

# Suvremene mogućnosti liječenja acne inversa

---

Jordan, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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:105:704813>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Jordan**

# **Suvremene mogućnosti liječenja acne inversa**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## SADRŽAJ

### I. SAŽETAK

### II. SUMMARY

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....   | 1  |
| 2. EPIDEMIOLOGIJA .....   | 2  |
| 3. ETIOPATOGENEZA.....  | 3  |
| 4. KLINIČKA SLIKA .....   | 6  |
| 5. LIJEČENJE .....  | 8  |
| 5.1. Nekirurško (medikamentozno) liječenje.....                       | 9  |
| 5.1.1. Lokalni i sustavni antibiotici.....                            | 9  |
| 5.1.2. Dapson.....  | 10 |
| 5.1.3. Triamcinolon acetonid.....                                     | 11 |
| 5.1.4. Oralni kontraceptivi.....                                      | 11 |
| 5.1.5. Finasterid.....  | 12 |
| 5.1.6. Oralni retinoidi.....  | 12 |
| 5.1.7. Biološki lijekovi.....   | 13 |
| 5.1.8. Ciklosporin.....   | 14 |
| 5.1.9. Ostale mogućnosti nekirurškog (medikamentoznog) liječenja..... | 14 |
| 5.2. Kirurško liječenje .....   | 14 |
| 5.3. Liječenje laserom .....  | 17 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| 6. ZAKLJUČAK.....   | 19 |
| 7. ZAHVALA .....    | 20 |
| 8. LITERATURA ..... | 21 |
| 9. ŽIVOTOPIS .....  | 21 |

# I. SAŽETAK

## Suvremene mogućnosti liječenja acne inversa

Katarina Jordan

Acne inversa je kronična recidivirajuća upalna bolest kože koja se najčešće javlja u predjelu pazuha, prepona i anogenitalne regije. S obzirom na bol, neugodan miris, gnojenje i estetske nedostatke zahvaćenih područja kože, ova bolest uvelike utječe na kvalitetu života bolesnika. Acne inversa se najčešće javlja nakon puberteta, s vrhuncem oboljevanja u ranim dvadesetim godinama. Procjenjuje se da se bolest javlja tri puta češće u žena nego u muškaraca.

Etiopatogeneza acne inversa je po svemu sudeći multifaktorijalna. Primarnim događajem se smatra okluzija terminalnog dlačnog folikula, koja je uzrokovana hiperkeratozom i hiperplazijom folikularnog epitela. Okluzija rezultira akumulacijom staničnog debrisa, formiranjem cisti i puknućem dlačnog folikula. U početnom stadiju acne inversa je karakterizirna pojavom nježnih subkutanih čvorića koji nalikuju na furunkul. S vremenom, čvorići se povećavaju i šire te često rupturiraju pa nastaju duboki i bolni apscesi.

Liječenje acne inversa možemo podijeliti na nekirurško (medikamentozno), kirurško i lasersko liječenje te njihovu kombinaciju. Oblik terapije ovisi o težini bolesti odnosno stupnju zahvaćenosti kože. Antibiotici su osnovno uporište u liječenju ove bolesti. Kirurško liječenje je jedina metoda kojom se postižu više stope remisije ili izliječenje acne inversa. Svaki bolesnik zahtijeva jedinstven pristup ovisno o stupnju njegove bolesti i toleranciji rizika.

Ključne riječi: acne inversa, etiopatogeneza, liječenje

## II. SUMMARY

### Current treatment options for acne inversa

Katarina Jordan

Acne inversa is a chronic, recurrent and inflammatory skin disease that usually occurs on the skin of the axilla, groin, and anogenital regions. Due to pain, odor, pus and aesthetic deficiencies of the affected areas, disease greatly affects the patients' quality of life. Acne inversa usually appears after puberty. Disease occurs more often in women than in men.

Etiopathogenesis of acne inversa is multifactorial. The primary event seems to be occlusion of the terminal hair follicle, which is caused by hyperkeratosis and hyperplasia of follicular epithelium. However, the result of occlusion is accumulation of cellular debris, forming cysts and rupture of hair follicle. In the initial stage, acne inversa is characterized by the appearance of soft subcutaneous nodules that resemble furuncle. Over time, the nodules progressively increase and spread, they rupture and finally form deep painful abscesses. The rupture often leads to drainage of purulent content odor.

Treatment of acne inversa can be divided into non-surgical, surgical and laser treatment, and combination of aforementioned methods. The form of treatment depends on the type and degree of involvement of the skin. Mainstay treatment for acne inversa are antibiotics. Surgery is the only therapeutic option that leads to higher rates of complete repression of acne inversa. However, every patient is different and requires the unique approach based on the stage of his disease and the tolerance of the risk.

Key words: acne inversa, etiopathogenesis, treatment

## 1. UVOD

Acne inversa je kronična recidivirajuća upalna bolest kože koja se najčešće javlja u predjelu pazuha, prepona i anogenitalne regije. Bolest je poznata i pod nazivima hidradenitis suppurativa, apocrinitis, Velpeau-ova bolest i Verneuil-eva bolest.

S obzirom na bol, neugodan miris, gnojenje i estetske nedostatke zahvaćenih područja kože, ova bolest uvelike utječe na kvalitetu života bolesnika. Utvrđeno je da bolesnici s acne inversa pokazuju manji indeks kvalitete života od bolesnika s drugim kroničnim dermatološkim bolestima poput psorijaze, acne vulgaris, ekcema i alopecije (Onderdijk AJ i sur. 2013; Kurek A i sur. 2012).

Bolest je prvi put opisao francuski kirurg Velpeau 1839. godine. On je prikazao bolesnike s upaljenim površinskim apscesima u području pazuha, dojki i perianalnog područja. Godine 1854. Verneuil je izvijestio o nizu bolesnika sa sličnim lezijama u pazuhu i preponama, te su pretpostavili da je primarni uzrok gnojna upala žlijezda znojnice (Slade DE i sur. 2003). Stoga je bolest nazvao „hidradenitis suppurativa“ te je njegova teorija bila prihvaćena skoro više od stoljeća.

Iako naziv hidradenitis suppurativa upućuje prvenstveno na upalnu prirodu bolesti, točnije žlijezda znojnice, danas se upala apokrinih žlijezda smatra sekundarnim događajem dok primarnu ulogu ima okluzija terminalnih dijelova dlačnog folikula (YU CC & Cook 1990; Boer & Weltevreden 1996; Van der Zee i sur. 2012).



Acne inversa predstavlja dijagnostički i terapijski izazov ne samo za specijaliste dermatologije, već i za specijaliste kirurgije (Alikhan i sur. 2009).

S obzirom na fizičke i psihološke posljedice bolesti koji se s vremenom razvijaju, vrlo je važno što ranije prepoznati bolest i započeti liječenje.

## **2. EPIDEMIOLOGIJA**

Usprkos težini poremećaja, malo je epidemioloških podataka o acne inversa (Alikhan i sur. 2009). Prevalencija acne inversa u svijetu varira i procijenjuje se od manje od 1% do 4% (Jemec i sur. 1996; Revuz i sur. 2008). Rezultati istraživanja Vazqueza i suradnika upućuju na to da je acne inversa rijetka bolest s godišnjom incidencijom od 6 oboljelih na 100 000 stanovnika (Vazqueza i sur. 2013).

Acne inversa se najčešće javlja nakon puberteta, s vrhuncem oboljevanja u ranim dvadesetim godinama (Canoui-Poitrine F i sur. 2009; Revuz J i sur. 2009; Von der Werth JM i sur. 2000). Pojavnost bolesti prije puberteta je rijetka, iako se bolest može javiti i u dječjoj dobi (Mengesha YM i sur. 1999).

Procjenjuje se da se bolest javlja tri puta češće u žena nego u muškaraca (Jemec i sur. 1996; Revuz i sur. 2008). Kod pušača i muškaraca češće se razvija teži oblik bolesti (Vazqueza i sur. 2013). Zamijećena je i različita zahvaćenost područja kože s obzirom na spol pa je tako kod žena češća pojava bolesti u aksilarnom i ingvinofemoralnom području dok je kod muškaraca češće zahvaćena

stražnjica i perianalno područje (Canoui-Poitrine F i sur. 2009; Vazqueza i sur. 2013).

Procjenjuje se kako je incidencija acne inversa u posljednja četiri desetljeća u porastu, posebno među ženama, što se povezuje s porastom pretilosti i pušenjem (Vazqueza i sur. 2013).

### **3. ETIOPATOGENEZA**

Točna patogeneza acne inversa još uvijek je nepoznata, ali je po svemu sudeći multifaktorijalna. Dugo se mislilo da je bolest apokrinog podrijetla no posljednja dva desetljeća se primarnim događajem smatra okluzija terminalnog dlačnog folikula, koja je uzrokovana hiperkeratozom i hiperplazijom folikularnog epitela (Boer J i sur. 1996, Jemec GBE i sur. 1996; YU CC & Cook MG 1990). Okluzija, rezultira akumulacijom staničnog debrisa, formiranjem cisti i puknućem dlačnog folikula. Potom slijedi formiranje apscesa, te u kasnijim fazama razvoj sinusa i ožiljaka (Von Laffert M i sur. 2011 ). Uočeno je da u nepromijenjenoj koži bolesnika s acne inversa postoji smanjen broj lojnih žlijezda, u usporedbi sa zdravim ispitanicima (Kamp S i sur. 2011).

Čimbenike povezane s razvojem acne inversa možemo podijeliti na endogene i egzogene. Endogeni čimbenici su genetska predispozicija, poremećaj imunološkog sustava te hormonski utjecaji. Egzogeni čimbenici u patogenezi acne inversa uključuju pušenje, pretilost, bakterijske infekcije te trenje i maceraciju kože u predjelima nastanka upalnih promjena.

Pretpostavlja se da genetski čimbenici imaju ulogu u nastanku acne inversa, s mogućim autosomno dominantnim nasljeđivanjem (Von der Werth JM i sur. 2000). Nadalje, otkriveno je i nekoliko genskih lokusa povezanih s nastankom acne inversa. U oko 40% bolesnika, bolest je također prisutna u jednog ili više članova obitelji (Canoui-Poitrine F i sur. 2009; Von der Werth JM i sur. 2000).

Istraživanja pokazuju kako su u lezijama acne inversa povišene razine određenih citokina, prije svega IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, CXCL9, monokina induciranog interferonom- $\gamma$ , IL-11 i IL-17A (Van der Zee HH i sur. 2011; Van der Zee HH i sur. 2012).

Čini se da i endokrinološki utjecaji imaju ulogu u pojavi acne inversa, budući da je početak bolesti uglavnom nakon puberteta, a učestalost se u žena smanjuje nakon menopauze (Mortimer PS i sur. 1986). U prilog tomu govore i rezultati istraživanja Mortimera i suradnika te Jemeca gdje se utvrdilo pogoršanje bolesti u predmenstrualnom razdoblju, a poboljšanje za vrijeme trudnoće (Mortimer PS i sur. 1986; Jemec GBE 1988).

U prilog povezanosti pušenja s nastankom acne inversa upućuju *in vitro* istraživanja koja su pokazala da nikotin može izazvati epidermalnu hiperplaziju te začepljenje folikula, što možemo naći u koži oboljelih od acne inversa (Kurzen H i sur. 2008; Hana A i sur. 2007). Koncentracija nikotina je značajno veća u apokrinom znoju nego onome iz ekernih znojnih žlijezda (Kurzen H i sur. 2008). S obzirom da je više apokrinih znojnih žlijezda u intertriginoznim područjima, time se objašnjava mogući učinak nikotina na folikule u tim predijelima (Kurzen H i sur. 2008, Happle R i sur. 1980). Unatoč svemu, potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se ispitaio utjecaj prestanka pušenja na tijek acne inversa.

Istraživanja upućuju na povezanost pretilosti i prekomjerne tjelesne težine, odnosno indeksa tjelesne mase (eng. body mass index; BMI) većeg od 25 i pojave acne inversa (Canoui-Poitrine F i sur. 2009; Vazquez BG i sur. 2012). Jedna od teorija kako pretilost utječe na nastanak i razvoj acne inversa je da povećano mehaničko trenje u intertriginoznim područjima može uzrokovati pojavu oštećenja dlačnih folikula u predisponiranih pojedinaca (Kurzen H i sur. 2008). Ovo oštećenje može dovesti do ruptur dlačnog folikula i izljevanja folikularnog sadržaja što potom može dovesti do upale i stvaranja apscesa (Kamp S i sur. 2011).

Druga teorija povezanosti acne inversa s pretilošću je zadržavanje znoja u intertriginoznim područjima. To može uzrokovati iritaciju i maceraciju koji u kombinaciji s trenjem dovode do upalnih promjena na koži. Osim toga, vlažna i topla mikroklima prisutna u intertriginoznim područjima, pogoduje rastu bakterija a to pak dovodi do sekundarne infekcije upaljene kože (Van der Zee HH i sur. 2012; Yosipovitch G i sur. 2007). Pretili pacijenti imaju povišene razine citokina TNA- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6 (Coppack SW 2001). Povišene razine navedenih citokina, osobito TNA- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , nalazimo u koži bolesnika s acne inversa (Van der Zee HH i sur. 2011). Iako postoji veza između pretilosti i nastanka acne inversa, acne inversa se razvija i u osoba s indeksom tjelesne mase (BMI) manjim od 25.

Dugo se smatralo da bakterijska infekcija zauzima prvo mjesto po važnosti u nastanku acne inversa. No, često su lezije sterilne ili se izoliraju komenzalne bakterije kože kao što su streptocoki, stafilokoki te *Escherichia coli* (Revuz J 2009; Yazdanyar S & Jemec 2011). Stoga se smatra da je bakterijska kolonizacija sporedan događaj, a superinfekcija dovodi do pogoršanja bolesti (Alikhan A i sur. 2009; Kurzen H i sur. 2008). Zbog toga se često propisuju antibiotici, a posebno

učinkovito pokazala se kombinacija rifampicina i klindamicina (Van der Zee HH i sur. 2009, Bettoli V i sur. 2013). Međutim, djelotvornost ove kombinacije potječe od protuupalnog učinka ovih antibiotika, a tek u manjoj mjeri od njihovog bakteriostatskog učinka.

Istražujući vanjske faktore koji bi mogli utjecati na razvoj acne inversa, zaključeno je da je mehaničko trenje najvjerojatnije jedini vanjski čimbenik povezan s bolešću. Prema riječima bolesnika, pri nošenju uske odjeće povećava se broj upalnih lezija dok nošenje široke odjeće smanjuje pojavnost i simptome bolesti (Von der Werth JM i sur. 2000). Morgan i suradnici ispitivali su ulogu brijanja te kemijskih sredstava za depilaciju, dezodoransa i pudera kao uzročnih čimbenika u nastanku acne inversa no, zaključili su da ti čimbenici nemaju ulogu u nastanku bolesti (Morgan WP i sur. 1982).

#### **4. KLINIČKA SLIKA**

U početnom stadiju acne inversa je karakterizirna pojavom nježnih subkutanih čvorića koji nalikuju na furunkul. S vremenom, čvorići se povećavaju i šire te često rupturiraju pa nastaju duboki i bolni apscesi (Slade DE i sur. 2003). Nakon rupture, često dolazi do drenaže gnojnog sadržaja neugodnog mirisa (Slade DE i sur. 2003; Mortimer PS i sur. 2000). Kako bolest napreduje, razvija se fibroza, kontraktura kože i induracija zahvaćenog dijela kože. Prisutnost dvostrukih komedona je tipična za acne inversa. Bolest se postupno razvija i napreduje, najčešće poslije puberteta (Wiseman MC 2004).

Acne inversa se najčešće pojavljuje u intertriginoznim područjima (aksilarno, ingvinalno, perianalno, perinealno, mamarno i inframamarno, glutealno, pubično, na prsima, tjemenu, retroaurikularno te ponekad i na vjeđama (Slade DE i sur. 2003). Zahvaćena područja ne samo da odgovaraju području apokrinih žlijezda, nego su to i područja terminalnih dlačnih folikula koja ovise o niskoj koncentraciji androgena (Yu CC & Cook MG 1990 ). U istraživanju Jackmana i suradnika u kojem je sudjelovalo 388 pacijenata s acne inversa, aksilarna regija je bila zahvaćena u 72% oboljelih, perianalna regija u 32%, ingvinalna regija u 24%, a mamarna regija u 8% bolesnika. Slične rezultate dobili su i Barth i suradnici u svojem istraživanju (Barth i sur. 1996). Lezije u perinealnoj regiji sklonije ponovnom javljanju i lošijem ishodu nego lezije u aksilarnom području (Thornton JP i sur. 1978; Fitzsimmons JS i sur. 1985). Pacijenti s anogenitalnim lezijama mogu imati promijene i unutar samog analnog kanala (Culp CE 1983). Lezije se najčešće javljaju u donje dvije trećine kanala, distalno od linea dentata (prijelazna zona s cilindričnog epitela na pločasti epitel) (Culp CE 1983). To se podudara s distribucijom apokrinih žlijezde i folikula dlake u analnom kanalu. Ako su lezije vidljive i proksimalnije od linea dentata unutar analnog kanala diferencijalna dijagnoza uključuje Crohnovu bolest ili apsces s fistulom (Culp CE 1983).

Za procjenu težine kliničke slike acne inversa pomažu nam dva bodovna sustava, Hurley-ev i Sartorius-ov. Prema Hurley-evoj klasifikaciji, temeljem prisutnosti i rasprostranjenosti ožiljaka i sinusa razlikuju se 3 stupnja acne inversa (Hurley H. 1989):

- I. stupanj: formiranje pojedinačnih ili multiplih apscesa, bez sinusa ili ožiljkavanja

- II. stupanj: rekurentni apscesi s formiranjem sinusa ili ožiljkavanjem; jedna ili više široko odvojenih lezija
- III. stupanj: difuzne lezije s više međusobno povezanih sinusa te brojni apscesi

Sartorius i suradnici su predložili sustav u kojem se uzima u obzir anatomska regija, broj i tip lezija, udaljenost među lezijama te prisutnost normalne kože između lezija (Sartorius K i sur. 2003). Za svaku zahvaćenu regiju (aksila, prepone, gluteus ili druga upalom zahvaćena područja) dodjeljuju se 3 boda. Prema broju i tipu lezija dodaju se 2 boda za svaki nodul, 4 boda za svaku fistulu, 1 bod za svaki ožiljak te 1 bod za svaku drugu promjenu. Ako je udaljenost među lezijama manja od 5 cm dodijeljuju se 2 boda, 4 boda za udaljenost 5-10 cm, a udaljenosti među lezijama koje su veće od 10 cm boduju se s 8 bodova. Bodovi se zbrajaju u svakoj od kategorija. Sartorius i suradnici također su predložili uvođenje vizualne analogne skale za bol ili indeksa kvalitete život dermatološkog bolesnika (Sartorius K i sur. 2003).

## 5. LIJEČENJE

Liječenje acne inversa možemo podijeliti na: nekirurško (medikamentozno) liječenje, kirurško i lasersko liječenje te njihovu kombinaciju. Oblik terapije ovisi o težini bolesti odnosno stupnju zahvaćenosti kože. Prije samog nekirurškog i/ili kirurškog liječenja, važnu ulogu zauzima i savjetovanje bolesnika o pravilnom provođenju higijene i pridržavanju higijenskih mjera, kao što su upotreba

antiseptičkog sapuna, nošenje pamučnog donjeg rublja, nošenje široke odjeće, mekih grudnjaka te redovite promjene čiste odjeće.

## **5.1. Nekirurško (medikamentozno) liječenje**

U nekirurškom obliku liječena, topikalno ili oralno primjenjenim lijekovima nastoji se djelovati na bakterije koje povezujemo s acne inversa, na imunološki odgovor i hormonalnu ravnotežu organizma, smanjiti okluziju folikula, potaknuti cijeljenje zahvaćenih područja kože te djelovati na smanjenje boli.

Na samom početku liječenja savjetuje se konzervativna terapija kao što je korištenje različitih lokalnih pripravaka za čišćenje radi smanjenja bakterijske kolonizacije.

### **5.1.1. Lokalni i sustavni antibiotici**

Iako znamo da bakterije nemaju glavnu ulogu u nastanku acne inversa, osnovno uporište u liječenju ove bolesti upravo su antibiotici, poglavito zbog njihovog protuupalnog djelovanja. Antibiotici su također važni u liječenju lezija kod kojih se sumnja na superinfekciju bakterijama.

Antibiotici se mogu primjeniti lokalno ili sustavno. Klindamicin je antibiotik prvog izbora. Klindamicin je pogodan zbog malo nuspojava, jednostavnosti primjene i dobrog djelovanja u početnom stupnju bolesti. Kad lokalni klindamicin nije



djelotvoran indicirana je sustavna antibiotska terapija, i to rifampicina 300 mg dva puta dnevno i klindamicina 300 mg dva puta dnevno ili minociklina 50-100 mg dva puta dnevno. Ako pak ni kombinacije klindamicina ili minociklina i rifampicina ne dovedu do poboljšanja, u obzir se mogu uzeti i ostale kombinacije antibiotskog liječenja. Kombinacija metronidazola od 500 mg dva puta dnevno, rifampicina 300 mg dva puta dnevno te moksifloksacina 400 mg dnevno, pokazala se učinkovitom u bolesnika s blažim oblicima acne inversa. Ipak, kombinacije navedenih antibiotika povezane su i s brojnim nuspojavama, kao što su gastrointestinalni poremećaji (64% bolesnika), vaginalna kandidoza bolesnica (35% žena), reverzibilna tendinopatija (14% bolesnika) te hepatitis (3.5 % bolesnika) (Join-Lambert O i sur. 2011).

Antibiotici s antistafilokoknim djelovanjem se preporučuju za aksilarnu lokalizaciju acne inversa, dok se antibiotici sa širim spektrom preporučuju kod perinealnih lezija. U čestoj su uporabi još i dikloksacilin, eritromicin, tetraciklin i minociklin.

### **5.1.2. Dapson**

Primjena dapsona je sustavna terapija drugog izbora, koja se uvodi ukoliko se kombiniranom antibiotskom terapijom ne postigne odgovarajući učinak. Prije početka terapije dapsonom svakako treba odrediti vrijednosti glukoza – 6 – fosfat dehidrogenaze, kontrolirati kompletnu krvnu sliku te je potrebno učiniti i neurološki pregled. Potrebno je redovito kontrolirati krvnu sliku zbog hematoloških nuspojava dapsona (anemija, neutropenija, trombocitopenija). Terapija dapsonom trebala bi

započeti dozom od 25 mg na dan, potom se može titrirati do 100 mg dva puta na dan. S dapsonom bi trebalo uzimati i cimetidin (200–400 mg na dan) jer on ublažava negativno hematološko djelovanje dapsona. Pokazalo se da je dapson učinkovit u liječenju prvog i drugog stupnja acne inversa (prema Hurley-u), a nije uspješan u liječenju trećeg stupnja bolesti. Dapson se stoga može koristiti kao druga linija terapije.

### **5.1.3. Triamcinolon acetonid**

Triamcinolon acetonid je sintetički kortikosteroid koji se može koristiti intralezionalno. Koristan je za smanjenje upale i boli u acne inversa (van der Zee HH i sur. 2010). No, u mnogo slučajeva injekcije kortikosteroida su samo palijativne, ne i kurativne, djelujući na smanjenje apscesa i sinusa.

### **5.1.4. Oralni kontraceptivi**

Zbog moguće hormonske etiologije bolesti neki autori preporučuju oralne kontraceptive u terapiji acne inversa u žena (Behrman RE i sur. 2000). Tako su Mortimer i suradnici dokazali učinkovitost oralnih kontraceptiva u liječenju acne inversa u žena. Iako nije definirano koji je od navednih lijekova najučinkovitiji, neka istraživanja daju prednost drospirenonu (ima učinke slične spironolaktonu) (Sinclair R 2005; Kelekci KH i sur. 2012).

### **5.1.5. Finasterid**

Uspješnom se pokazala uporaba finasterida te antiandrogena ciproteron acetata u muškaraca s acne inversa (Farrell AM i sur. 1999; Mortimer PS i sur. 1986). U dozi od 5 mg na dan, finasterid inhibira  $5\alpha$ -reduktazu tipa 2 blokirajući proizvodnju dihidrotestosteron (DHT). Posebno je koristan je u terapiji II. ili III. stupnja u pretilih muškaraca sa acne inversa. Alternativa finasteridu je dutasterid (0.5 mg), koji uz  $5\alpha$ -reduktazu tipa 2 blokira i  $5\alpha$ -reduktazu tipa 1.

Ostali blokatori hormona koji mogu biti korisni u liječenju teških faza acne inversa ( Hurley II i III) u muškaraca uključuju leuprolid acetat, flutamid i degareliks.

### **5.1.6. Oralni retinoidi**

Oralni retinoidi također mogu biti učinkoviti u liječenju acne inversa, posebice ako uzmemo u obzir da oni inhibiraju funkciju žlijezda lojnica te abnormalnu keratinizaciju. Preporuča se primjena izotretinoina u dozi 0,5 do 1 mg po kilogramu tjelesne mase na dan tijekom nekoliko mjeseci, kako bi se smanjila upalna komponenta acne inversa prije samog kirurškog liječenja (Jansen T i sur. 1998). Neke studije pak, prednost daju acitretinu pred isotretinoinom (Scheman AJ 2002; Boer J i sur. 2011).

### 5.1.7. Biološki lijekovi

U kombinaciji s kirurškim liječenjem, u liječenju uznapredovalih oblika acne inversa (Hurley III), zadnjih godina su se učinkovitima pokazali TNF-alfa (eng. tumor necrosis factor alpha) inhibitori, kao što su infliksimab, adalimumab i etanercept (Wollina U i sur. 2012; Van Rappard DC i sur. 2012). TNF-alfa inhibitori dobro djeluju na smanjenje upalne komponente bolesti, smanjenje edema, utječu na bolju drenažu i remisiju fistula. Prije početka terapije TNF-alfa inhibitorima treba napraviti tuberkulinski PPD test ili Quantiferon–TB Gold test. Pokazalo se da adalimumab ima bolje djelovanje u bolesnika kod kojih je bolest kraćeg trajanja i koji imaju manje teške lezije. U više studija je pokazano da adalimumab, u dozama koje su 2 ili 4 puta više od doza koje se primjenjuju u liječenju psorijaze, može biti učinkovit u terapiji acne inversa (Blanco R i sur. 2009; Amano M i sur. 2010; Miller I i sur. 2011; Arenbergerova M i sur. 2010). Uz adalimumab, spomenut je i infliksimab koji je prema nekim istraživanjima učinkovitiji u terapiji acne inversa od adalimumaba (van Rappard DC i sur. 2012). Važno je napomenuti da osobe s uznapredovalim stadijem bolesti (Hurley III), mogu nakon prosječno 15–20 godina razviti planocelularni karcinom neovisno o terapiji, i to najčešće u perianalnoj regiji. Pod utjecajem TNF-alfa inhibitora povećava se rizik od nastanka planocelularnog karcinoma u svim zahvaćenim područjima.

Ustekinumab, ljudsko monoklonalno antitijelo koje se veže za p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, tek se nedavno se pokazao kao uspješna terapijska opcija, i to posebno u uznapredovalom stupnju acne inversa (Gulliver Wp i sur. 2012).

### **5.1.8. Ciklosporin**

Jaka supresija imunološkog sustava ciklosporinom u kombinaciji s kortikosteroidima dolazi u obzir u bolesnika s uznapredovalim oblikom acne inversa, no ipak ta terapija nije često propisivana i zahtjeva pomno praćenje. Ukoliko se primjenjuje, ciklosporin je primjereniji u liječenju mladih bolesnika koji nemaju komorbiditeta.

### **5.1.9. Ostale mogućnosti nekirurškog (medikamentoznog) liječenja**

Iako je u literaturi opisana primjena cinka, vitamina B12, niacinamida (nikotinamida) i faktora rasta u liječenju acne inversa, nema dovoljno podataka o njihovoj učinkovitosti.

## **5.2. Kirurško liječenje**

Kirurško liječenje je jedina metoda kojom se postižu više stope remisije ili izliječenje acne inversa, te rezultira boljom kvalitetom života bolesnika. Ovim se načinom liječenja također mogu spriječiti limfedem i planocelularni karcinom. U teškom obliku acne inversa, uz kirurško liječenje potrebno je i medikamentno kako bi se zaustavio razvoj novih lezija i kontrolirala upala. Kirurgija pomaže u kontroli

upale uklanjanjem staničnog debrisa i sinusa, koji djeluju kao strana tijela pod kožom i produljuju upalnu fazu acne inversa.

Kirurški pristupi za liječenje acne inversa sastoje se od incizije i drenaže, „punch“ debridmana, „unroofing“ metode te ekscizije. Preoperativno se provodi medikamentno liječenje (dapson, TNF-alfa inhibitori i drugi), a koji smanjuju upalnu komponentu bolesti.

Za ranu fazu bolest koja se javlja s fluktuirajućim apscesom, incizija i drenaža su dobar prvi izbor liječenja. Međutim, ovaj postupak pruža samo kratkoročno olakšanje i ima mali utjecaj na daljnji tijek bolesti. Incizija treba biti duboka i pod lokalnom anestezijom, a preporuča se samo za jako bolne i akutne lezije. Neki stručnjaci ističu prednost ranije široke ekscizije, jer se ponavljanim parcijalnim uklanjanjem lezija povećava rizik većeg širenja bolesti (Jansen T i sur. 1998; Rompel R i sur. 2000).

Prednost pred incizijom se daje „punch“ debridmanu. Postupak uključuje uporabu 5 do 7 mm dugog instrumenta za „punch“ (biopsija), a kojim se uklanjaju pilosebacealne jedinice uz upaljeni nodul i mala količina okolnog tkiva. Nakon toga slijedi agresivni debridman pomoću digitalnog pritiska, a zatim kiretaža ili jednostavno „grattage“ (ribanje) s gazom. Cilj je ukloniti zahvaćenu folikularnu jedinicu s pripadajućim žlijezdama lojnicama i, još važnije, ukoniti matične stanice iz tog područja odgovorne za rast potkožnih sinusa.

Kirurški „unroofing“ je primarna kirurška terapija za teške oblike acne inversa (Hurley-ev stadij II i III). Postupak se može izvesti na svakom sinusu ili fistuli zasebno ili na svim takvim lezijama u zahvaćenom području. Tehnika se sastoji od pažljivog odstranjenja gornje površine sinusa („unroofing“) i uklanjanja debrisa. U

lokalnoj ili regionalnoj anesteziji se ulazi u sinus koji se široko otvara škarama. Cijeli krov svakog sinusa treba u potpunosti ukloniti te istražiti bazu sinusa koja se može spajati s drugim sinusima. Preostalo epitelizirano dno sinusa se može ostaviti da zacijeljuje sekundarno (van der Zee HH i sur. 2010; Danby FW 2010).

Široka ekscizija, u području i izvan kliničkih granica aktivnosti bolesti, u kombinaciji s kontinuiranom agresivnom medikamentnom terapijom je najbolja metoda kojom se može postići izlječenje (Ellis LZ 2012). Široka ekscizija preporuča se u bolesnika s kroničnom bolešću i opsežnim stadijem III prema Hurley-u.

Bolesnicima treba objasniti da je kirurška terapija učinkovita samo na mjestu kirurškog zahvata te da je recidiv bolesti moguć na nekom novom mjestu. Pojava recidiva ovisit će i o mjestu nastanka acne inversa, pa je tako u jednoj studiji od 82 bolesnika liječenih širokom ekscizijom, stopa recidiva u perianalnoj regiji bila 0%, u aksilarnom području 3%, a u ingvinoperinealnom području 37% (Harrison BJ i sur. 1985). Pretilost, nedovoljna ekscizija, značajna maceracija kože i kronične infekcije kože mogu povećati učestalost recidiva.

Za blage i umjerene promjene kože (Hurley I i II), kirurški zahvat s primarnim zatvaranjem je prva opcija liječenja. Kod uznapredovale acne inversa potrebna je široka ekscizija sa sekundarnim cijeljenjem, koja ujedno predstavlja zlatni standard u kirurškoj terapiji acne inversa. Operacija sa sekundarnim cijeljenjem ima prednost zbog niske stope recidiva (0–5.8%) te dobrim funkcionalnim i estetskim rezultatima (Wollina U i sur. 2012). U daljnjem liječenju potrebna je i fizikalna terapija kako bi se izbjegle strikture i gubitak mobilnosti (posebice u aksilarnom području). Ovdje je vrijeme cijeljenja odgođeno u odnosu na terapiju u kojoj se primjenjuju režnjevi ili transplantati tkiva.

U retrospektivnoj studiji koja je uključivala 50 pacijenata s acne inversa (Hurley II i III), terapija se sastojala od široke ekscizije te rekonstrukcije kožnim transplatom (nepotpune debljine kože) ili fasciokutanom režnjem. Stopa recidiva iznosila je 18.8% što je zapravo tri puta veća stopa od stope recidiva nakon cijeljenja sekundarnom namjerom, ali se boravak u bolnici nakon kirurškog zahvata smanjio na 5 dana (Alharbi Z i sur. 2008). Rekonstrukcija režnjemima, u odnosu na cijeljenje sekundarnom namjerom, može dovesti do lokaliziranog sekundarnog limfedema.

Kirurgija se smatra terapijom prvog izbora. Ipak, nema dovoljno randomiziranih kontroliranih ispitivanja kojima bi se to i potvrdilo. Učinkovitost terapije ovisi i o lokaciji acne inversa.

### **5.3. Liječenje laserom**

Iako su se od laserske terapije u početku očekivali dobri rezultati, stopa izlječenja je niska te je potrebno dulje vrijeme da dođe do poboljšanja bolesti (od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci). Laserska terapija se čini prikladnom za bolesnike s ograničenim lezijama u postizanju privremenog poboljšanja, ali još uvijek nema dokaza o dugoročnom učinku ove terapije.

Čini se da je terapija laserom djelotvornija ako se primjeni u aksilarnoj regiji negoli u anogenitalnom području.

Istraživanje u kojem je provedeno liječenje bolesnika sa stupnjem II (Hurley) acne inversa, provedena je terapija Nd:YAG laserom dva puta mjesečno, a dva mjeseca nakon terapije poboljšanja su bila vidljiva u području aksilarnih i ingvinalnih



lezija, uz prateću fibrozu i ožiljkavanje (Xu LY i sur. 2011). Još dvije randomizirane studije, u kojima je provedena terapija Nd:YAG laserom poboljšanje se uočilo nakon 3 do 4 mjeseca terapije (Tierney E i sur. 2009; Mahmoud BH i sur. 2010).

Liječenje CO<sub>2</sub> laserom također se pokazalo uspješnim u terapiji acne inversa. Prema jednom istraživanju, nakon primjene CO<sub>2</sub> lasera na 185 lezija, samo 2 lezije su recidivirale (Hazen PG i sur. 2010). Lapins i suradnici liječili su 31 bolesnika te su izvjestili o samo četiri recidiva u tretiranom području (Lapins J i sur. 2002). Međutim, u 12 bolesnika zabilježeni su recidivi koji su bili udaljeni više od 5 cm od područja liječenja. Na anatomski udaljenijim mjestima je 25 bolesnika imalo recidive (Lapins J i sur. 2002). Lapins i suradnici proveli su istraživanje o učinkovitosti CO<sub>2</sub> lasera sa skenerom u liječenju acne inversa II. stupnja po Hurley-u. Zaključeno je kako navedena terapija dovodi do rezultata koji je sličan rezultatima standardne kirurške terapije.

Kao što je navedeno, ne postoji najučinkovitiji tretman za bolesnike s bilo kojom fazom acne inversa. Svaki bolesnik je drugačiji i zahtijeva jedinstven pristup ovisno o stupnju njegove bolesti i toleranciji rizika.

## 6. ZAKLJUČAK

Acne inversa je kronična recidivirajuća bolest kože koja se obično razvije nakon puberteta. Karakteriziraju je recidivirajuće upalne lezije uglavnom smještene u predjelu pazuha, prepona i anogenitalne regije.

Iako drugi naziv za acne inversa (hidradenitis suppurativa) upućuje prvenstveno na upalnu prirodu bolesti, danas se upala apokrinih žlijezda smatra sekundarnim događajem dok primarnu ulogu ima okluzija terminalnih dijelova dlačnog folikula. Ponavljane bolne ruptуре apscesa te fistule dovode do toga da acne inversa ima negativan učinak na kvalitetu života. Ova bolest fizički i psihički opterećuje bolesnika pa nerijetko dovodi do društvene izolacije i depresije.

Uspješno liječenje acne inversa uključuje prevenciju pojave novih lezija, smanjivanje upalne komponente bolesti, uklanjanje kroničnih sinusa i sprječavanje nastanka ožiljaka. Prije samog nekirurškog i/ili kirurškog liječenja, važnu ulogu zauzima i savjetovanje bolesnika o pravilnom provođenju higijene i pridržavanju higijenskih mjera, kao što su upotreba antiseptičkog sapuna, nošenje pamučnog donjeg rublja, nošenje široke odjeće, mekanih grudnjaka te redovite promjene čiste odjeće.

Acne inversa predstavlja dijagnostički i terapijski izazov ne samo za specijaliste dermatologije, već i specijaliste kirurgije. Bolje razumijevanje etiopatogeneze ove bolesti pridonijet će razvoju novih mogućnosti liječenja.

## **7. ZAHVALA**

Posebnu zahvalu upućujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos, na uloženom trudu, vremenu i savjetima prilikom pisanja diplomskog rada koji su mi uvelike olakšali ostavrenje mojeg zadnjeg zadatka na studiju.

Hvala mojoj obitelji na beskrajnoj potpori u svakom smislu tijekom mog studija.

## 8. LITERATURA

Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB (2009) Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 60(4):539–561.

Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ (1996) Endocrine factors in pre-andpostmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 134:1057–1059.

Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Ricci M (2013) Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(1): 125-126.

Boer J, Weltevreden EF (1996) Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol* 135:721-725.

Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F (2009) 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* 61:51–57.

Coppack SW (2001) Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc Lond* 60:349–356.

Culp CE (1983) Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal. A surgical skin disease. *Dis Colon Rectum* 26:669-676.

Fitzsimmons JS, Guilbert PR, Fitzsimmons EM (1985) Evidence of genetic factors in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 113:1–8.

Hana A, Booken D, Henrich C, Gratchev A, Maas-Szabowski N, Goerdts S (2007) Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci* 80:2214–2220.

Happle R, König A (2011) Smoker's boils. *Dermatology* 222:282–284.

Hurley H (1989) *Dermatologic surgery, principles and practice*. New York: Marcel Dekker.

Jemec GBE (1988) The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 119:345–50.

Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH (1996) The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 35:191-194.

Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K (2011) Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 164:1017–1022.

Kurek A, Peters EMJ, Chanwangpong A, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. (2012) Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol* 67:422–428.

Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GBE, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos Bourboulis EJ (2008) What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 17:455-456.

Mengesha YM, Holcombe TC, Hansen RC (1999) Prepubertal hidradenitis suppurativa: two case reports and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 16:292–296.

Morgan WP, Leicester G (1982) The role of depilation and deodorants in hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol 118:101.

Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA (1986) Mediation of hidradenitis suppurativa by androgens. Br Med J (Clin Res Ed) 292:245-248.

Mortimer PS, Lunniss PJ (2000) Hidradenitis suppurativa. J R Soc Med 93:420-422.

Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GBE (2013) Depression in patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 27:473–478.

Revuz J (2009) Hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 23:985–98.

Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F (2008) Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. J Am Acad Dermatol 59:596–601.

Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB (2003) Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 149: 211-213.

Slade DE, Powell BW, Mortimer PS (2003) Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 56:451-461.

Thornton JP, Abcarian H (1978) Surgical treatment of perianal and perineal hidradenitis suppurativa. *Dis Colon Rectum* 21:573-577.

Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD (2012) Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol* 133:97–103.

Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD (2013) Incidence of Hidradenitis Suppurativa and Associated Factors: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol* 133: 97–103.

Van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE (2009) The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 219:143–147.

Van der Zee HH, Laman JD, de Ruyter L, Dik WA, Prens EP (2012) Adalimumab (antitumour necrosis factor- $\alpha$ ) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol* 166:298–305.



Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP (2012) Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol* 21:735–739.

Van der Zee HH, Prens EP, Boer J (2010) Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol* 63:475–480.

Van der Zee HH, de Ruiter L, Boer J, van den Broecke DG, den Hollander JC, Laman JD (2012) Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol* 166:98–106.

Von der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA (2000) The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol* 142:947–953.

Von der Werth JM, Williams HC (2000) The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14:389–392.

Von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC (2011) Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol* 164:367–371.

Wiseman MC (2004) Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther* 17:50-54.

Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A (2007) Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 56:901–916.

Yazdanyar S, Jemec GBE (2011) Hidradenitis suppurativa: a review of cause and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 24:118–123.

Yu CC, Cook MG (1990) Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 122:763-769.

## 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

- Ime i prezime: Katarina Jordan
- Datum i mjesto rođenja: 21.03.1990., Zadar
- Državljanstvo: hrvatsko
- Adresa: Zagrebačka cesta 229, 10 000 Zagreb
- E-mail adresa: jordan.katarina36@gmail.com

### Obrazovanje:

- 2008.–2014. – Medicinski fakultet, Zagreb
- 2004.-2008. – Opća gimnazija Franje Petrića, Zadar
- 1996.–2004. – Osnovna škola Jurja Barakovića, Ljubač

### Osobne vještine:

1. Jezici:
  - o Engleski : aktivno u govoru i pismu
  - o Talijanski : aktivno u govoru i pismu
  - o Francuski : aktivno u govoru i pismu

2. Rad na računalu – aktivno i svakodnevno korištenje Microsoft Office programa

3. 2008. - vozačka dozvola - B kategorija

Dodatne aktivnosti:

- od 2009.g. – aktivna članica Hrvatskog akademskog atletskog kluba Mladost
- od 2011.g. – kao članica Studentske Sekcije Hrvatskog liječničkog zbora (SSHLZ) i EMSA-e sudjelujem u projektu TBH (Teddy Bear Hospital/ Bolnica za medvjediće)
- od 2012.g. – voditeljica atletske sekcije Medicinskog fakulteta (dio Sportske udruge studenta medicine, SportMEF)
- 2012.–2014. – sudjelovanje u organizaciji tradicionalne utrke Medicinskog fakulteta „162 stube“ (na kojoj sam 2010.g. te 2011.g. imala čast biti najbrža medicinarica)
- 2014. – Dekanova nagrada za organizaciju „162 stube“
- od 2012. – članica Hrvatskog katoličkog liječničkog društva (HKLD)

Interesi i hobiji:

- fizikalna medicina i rehabilitacija, klinička farmakologija, pedijatrija
- sport, putovanja