

BULOZNA BOLEST ŠAKE, STOPALA I USTA

BULLOUS HAND-FOOT-AND-MOUTH DISEASE

Jovan LALOŠEVIĆ^{1,2}, Darka ŽIVANOVIĆ VLAŠKI³, Katarina ĐORĐEVIĆ²,
Mirjana GAJIĆ VELJIĆ^{1,2}, Miloš NIKOLIĆ^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Katedra za dermatovenerologiju, Beograd

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za dermatovenerologiju, Beograd

³ Univerzitetska bolnica Foča, Odeljenje za dermatologiju i venerologiju, Foča, Istočno Sarajevo, Bosna i Hercegovina

¹ University of Belgrade Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology, Beograd

² University Clinical Centre of Serbia, Clinic of Dermatology and Venereology, Beograd

³ Foča University Hospital, Department of Dermatology and Venereology, Foča, Istočno Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Correspondence: Jovan Lalošević, drjovanlaloševic@gmail.com

UDC 616.5-002.1-02:[616.98:578.82/.83

Sažetak

Bolest šaka, stopala i usta (engl. hand-foot-and-mouth disease) je virusni egzantem koji se javlja uglavnom tokom leta i jeseni i karakteriše se pojavom erozija u usnoj duplji i papulovezikula na dlanovima i tabanima. Uzrokovana je enterovirusima, među kojima su najčešći koksaki virus 16 i enterovirus 71. Postoje i atipični oblici bolesti koji su povezani sa infekcijom koksaki virusa A6. Ovi atipični oblici karakterišu se pojavom papulovezikula, vezikula i erozija na dlanovima, tabanima, ekstremitetima i u perioralnoj regiji, kao i oralnim erozijama, uz mogućnost nastanka i većih bula, koje su retko opisane. Prikazujemo dvogodišnju devojčicu sa promenama u vidu papulovezikula, vezikula i bula na eritemo-eksudativnoj osnovi na unutrašnjim stranama natkolenica, sa slivenim erozijama i malim vezikulama perioralno. Kutanim promenama prethodila je povišena temperatura koja se javila dva dana ranije, a same promene bile su praćene izraženim pruritusom. Ovaj prikaz ističe značaj prepoznavanja buloznog oblika bolesti šaka, stopala i usta kao kliničke varijante koja može imitirati druge vezikulobulozne dermatoze.

Ključne reči: bolest šaka, stopala i usta; virusne bolesti; egzantem; vezikulobulозна kožna oboljenja; znaci i simptomi

Abstract

Hand, foot and mouth disease is a viral exanthema that typically occurs during summer and autumn, characterized by oral erosions and papulovesicular lesions on the palms and soles. It is most commonly caused by enteroviruses, including coxsackievirus 16 and enterovirus 71. Atypical forms – frequently associated with coxsackievirus A6 – present with more widespread papulovesicles, vesicles, and erosions involving the palms, soles, extremities, and perioral region, and may also include unusually large bullae. We present the case of a 2-year-old girl with papulovesicles, vesicles, and bullae on erythematous-exudative plaques on the inner thigh, accompanied by confluent erosions and small perioral vesicles. Fever preceded the eruption by one day and intense pruritus was prominent. This case underscores the importance of recognizing bullous hand, foot and mouth disease as a clinical variant that can mimic other vesiculobullous dermatoses.

Key words: Hand, Foot and Mouth Disease; Virus Diseases; Exanthema; Skin Diseases, Vesiculobullous; Signs and Symptoms

Uvod

Bolest šaka, stopala i usta (engl. hand-foot-and-mouth disease, HFMD) predstavlja najčešći enterovirusni egzantem koji se javlja u svim delovima sveta, najčešće tokom letnjih i jesenjih meseci, a ponekad može dostići i epidemijske razmere. Virus se prenosi oralnim i fekalno-oralnim putem. Najčešće obolevaju

Introduction

Hand, foot and mouth disease (HFMD) is the most common enteroviral exanthema worldwide, typically occurring in summer and autumn and often reaching epidemic proportions. Transmission occurs orally and via the fecal-oral route. The disease predominantly affects children under 10 years of age, with

deca do desete godine života, a ređe adolescenti i odrasli.

Tipični oblik HFMD najčešće izazivaju koksaki virus tipa A16 (CAV16) i enterovirus 71 (EV71), dok se atipični oblici sve češće povezuju sa koksaki virusom A6 (CAV6). Nakon inkubacionog perioda 3–10 dana, kožnim promenama obično prethode prodromalni simptomi, kao što su povišena temperatura do 38,5° C, malaksalost, simptomi infekcije gornjih respiratornih puteva ili bol u stomaku. Inicijalne promene predstavljaju eritematozne makule ili papule, na kojima se potom javljaju male vezikule sa okolnim eritemom. Prskanjem vezikula nastaju erozije na čijoj se površini formiraju žućkaste kruste. Predilekciona mesta su sluzokoža usne duplje (jezik, meko i tvrdo nepce, gingiva), kao i dlanovi i tabani.

Kod tipičnog oblika HFMD gotovo svi pacijenti razvijaju enantem ili erozije na jeziku, bukalnoj sluzokoži i tvrdom nepcu, dok su kod atipičnog oblika oralne lezije ređe, a vezikulobulozne promene na koži često vrlo opsežne [1–4]. Dijagnoza se najčešće postavlja klinički, iako se u komplikovanim slučajevima može potvrditi metodom reakcija lančane polimeraze (PCR) iz uzoraka stolice, brisa ždrele, sadržaja vezikula ili seruma [5]. Biopsija nije neophodna i retko se sprovodi.

Dve najčešće komplikacije predstavljaju izražena postinflamatorna deskvamacija dlanova i tabana nekoliko nedelja nakon povlačenja egzantema, ali i onihomadeza, nagli prekid u rastu nokatne ploče koji može dovesti do odvajanja noktiju, a potencijalno se javlja do dva meseca od inicijalne infekcije [6]. Iako retko, zabeleženi su i fatalni ishodi, najčešće usled plućnog edema, miokarditisa ili meningoencefalitisa [7,8]. Terapija kožnih promena je simptomatska i podrazumeva adekvatnu obradu, prevenciju bakterijske superinfekcije, a kod izraženijih oblika lokalnu i sistemsku antiinflamatornu terapiju.

Prikaz slučaja

Devojčica uzrasta dve godine hospitalizovana je usled pojave brojnih sitnih vezikula i erozija na eritematoznoj osnovi dva dana pre prijema, a potom i bula u predelu oko usta, na rukama i nogama, praćenih izraženim pruritusom. Dva dana pre pojave kožnih promena devojčica je imala povišenu telesnu temperaturu do 38,5° C. Na prijemu na šakama, sto-

less frequent involvement of adolescents and adults. Typical HFMD is usually caused by coxsackievirus A16 (CVA16) and enterovirus 71 (EV71), whereas atypical forms have increasingly been linked to coxsackievirus A6 (CVA). After an incubation period of 3-10 days, eruption is commonly preceded by prodromal symptoms such as fever up to 38.5° C, malaise, upper respiratory tract symptoms, or abdominal discomfort. The initial lesions are erythematous macules or papules that evolve into small vesicles with surrounding erythema. The vesicles quickly erode and form yellowish crusts. Predilection sites include the mucosa (tongue, palate, gingiva), palms and soles. Whereas almost all patients with typical HFMD develop oral enanthema or erosions, oral involvement is less frequent in atypical forms, which more commonly exhibit widespread vesiculobullous lesions [1–4]. Diagnosis is primarily clinical, though polymerase chain reaction (PCR) analysis of stool, throat swabs, vesicle fluid, or serum may support diagnosis in complicated presentations [5]. Biopsy is seldom necessary. The most common complications include desquamation of palms and soles weeks after symptom resolution and onychomadesis occurring 1-2 months later [6]. Although uncommon, fatal outcomes have been reported, typically due to pulmonary edema, myocarditis, or meningoencephalitis [7,8]. Treatment is symptomatic and includes local care of vesicles and bullae.

Case report

A 2-year-old girl was admitted to our department with multiple erosions and small vesicles on an erythematous base, as along with bullae around the mouth, arms, and legs, associated with marked pruritus. On the hands, inner thighs, and gluteal region, superficial erosions, vesicles, and small tense bullae filled with serous fluid were noted (**Figure 1**). Examination of the oral cavity was not possible. Fever up to 38.5° C had occurred two days before the onset of skin lesion.

Laboratory findings revealed mildly elevated CRP (13.6 mg/L), mild neutrophilia, and lymphocytosis. Other biochemical parameters were within normal limits. Tzanck smear demonstrated lymphocytes, occasional neutrophils and eosinophils, and isolated necrotic keratinocytes. Indirect immunofluorescence (IIF) was negative. Bacterial culture from a leg ero-

palima, unutrašnjim stranama natkolenica i glutealnoj regiji uočene su površne erozije, vezikule i manje bule napetog krova ispunjene seroznim sadržajem (**Slika 1**). Usna duplja nije bila dostupna za inspekciju zbog neadkevatne saradnje deteta.

Laboratorijske analize pokazale su blago povišenu vrednost C-reaktivnog proteina (CRP) od 13,6 mg/L, uz diskretnu neutrofiliju i limfocitozu u krvnoj slici. Ostale analize bile su u granicama referentnih vrednosti. Cankov (Tzanck) test je pokazao prisustvo limfocita, pojedinačnih neutrofila i eozinofila, kao i manji broj nekrotičnih keratinocita. Indirektni test imunofluorescencije (IIF) bio je negativan. Bakteriološka kultura brisa promena na nogama bila je sterilna. Virusološka analiza sprovedena je identifikacijom antitela iz seruma metodom hemiluminiscentnog imunoeseja (engl. chemiluminescent immunoassay, CLIA). Detektovane su povišene vrednosti IgA (18,7 U/mL), IgM (179 U/mL) i IgG (68,2 U/mL) antitela na enteroviruse (referentna vrednost do 10 U/mL), kao i povišene

sion was sterile. Viral serology (chemiluminescence immunoassay) demonstrated elevated IgA (18.7 U/mL), IgM (179 U/mL), and IgG (68.2 U/mL) antibodies against enteroviruses, as well as markedly elevated IgM (97.1 U/mL) and IgG (53.9 U/mL) antibodies against coxsackievirus.

The patient received oral azithromycin syrup (10 mg/kg/day) and oral rupatadine (2 x 2.5 mL/day), alongside topical antiseptic and gentamycin ointment. Once blistering subsided, a topical corticosteroid and emollient were added. Within several days, pruritus resolved, fever subsided, and lesions began to dry with progressing epithelialization and fading erythema. At discharge, hyperpigmented macules remained at previous lesion sites (**Figure 2**).

Discussion

Atypical HFMD often presents with a broader clinical spectrum and more widespread distribution than the classic form. Lesions may involve the palms and soles, extrem-



Slika 1. Vezikule i male bule na dlanovima, tabanima i pojedinačno spojene u perioralnom i butinskom području, sa perifernim eritemom

Figure 1. Vesicles and small bullae on the palms, soles, and individually merged in the perioral and thigh areas, with peripheral erythema

vrednosti IgM (97,1 U/mL) i IgG (53,9 U/mL) antitela na koksaki virus (referentna vrednost do 10 U/mL).

U terapiji je primenjen oralni azitromicin u dozi od 10 mg/kg dnevno, uz oralni rupatadin sirup 2 × 2,5 mL dnevno, uz lokalnu primenu antiseptika i gentamicin masti. Nakon povlačenja buloznih promena, terapija je dopunjena topikalnom kortikosteroidnom mašću i emolijensom. Nekoliko dana nakon uvođenja terapije devojčica je bila afebrilna, pruritus je bio manje izražen, a kožne promene su regredirale, uz sušenje vezikula i bula, epitelizaciju erozija i povlačenje eritema. Na otpustu su na mestima prethodnih promena zaostale hiperpigmentovane, ali i hipopigmentovane makule (Slika 2).

Diskusija

Za razliku od klasičnog oblika, atipični oblik bolesti često ima raznoliku kliničku prezentaciju i širi klinički spektar promena. Najčešće se ispoljava eritematoznim makulama i vezikulama na eritematoznoj osnovi, predominantno na palmarnoj strani šaka i plantarnoj strani stopala, kao i u glutealnoj regiji. Papulovezikule i erozije kod atipičnih oblika, zahvataju i kožu gornjih i donjih ekstremiteta i perioralnu regiju, što ponekad dovodi do pogrešne dijagnoze buloznog impetiga. Difuzni egzantem na koži trupa takođe može biti deo kliničke slike. U jednoj studiji koja je obuhvatila 81 pacijenta sa atipičnim oblikom izazvanim CVA6, egzantem koji je zahvatao više od 10% površine tela bio je prisutan kod 61% bolesnika [9]. Bule mogu biti veće od 2 cm, naročito kod dece mlađe od godinu dana. Za razliku od klasičnog oblika HFMD, u kojem su oralne ulceracije gotovo uvek prisutne, kod atipičnih formi lezije oralne sluznice su prisutne kod približno polovine bolesnika i obično su blagog intenziteta. Prodromalni i opšti simptomi virusne etiologije – povišena temperatura, bol u grlu, glavobolja, kašalj i dijareja – češći su u atipičnom obliku bolesti [9–12].

U diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti impetigo, bulozne dermatoze (pre svega hronično bulozno oboljenje dečjeg uzrasta (linearu IgA dermatozu), herpanginu, aftozni stomatitis i infekciju herpes simpleks virusom u vidu herpetičnog gingivostomatitisa, eritema multiforme major i egzantem izazvan lekovima.

Kod naše pacijentkinje, sam početak bolesti praćen prodromalnim simptomima,



Slika 2. Rezidualni postinflamatorni eritem na mestima prethodnog zahvaćenja

Figure 2. Residual post-inflammatory erythema at sites of prior involvement

ities, gluteal region, and perioral are, sometimes mimicking bullous impetigo. Truncal involvement is also possible. In a study of 81 patients with atypical HFMD caused by CVA6, more than 10% body surface involvement was observed in 61% of cases [9]. Bullae may exceed 2 cm, particularly in infants younger than

povišenom temperaturom, blagim porastom CRP-a i limfocitozom ukazivao je na virusnu etiologiju. Cankov test pokazao je prisustvo limfocita, pojedinačnih neutrofila i eozinofila. Multinuklearne ćelije i inkluziona telašca nisu uočeni. Indirektna imunofluorescencija bila je negativna. Bakteriološki bris erozije na nozi isključio je bakterijsku infekciju (impetigo). Iako klinička slika nije bila tipična za HFMD, detaljnim pregledom uočene su promene koje su opravdale serološko testiranje na enteroviruse i koksaki virus, što je dalo pozitivan nalaz i potvrdilo da je reč o atipičnom obliku HFMD.

Radi prevencije sekundarne infekcije opsežnih kožnih promena, ali i zbog antiinflamatornih svojstava, uveden je oralni azitromicin. Izražen pruritus je kupiran maksimalnim dozama oralnog rupatadina za uzrast. Vezikule, bule i erozije tretirane su lokalnim antiseptikom i antibiotskom mašću, a nakon zasušenja, dodatno i lokalnim kortikosteroidom. Na mestima prethodnih promena razvila se rezidualna hiper- i hipopigmentacija, što predstavlja još jedan klinički znak koji može ukazivati na atipičan HFMD [13]. Pojava komplikacije u vidu onihomadeze, nakon preležale infekcije je češće prisutna kod atipičnih formi [13]. Iako je benigna i samoograničavajuća, ova sekvela može izazvati nepotrebnu zabrinutost ukoliko se na nju ne ukaže unapred.

Zaključak

Ovaj prikaz doprinosi boljem razumevanju atipične prezentacije bolesti šaka, stopala i usta, stanja koje, iako je sve češće prepoznato u savremenoj kliničkoj praksi, zahteva pažljivu kliničku i diferencijalno-dijagnostičku procenu u odnosu na druge vezikulobulozne dermatoze poput buloznog impetiga ili autoimunih buloznih bolesti. Postavljanje tačne dijagnoze je od izuzetnog značaja radi izbegavanja nepotrebnih terapijskih i dijagnostičkih intervencija.

Skraćenice

HFMD – Bolest šaka, stopala i usta
EV – enterovirus
CAV – koksaki virus
PCR – reakcija lančane polimeraze
CRP – C-reaktivni protein
IIF – indirektni test imunofluorescencije
CVA – koksaki virus grupe A

one year. Oral lesions, nearly universal in classic HFMD, occur in only about half of atypical cases. Prodromal and systemic symptoms – fever, sore throat, headache, cough, diarrhea – are more common in atypical HFMD [9–12].

Differential diagnosis includes impetigo, bullous dermatoses (especially chronic bullous disease of childhood), herpangina, aphthous stomatitis, herpes simplex gingivostomatitis, erythema exsudativum major, and drug-induced exanthemas.

In our patient, prodromal symptoms, fever, mildly elevated CRP, and lymphocytosis suggested a viral etiology. Tzanck smear findings supported this impression. Negative IIF and sterile bacterial cultures excluded autoimmune and bacterial causes. Despite the absence of the classical HFMD distribution pattern, the combination of clinical evaluation and serologic positivity for both enterovirus and coxsackievirus confirmed atypical HFMD.

Supportive antibiotic therapy was used to prevent secondary bacterial infection of extensive erosions. Antihistamines were administered to relieve pruritus. Vesicles and bullae were treated with topical antiseptics and antibiotics, followed by topical corticosteroids once lesions begun to dry. Residual hypopigmentation – common after atypical HFMD – remained at the sites of prior involvement.

Conclusion

This case emphasizes the importance of recognizing atypical variants of HFMD, which may be mistaken for other vesiculobullous dermatoses and lead to unnecessary diagnostic procedures or inappropriate treatment. Clinicians should also counsel families regarding the possibility of onychomadesis, a well-documented late sequela of atypical HFMD, to reduce anxiety should it occur.

Abbreviations

HFMD – Hand-foot-and-mouth disease
EV – enterovirus
CAV – coxsackievirus
PCR – polymerase chain reaction
CRP – C-reactive protein
IIF – indirect immunofluorescence
CVA – coxsackievirus group A

Literatura/References

1. Nassef C, Ziemer C, Morrell DS. Hand-foot-and-mouth disease: a new look at a classic viral rash. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(4):486-91.
2. Saguil A, Kane SF, Lauters R, Mercado MG. Hand-foot-and-mouth disease: rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2019;100(7):408-14.
3. Kimmis BD, Downing C, Tying S. Hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 on the rise. *Cutis*. 2018;102(5):353-6.
4. Bian L, Gao F, Mao Q, Sun S, Wu X, Liu S, et al. Hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A10: more serious than it seems. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(4):233-42.
5. Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA*. 2000;283(20):2680-5.
6. Chang PC, Chen SC, Chen KT. The current status of the disease caused by enterovirus 71 infections: epidemiology, pathogenesis, molecular epidemiology and vaccine development. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(9):890.
7. Chang LY, Lin TY, Hsu KH, Huang YC, Lin KL, Hsueh C, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary edema after enterovirus 71-related hand, foot, and mouth disease. *Lancet*. 1999;354(9191):1682-6.
8. Kim SJ, Kim JH, Kang JH, Kim DS, Kim KH, Kim KH, et al. Risk factors for neurologic complications of hand, foot and mouth disease in the Republic of Korea, 2009. *J Korean Med Sci*. 2013;28(1):120-7.
9. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordoro KM, Yagi S, Howard R, et al. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*. 2013;132(1):e149-57.
10. Neri I, Dondi A, Wollenberg A, Ricci L, Ricci G, Piccirilli G, et al. Atypical forms of hand, foot, and mouth disease: a prospective study of 47 Italian children. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):429-37.
11. Kuntz T, Koushk-Jalali B, Tigges C, Silling S, Di Cristanziano V, Wieland U, et al. Atypische Hand-Fuß-Mund-Krankheit [Atypical variant of hand-foot-mouth disease]. *Hautarzt*. 2019;70(12):964-8.
12. Feder HM Jr, Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by coxsackie virus A6. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(1):83-6.

Received 9.11.2025.

Accepted 12.11.2025.