

Suvremene spoznaje o etiopatogenezi hidradenitis suppurativa

Pavlić, Bepa

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:118866>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Bepa Pavlić

**Suvremene spoznaje o etiopatogenezi
*hidradenitis suppurativa***

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

Popis skraćenica

AhR: aril hidrokarbonski receptor

AI: acne inversa

BMI: indeks tjelesne mase (engl. body mass index)

BHS-A: beta-hemolitički streptokok grupe A

CoNS: koagulaza-negativni stafilokoki

DAMP: molekularni obrasci oštećenja stanica (engl. damage-associated molecular patterns)

FSH: hormon koji stimulira folikule

G-CSF: faktor stimulacije granulocitnih kolonija (engl. granulocyte colony-stimulating factor)

HCG: humani korionski gonadotropin

HS: hidradenitis suppurativa

IRS: unutarnja ovojnica korijena dlake (engl. inner root sheath)

LH: luteinizirajući hormon

LOF: gen „loss of function“

MAPK: mitogenom aktivirana protein-kinaza

ORS: vanjska ovojnica korijena dlake (engl. outer root sheath)

PCR: lančana reakcija polimerazom (engl. polymerase chain reaction)

SE: sedimentacija eritrocita

TLR: „toll-like“ receptor

TNF- α : čimbenik nekroze tumora alfa (engl. tumor necrosis factor alpha)

VAS: vizualno-analogna skala

SADRŽAJ

I. SAŽETAK

II. SUMMARY

1. UVOD	1
2. EPIDEMIOLOGIJA.....	1
3. ETIOPATOGENEZA	3
3.1. OKLUZIJA I RUPTURA PILOSEBACEALNOG FOLIKULA.....	3
3.2. POREMEĆAJ REGULACIJE IMUNOLOŠKOG ODGOVORA	4
3.3. POREMEĆAJ REGULACIJE NOTCH SIGNALNOG PUTA	5
3.4. MIKROBIOM I BIOFILM.....	6
3.5. ULOGA HORMONA	7
3.6. GENETSKA PREDISPOZICIJA.....	9
3.7. ČIMBENICI RIZIKA.....	9
3.7.1. Pušenje	9
3.7.2. Pretilost	11
3.7.3. Mehanička iritacija	12
4. KLINIČKA SLIKA.....	13
4.1. KLASIFIKACIJA HS PREMA TEŽINI BOLESTI.....	14
4.1.1 Hurley-eva klasifikacija	14
4.1.2. Sartorius-ova klasifikacija.....	15
5. DIJAGNOSTIKA	16
6. LIJEČENJE	17
6.1. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE.....	18
6.1.1. Lokalna terapija.....	18
6.1.2. Sustavna terapija.....	18
6.2. KIRURŠKO LIJEČENJE	21
6.3. LASERSKO LIJEČENJE	22
7. ZAKLJUČAK.....	23
8. ZAHVALA	24
9. LITERATURA.....	25
10. ŽIVOTOPIS	32

I. SAŽETAK

Suvremene spoznaje o etiopatogenezi hidradenitis suppurativa

Bepa Pavlić

Hidradenitis suppurativa (HS) kronična je upalna bolest pilosebacealne jedinice koja svojim recidivirajućim tijekom, bolnošću, pojavom sekreta neugodnog mirisa i estetskim nedostacima uvelike smanjuje kvalitetu života oboljelih osoba. Vrhunac svoje pojavnosti najčešće doseže u ranim dvadesetim i/ili tridesetim godinama života.

Etiopatogeneza bolesti još uvijek nije do kraja razjašnjena, no zna se da je riječ o multifaktorijalnoj bolesti u čijem nastanku ključnu ulogu ima neadekvatan imunološki odgovor tkiva u kombinaciji s rizičnim čimbenicima, poput prekomjerne tjelesne težine, pušenja, mehaničke iritacije te genetskih čimbenika. Okluzija folikula rezultira njegovom dilatacijom, rupturom i izlaskom folikularnog sadržaja u dermis. Stanični debris, bakterije i sebum potiču upalne stanice, mahom makrofage i neutrofile, na pojačanu sintezu i lučenje matriks metaloproteinaza, antimikrobnih peptida i brojnih citokina među kojima se, svojom ulogom, najviše ističu TNF- α i IL-17.

Kliničkom slikom HS dominiraju subkutani bolni čvorovi koji progrediraju do dubokih apscesa, drenažnih sinusa te hipertrofičnih ožiljaka i kontraktura u intertriginoznim predjelima. Dijagnoza se postavlja klinički, na temelju anamneze, karakterističnih kožnih lezija te njihove topografije.

Sukladno europskim smjernicama, liječenje HS može biti medikamentozno, kirurško, lasersko te kombinacija navedenih modaliteta. Oblik primijenjene terapije ovisi o težini kliničke slike odnosno stupnju zahvaćenosti kože te bolesnikovim komorbiditetima.

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati najnovije spoznaje o etiopatogenezi HS kroz prikaz kaskade autoinflamatornih reakcija, aktiviranih različitim signalnim putevima, koje se manifestiraju u obliku kronične upalne kožne bolesti.

Ključne riječi: hidradenitis suppurativa, etiopatogeneza, imunološki odgovor

II. SUMMARY

Current evidence in the pathogenesis of hidradentis suppurativa

Bepa Pavlić

Hidradentis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit which, by its recurrent course, pain, unpleasant odour and aesthetic deficiencies, dramatically reduces patient's quality of life. It most often reaches its peak incidence in the early twenties or thirties.

The etiopathogenesis of disease has not yet been fully elucidated. Still, it is known that it is multifactorial disease in which inadequate tissue immune response, in combination with risk factors including overweight, smoking, mechanical irritation and genetic factors, plays a key role. Follicle occlusion results in dilatation, rupture and release of follicular content into the dermis. Cellular debris, bacteria and sebum stimulate inflammatory cells, mostly macrophages and neutrophils, to enhanced synthesis and secretion of matrix metalloproteinases, antimicrobial peptides and numerous cytokines, among which, by their role, TNF- α and IL-17 stand out the most.

Clinical picture of HS is characterized by painful subcutaneous nodules that progress to deep abscesses, drainage sinuses, and hypertrophic scars and contractures in the intertriginous areas. Diagnosis is made clinically, based on the case history, characteristic skin lesions and their topography.

According to European guidelines, the treatment of HS can be medicamentous, surgical, laser and a combination of these treatment modalities. The form of used therapy depends on the severity of the clinical picture, the degree of skin involvement and the patient's comorbidities.

Aim of this thesis is to present current evidence in the pathogenesis of HS through the cascade of autoinflammatory reactions, activated by signaling pathways, which manifests in the form of chronic inflammatory skin disease.

Keywords: hidradentis suppurativa, etiopathogenesis, immune response

1. UVOD

Hidradenitis suppurativa (HS) je kronična recidivirajuća upalna bolest kože koju je prvi put opisao francuski kirurg Velpeau koji je 1839. godine prikazao bolesnike s potkožnim apscesima u području pazuha, dojki i perianalnog područja. Bolest je njemu u čast poznata i pod nazivom Velpeau-ova bolest. Uz naziv hidradenitis suppurativa, vrlo često je u upotrebi i sinonim *acne inversa* (AI).

Riječ je o upalnoj bolesti pilosebacealnog folikula koja se klinički očituje karakterističnim kožnim lezijama u intertriginoznim predjelima kao što su aksilarna, ingvinalna, inframamarna, perinealna i glutealna regija.

Klinička slika varira od manjih upalnih čvorova do apscesa uz formiranje sinusnih kanala koji s vremenom rezultiraju ožiljkavanjem i narušavanjem integriteta tkiva.

Kronični tijek bolesti, bolnost te gnojni sekret neugodnog mirisa predstavljaju veliko opterećenje za pacijente. Nekoliko istraživanja je pokazalo kako osobe oboljele od hidradenitis suppurativa imaju lošiju kvalitetu života u usporedbi s osobama oboljelim od drugih kroničnih dermatoloških bolesti poput psorijaze, *acne vulgaris*, ekcema i alopecije (1,2).

2. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija bolesti u općoj populaciji varira od svega 0,00033% do čak 4,10%. Tako velika varijabilnost može se objasniti drugačijim kriterijima definiranja bolesti te raznolikom metodologijom korištenom u različitim istraživanjima (2,7,21).

Prve značajnije studije o prevalenciji proveli su Jemec i suradnici 1996. godine, utvrdivši u danskoj populaciji jednogodišnju prevalenciju od 1% te trenutnu prevalenciju od 4% (3).

Prevalencija od 1% potvrđena je i istraživanjem na francuskoj populaciji 2008.godine (4).

Prevalencija bolesti u djece mlađe od 18 godina iznosi 0,028%, te je u tim slučajevima klinička slika obično teža i više korelira s genetskom predispozicijom (5).

Vrhunac pojavnosti HS najčešće doseže u ranim dvadesetim godinama, točnije između 21. i 23. godine, a bolest je najčešće najaktivnija tijekom trećeg i/ili četvrtog desetljeća života (1,6,7).

Bolest se 3 puta češće javlja kod žena; međutim, razlike u prevalenciji među spolovima se smanjuju u životnoj dobi kad u žena nastupi menopauza, što se pripisuje utjecaju spolnih hormona na aktivnost bolesti (3,7).

Iako su rezultati većine istraživanja provedenih prethodnih godina ukazivali na minimalne rasne razlike u prevalenciji, novija istraživanja ističu kako je prevalencija među Afroamerikancima 3 puta veća u usporedbi s prevalencijom među bijelcima (8).

Najveći broj pacijenata s HS ima blaži ili umjereno težak oblik bolesti, dok 4-22% pacijenata ima tešku kliničku sliku (1).

Iako je riječ o dominantno dermatološkoj bolesti, pacijenti oboljeli od HS vrlo često imaju komorbiditete poput metaboličkog sindroma, upalnih bolesti crijeva, endokrinoloških bolesti, spondilooartropatija te depresije. Većina navedenih komorbiditeta dijeli s HS sličan etiopatogenetski mehanizam s poremećajem imunološkog odgovora kao ključnim zbivanjem (7).

3. ETIOPATOGENEZA

Unatoč tomu što je u razumijevanju patogeneze HS postignut značajan napredak tijekom posljednjih godina, točan mehanizam nastanka bolesti još uvijek nije sa sigurnošću utvrđen.

Dugo vremena je prevladavalo Velpeau-ovo mišljenje kako je HS uzrokovan gnojnom upalom apokrinih žlijezda znojica zbog čega je bolest i nazvana hidradenitis (hidró= grč. znoj, adén= grč. žlijezda). U prilog tom razmišljanju svakako je ukazivala tipična anatomska distribucija lezija koje su mahom lokalizirane u regijama tijela bogatim apokrinim žlijezdama znojnicama (1).

Međutim, danas je poznato kako se upala žlijezda znojica razvija sekundarno i nije nužna u patogenezi bolesti (9). Pacijenti oboljeli od HS ne pokazuju razlike u broju, gustoći i lokalizaciji apokrinih žlijezda znojica u usporedbi sa zdravim osobama (8).

Novija istraživanja stavljaju naglasak na okluziju pilosebacealnog folikula i poremećaj regulacije imunološkog odgovora koji se smatraju ključnim etiopatogenetskim čimbenicima.

3.1. OKLUZIJA I RUPTURA PILOSEBACEALNOG FOLIKULA

Patohistološka analiza HS lezija pokazuje kako su okluzija folikula (infundibularna hiperkeratoza) i perifolikulitis početna etiopatogenetska zbivanja koja, s vremenom, dovode do dilatacije i rupture pilosebacealne jedinice. Točan uzrok infundibularne hiperkeratoze nije jednoznačan već se smatra da uključuje kombinaciju različitih endogenih i egzogenih faktora poput genskih mutacija, bakterijske kolonizacije, pušenja, pretilosti, hormonskog disbalansa i mehaničke iritacije (10).

Izlazak folikularnog sadržaja (stanični debris, sebum) u dermis potiče upalni odgovor rezultirajući nastankom bolnih, upalnih čvorova.

Neutrofili, makrofagi, T i B limfociti podržavaju upalni proces okolnog tkiva i stvaranje apscesa, fistula i sinusa (1,11,12).

3.2. POREMEĆAJ REGULACIJE IMUNOLOŠKOG ODGOVORA

Rupturom folikula oslobađaju se molekule DAMP (molekularni obrasci oštećenja stanica, engl. damage-associated molecular pattern) koje, vežući se za TLR („toll-like“ receptor), potiču makrofage i dendritičke (Langerhansove) stanice na lučenje IL-1 β , IL-6 i IL-23, čime se diferencijacija pomagačkih T limfocita najvećim dijelom usmjerava prema Th17 podskupini.

Ipak, manji dio pomagačkih T limfocita pojačano luči IL-12 što rezultira diferencijacijom limfocita u Th1 podskupinu čija je glavna funkcija kemotaksija neutrofila posredstvom IL-8. Kemotaksija neutrofila na mjesto upale pojačana je i zbog povišenih vrijednosti C5a komponente komplementa koje se susreću kod pacijenata oboljelih od HS.

Ovdje je bitno napomenuti kako makrofagi, kao odgovor na stimulaciju molekulama DAMP, pojačano izlučuju i TNF- α (čimbenik nekroze tumora alfa, engl. tumor necrosis factor alpha), citokin višestrukih uloga kojeg brojni istraživači smatraju jednim od najvažnijih citokina uključenih u etiopatogenezu HS.

Potencijalno najznačajnija uloga TNF- α je povećavanje omjera Th17/Treg limfocita što rezultira izrazitim povećanjem koncentracije IL-17 koji uzrokuje kemotaksiju makrofaga i neutrofila te drugih upalnih stanica. Povišena koncentracija IL-17 u kombinaciji s vezanjem antigena za TLR receptor aktivira transkripcijski put NF- κ B što inducira ekspresiju NLRP3 inflamasoma u makrofagima i neutrofilima. Inflamasomi aktiviraju kaspazu-1 koja konvertira pro-IL-1 β u njegov aktivni oblik IL-1 β , jedan od proinflamatornih citokina koji potiču diferencijaciju Th limfocita u Th17 podskupinu. Uz to, inflammasomi sudjeluju i u aktivaciji drugih važnih enzima, među kojima se posebno ističu matriks metaloproteinaze 2 i 9 (MMP2 i MMP9) koje

djelujući na ekstracelularni matriks dovode do dodatnog oslobađanja IL-6 , TNF- α te brojnih kemokina.

Iz svega navedenog se zaključuje kako okosnicu autoinflamatornog odgovora čine upravo Th17 limfociti koji, lučeći IL-17, potiču kemotaksiju upalnih stanica, prvenstveno makrofaga i neutrofila, te na taj način stvaraju idealno okruženje za održavanje i napredovanje upale.

Godine 2015. Kelly i sur. su, analizirajući uzorke tkiva PCR (engl. polymerase chain reaction) metodom, došli do saznanja kako koža oboljelih ima 149 puta veću ekspresiju mRNA za IL-17 u usporedbi s kožom zdravih osoba.

Još zanimljivije je bilo otkriće kako čak i uzorci perilezionalne kože imaju 50 puta veću ekspresiju mRNA nego koža zdravih kontrola. Upravo tako velike razlike u ekspresiji mRNA za IL-17 sugeriraju kako se u koži koja još ne pokazuje nikakve znakove pojave lezija odvijaju snažne autoinflamatorne reakcije (13).

U stimulaciji dendritičkih stanica važnu ulogu imaju i promjene u sfingolipidnom sastavu stanične membrane te neravnoteža između koncentracije proinflamatornog IL-36 i antiinflamatornog IL-36Ra. Naime, analizom HS lezija nađene su povećane koncentracije IL-36 koji stimulira keratinocite, dendritičke stanice, makrofage i limfocite na proizvodnju upalnih citokina poput IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 i TNF- α , dok su koncentracije njegovog antagonista IL-36Ra snižene. Keratinociti, stimulirani djelovanjem IL-36, luče G-CSF (engl. granulocyte colony-stimulating factor), CXCL1 i CCL20 što također uzrokuje kemotaksiju neutrofila i makrofaga na mjesto upale (8,12,14-17).

3.3. POREMEĆAJ REGULACIJE NOTCH SIGNALNOG PUTA

U bolesnika s HS utvrđen je poremećaj regulacije Notch signalnog puta. Osnovne funkcije ovog signalnog puta jesu regulacija diferencijacije i proliferacije keratinocita te regulacija imunološkog odgovora.

Naime, Notch signalni put, inhibirajući aktivaciju TLR4, izraženog na površini makrofaga, te modulirajući T limfocitima posredovani imunološki odgovor, suprimira pretjeran odgovor imunološkog sustava u dodiru s različitim antigenima, osobito bakterijskim (18).

Osim toga, Notch signalni put nužan je i za održavanje odgovarajuće diferencijacije stanica unutarne (IRS, engl. inner root sheath) i vanjske ovojnice korijena dlake (ORS, engl. outer root sheath). Ukoliko je neka od komponenti kompleksa Y-sekretaza promijenjena, stanice ORS potiču proces diferencijacije uslijed kojeg se iz dlačnog folikula formira epidermalna cista ispunjena keratinom.

3.4. MIKROBIOM I BIOFILM

Unatoč kliničkim manifestacijama HS koje nerijetko pokazuju sličnost s bakterijskim infekcijama poput karbunkula i furunkula, te dobrim rezultatima liječenja postignutim korištenjem antibiotika, uloga bakterija u etiopatogenezi HS i dalje ostaje kontroverzna.

Godine 2012. Sartorius i sur. su objavili rezultate svog istraživanja provedenog na 10 pacijenata (8 žena i 2 muškarca) kojima je učinjena duboka biopsija u predjelu lezija. Kod svih 10 pacijenata su iz uzoraka tkiva izolirani koagulaza-negativni stafilokoki (CoNS, engl. coagulase negative staphylococcus); *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus haemolyticus*. U 9 pacijenata je pronađen *Corynebacterium spp.*, dok su 2 pacijenta u svom uzorku tkiva imali BHS-A (beta-hemolitički streptokok grupe A). Od anaerobnih bakterija najčešće su izolirani gram-negativni bacili (*Prevotella*, *Porphyromonas*) (19).

S obzirom da CoNS čine najveći dio normalne kožne flore i da, osim kod imunokompromitiranih pacijenata, nisu povezani s infekcijama, postavljena je hipoteza da je riječ o kontaminaciji uzoraka bakterijama s površine kože.

Međutim, istraživanje Lapins i sur. je pokazalo kako se iz dubokih slojeva dermisa također izoliraju CoNS. Štoviše, u 9 od 16 uzoraka tkiva CoNS su bili jedini izolirani

patogeni te se smatra kako upravo oni, formiranjem biofilma, posreduju u aktivaciji abnormalnog perifolikularnog imunološkog odgovora (20,21).

Uloga biofilma u etiopatogenezi HS nije do kraja razjašnjena, no smatra se kako on, posredstvom sniženih vrijednosti IL-20 i IL-22, inducira keratinocite na povećanje sinteze humanog β -defensina 1 (h β D-1) i psoriasina (S100A7), dok suprimira ekspresiju humanog β defensina 2 (h β D-2) u makrofagima. Uslijed smanjene sinteze antimikrobnog peptida (AMP) h β D-2 makrofagi su manje učinkoviti u svom baktericidnom djelovanju protiv gram-negativnih bakterija poput *Prevotella spp.* i *Porphyromonas spp.* Neodgovarajući odgovor makrofaga na stimulaciju antigenima ovih bakterija omogućava daljnju kolonizaciju, pa upravo *Prevotella spp.* i *Porphyromonas spp.*, zajedno s *Corynebacterium spp.* čine većinu mikrobioma HS lezija (8,10).

Biofilm utječe na važna obilježja HS kao što su kroničan tijek bolesti uz povremene egzacerbacije, nužnost dugotrajne terapije te potreba kirurškog debridmana u kasnijim stadijima bolesti (12).

Ipak, kad je riječ o ulozi bakterija u etiopatogenezi HS, valja naglasiti kako se radi o kolonizaciji navedenim bakterijama te se bakterijska infekcija ne može smatrati glavnim etiološkim čimbenikom bolesti.

3.5. ULOGA HORMONA

Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda omogućava koži, kao najvećem endokrinom organu, odgovor na stresni podražaj i regulaciju steroidogeneze.

Pilosebacealna jedinica mjesto je sinteze brojnih steroidnih hormona, s naglaskom na androgene. Žlijezde lojnice luče enzime (5 α -reduktazu tip I i tip II) potrebne za *de novo* steroidogenezu, ali i za konverziju slabije potentnih androgena poput dehidroepiandrosterona u jače potentne androgene kao što su testosteron i dihidrotestosteron.

Upravo se androgenim hormonima pripisuje značajna uloga u etiopatogenezi HS. U prilog tome govore i neka zajednička obilježja HS i *acne vulgaris* (dermatološke bolesti snažno povezane s utjecajem androgena), uključujući folikularnu okluziju, pogoršanje simptoma pred menstruaciju te težu kliničku sliku u muškaraca. Istraživanja provedena na miševima pokazala su kako aktivacija androgenih receptora inducira makrofage na lučenje TNF- α u toliko visokoj koncentraciji da dolazi do supresije cijeljenja rane, što se može povezati s poremećenim cijeljenjem koje se susreće kod pacijenata s HS (22).

Hipotezu o utjecaju androgena dodatno podupiru i pozitivni rezultati liječenja postignuti primjenom spironolaktona, antagonista aldosterona koji pokazuje i antiandrogene učinke.

Ipak, rezultati istraživanja Riis i sur. te Harisson i sur. pokazuju kako serumske vrijednosti testosterona i dihidroepiandrosterona oboljelih osoba i zdravih kontrola nisu bitno različite. Ipak, smatra se kako pojačana pretvorba androgena u ciljnim organima te posebice povećana osjetljivost androgenih receptora na same androgene hormone definitivno ima ulogu u etiopatogenezi HS (22,23).

Uz androgene, direktan utjecaj na aktivnost žlijezda lojnica ima i IGF-1 (inzulinu sličan čimbenik rasta, engl. insulin-like growth factor) koji preko IGF-1/AKT/mTORC1/SREBP1 signalnog puta potiče androgenezu i sebogenezu (24).

Upravo se IGF-1 smatra ključnim hormonom koji uzrokuje povećanje osjetljivosti androgenih receptora na cirkulirajuće androgene. Naime, konzumacija velike količine mliječnih proizvoda i općenito povišena razina glukoze u krvi stimuliraju sintezu IGF-1 u jetri dovodeći do povećanja osjetljivosti androgenih receptora. Stoga neki autori smatraju kako bi ograničavanje unosa mliječnih proizvoda i namirnica s visokim glikemijskim indeksom moglo preventivno djelovati na daljnje napredovanje bolesti (24,25).

Na ulogu hormona u razvoju bolesti upućuju i podaci prema kojima se u žena koje boluju od HS nalazi češća prevalencija sindroma policističnih jajnika, neredovitost menstrualnog ciklusa, hirzuitizam i pogoršanje simptoma neposredno pred menstruaciju.

Nasuprot tome, tijekom trudnoće i nakon menopauze dolazi do znatnog poboljšanja, pa i totalne remisije bolesti kod određenog broja pacijentica (26).

3.6. GENETSKA PREDISPOZICIJA

U etiopatogenezi HS često se ističe utjecaj genetskih čimbenika s obzirom da 30-40% pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu s najmanje jednim oboljelim članom uže i/ili šire obitelji. Pacijenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom za HS češće imaju težu kliničku sliku (8).

Najčešće detektirane mutacije koje se dovode u vezu s razvojem HS su mutacije gena LOF (engl. loss of function) koji kodiraju za proteine kompleksa Y-sekretaza.

Nicastrin (NCSTN), presenilin 1 (PSEN 1) i pojačivač presenilina 2 (PSENEN) su istaknuti kao ključni proteini kompleksa Y-sekretaza povezani s nastankom ove bolesti. Mutacije gena za te proteine uglavnom se nasljeđuju autosomno dominantno (AD) te je većinom riječ o genima vezanima za lokus 1p21.1-1q25.3 (7).

Posljedice NCSTN, PSEN 1 i PSENEN mutacija su brojne, ali jedna od najznačajnijih je disregulacija Notch signalnog puta (27).

3.7. ČIMBENICI RIZIKA

3.7.1. Pušenje

Sustavna meta-analiza velikog broja istraživanja objavljena 2020. godine pokazuje kako među oboljelim od HS ima 4 puta više pušača nego nepušača. Među oboljelima njih 60-90% su pušači, dok je u 5-15% slučajeva riječ o bivšim pušačima. S obzirom da je pušenje već dugi niz godina izdvojeno kao jedan od važnih čimbenika rizika za

nastanak HS (što potkrepljuju gore navedeni epidemiološki podaci) važno je aktivno poticati pacijente na prestanak pušenja (28).

Nikotinski acetilkolin-receptori su izraženi na površini svih stanica uključenih u etiopatogenezu HS, uključujući keratinocite, neutrofile, makrofage i limfocite. Pojačana izraženost receptora na tim stanicama, uzrokovana dugotrajnom izloženošću nikotinu, dovodi do akantozе, umnažanja keratinocita i povećane proizvodnje sebuma što s vremenom može rezultirati dilatacijom i rupturom pilosebacealne jedinice.

Sukladno tomu, povećana koncentracija nikotina u znoju pušača inducira pojačanu izraženost nikotinskih receptora stanica pilosebacealne jedinice. Nikotin prisutan u znoju također potiče keratinocite na lučenje TNF- α , IL-1 β i IL-8 te inducira kemotaksiju neutrofila i diferencijaciju pomagačkih T limfocita u Th17 podskupinu, tj. podržava autoinflamatorni odgovor tkiva.

Važna uloga nikotina u nastanku HS je i u njegovom poticajnom djelovanju na kolonizaciju i umnažanje *Staphylococcus aureus* u intertriginoznim područjima. Uz to što povećava virulentnost *Staphylococcus aureus*, nikotin inducira i povećanje izraženosti stafilokoknih gena *sarA* i *rbf* koji kodiraju proteine uključene u stvaranje biofilma poput adhezina i fibronektina.

Drugi spojevi sadržani u duhanskom dimu, poput poliaromatskih ugljikovodika i dioksina, pojačano se vežu za AhR (aril hidrokarbonski receptor, engl. aryl hydrocarbon receptor), što dovodi do proinflamatornog odgovora, stimulacije Th17 limfocita i napredovanja kronične upale.

Izloženost duhanskom dimu povezana je i s oštećenjem kompleksa Y-sekretaza te inhibicijom Notch signalnog puta (10,29-32).

Najvažniji učinci duhanskog dima u etiopatogenezi HS uključuju poticanje folikularne hiperkeratoze i akantozе, aktivaciju nikotinskih acetilkolin-receptora, poticanje autoinflamatornog odgovora tkiva, umnažanje *Staphylococcus aureus* i stvaranje biofilma te inhibiciju Notch signalnog puta.

3.7.2. Pretilost

Povišen indeks tjelesne mase, pretilost i metabolički sindrom su već dugi niz godina izdvojeni kao važni čimbenici povezani s nastankom i/ili pogoršanjem kliničke slike pacijenata oboljelih od HS.

Jedna od teorija utjecaja pretilosti na nastanak i razvoj HS ističe ulogu mehaničkog trenja u intertriginoznim područjima koje se može povezati s oštećenjem dlačnih folikula u predisponiranih pojedinaца.

Naime, pretilе osobe imaju povećan broj kožnih nabora, osobito u predjelu abdomena te u tim područjima dolazi do povećanog mehaničkog trenja.

Mehaničke sile pritiska, trenja i smicanja pobuđuju mehanoreceptore smještene u dermisu te dovode do aktivacije brojnih unutarstaničnih signalnih putova, među kojima se posebno ističe mitogenom aktivirana protein kinaza (MAPK, engl. mitogen-activated protein kinase), što u končanici rezultira remodeliranjem fibroblasta i povećanom produkcijom kolagena. Upravo se hiperprodukcija kolagena smatra odgovornom za nastanak hipertrofičnih ožiljaka koji predstavljaju jedan od glavnih obilježja HS.

Osim mehaničkog trenja, veliku ulogu ima i zadržavanje znoja u intertriginoznim predjelima tijela što često dovodi do maceracije i iritacije. Osim toga, vlažna i topla mikroklima, prisutna u intertriginoznim područjima, pogoduje rastu bakterija što pak dovodi do sekundarne infekcije upaljene kože (33-35).

Pretilost je povezana s lučenjem proinflammatoryh citokina poput TNF- α , IL-1 β i IL-6, čime se stvaraju idealni uvjeti za aktivaciju i napredovanje upalne reakcije.

TNF- α djeluje na adipocyte suprimirajući sekreciju adiponektina, protuupalnog hormona koji regulira metabolizam glukoze i osjetljivost tkiva na inzulin. S obzirom na obrnuto proporcionalan odnos adiponektina i BMI (indeks tjelesne mase, engl. body mass index), ne čudi činjenica kako veliki broj pacijenata s HS ima povišenu tjelesnu masu (35).

Prevalencija metaboličkog sindroma u pacijenata s HS iznosi 50,6% što je značajno više u usporedbi s prevalencijom u općoj populaciji (30,2%) i prevalencijom među oboljelima od psorijaze (30,1%) (36,37).

3.7.3. Mehanička iritacija

Mehanički podražaji tijesnom odjećom, najčešće tijesnim donjim rubljem, u intertriginoznim područjima često izazivaju pogoršanje kliničke slike kod pacijenata oboljelih od HS.

Naime, mehanička iritacija djeluje suprimirajuće na matriks metaloproteinazu 9 (MMP9) i brojne citokine uključene u proces cijeljenja tkiva poput koneksina 43, IL-1 α , endotelina i faktora rasta keratinocita.

Opetovane upale tkiva, često praćene bakterijskim superinfekcijama i poremećenim cijeljenjem, s vremenom dovode do ožiljkavanja, stvaranja drenirajućih sinusa i progresije bolesti.

Zbog toga se pacijentima savjetuje izbjegavanje nošenja tijesnog donjeg rublja i odjeće te njihova zamjena udobnijom i širom odjećom (38,39).

Prikaz bolesnika koji je razvio upalne noduse, apscese i fistule uzrokovane dugotrajnim pritiskom potkoljениčne proteze na bataljak potvrđuje hipotezu prema kojoj mehaničko trenje, promicanjem okluzije i rupture dilatiranih folikula, doprinosi razvoju HS lezija kod genetski predisponiranih osoba (34).

Brijanje dijelova tijela podložnih nastanku HS lezija dovodi se u vezu s ranijom pojavom bolesti, ali potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila definitivna povezanost (40).

4. KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije HS su vrlo raznolike, no najčešće se bolest manifestira dubokim i bolnim upalnim nodusima recidivirajućeg karaktera.

U početnom stadiju HS je karakteriziran pojavom nježnih subkutanih nodusa koji nalikuju na furunkul. S vremenom, nodusi se povećavaju te prelaze u apscese koji rupturiraju. Nakon rupture, dolazi do drenaže gnojnog sadržaja neugodnog mirisa (6,7) .

Kako bolest napreduje, razvija se fibroza, kontrakture i induracija zahvaćenog dijela kože.

Recidive karakterizira pojava novih, bolnih nodusa ili recidiv ranijih lezija te obilno gnojenje. Nakon 7-10 dana u većine bolesnika dolazi do spontanog poboljšanja kliničke slike, ali bez potpune regresije.

Iako se lezije tipično pojavljuju u intertriginoznim područjima tijela, među spolovima ipak postoje razlike u lokalizaciji. Dok su u žena češće zahvaćene inframamarne, aksilarne i ingvinalne regije, lezije na glutealnoj, perianalnoj regiji i na atipičnim mjestima (npr. nuhalno i retroaurikularno područje) češće se susreću u oboljelih muškaraca (1,7,40).

Godine 2013, Canoui-Poitaine i sur. su identificirali 3 različita fenotipa bolesnika s HS te su ih razvrstali u kategorije (LC1, LC2 i LC3) prema anatomskoj lokalizaciji lezija i određenim karakteristikama.

LC1 kategoriju obilježavaju aksilarne i mamarne lezije sklone formiranju hipertrofičnih ožiljaka, dok se pacijenti LC2 kategorije većinom prezentiraju lezijama smještenim na trupu, leđima, ekstremitetima i retroaurikularno. Također, u tih pacijenata češće susrećemo i druge folikularne lezije poput pilonidalnog sinusa i *acne comedonica*. Pacijenti ovog fenotipa su mahom muškarci i pušači te imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na HS. LC3 kategoriju pak obilježavaju lezije lokalizirane prvenstveno u glutealnoj regiji.

U zadnje vrijeme u literaturi se spominje i četvrti fenotip bolesnika, nazvan fulminantni tip koji se većinom susreće kod pacijenata afroameričkog podrijetla čija osobna anamneza sadržava i podatke o reumatološkim bolestima te anemiji (4).

Sva navedena obilježja bolesti i brojni komorbiditeti imaju za posljedicu značajno narušavanje kvalitete života oboljelih, što je povezano s društvenim, profesionalnim i seksualnim aspektima života bolesnika. Stoga se u bolesnika s HS često susreće problem socijalnog distanciranja i nemotiviranosti, a u krajnjim slučajevima moguća je i sklonost suicidu (7).

4.1. KLASIFIKACIJA HS PREMA TEŽINI BOLESTI

Postoje brojni modeli klasifikacije HS, no najčešće su u upotrebi kvalitativna Hurley-eva klasifikacija i kvantitativna Sartorius-ova klasifikacija. Svaka od njih ima svoje prednosti i nedostatke te se vrlo često obje istovremeno upotrebljavaju (7).

4.1.1 Hurley-eva klasifikacija

Korištena je širom svijeta zbog jednostavnosti i brzine korištenja, međutim pokazuje određene nedostatke u procjeni učinka terapijskih intervencija jer ne uzima u obzir broj zahvaćenih regija tijela (1,7).

Prema Hurley-evoj klasifikaciji razlikuju se tri stadija bolesti:

- stadij I (najblaži oblik bolesti) – pojedinačni ili brojni izolirani apscesi bez ožiljaka i sinusa (68,4% bolesnika);
- stadij II (umjereno težak oblik bolesti) – recidivirajući apscesi sa sinusima i ožiljcima, jednostrukim ili višestrukim, te široko razdvojene lezije (27,7% bolesnika);

- stadij III (najteži oblik bolesti) – difuzna ili gotovo difuzna zahvaćenost ili više međusobno povezanih sinusa i apscesa koji zahvaćaju čitavu regiju (3,9% bolesnika).

4.1.2. Sartorius-ova klasifikacija

Sartorius-ov je sustav dinamičniji i stoga prihvatljiviji za praćenje bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja, no u praksi je teže prihvatljiv jer iziskuje više vremena za izvedbu. Taj sustav dobro korelira s intenzitetom boli i trajanjem upale.

Sartorius-ov sustav podrazumijeva brojenje zahvaćenih regija, čvorova i sinusa:

- zahvaćena anatomska regija (pazusi, prepone, genitalna, glutealna regija lijeva i/ili desna strana): 3 boda za svaku regiju;
- broj lezija (apscesi, čvorovi, fistule, ožiljci): 2 boda za svaki čvor, 4 boda za svaku fistulu, 1 bod za svaki ožiljak, 1 bod za „ostalo“;
- najveća udaljenost između dvije relevantne lezije (tj. čvorovi i fistule u svakoj regiji ili veličina ako je samo 1 lezija): manje od 5 cm – 2 boda; manje od 10 cm – 4 boda; više od 10 cm – 8 bodova;
- lezije odijeljene zdravom kožom u svakoj regiji: da – 0 bodova, ne – 6 bodova (41).

Uz navedena dva sustava klasifikacije, za praćenje stanja pacijenata i utjecaja na svakodnevni život, često se koristi vizualno–analogna skala (VAS) za procjenu boli te Dermatology Life Quality Index (DLQI) skala za procjenu kvalitete života (7,41,42).

HiSCR (engl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) skala je osmišljena prvenstveno u svrhu korištenja u svakodnevnom kliničkom radu prilikom praćenja učinka terapije. Smanjenje broja upalnih promjena (zbroj apscesa i upalnih nodusa) za 50% ili više te izostanak pojave novih apscesa i drenirajućih sinusa nakon uvođenja terapije smatra se objektivnim poboljšanjem (43).

5. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza HS se postavlja klinički na temelju 3 dijagnostička kriterija koja moraju biti zadovoljena, a oni uključuju:

- 1) prisutnost tipičnih kožnih lezija (nodusi, apscesi, sinusi, ožiljci);
- 2) tipičnu lokalizaciju lezija (pazusi, inframamarna regija, prepone, međica, perianalno područje, bedra);
- 3) kronično-recidivirajući tijek bolesti s minimalno dva recidiva u razdoblju od šest mjeseci (1,8,41,47).

Multicentrično istraživanje Saunte DM pokazalo je kako je potrebno prosječno 7,2 godine od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze HS što ističe važnost ranog prepoznavanja gore navedenih dijagnostičkih kriterija (44).

Kao pomoć prilikom postavljanja dijagnoze, definirani su primarni i sekundarni pozitivni dijagnostički kriteriji.

Anamneza o pojavi recidivirajućih bolnih ili gnojnih lezija češće od dva puta u šest mjeseci uz prisutnost karakterističnih kožnih promjena predstavlja primarni pozitivni dijagnostički kriterij, dok sekundarni pozitivni dijagnostički kriterij uključuje pozitivnu obiteljsku anamnezu za HS te negativan bakteriološki bris kožnih promjena ili prisutnost normalne kožne flore u brisu lezija (45,46).

Manji broj objavljenih kohortnih studija ističe kako se u laboratorijskoj dijagnostici u bolesnika s HS često nalaze povišene vrijednosti SE, C-reaktivnog proteina, TNF- α , IL-6 i IL-17 u kombinaciji sa sniženim vrijednostima FSH, LH, HCG te leukotrien L4 hidrolaze. Serumske vrijednosti IL-17 i TNF- α oboljelih osoba pokazuju više vrijednosti u usporedbi sa zdravim kontrolama te se smatra kako upravo ti citokini najviše koreliraju s težinom kliničke slike (8,42,47).

Uz kliničku i laboratorijsku dijagnostiku, i slikovna dijagnostika igra važnu ulogu u dijagnostici HS. Ultrazvuk, osobito color doppler ultrazvuk, omogućuje preciznije

određivanje dimenzija i lokalizacije, odnosno dubine prodora lezija (nodusa, apscesa, fistula).

Ultrazvučnom dijagnostikom također je omogućena detekcija subkliničkih promjena poput zadebljanja dermisa, pojave dermalnih pseudocisti i proširenja dlačnog folikula (1,48,49).

Tipična distribucija lezija koje se najčešće javljaju nakon puberteta i u mlađoj odrasloj dobi olakšavaju razlikovanje HS od drugih dermatoloških bolesti sličnih manifestacija poput nodularne akne. Mikrobiološka dijagnostika uvelike olakšava isključivanje infektivne etiologije kao što je to slučaj kod apscesa, furunkula i karbunkula koji vrlo često dolaze u obzir pri razmatranju diferencijalnih dijagnoza.

Važno je diferencijalnodijagnostički isključiti i pilonidalni sinus te perianalne manifestacije Chronove bolesti koje su većinom praćene gastrointestinalnim simptomima, vrućicom i čestom zahvaćenošću analnog sfinktera (1,7,50).

6. LIJEČENJE

Zbog još uvijek ograničenih spoznaja o etiopatogenezi HS, čestog kašnjenja u postavljanju dijagnoze, recidivirajućeg tijeka bolesti te ograničenih mogućnosti pojedinih terapijskih opcija, liječenje HS je još uvijek izazov.

Ovisno o težini bolesti, liječenje je medikamentozno (lokalno ili sustavno) i/ili kirurško. Pri tome se preporučuje sveobuhvatni pristup koji podrazumijeva i primjenu adjuvantnih metoda liječenja s naglaskom na kontroli tjelesne težine, prestanku pušenja, izbjegavanju tijesne odjeće kao i izbjegavanju brijanja žiletom te primjene iritansa u intertriginoznim predjelima.

Također je potrebna i odgovarajuća kontrola boli, budući da je bol stalan popratni simptom bolesti koji značajno utječe na kvalitetu života pacijenta (1,51-53).

6.1. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE

6.1.1. Lokalna terapija

Izbor lokalne terapije ima važnu ulogu u svim stadijima bolesti, a osobito kod blagog oblika bolesti (Hurley stadij I.). Aplikacija lokalnih pripravaka u ranom stadiju bolesti može spriječiti njezinu progresiju i stvaranje ožiljaka.

Od antibiotika, jedino je klindamicin učinkovit u lokalnoj primjeni. Primjenjuje se u obliku 1% otopine 2 puta dnevno tijekom 3 mjeseca. Ukoliko se nakon tog vremenskog razdoblja ne postigne zadovoljavajući učinak preporuča se druga metoda liječenja.

Lokalno primijenjen 15% rezorcinol u obliku kreme pokazao se učinkovitim u smanjenju trajanja upalnih lezija i prevenciji bolnih apscesa te se njegova upotreba preporuča kod bolesnika Hurley-evog I. i II. stadija.

Intralezijska primjena kortikosteroida (triamcinolon acetonida) u dozi od 5 do 10 mg/mL obično dovodi do dobrog terapijskog odgovora unutar 48 do 72 h od aplikacije. Preporuča se u fazama akutne egzacerbacije jer dovodi do brzog smanjenja upale i boli, ali također i u kasnijim fazama bolesti u liječenju pojedinih nodusa i sinusnih kanala otpornih na druge vrste terapije (41,51,52).

6.1.2. Sustavna terapija

6.1.2.1. Sustavni antibiotici

U umjereno teškim i teškim oblicima bolesti indicirana je sustavna primjena antibiotika.

Postoje brojne kombinacije različitih antibiotika, no najčešće se započinje kombinacijom klindamicina (300 mg 2x na dan) i rifampicina (600 mg 1x na dan) tijekom 10 tjedana.

U blažim slučajevima HS (Hurley stadij I. i početne lezije kod Hurley stadij II.) može se propisati tetraciklin u dozi od 500 mg 2x na dan ili doksiciklin u dozi od 100 mg 2x na dan tijekom 4 mjeseca.

Sustavna terapija kombinacijom rifampicina, moksifloksacina i metronidazola uz prethodnu primjenu ceftriaksona pokazala se učinkovitom u liječenju težih oblika bolesti (Hurley II i III) (41,52,54,55).

6.1.2.2. Biološki lijekovi

U srednje teškim i teškim oblicima bolesti u kojih sustavna antibiotska terapija nije dovela do odgovarajućeg učinka, indicirana je primjena biološke terapije. Pri tome je u ovom trenutku za ovu indikaciju registriran samo adalimumab, TNF- α inhibitor. Ipak, sukladno raspoloživim istraživanjima, i ostali TNF- α inhibitori, uključujući infliksimab i etanercept, pokazali su se učinkovitima u liječenju ove bolesti.

TNF- α inhibitori dobro djeluju na smanjenje upalne komponente bolesti i edema te utječu na bolju drenažu i remisiju fistula. Prije početka terapije TNF- α inhibitorima potrebno je napraviti Quantiferon–TB Gold test (56).

Adalimumab se preporuča kao prva linija liječenja srednje teških do teških oblika HS (Hurley II i III) koji nisu odgovorili na standardno sistemsko liječenje. Primjenjuje se supkutano, u dozi od 160 mg prvi dan, nakon čega slijedi druga doza od 80 mg dva tjedna kasnije, a nakon sljedeća dva tjedna primjenjuje se treća doza od 40 mg. Ista se doza potom nastavlja jedanput tjedno (41,57).

Infliksimab se primjenjuje se u dozi od 5 mg/kg u infuziji tijekom 1 do 2 sata, pri čemu se nakon prve primjene lijek aplicira nakon 2 tjedna, potom nakon 6 tjedana te kasnije jedanput mjesečno (51,52).

6.1.2.3. Dapson

Primjena dapsona je sustavna terapija drugog izbora, koja se uvodi ukoliko se gore navedenom sustavnom terapijom ne postigne odgovarajući učinak.

Ovaj sulfonski lijek antibakterijskog i protuupalnog djelovanja primijenjen u dozi od 25 do 200 mg/dan tijekom najmanje 3 mjeseca, može imati povoljan učinak u bolesnika s Hurley-evim I. i II. stadijem bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu antibiotsku terapiju. Nakon poboljšanja može se nastaviti s terapijom održavanja u dozi od 50 do 150 mg/dan. Teži oblici HS-a (Hurley-ev III. stadij) ne odgovaraju na primjenu dapsona (41,51).

6.1.2.4. Sustavni retinoidi

Iako je izotretionin u dozi 0,5 do 1 mg/kg godinama bio prvi lijek izbora, novija istraživanja daju prednost primjeni acitretina.

Primjenjuje se u dozama od 0,25 do 0,88 mg/kg tijekom 3 – 12 mjeseci te je tijekom tog perioda potrebno redovito kontrolirati lipidogram i hepatogram te ženama u generativnoj dobi obavezno uvesti odgovarajuću kontracepciju. Istraživanja pokazuju da 54% pacijenata ima vrlo dobar odgovor na terapiju (41,51,52).

6.1.2.5. Ciklosporin

Djelujući kao kalcineurinski inhibitor, tj. snažno suprimirajući aktivnost limfocita T i stvaranje citokina IL-2 i TNF- α , ciklosporin je našao svoju primjenu i u liječenju pacijenata oboljelih od HS.

S obzirom da je povoljan učinak terapije zabilježen tek u nekolicine pacijenata, njegovu učinkovitost u liječenju HS još treba ispitati, a liječenje do tada rezervirati za bolesnike s teškim oblicima HS bez pratećih komorbiditeta (42,51).

6.2. KIRURŠKO LIJEČENJE

Srednje teški i teški slučajevi (Hurley II i Hurley III) HS čijom kliničkom slikom dominiraju brojni sinusi i hipertrofični ožiljci u većinom zahtijevaju kirurško liječenje.

Kirurški pristup u liječenju HS sastoji se od incizije i drenaže, „punch“ debridmana, „unroofing“ metode te ekscizije. Preoperativno se obično provodi medikamentozno liječenje (sustavni antibiotici, TNF- α inhibitori i drugi) čime se pozitivno djeluje na upalnu komponentu.

U akutnoj fazi bolesti kirurško liječenje ograničeno je na inciziju i drenažu apscesa, međutim ovaj postupak pruža samo kratkoročno olakšanje i ima mali utjecaj na daljnji tijek bolesti.

Prednost pred incizijom daje se „punch“ debridmanu koji uključuje upotrebu instrumenta za „punch“ biopsiju, a kojim se uklanjaju pilosebacealne jedinice uz upaljeni nodus i mala količina okolnog tkiva. Nakon toga slijedi agresivni debridman pomoću digitalnog pritiska, a zatim kiretaža (57,58).

„Unroofing“, kirurška tehnika opisana prvi put 1959. godine, pokazuje odlične rezultate kod težih oblika HS (Hurley II i Hurley III).

Postupak se može izvesti na svakom sinusu ili fistuli zasebno ili na svim lezijama sličnih karakteristika u zahvaćenom području.

Tehnika se sastoji od pažljivog odstranjenja površine sinusa („unroofing“) i uklanjanja debrisa (58).

Ekstenzivni zahvati uključuju ekscizije većih ili manjih područja. Kod manjih ekscizija, rana se zatvara i cijeli primarno ili se prekriva oblogom uz sekundarno cijeljenje. Radikalnije ekscizije uključuju primjenu kožnih transplantata kao i korištenje lokalnih, regionalnih ili slobodnih režnjeva (41,52).

Važno je napomenuti kako kirurško liječenje ne pruža 100% siguran ishod i recidivi bolesti mogući su bez obzira na primijenjenu metodu (41).

6.3. LASERSKO LIJEČENJE

U posljednje vrijeme sve se češće primjenjuju laseri u liječenju HS. Laser se može koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim metodama liječenja, najčešće s antibiotskom terapijom.

Mehanizam djelovanja još uvijek nije do kraja razjašnjen; međutim, rezultati provedenih istraživanja pokazuju kako laser smanjuje upalu, destruiira dlačne folikule i djeluje baktericidno.

CO₂ laser se prvi počeo koristiti u svrhu liječenja HS te se i danas koristi kod ekscizije, marsupijalizacije i evaporizacije. Njegova velika prednost u usporedbi s klasičnim kirurškim liječenjem je ciljano djelovanje na čvorove i apscese ostavljajući zdravu kožu među lezijama netaknutom. Na taj način poštedno djeluje na okolno zdravo tkivo što u konačnici dovodi do bržeg cijeljenja i opravka pacijenata. Izvještaji velikog broja studija ukazuju na znatno manji intenzitet boli i ugodniji postoperativni period u usporedbi s kirurškim liječenjem (59,60).

Nd:YAG 1064 nm laser se može koristiti za fotoepilaciju, liječenje površinskih lezija ili u kombinaciji s CO₂ laserom kod težih slučajeva bolesti. Ovaj tip lasera prodire do folikula dlake gdje uzrokuje selektivnu fototermolizu što rezultira destrukcijom upalnih lezija površinskog i srednje dubokog dermisa (60,61).

7. ZAKLJUČAK

Hidradenitis suppurativa je kronično-recidivirajuća upalna bolest s globalnom prevalencijom od 1-4%, koju je važno rano prepoznati te pravodobno liječiti kako bi se izbjegla progresija bolesti.

Dugi niz godina istraživači diljem svijeta nastoje utvrditi etiopatogenetski slijed događaja koji dovodi do pojave dubokih, upalnih i bolnih lezija recidivirajućeg tijeka.

Kod genetski predisponiranih osoba, komenzalni mikrobiom kože pokreće subkliničku upalnu reakciju na razini dlačnog folikula (perifolikulitis) na koju keratinociti reagiraju ubrzanom mitozom te poremećajem diferencijacije. S vremenom, folikularna hiperplazija dovodi do dilatacije, ruptуре i izlaska folikularnog sadržaja u dermis. Rupturom folikula dolazi do oslobađanja keratinskih vlakana, bakterija i DAMP molekula što u dermisu pokreće snažnu upalnu reakciju posredovanu makrofagima, neutrofilima i drugim upalnim stanicama. Vezanjem antigena za TLR izražene na površini tih stanica dolazi do oslobađanja velikih koncentracija IL-1 β , IL-6, IL-23 i TNF- α koji, skretanjem diferencijacije T limfocita u Th17 podskupinu, dalje usmjeravaju upalni odgovor. Folikularni sadržaj inducira i inflamosome unutar makrofaga na lučenje različitih enzima poput kaspaza i matriks metaloproteinaza što rezultira dodatnim oslobađanjem kemokina i citokina. Sve to dovodi do jakog autoinflamatornog odgovora tkiva koji se može dodatno komplicirati bakterijskim superinfekcijama.

Ovdje je važno istaknuti kako dodatni čimbenici poput pušenja, povećane tjelesne mase i mehaničkih sila pritiska i trenja pogoršavaju folikularnu okluziju i potiču njeno daljnje napredovanje. Upravo zbog toga nužno je pacijentima naglasiti važnost promjene životnih navika s naglaskom na kontroli tjelesne mase i prestanku pušenja.

Naravno, ne smije se zaboraviti na važnost edukacije pacijenata o naravi njihove bolesti te ih poticati na uključivanje u brojne udruge i grupe podrške oboljelih od HS. Upravo međusobna podrška i dijeljenje iskustava uvelike pomažu pacijentima u „nošenju“ s ovom bolešću te pozitivno djeluju na njihovo mentalno zdravlje.

8. ZAHVALA

Željela bih se prije svega zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokoš na materijalima, savjetima i stručnom vodstvu, a posebno na trudu, strpljenju i uloženom vremenu posvećenom tijekom izrade diplomskog rada.

Hvala mojim prijateljima što su uljepšali moje studentske dane i bez kojih ovaj studij definitivno ne bi bio ono što je.

Najviše od svega hvala mojim roditeljima i bratu bez čije potpore i bezuvjetne ljubavi ne bih uspjela ostvariti sve svoje želje, a ono što je puno važnije, ne bih postala osoba kakva jesam.

9. LITERATURA

1. Vinkel C, Thomsen SF. Hidradenitis suppurativa: causes, features, and current treatments. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018 Oct;11(10):17–23.
2. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009.
3. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:191-194.
4. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:51–57.
5. Garg A, Wertenteil S, Baltz R, Strunk A, Finelt N. Prevalence estimates for hidradenitis suppurativa among children and adolescents in the United States: A gender and age adjusted population analysis. *J Invest Dermatol*. 2018 Oct;138(10):2152-2156.
6. Mortimer PS, Lunniss PJ. Hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med*. 2000;93:420-422.
7. Martorell A, García-Martínez F, Jiménez-Gallo D, Pascual J, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, i sur. An update on hidradenitis suppurativa (Part I): Epidemiology, clinical aspects, and definition of disease severity. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):703–15.
8. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation and, pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):1045-1058.
9. Napolitano M, Megna N, Timoshchuk EA, Patrino C, Balato N, Fabbrocini G i sur. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:105-115
10. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:8-11.

11. Laffert M von, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): Early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol*. 2010;19(6):533–7.
12. Constantinou CA, Fragoulis GE, Nikiphorou E. Hidradenitis suppurativa: infection, autoimmunity, or both? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19895488.
13. Kelly G, Hughes R, McGarry T, Van Den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, i sur. Dysregulated cytokin expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2015;173:1431-1439.
14. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol*. 2013 Mar;22(3):172-7.
15. Melnik BC, John SM, Chen W, Plewig G. T helper 17 cell/regulatory T cell imbalance in hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol*. 2018 Aug;179(2):260-272.
16. Yao Y, Thomsen SF. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J*. 2017 Jul;23(7):13030
17. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul;20(13):3328.
18. Radtke F, Fasnacht N, Macdonald HR. Notch signaling in the immune system. *Immunity*. 2010;32:14-27.
19. Sartorius K, Killasli H, Oprica C, Sullivan A, Lapins J. Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):879-83.
20. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol*. 1999 Jan;140(1):90-95.

21. Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, Jenssen H, Fuursted K, Saunte DM et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Exp Dermatol*. 2015 Oct;24(10):727-31.
22. Riis PT, Ring HC, Themstrup L, Jemec GB. The role of androgens and estrogens in hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016;24:239-49.
23. Harrison BJ, Kumar S, Read GF, Edwards CA, Scanlon MF, Hughes LE. Hidradenitis suppurativa: evidence for an endocrine abnormality. *Br J Surg*. 1985;72:1002-4.
24. Saric-Bosanac S, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. The role of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)-like axis in inflammatory pilosebaceous disorders. *Dermatol Online J*. 2020 Feb 15;26(2).
25. Danby FW. Diet in the prevention of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:52-4.
26. Patil S, Apurwa A, Nadkarni N, Agarwal S, Chaudhari P, Gautam M. Hidradenitis suppurativa: inside and out. *Indian J Dermatol*. 2018;63(2):91-98.
27. Li A, Peng Y, Taiclet LM, Tanzi RE. Analysis of hidradenitis suppurativa–linked mutations in four genes and the effects of PSEN1-P242LfsX11 on cytokine and chemokine expression in macrophages. *Hum Mol Genet*. 2019 Apr;28(7):1173-1182.
28. Acharya P, Mathur M. Hidradenitis suppurativa and smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr;82(4):1006-1011.
29. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):709-714.
30. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic system of human skin. *Horm Metab Res*. 2007;37(2):125-135.
31. Hutcherson JA, Scott DA, Bagaitkar J. Scratching the surface –tobacco-induced bacterial biofilms. *Tob Induc Dis*. 2015:13.

32. Wong WV, Akaishi S, Longaker MT, Gurtner GC. Pushing back: wound mechanotransduction in repair and regeneration. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2186-2196.
33. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GBE, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos Bourboulis EJ. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol.* 2008;(17):455-456.
34. Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol.* 2012;(21):735–739.
35. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:22.
36. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):699-703.
37. Gisondi P, Galvan A, Idolazzi L, Girolomoni G. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med.* 2015;2:21-24.
38. Boer J, Nazary M, Riis PT. The role of mechanical stress in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016 Jan;34(1):37–43.
39. Loh TY, Hendricks AJ, Hsiao JL, Shi VY. Undergarment and fabric selection in the management of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2019 Aug;29:1-6.
40. Jemec GBE. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol.* 1998;119:345–50.
41. Brajac I, Puizina Ivić N, Bukvić Mokoš Z, Bolanča Ž, Vukšić Polić M, Žic R, i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje gnojnog hidradenitisa (hidradenitis suppurativa). *Liječ Vjesn.* 2017;139:247–253.
42. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations Part I:

Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:76-90.

43. Ferreira Magalhães R, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, Souto R, Holthausen Nunes D, Chaves M, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019 Mar-Apr;94(2):7-19.

44. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, Zarchi K, Antoniou C, Matusiak L, Lim HW, Williams M, Kwon HH, Güreer MA, Mammadova F, Kaminsky A, Prens E, van der Zee HH, Bettoli V, Zauli S, Hafner J, Lauchli S, French LE, Riad H, El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Kirby B, Kelly G, Calderon P, Del Marmol V, Benhadou F, Revuz J, Zouboulis CC, Karagiannidis I, Sartorius K, Hagströmer L, McMeniman E, Ong N, Dolenc-Voljc M, Mokos ZB, Borradori L, Hunger RE, Sladden C, Scheinfeld N, Moftah N, Emtestam L, Lapins J, Doss N, Kurokawa I, Jemec GB. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015 Dec;173(6):1546-1549.

45. Beshara MA. Hidradenitis Suppurativa. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23(7):328-332.

46. Collier F, Smith RC, Morton CA. Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa. *BMJ* 2013;346(231):2121–2121.

47. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2017;318(20):2019-2032.

48. Oranges T, Vitali S, Benincasa B, Izzetti R, Lencioni R, Caramella D et al. Advanced evaluation of hidradenitis suppurativa with ultra-high frequency ultrasound: A promising tool for the diagnosis and monitoring of disease progression. *Skin Res Technol*. 2019 Dec 11. [online ahead of print].

49. Wortsman X. Imaging of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016 Jan;34(1):59-68.

50. Bassas-Vila J, Gonzalez Lama Y. Hidradenitis suppurativa and perianal Chron disease: differential diagnosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Sep;107(2):27-31.

51. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):619-44.
52. Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Update on hidradenitis suppurativa (Part II): Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):716–24.
53. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzelos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Sep;17(3):343-351.
54. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol*. 2009;219(2):143–7.
55. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Ricci M. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;28(1): 125-126.
56. Yazdanyar S, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa: a review of cause and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24:118–123.
57. Büyükaşık O, Hasdemir AO, Kahramansoy N, Çöl C, Erkol H. Surgical approach to extensive hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2011 Jun;37(6):835-42.
58. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):475-80.
59. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: Successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg*. 2010;36:208–213.
60. Fabbrocini G, Franca K, Lotti T, Marasca C, Annunziata MC, Cacciapuoti S, et al. Intralesional diode laser 1064 nm for the treatment of hidradenitis suppurativa: A report of twenty patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Jan;6(1):31-34.

61. Vekic DA, Cains GD. Hidradenitis suppurativa: Management, comorbidities and monitoring. Aust Fam Physician. 2017;46(8):584-588.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16.06.1996. u Makarskoj. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u Osnovnoj školi Stjepan Ivičević. Paralelno sam pohađala Glazbenu školu odjel glasovir koju sam završila 2009. godine s odličnim uspjehom. 2010. godine upisala sam Srednju školu fra Andrija Kačić Miošić, smjer opća gimnazija također u Makarskoj koju sam završila 2014. godine maturiravši s odličnim uspjehom. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na brojnim natjecanjima iz biologije, geografije i engleskog jezika te se bavila volonterskim radom u sklopu udruge „Lanterna“. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2014./2015. Tijekom fakultetskog obrazovanja dvije godine zaredom (2018. i 2019.) sam sudjelovala na međunarodnom simpoziju Štamparovi dani kao pasivni sudionik. Od 2018. godine član sam UNZAŠ-a u sklopu kojeg sam volontirala u javnozdravstvenim akcijama poput „Izmjerimo tlak 120/80 mm Hg“ i „Budi cool, ne budi bully“. Od rujna 2019. godine volontiram u poliklinici Ribnjak, specijaliziranoj za ortopediju, fizikalnu medicinu i estetsku kirurgiju. Upravo su dermatologija i estetska kirurgija područja medicine koja me najviše zanimaju i kojima bi se u budućnosti voljela baviti.

Odbojkom sam se bavila na poluprofesionalnoj razini te sam sa svojom ekipom osvojila niz medalja i međunarodnih priznanja, dok sam pojedinačno proglašena mladom sportskom nadom grada Makarske 2010. godine te ponosno nosim titulu najbolje igrачice županijske lige u sezoni 2012./2013. Nažalost, ozljeda koljena me je spriječila u daljnjem nastavku bavljenja sportom na profesionalnoj razini te se danas sportom bavim rekreativno. Od stranih jezika aktivno govorim engleski jezik, dok se talijanskim jezikom služim pasivno.