacGregor RR. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol* 1995; 13: 245-55.
32. Mackel SE, Jordon RE. Leukocytoclastic vasculitis. A cutaneous expression of immune complex disease. *Arch Dermatol* 1982; 118: 296-301.
33. Xu LY, Esparza EM, Anadkat MJ, Crone KG, Brasington RD. Cutaneous manifestations of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 348-60.
34. Hunder GG. Hypersensitivity vasculitis in adults. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-vasculitis-in-adults>. Datum pristupa informaciji 15.6.2013.
35. Sepp N. Vasculitis. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 871-98.
36. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 605-12.
37. Šitum M, Poje G, Budimčić D i sur. Skin manifestations of diabetes mellitus. *Acta Dermatovenerol Croat* 1997; 5: 163-71.
38. Goerdts S. Granulomatous diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 548-63.
39. Buljan M, Bulat V, Šitum M, Lugović Mihić L, Stanić-Duktaj S. Variations in clinical presentation of basal cell carcinoma. *Acta Clin Croat* 2008; 47: 25-30.
40. Dobrić I, Radoš J. Maligni epitelni tumori, prognostički nedovoljno jasne promjene koje se (ponegdje) klasificiraju kao verukozni karcinom te rijeđi oblici karcinoma kože i metastatski karcinomi u koži. U: Dobrić I i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 395-402.
41. Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:1-26.
42. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 467-84.
43. Roesch A, Volkenandt M. Melanoma. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1416-32.
44. Šitum M, Buljan M, Poduje S. Pigmentni i epidermalni tumori kože. U: Šitum M, ur. Smjernice u dijagnostici i liječenju najčešćih dermatoza i tumora kože. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2012, 227-69.
45. Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G. Extent and consequences of physician delay in diagnosis of acral melanom. *Melanoma Res* 1998; 8: 181-6.
46. Ehsani AH, Toosi S, Shahshahani MM, Arbabi M, Noormohammadpour P. Psycho-cutaneous disorders: an epidemiologic study. *J EADV* 2009; 23: 945-7.
47. Hein R. Psychiatric and neurologic diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1191-9.
48. Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse reactions. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 473-84.
49. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 995-1003.
50. Schwaegerle SM, Bergfeld WF, Senitzer D i sur. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 559-68.
51. Wolff H. Paraneoplastic Disorders. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1534-9.
52. Schwaegerle SM, Bergfeld WF, Senitzer D i sur. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 559-68.

SUMMARY

CHRONIC WOUNDS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

M. ŠITUM and M. KOLIĆ

Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Wound is a disruption of anatomic and physiologic continuity of the skin. According to the healing process, wounds are classified as acute and chronic wounds. A wound is considered chronic if standard medical procedures do not lead to the expected healing, or if the wound does not heal within six weeks. Chronic wounds are classified as typical and atypical. Typical wounds include ischemic, neurotrophic and hypostatic wounds. Diabetic foot and decubitus ulcers stand out as a specific entity among typical wounds. About 80 percent of chronic wounds localized on lower leg are the result of chronic venous insufficiency, in 5-10 percent the cause is of arterial etiology, whereas the remainder are mostly neuropathic ulcers. About 95 percent of chronic wounds manifest as one of the above-mentioned entities. Other forms of chronic wounds are atypical chronic wounds, which can be caused by autoimmune disorders, infectious diseases, vascular diseases and vasculopathies, metabolic and genetic diseases, neoplasm, external factors, psychiatric disorders, drug related reactions, etc. Numerous systemic diseases can present with atypical wounds. The primary cause of the wound can be either systemic disease itself (Crohn's disease) or aberrant immune response due to systemic disease (pyoderma gangrenosum, paraneoplastic syndrome). Although atypical wounds are a rare cause of chronic wounds, it should always be taken in consideration during diagnostic procedure.

KEY WORDS: ischemic wound, neurotrophic wound, hypostatic wound, atypical wound