

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lucija Marčelić

ETIOPATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA I SUVREMENA TERAPIJA GNOJNOG HIDRADENITISA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor: prof.dr.sc. Larisa Prpić Massari

Diplomski rad ocijenjen je _____ .lipnja 2022. na Katedri za dermatovenerologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Ines Brajac, dr.med.
2. Prof.dr.sc. Marija Kaštelan, dr. med.
3. Izv. prof. prim. dr. sc. Marko Zelić, dr. med.

Rad sadrži 31 stranice, 3 slike, 0 tablica i 66 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Larisi Prpić Massari na pomoći, trudu i vremenu koje je uložila kako bi ovaj rad bio uspješno završen.

Zahvaljujem se svojoj obitelji koja mi je nesebično pomagala i olakšala teške trenutke tijekom cijelog studija.

Zahvaljujem se svome dečku i prijateljima s kojima sam zajedno položila svaki ispit i zahvalna sam što mi je ovaj fakultet omogućio da upoznam takve krasne ljude uz koje moje studiranje nije moglo biti ljepše.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. EPIDEMIOLOŠKA OBILJEŽJA GNOJNOG HIDRADENITISA.....	3
4. ETIOPATOGENEZA GNOJNOG HIDRADENITISA.....	3
4.1. Genski čimbenici u nastanku gnojnog hidradenitisa.....	3
4.2. Pušenje i pretilost kao čimbenici rizika u nastanku gnojnog hidradenitisa	4
4.3. Uloga bakterijske upale u nastanku gnojnog hidradenitisa.....	4
4.4. Uloga hormonalnih čimbenika u nastanku gnojnog hidradenitisa.....	5
4.5 Uloga imunoloških čimbenika u nastanku gnojnog hidradenitisa	5
5. KLINIČKA OBILJEŽJA GNOJNOG HIDRADENITISA.....	6
5.1. Primarne lezije gnojnog hidradenitisa	6
5.2. Sekundarne i tercijarne lezije gnojnog hidradenitisa.....	8
5.3. Ostale pridružene lezije.....	9
5.4. Tipična mjesta pojavljivanja	9
6. KRITERIJI ZA DIJAGNOZU GNOJNOG HIDRADENITISA.....	9
7. KLINIČKI TIJEK I PROCJENA STADIJA.....	10
8. UTJECAJ NA KVALITETU ŽIVOTA.....	11
9. KOMPLIKACIJE POVEZANE S GNOJNIM HIDRADENITISOM.....	11
10. LIJEČENJE GNOJNOG HIDRADENITISA.....	12
10.1. Lokalno liječenje gnojnog hidradenitisa	12
10.2. Sustavno liječenje gnojnog hidradenitisa.....	13
10.3. Kirurške metode liječenja gnojnog hidradenitisa.....	14
10.4. Adjuvantna terapija.....	15
10.5. Biološka terapija u liječenju gnojnog hidradenitisa	16
10.5.1. Lijekovi koji inhibiraju TNF-alfa.....	16
11. RASPRAVA.....	18
12. ZAKLJUČCI	20
13. SAŽETAK	21
14. SUMMMARY	22
15. LITERATURA	23
16. ŽIVOTOPIS	31

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

IL- interleukin

DLQI – dermatološki indeks kvalitete života (*eng. The Dermatology Life Quality Indeks*)

Nd:YAG - Neodimij: Itrij – Aluminij – Granat (*eng. neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser*)

FDA- američka uprava za hranu i lijekove (*eng. Food and Drug Administration*)

EMA- europska agencija za lijekove (*eng. European Medicines Agency*)

1. UVOD

Gnojni hidradenitis (lat. *hidradenitis suppurativa*) je kronična, rekurentna, upalna bolest kože koja se očituje apscesima, fistulama, sinusnim putevima i ožiljcima (1). Sinonimi za ovu bolest su apokrinitis, acne inversa i pyoderma fistulans significata (2). Promjene se javljaju na koži bogatoj apokrinim žlijezdama, te su stoga najčešće zahvaćene aksile i potom anogenitalna regija. Neuobičajene lokalizacije uključuju areolu dojke, submamarni nabor, periumbilikalnu kožu, vlasište, zigomatično i malarno područje lica, stražnjicu, bedra i poplitealne jame (2). Točna incidencija gnojnog hidradenitisa je nepoznata međutim literatura navodi kako se incidencija kreće od jedan na 300 do jedan na 600 bolesnika u općoj populaciji. Bolest se obično javlja u dobi između 11. i 30. godine, dok je početak u postmenopauzi rijedak (3). Rani početak u novorođenčadi ili dojenčadi ukazuje na relativno hiperandrogeno stanje u prvoj godini života ili predstavlja preuranjenu adrenarhu (4,5). Bolest se javlja u oba spola, ali žene su pogođene tri puta češće nego muškarci (6,7). Gnojni hidradenitis se javlja u svih rasa, ali je učestalost veća u crne rase nego kod bijele (8,9).

2. SVRHA RADA

Gnojni hidradenitis je kronična upalna bolest kože koja značajno narušava kvalitetu života oboljelih osoba. Postavljanje dijagnoze ove bolesti je gotovo uvijek zakašnjelo i neprepoznato od strane liječnika. Stoga je izučavanje tipične kliničke slike i terapijskih mogućnosti od velike važnosti. Svrha ovog rada je prikazati dosadašnje spoznaje o etiologiji i patogenezi, kliničkoj prezentaciji te standardnoj i najnovijoj terapiji ove složene bolesti kože.

3. EPIDEMIOLOŠKA OBILJEŽJA GNOJNOG HIDRADENITISA

Gnojni hidradenitis je kronična, recidivirajuća, upalna bolest kože čija je prevalencija u svjetskoj populaciji od 0,03 do 4 %. Ova značajna varijacija posljedica je različitih stopa prevalencije prema zemljopisnom položaju a na različitu prevalenciju utječe i neprepoznavanje, odnosno kasno prepoznavanje bolesti. Prema demografskim istraživanjima prosječna stopa prevalencije gnojnog hidradenitisa najviša je u afroameričkim populacijama (1,3%), najniža u latinoamerikanaca (0,07%), a srednja među populacijama bijele rase (0,75%) (10). Iako se bolest javlja u oba spola, žene oboljevaju tri puta češće od muškaraca (11).

4. ETIOPATOGENEZA GNOJNOG HIDRADENITISA

Nastanak gnojnog hidradenitisa je izuzetno složen, i još uvijek nedovoljno razjašnjen proces. Smatra se da u nastanku ove bolesti uz gensku predispoziciju važnu ulogu imaju okolišni i hormonalni čimbenici, te bakterijska upala. Iako su početna izučavanja etiopatogeneze gnojnog hidradenitisa govorila u prilog činjenici da je to bolest apokrinih žlijezda, novije histološke studije utvrdile su kako se primarno radi o poremećaju na razini folikula dlake sa pojačanom infundibularnom keratinizacijom. To dovodi do začepjenja folikula te razvoja upale a zatim se sekundarno javljaju nekroza sebacealnih i znojnih žlijezda (12). Ultrazvučnim pregledima dlačnih folikula zdrave kože oboljelih utvrđen je veći promjer i promijenjen oblik apokrinih žlijezda te duboki smještaj folikula dlake (13).

4.1. Genski čimbenici u nastanku gnojnog hidradenitisa

Pozitivna obiteljska anamneza za gnojni hidradenitis prisutna je u 30% do 40% slučajeva (14). Bolest se najčešće nasljeđuje autosomno dominantno (15). Pacijenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom obično imaju blažu bolest s ranijim početkom. Trenutni podaci povezani s genskim mutacijama pućuju na činjenicu da se bolest može naslijediti kao

monogenska osobina koja utječe na NOTCH signalni put ili funkciju inflammasoma ili se može naslijediti poligeniski u slučaju promjene gena važnih za epidermalnu proliferaciju, barijernu funkciju kože odnosno funkciju imunološkog sustava (16).

4.2. Pušenje i pretilost kao čimbenici rizika u nastanku gnojnog hidradenitisa

Među čimbenike rizika koji se povezuju s nastankom i pogoršanjem gnojnog hidradenitisa spadaju pušenje i pretilost a razmatrala se i uloga kemijskih i mehaničkih iritansa kao što su dezodoransi, sredstva za depilaciju te brijanje. Međutim utvrđeno je kako kemijski i mehanički iritansi nemaju značajni utjecaj na pojavnost bolesti.

S druge strane, pušenje se smatra važnim čimbenikom rizika te korelira sa pojavnošću i težinom kliničke slike gnojnog hidradenitisa. Utvrđena je velika prevalencija gnojnog hidradenitisa među teškim pušačima cigareta od čak 90 posto, a pacijenti navode i kako se težina njihove bolesti povećava s učestalijim pušenjem i većim brojem cigareta dok se s prestankom pušenja smanjuje ili čak i nestaje (17,18). Patogenetski mehanizam kojim pušenje utječe na pojavu bolesti je nedovoljno poznat. Od ranije je poznato da nikotin u početku potiče sekreciju egzokrinih žlijezda, dok kasnije inhibira njihovu normalnu funkciju. Stoga se smatra da u etiopatogenezi gnojnog hidradenitisa nikotin potiče začepljenje odvoda apokrinih žlijezda što pogoduje stvaranju upale (17,19). Pretilost se također ubraja u moguće čimbenike rizika iako dosad provedenim istraživanjima nije utvrđen veći klinički značaj. Razne druge endokrine bolesti kao što su dijabetes, akromegalija i Cushingova bolest dovodile su se u vezu s gnojnim hidradenitisom međutim uzročnost ipak nije dokazna (20,21).

4.3. Uloga bakterijske upale u nastanku gnojnog hidradenitisa

Bakterije poput streptokoka, stafilokoka i Escherichie coli mogu biti prisutne u ranim lezijama gnojnog hidradenitisa i imaju ulogu u nastanku glavnih kliničkih manifestacija bolesti

ali ipak nisu primarni etiološki čimbenik. Odsustvo ozbiljnih infektivnih komplikacija kao što je celulitis te odsutnost povećanih patoloških limfnih čvorova isključuje značajniju izravnu ulogu bakterijske infekcije. Površinskim uzorkovanjem lezije nalaz je često sterilan ili kontaminiran normalnom kožnom bakterijskom florom, dok je duboko uzorkovanje teško i može također biti kontaminirano površinskom florom. Upravo iz tih razloga nije moguće pouzdano ordinirati antibiotsku terapiju na temelju bakterijskih kultura. U kroničnom stadiju bolesti i recidivima obično su prisutne anaerobne bakterije i vrste *Proteus*. Ova duboka flora može biti uzrokom destruktivnih i opsežnih procesa koji dovode do dramatičnih obilježja trećeg stadija Hurleyjeve klasifikacije bolesti (22).

4.4. Uloga hormonalnih čimbenika u nastanku gnojnog hidradenitisa

Mnoge značajke bolesti kao što su tipična pojava bolesti nakon puberteta, veća prevalencija u žena, predmenstrualni napadi i poboljšanje tijekom trudnoće upućuju na doprinos endokrinoloških čimbenika u nastanku bolesti. Osim toga, prijavljena učinkovitost liječenja antiandrogenima ukazuje na moguću uključenost androgena u patogenezu. Nadalje, čest komorbiditet s metaboličkim sindromom također govori u prilog moguće interakcije između endokrinoloških i metaboličkih promjena u razvoju ove bolesti (23). Odnos između gnojnog hidradenitisa i hiperandrogenizma uvelike se temelji na nalazu da je indeks slobodnih androgena povećan zbog niske razine globulina koji veže spolne hormone, a na koji utječe tjelesna težina. Međutim postoje i studije koje istražujući učinke hormona i ponašanje pilosebacealne jedinice u koži oboljelih nisu zabilježile značajnije razlike u metabolizmu androgena u apokrinim žlijezdama izoliranih od oboljelih u usporedbi s odgovarajućim kontrolama (24).

4.5 Uloga imunoloških čimbenika u nastanku gnojnog hidradenitisa

Glavni tipovi stanica i upalni putevi u koži pacijenata s gnojnim hidradenitisom slabo su poznati. Klinički i histološki otkriveno je da je zdrava koža, tj. koža bez lezija, u ovih bolesnika također disfunkcionalna te da je prisutan relativni gubitak imunoloških regulacijskih puteva. Lezije gnojnog hidradenitisa karakterizirane su kvantitativnom i kvalitativnom disfunkcijom konvencionalnih dendritičkih stanica tipa 2, relativno smanjenim brojem regulacijskih limfocita T, priljevom memorijskih limfocita B i infiltratom plazma stanica pretežno u završnom stadiju bolesti odnosno fibroznoj koži. Na molekularnoj razini, postoji relativna tendencija prema putu IL-1 i odgovorima limfocita T tipa 1 (25).

5. KLINIČKA OBILJEŽJA GNOJNOG HIDRADENITISA

Bolest počinje obično nakon puberteta a intenzivira se tijekom drugog i trećeg desetljeća života. Budući da postoji nedovoljno znanja o ovoj bolesti među obiteljskim liječnicima, te kirurzima i ginekolozima gnojni hidradenitis se često vrlo kasno dijagnosticira, te početak liječenje prosječno kasni 7 do 12 godina (26).

5.1. Primarne lezije gnojnog hidradenitisa

Rane lezije gnojnog hidradenitisa su pojedinačni, manji ili veći, bolni čvorovi koji mogu perzistirati tjednima ili mjesecima bez ikakvih promjena ili s povremenim epizodama upale (slika 1.). Često prođu neprepoznato odnosno zamjene se s pojedinačnim furunkulima ili apscesima. Da se radi o gnojnom hidradenitisu ukazuje okrugli oblik čvorova bez središnje nekroze te tipična lokalizacija lezija u aksilama, preponama i anogenitalno. Lezijama mogu prethoditi blagi prodromalni simptomi kao što su peckanje, žarenje, bol, svrbež, toplina i/ili hiperhidroza 12 do 48 sati prije nego što se pojavi vidljivi čvor. Čvorovi su izuzetno bolni, obično perzistiraju sedam do petnaest dana tijekom kojih napreduju do apscesa sa spontanom ili kirurškom rupturom i drenažom gnojnog sadržaja. Ruptura apscesa u okolne strukture vrlo

je rijetka pojava. U nekim slučajevima „slijepi“ čvorovi ne rupturiraju i mogu se spontano povući ili perzistiraju kao 'tahi' čvorovi s povremenim upalnim recidivima (slika 1.) (26).



Slika 1. Bolni čvorovi u području pazuha (lijevo) i anogenitalnog područja (desno)

Izvor: Prpić Massari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

5.2. Sekundarne i tercijarne lezije gnojnog hidradenitisa

Opetovano stvaranje čvorova u istom području dovodi do stvaranja sinusa koji predstavljaju komunikaciju između pojedinih upalnih lezija, te iz kojih secerira serozni, gnojni ili krvavi sadržaj često neugodnog mirisa zbog kolonizacije anaerobne flore (slika 2.). U slučaju ako se lezija pravilno ne ekscidira može perzistirati mjesecima a ponekad i godinama. Povremeno se mogu javiti ulceracije i gnojni granulomi. Proces cijeljenja završava fibrozom koja se klinički prezentira u obliku induriranog plaka ili linearnih traka poput užeta. Otvoreni komedoni sa jednim ili više otvora se često opažaju i ubrajaju se u tercijarne lezije dok se zatvoreni komedoni ne javljaju u lezijama gnojnog hidradenitisa. Regionalna limfadenopatija nije prisutna (26).



Slika 2. Sinusi anogenitalnog područja

Izvor: Prpić Massari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

5.3. Ostale pridružene lezije

Od pridruženih lezija mogu se naći folikularne papule i pustule koje se javljaju i u drugim područjima kože izvan regija tipičnih za gnojni hidradenitis. Kod nekih bolesnika izražene su epidermalne ciste koje se prezentiraju kao okrugli glatki elastični čvorići, promjera 1-6 cm, smješteni na vanjskim spolnim organima, na licu ili na prsnom košu (26).

5.4. Tipična mjesta pojavljivanja

Kožne promjene gnojnog hidradenitisa najčešće se javljaju na području prepona i unutarnjoj strani bedara, stidnoj regiji, skrotumu i vulvi a zatim u pazusima, perianalnoj i perinealnoj regiji, intermamarnim i submamarnim naborima te glutealnoj regiji. Postoje i varijacije po spolu, te su kod žena najčešće zahvaćene prepone i submamarna regija a kod muškaraca stražnjica i perianalna koža dok je analni kanal obično pošteđen. U nekim slučajevima pojedine lokalizacije mogu biti istovremeno simetrično zahvaćene. Recidivi se javljaju na mjestu izvorne lezije ili na okolnoj koži. Ponekad se gnojni hidradenitis može prezentirati na klinički neuobičajenim mjestima kao što su trbuh, osobito oko pupka i prsni koš. U retroaurikularnom naboru često se mogu pojaviti epidermalne ciste koje obično nisu upalne. Može biti zahvaćen i zatiljak slično kao kod teških akni ili u slučaju acne keloidalis nuchae odnosno fibrozirajućeg folikulitisa. Ove atipične lokalizacije češće su u muškaraca. Učestalost pilonidalnog sinusa je izuzetno visoka i iznosi 30% te se češće javlja u muškaraca. Pilonidalni sinus može se prezentirati kao prava nodularna gnojna lezija koja zahtijeva eksciziju ili kao depresija srednje linije interglutealne brazde (27).

6. KRITERIJI ZA DIJAGNOZU GNOJNOG HIDRADENITISA

Gnojni hidradenitis primarno se dijagnosticira na temelju kliničke slike, koja vrlo često može biti izazovna. Postoje tri kriterija koja moraju biti ispunjena da bi se dijagnosticirala

bolest. Prvi kriterij uključuje prisutnost tipičnih lezija a to su duboko smješteni bolni čvorovi, apscesi, drenažni sinusi, ožiljci i komedoni s dvostrukim otvorima (pseudokomedoni). Drugi kriterij je lokalizacija promjena na barem jednom tipičnom mjestu kao što su pazusi, prepone, perianalno i perinealno područje, bedra te dio između i ispod dojki. Prisutnost lezija na tim lokalizacijama nužna je za postavljanje dijagnoze, iako se lezije mogu javiti i na drugim područjima te se onda radi o ektopičnom gnojnom hidradenitisu. Treći kriterij je kronično recidivirajući tijek bolesti s prisutnošću minimalno dva recidiva u periodu od šest mjeseci (28,29). Ostale pretrage kao što su biopsija kože, bakterijske kulture i slikovne pretrage mogu se učiniti u slučaju dvojbe s ciljem isključenja drugih bolesti (30).

7. KLINIČKI TIJEK I PROCJENA STADIJA

Kronični tijek glavno je obilježje gnojnog hidradenitisa. Bolest obično počinje oko 20. te godine iako u slučaju pozitivne obiteljske anamneze može početi i ranije, dok su predpubertetski slučajevi iznimni. Kod pacijenata s već postojećim aknama, gnojni hidradenitis obično počinje nakon što akne nestanu. Kod žena je često prisutno predmenstrualno izbijanje ili pogoršanje bolesti dok su trudnoća i dojenje razdoblja potpune ili djelomične remisije. Nakon 50. te godine kod žena bolest je manje aktivna i obično je u potpunoj remisiji nakon menopauze dok u muškaraca gnojni hidradenitis može nastaviti biti aktivan i u starijoj dobi (31). Navodi se kako je prosječno trajanje aktivne faze bolesti 18,8 godina (27).

Težina bolesti je grubo definirana klasičnom, ali još uvijek korisnom Hurleyjevom klasifikacijom, kojom razlikujemo tri stadija. Prvi stadij obuhvaća formiranje pojedinačnih ili višestrukih apscesa bez sinusa i ožiljavanja. U drugom stadiju javljaju se ponavljajući pojedinačni ili višestruki apscesi s formiranjem sinusa i ožiljaka. Treći stadij obilježen je višestrukim međusobno povezanim sinusima i apscesima na većem području (32). Većina

liječnika poznaje samo najdramatičniju sliku bolesti iako je blagi oblik bolesti češći. Prema literaturi najblaži se stadij bolesti, odnosno Hurley I javlja u 68,2% bolesnika, srednje teški ili Hurley II u 27,6% bolesnika a najteža i najdramatičnija slika Hurley III stadija viđa se kod 3,9% bolesnika (27).

8. UTJECAJ NA KVALITETU ŽIVOTA

Gnojni hidradenitis uvelike utječe na kvalitetu života, čak i kod blaže kliničke slike, što je dokazano visokim DLQI indeksom (*eng. The Dermatology Life Quality Indeks- DLQI*) u ispitivanih bolesnika (33). Dermatološki indeks kvalitete života je upitnik sastavljen od deset pitanja kojim se nastoji utvrditi utjecaj kožnih bolesti na kvalitetu života oboljelih osoba. Primjenom i drugih upitnika za procjenu kvalitete života oboljelih, također je dokazan negativan utjecaj bolesti na kvalitetu života, statistički veće nego kod neurofibromatoze, urtikarije, psorijaze i atopijskog dermatitisa (34). Najznačajniji je utjecaj na vlastitu percepciju, svakodnevne životne aktivnosti, raspoloženje, društveno funkcioniranje i tjelesnu nelagodu (35).

9. KOMPLIKACIJE POVEZANE S GNOJNIM HIDRADENITISOM

Komplikacije gnojnog hidradenitisa uključuju fizičke i psihičke posljedice. Akutne zarazne komplikacije poput celulitisa ili sistemske infekcije vrlo su rijetke. Rekurentne lezije koje dovode do apscesa, sinusa i ožiljaka mogu uzrokovati kroničnu bol, kontrakture udova i smanjenu pokretljivost. Relativno rijetka komplikacija kroničnog gnojnog hidradenitisa je limfedem koji najčešće zahvaća anogenitalno područje (36). Kod muškaraca s kroničnim gnojnim hidradenitisom moguć je razvoj karcinoma pločastih stanica u području glutealne regije. Zbog teško vidljive lokalizacije kasno se dijagnosticira te je prognoza vrlo loša (37).

Također, epidemiološkim istraživanjem utvrđena je povećana incidencija karcinoma kože i visceralnih organa u gnojnom hidradenitisu (38). Dugotrajna kronična upala može dovesti do anemije, hipoproteinemije, amiloidoze te aksijalne i periferne artropatije. Dokazano je da gnojni hidradenitis ima i psihološke posljedice. Kombinacija kronične boli s gnojnom drenažom, neugodnim mirisom i deformacijom kože može dovesti do depresije, društvene izolacije, seksualne disfunkcije, smanjene radne produktivnosti pa čak i samoubojstva u ekstremnim slučajevima (39).

10. LIJEČENJE GNOJNOG HIDRADENITISA

Bez obzira na težinu kliničke slike preporuča se kombinirano liječenje koje obuhvaća opće mjere i medicinske postupke. Od medicinskih postupaka koristi se lokalna terapija i sustavno liječenje te se kombinira s kirurškim zbrinjavanjem (40).

10.1. Lokalno liječenje gnojnog hidradenitisa

Lokalna terapija primjenjuje se kod svih stadija gnojnog hidradenitisa, ali je najznačajnija za liječenje prvog stadija i bolesnika s blagom kliničkom slikom. Lijek izbora je 1 % otopina klindamicina koja se primjenjuje dva puta dnevno tijekom tri mjeseca na područja kože zahvaćene lezijama gnojnog hidradenitisa. Kod bolesnika koji ne postižu zadovoljavajuće poboljšanje nakon 3 mjeseca lokalne primjene klindamicina prelazi se na liječenje oralnim tetraciklinima (40,41). Međutim, studija koja je uspoređivala učinkovitost primjene lokalnog klindamicina i sistemskih tetraciklina u bolesnika s gnojnim hidradenitisom tijekom tromjesečnog praćenja nije utvrdila značajnu razliku između tih dviju terapija (42).

Bolesnici s prvim i drugim stadijem bolesti lokalno mogu primjenjivati i rezorcinol koji djeluje kao keratolitik, antipruritik i antiseptik. Liječenje rezorcinolom treba započeti unutar

nekoliko sati od pojave prvih simptoma, najbolje što prije, nanošenjem 15% kreme izravno na novo nastali upaljeni čvor.

Dokazana je i učinkovitost intralezijske primjene kortikosteroida triamcinolon acetonida u koncentraciji od 5 do 10 mg/ml izravnom primjenom u upaljeni čvor. Poboljšanje je uočljivo unutar 48 do 72 sata od primjene a preporuča se bolesnicima s čvorovima, pojedinačnim apscesima i sinusnim putevima otpornim na druge terapije (40).

10.2. Sustavno liječenje gnojnog hidradenitisa

Sustavno liječenje je druga linija terapije bolesnika s gnojnim hidradenitisom kod kojih se lokalna terapija nije pokazala učinkovitom. Kao prvi izbor u liječenju prvog i drugog stadija gnojnog hidradenitisa preporučuju se oralni tetraciklini (41). Najbolji se pokazao doksiciklin u dozi od 100 mg peroralno dva puta dnevno (43). Osim doksiciklina moguća je i primjena tetraciklina u dozi od 500 mg također dva puta dnevno, te 100 mg minociklina ili 500 mg eritromicina dva puta dnevno (44). Peroralna terapija uzima se tijekom četiri mjeseca (40,41). Terapija tetraciklinima kontraindicirana je u trudnica i djece mlađe od osam godina a od nuspojava moguće su probavne smetnje i fotoosjetljivost (40,45).

U slučaju blaže do srednje teške kliničke slike gnojnog hidradenitisa moguća je i terapija acitretinom. Acitretin se obično propisuje u dozama od 0,25-0,88 mg/kg dnevno tijekom 3-12 mjeseci. U bolesnika na terapiji acitretinom potrebno je redovito kontrolirati jetrene nalaze i lipide u krvi te je trudnoća strogo kontraindicirana za vrijeme i 3 godine nakon završetka terapije. Mogući štetni učinci liječenja acitretinom su suhoća kože i sluznica, te gubitak kose kod žena (40).

Kombinirana terapija klindamicinom i rifampicinom primjenjuje se kao prva linija liječenja drugog stadija gnojnog hidradenitisa i u bolesnika kod kojih terapija oralnim

tetraciklinima nije uspjela. Klindamicin se daje u dozi od 300 mg dva puta dnevno a rifampicin u dozi od 300 mg dva puta dnevno ili 600 mg jednom dnevno kroz deset tjedana. Prije započinjanja kombinirane terapije potrebno je sa sigurnošću utvrditi odsustvo gastrointestinalnih bolesti posebice kolitisa (40,41). S ciljem sprječavanja progresije bolesti i smanjenja boli moguća je kratkotrajna primjena antibiotika kao što su amoksisilin, cefalosporini ili kombinacija amoksisilina i klavulenska kiseline koja se pokazala učinkovito ako se primjeni unutar prvog sata od pojave simptoma (44).

U liječenju drugog i trećeg stadija odnosno teže kliničke slike gnojnog hidradenitisa pokazala se učinkovito i kombinirana terapija rifampicinom, moksifloksacinom i metronidazolom (46). Najčešće nuspojave ove kombinirane terapije su gastrointestinalni poremećaji i vulvovaginalna kandidijaza (40).

Ako se radi o osobito refraktornim slučajevima odnosno bolesnicima koji nisu odgovorili na standardnu terapiju prve i druge linije mogu se primijeniti dapson ili ciklosporin. Dapson je sulfonski lijek s antibakterijskim i protuupalnim djelovanjem, koji se primjenjuje u dozi od 25-200 mg na dan tijekom najmanje tri mjeseca dok je ciklosporin A je inhibitor kalcineurina i snažan imunosupresiv, a primjenjuje se u dozi od 2 do 6 mg/kg tijekom 6 tjedana do 7 mjeseci (40). Kratkotrajna sistemska terapija kortikosteroidima (0,5-0,7 mg/kg dnevno) s postepenim snižavanjem doze može biti učinkovita za brzo smanjenje akutnih upala. S druge strane, dugotrajna terapija sistemskim kortikosteroidima može dovesti do sindroma ustezanja (40).

10.3. Kirurške metode liječenja gnojnog hidradenitisa

Kirurška terapija predstavlja temeljno liječenje teških kliničkih oblika gnojnog hidradenitisa, iako još uvijek nije u potpunosti jasno koji kirurški pristup je najbolji (47). Kirurškom incizijom i drenažom čvorova i apscesa moguće je smanjiti bol, ali jedino široka ekscizija zahvaćenog mjesta prevenira razvoj ponavljajućih lezija i upale. U bolesnika

podvrgnutih samo drenaži apscesa stopa povratka bolesti bila je 100 posto (48,49). Eksteriorizacija i marsupijalizacija sinusa i fistula mogu prethoditi radikalnoj kirurškoj terapiji, ali stopa povratka bolesti je i dalje vrlo visoka. U slučaju zahvaćenosti malog područja kože lokalna ekscizija s primarnim zatvaranjem rane može biti terapija izbora iako i ta opcija ima visoku stopu povratka bolesti (47). S druge strane, široka ekscizija zahvaćenih područja po mnogim je autorima najučinkovitija kirurška metoda liječenja gnojnog hidradenitisa. Zahvaćena koža se ekscidira u dubinu sve do zdravog tkiva, rubovi široko oko područja aktivne bolesti, a poželjno je ukloniti i svu kožu koja nosi apokrine žlijezde kako bi se izbjegao recidiv (50). Ovaj oblik liječenja dokazano smanjuje vjerojatnost povratka bolesti (48). Nakon ekscizije zahvaćenog područja sekundarno cijeljenje rane pokazalo je dobre rezultate. Ostale mogućnosti su rekonstrukcija kože lokalnim, regionalnim ili slobodnim režnjem i transplantaciju kožnog presatka (51).

U bolesnika sa prvim i drugim stadijem gnojnog hidradenitisa moguća je terapija CO2 laserom. Laserom je moguće provesti eksciziju ili ablaciju zahvaćenog područja kože. Prilikom ablacije nodula, apscesa i fistula istovremeno je moguće i očuvanje okolne zdrave kože što predstavlja prednost nad kirurškom terapijom. Moguće komplikacije su sekundarna infekcije te odgođeno i ožiljno cijeljenje rane. Studije provedne s Nd:YAG laserom (*eng. neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser- Nd:YAG*) još uvijek nisu dostatne kako bi laser postao standardna terapija u liječenju gnojnog hidradenitisa (52,53).

10.4. Adjuvantna terapija

U liječenju gnojnog hidradenitisa veliku ulogu imaju pridržavanje općih mjera i izbjegavanje čimbenika rizika. Budući da su pretilost i pušenje cigareta povezani s nastankom gnojnog hidradenitisa, prestanak pušenja i smanjenje težine nužni su za smanjenje rizika od nastanka bolesti i njezinih egzacerbacija (44). Utvrđeno je da gnojni hidradenitis negativno

utječe na kvalitetu života oboljelih te je ove bolesnike potrebno pažljivo pratiti radi mogućeg razvoja depresije i suicidalnih misli (54). U suzbijanju boli preporučeno je korištenje pripravaka ketoprofena u obliku flastera koji imaju analgetska i protuupalna svojstva s dobrom propusnošću u kožu (40). Ostali vanjski čimbenici koji doprinose pogoršanju gnojnog hidradenitisa su vrućina, vježbanje, znojenje, stres, umor, nošenje uske odjeće, korištenje dezodoransa, sredstva za depilaciju i brijanje. Bolesnike treba upozoriti da izbjegavaju gore navedene čimbenike što je više moguće (41).

10.5. Biološka terapija u liječenju gnojnog hidradenitisa

Imunomodulatorna terapija ili biološka terapija je nova, obećavajuća terapija, koja se s uspjehom koristi kod niza upalno posredovanih dermatoza. Za sada se u liječenju gnojnog hidradenitisa koriste inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (*od eng. Tumor necrosis factor alpha inhibitors - TNF- α inhibitors*), iako postoje obećavajuće studije o učinkovitosti i drugih bioloških lijekova.

10.5.1. Lijekovi koji inhibiraju TNF-alfa

U današnje vrijeme biološka terapija je najučinkovitiji farmakološki tretman umjerene do teške kliničke slike gnojnog hidradenitisa. Prije sedam godina FDA (*eng. Food and Drug Administration- FDA*) i EMA (*eng. European Medicines Agency – EMA*) odobrile su biološki lijek adalimumab inhibitor TNF- α i od tada se značajno poboljšao klinički ishod u bolesnika s gnojnim hidradenitisom otpornim na antibiotsku terapiju (55).

Primjenom adalimumaba u početnoj dozi od 160 mg supkutano, te potom 80 mg svaka dva tjedna ostvaruje se značajan učinak vidljiv već unutar dvanaest tjedana od primjene. Osim uklanjanja boli i poboljšanja kliničke slike prisutno je i poboljšanje kvalitete života bolesnika s gnojnim hidradenitisom (56).

Infliksimab je kimerično monoklonsko protutijelo koje također ima značajan učinak u suzbijanju nastajanja čvorova i apscesa u bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Lijek se primjenjuje u dozi od 5 mg/kg intravenski u nultom, drugom i šestom tjednu terapije te potom svakih osam tjedana (57). Bitno je naglasiti da infliksimab nije registriran kao terapija gnojnog hidradenitisa već je indiciran u terapiji psorijaze i psorijatičnog artritisa, upalnih bolesti crijeva, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa (58) ali njegova „off label“ primjena u bolesnika s gnojnim hidradenitisom zabilježila je poboljšanje VAS (*od eng. Visual Analogue Scale -VAS*) ljestvice za bol i DLQI indeksa (*eng. The Dermatology Life Quality Indeks- DLQI*) što govori o znatnom unaprijeđenju kvalitete života (59).

Moguća je i primjena etanercepta, rekombinantnog humanog fuzijskog proteina, koji također kao i infliksimab nije registriran za liječenje gnojnog hidradenitisa već je namijenjen liječenju drugih autoimunih bolesti (60).

Sigurnost primjene biološke terapije pokazala se prilično velikom međutim postoji određeni rizik od razvoja infekcija, malignih bolesti i demijelinizacijskih poremećaja pogotovo u slučajevima primjenjivanja viših doza lijekova (61,62). Biološka terapija može se kombinirati s antibioticima i/ili kirurškim metodama u egzacerbacijama bolesti (63).

11. RASPRAVA

Gnojni hidradenitis je kronična i recidivirajuća upalna bolest kože, koja počinje u folikulu dlake s postupnim razvojem upale i nekroze. Prevalencija bolesti razlikuje se između žena i muškaraca, kao i među različitim rasama i etničkim skupinama. Obično se javlja nakon puberteta i po težini varira od blagih do vrlo teških oblika bolesti. Osobito u tim teškim oblicima, bolest ima negativan utjecaj na kvalitetu života bolesnika ali i na kvalitetu života članova obitelji i skrbnika. Liječenje gnojnog hidradenitisa i dalje je izazovno zbog mnogih neodgovorenih pitanja iz područja etiologije i patogeneze iako nova saznanja daju nadu iz nalaženja novih metoda i terapijskih opcija. Osim protuupalnih lijekova, antibiotika i kirurških metoda nova istraživanja obuhvaćaju nove imunomodulatorne lijekove koji specifično ciljaju citokine uključene u patogenezu gnojnog hidradenitisa (64).

Postoji nekoliko načina liječenja gnojnog hidradenitisa koji su danas dostupni. Kombinacija konzervativne terapije i kirurškog liječenja osigurali su najbolji klinički ishod prije otkrića bioloških lijekova. U današnje vrijeme biološka terapija je najučinkovitije farmakološko liječenje umjerenog do teškog gnojnog hidradenitisa (40). FDA je odobrila biološki lijek protiv TNF- α , adalimumab, koji dokazano značajno poboljšava klinički ishod bolesti i pozitivno utječe na kvalitetu života bolesnika (55). Međutim prema nekim istraživanjima dugoročna učinkovitost ovog lijeka pokazala se vrlo promjenjivom. Zbog značajne potrebe za poboljšanjem kvalitete života bolesnika s gnojnim hidradenitisom potraga za novom ciljanom terapijom značajno je porasla. Trenutna istraživanja stavljaju naglasak na biološke lijekove kao najperspektivnije terapijske opcije u budućnosti (40).

Osobe s gnojnim hidradenitisom trebale bi se pridržavati i preporučenih općih mjera kako bi terapijski učinak bio potpun. Prestanak pušenja, regulacija tjelesne težine i druge

promjene načina života mogu pomoći. Stoga je od velike važnosti dobra komunikacija i edukacija pacijenata od strane liječnika (65).

Mnogi bolesnici čekaju godinama prije nego im se dijagnosticira gnojni hidradenitis. U prosjeku je potrebno 7 godina od pojave prvih simptoma do dijagnoze bolesti, a to je daleko duže nego što je potrebno za dijagnozu drugih kožnih bolesti. Odgođena dijagnoza može dovesti do razvoja teže kliničke slike, više kirurških zahvata i duge radne nesposobnosti oboljelih što konačno negativno utječe na kvalitetu života (66).

Svi čimbenici zajedno značajno utječu na fizičko, socijalno i psihičko stanje bolesnika. Bolesnici s gnojnim hidradenitisom imaju dokazano lošiju kvalitetu života te imaju veći rizik samoubojstva od ljudi koji nisu pogođeni tom bolešću, te je upravo zbog toga nužan multidisciplinarni medicinski pristup bolesniku. Osim farmakološke i kirurške terapije bitno je bolesniku pružiti i psihološku pomoć. Dobra komunikacija između liječnika i bolesnika je nužna ne samo zbog pružanja psihološke podrške nego i zbog utjecaja na promjenu životnog stila bolesnika i uklanjanja čimbenika rizika iz bolesnikova života (66).

12. ZAKLJUČCI

1. Gnojni hidradenitis je upalna, kronična recidivirajuća bolest folikula dlake sa posljedičnim nastankom upalnih čvorova, sinusa i ožiljaka.
2. Točna etiologija bolesti je još uvijek nedovoljno jasna, ali čini se da su imunološki čimbenici vrlo važni u nastanku i održavanju bolesti.
3. Liječenje bi trebalo biti individualizirano ovisno o lokalizaciji i opsegu zahvaćenosti kože
4. Opće mjere koje mogu biti od koristi uključuju prestanak pušenja, gubitak težine te izbjegavanje kemijskih i fizikalnih iritansa.
5. Lokalni klindamicin prva je linija terapije kod blagih oblika bolesti a u slučaju slabe učinkovitosti moguća je primjena sustavne terapije antibioticima iz skupine tetraciklina.
6. Kod srednje teške i teške kliničke slike primjenjuje se peroralna kombinacija klindamicina i rifampicina, te u slučaju neučinkovitosti kombinacija drugih antibiotika.
7. Kirurško liječenje je nužno za kontrolu i sprječavanje recidiva u bolesnika sa teškim i recidivirajućim kliničkim tijekom.
8. Biološka terapija predstavlja najnovije mogućnosti liječenja gnojnog hidradenitisa te dokazano poboljšava kliničku sliku, te time i kvalitetu života bolesnika.
9. Bolest često ostaje neprepoznata i dijagnoza bolesti je odgođena te je zbog toga vrlo bitno podići svijest o postojanju gnojnog hidradenitisa.

13. SAŽETAK

Hidradenitis suppurativa je kronična upalna bolest kože koja primarno zahvaća aksile, perineum i submamarnu regiju. Bolest je također poznata pod nazivom acne inversa. Smatra se da je stopa prevalencije do 4%. Etiopatogeneza bolesti nije u potpunosti razjašnjena ali smatra se da je bolest posljedica folikularne okluzije, a ne upalnog ili infektivnog procesa u apokrinim žlijezdama. Klinički se bolest prezentira osjetljivim potkožnim čvorovima koji počinju u razdoblju oko puberteta. Čvorići mogu spontano rupturirati ili se spojiti tvoreći tako duboke bolne dermalne apscese. Posljedično može doći do nastanka fibroze i stvaranja opsežnih sinusnih puteva. Bolest se kasno dijagnosticira i oboljeli se suočavaju sa neuspješnim traženjem liječničke pomoći. Standardna terapija uključuje konzervativno i kirurško liječenje. Današnjim otkrićem novih terapija poput inhibitora čimbenika nekroze tumora alfa liječnici imaju sve više mogućnosti u borbi protiv ove teške bolesti.

Ključne riječi: gnojni hidradenitis, etiopatogeneza, dijagnoza, terapija

14. SUMMMARY

Hydradenitis suppurativa is a chronic inflammatory skin disease that primarily affects the axilla, perineum and submammary region. The disease is also known as acne inversa. The prevalence rate is considered to be up to 4%. The etiopathogenesis of the disease is not fully elucidated but the disease is thought to be due to follicular occlusion rather than an inflammatory or infectious process in the apocrine glands. Clinically, the disease presents with sensitive subcutaneous nodules that begin around puberty. The nodules may spontaneously rupture or coalesce to form deep painful dermal abscesses. As a result, fibrosis can occur and extensive sinus pathways can form. The disease is diagnosed late and sufferers face unsuccessful seeking medical help. Standard therapy includes conservative and surgical treatment. With today's discovery of new therapies like tumor necrosis factor alpha inhibitors doctors have more and more options to fight this serious disease.

Key words: hidradenitis suppurativa, etiopathogenesis, diagnosis, therapy

15. LITERATURA

1. Brown TJ, Rosen T, Orengo IF. Hidradenitis suppurativa. *South Med J* 1998; 91: 1107–1114.
2. Plewig G, Steger M. Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). In *Acne and Related Disorders: International Symposium Proceedings*, Marks R, Plewig G (eds). Taylor & Francis: London, 1990; 345–357.
3. Brown SC, Kazzazi N, Lord PH. Surgical treatment of perineal hidradenitis suppurativa with special reference to recognition of the perianal form. *Br J Surg* 1986; 73: 978–980.
4. Attanoos RL, Appleton MA, Douglas-Jones AG. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoeccrine glands. *Br J Dermatol* 1995; 133: 254–258.
5. Lewis F, Messenger AG, Wales JK. Hidradenitis suppurativa as a presenting feature of premature adrenarche. *Br J Dermatol* 1993; 129: 447–448.
6. Palmer RA, Keefe M. Early-onset hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 501–503.
7. Wiltz O, Schoetz DJ Jr, Murray JJ, Roberts PL, Collier JA, Veidenheimer MC. Perianal hidradenitis suppurativa. The Lahey Clinic experience. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 731–734.
8. Mortimer PS, Lunniss PJ. Hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med* 2000; 93: 420–422.
9. Paletta C, Jurkiewicz MJ. Hidradenitis suppurativa. *Clin Plast Surg* 1987; 14: 383–390.
10. Sachdeva M, Shah M, Alavi A. Race-Specific Prevalence of Hidradenitis Suppurativa. *J Cutan Med Surg*. 2021 Mar-Apr;25(2):177-187.

11. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgraduate Medical Journal* 2014;90:216-221.
12. Sellheyer K, Krahl D. Hidradenitis suppurativa is acne inversa! An appeal to finally abandon a misnomer. *Int J Dermatol* 2005; 44: 535.
13. Jemec GBE, Gniadecka M. Ultrasound examination of hair follicles in hidradenitis. *Arch Dermatol* 1997; 133: 967–972.
14. Von Der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 389–392.
15. Gao M, Wang PG, Cui Y et al . Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1–1q25.3. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1302–1306.
16. Jfri AH, O’Brien EA, Litvinov IV, et al. Hidradenitis suppurativa: comprehensive review of predisposing genetic mutations and changes. *J Cutan Med Surg* 2019;23 (5):519–527.
17. Wiltz O, Schoetz DJ Jr, Murray JJ, Roberts PL, Collier JA, Veidenheimer MC. Perianal hidradenitis suppurativa. The Lahey Clinic experience. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 731–734.
18. 44 König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette “ smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999; 198: 261–264.
19. 6 Balabanova S, Buhler G, Schneider E, Boschek HJ, “ Schneitler H. [Nicotine excretion by the apocrine and eccrine sweat in smokers and passive smokers.] *Hautartz* 1992; 43: 73–76.

20. Williams ST, Busby RC, DeMuth RJ, Nelson H. Perineal hidradenitis suppurativa: presentation of two unusual complications and a review. *Ann Plast Surg* 1991; 26: 456–462.
21. Chalmers RJ, Ead RD, Beck MH, Dewis P, Anderson DC. Acne vulgaris and hidradenitis suppurativa as presenting features of acromegaly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1346–1347.
22. Oprica C, Nord CE. Bacteriology of hidradenitis suppurativa In: Jemec G, Revuz J, Leyden J eds, 'Hidradenitis suppurativa' Vol. 1, Springer, pp. 86–93.
23. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Sep;17(3):335-341.
24. Barth JH, Kealey T. Androgen metabolism by isolated human axillary apocrine glands in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1991; 125: 304–308.
25. Lowe MM, Naik HB, Clancy S, Pauli M, Smith KM, Bi Y, Dunstan R, Gudjonsson JE, Paul M, Harris H, Kim E, Shin US, Ahn R, Liao W, Hansen SL, Rosenblum MD. Immunopathogenesis of hidradenitis suppurativa and response to anti-TNF- α therapy. *JCI Insight*. 2020 Oct 2;5(19):e139932
26. Poli F, Jemec GB, Revuz J. Clinical presentation. In: Jemec GBE, Revuz J, Leyden J, eds. *Hidradenitis Suppurativa*. Springer, Heidelberg, 2006: 11–24.
27. Von Der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 389–392.
28. Scheinfeld N. Interventions in hidradenitis suppurativa: diagnosis and comprehensive management CME. *Medscape Education Dermatology*. [citirano 17.5.2022.] Dostupno na: <http://www.medscape.org/viewarticle/844938>.

29. Revuz JE. Hidradenitis suppurativa. *Presse Med* 2010;39:1254–64.
30. Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366(2):158-164.
31. Canoui-Poitrine F, Revuz J, Wolkenstein P et al . Clinical characteristics of a series of 302 French patients suffering from hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 51–57.
32. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH, eds. *Dermatologic Surgery*. Marcel Dekker, New York. 1989: 729–739.
33. Von Der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001; 144: 809–813.
34. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa. A study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 621–623.
35. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Hidradenitis suppurativa – characteristics and consequences. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 419–423.
36. Micieli R, Alavi A. Lymphedema in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review of published literature. *Int J Dermatol*. 2018 Dec;57(12):1471-1480.
37. Maalouf E, Faye O, Poli F, Cosnes A, Revuz J. Fatal epidermoid carcinoma in hidradenitis suppurativa following treatment with infliximab. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 473–474.
38. Lapins J, Ye W, Nyren O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2001; 137: 730–734.

39. Yuan JT, Naik HB. Complications of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg.* 2017 Jun;36(2):79-85.
40. Zouboulis, C.C.; Desai, N.; Emtestam, L.; Hunger, R.E.; Ioannides, D.; Juhász, I.; Lapins, J.; Matusiak, L.; Prens, E.P.; Revuz, J.; et al. European S1 Guideline for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 2015, 29, 619–644.
41. Gulliver, W.; Zouboulis, C.C.; Prens, E.; Jemec, G.B.E.; Tzellos, 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, 17, 343–351.
42. Jemec, G.B.; Wendelboe, P. Topical Clindamycin versus Systemic Tetracycline in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998, 39, 971–974.
43. Alikhan, A.; Sayed, C.; Alavi, A.; Alhusayen, R.; Brassard, A.; Burkhart, C.; Crowell, K.; Eisen, D.B.; Gottlieb, A.B.; Hamzavi, I.; et al. North 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.
44. Brajac, I.; Puizina Ivić, N.; Bukvić Mokos, Z.; Bolanča, Ž.; Vukšić Polić, M.; Žic, R.; Martić, K.; Mijatović, D.; Budi, S. Smjernice za Dijagnostiku i Liječenje Gnojnog Hidradnitisisa (Hidradenitis Suppurativa) Liječ. Vjesn. 2017, 139, 247–253.
45. Sánchez, A.R.; Rogers, R.S.; Sheridan, P.J. Tetracycline and Other Tetracycline-Derivative Staining of the Teeth and Oral Cavity. *Int. J. Dermatol.* 2004, 43, 709–715.

46. Join-Lambert, O.; Coignard, H.; Jais, J.-P.; Guet-Revillet, H.; Poirée, S.; Freitag, S.; Jullien, V.; Ribadeau-Dumas, F.; Thèze, J.; Le Guern, A.-S.; et al. Efficacy of Rifampin-Moxifloxacin-Metronidazole Combination Therapy in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol. Basel Switz.* 2011, 222, 49–58.
47. Jemec GB. Effect of localized surgical excisions in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1103–1107.
48. Mortimer PS, Lunniss PJ. Hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med* 2000; 93: 420–422.
49. Parks RW, Parks TG. Pathogenesis, clinical features and management of hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl* 1997; 79: 83–89.
50. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2000; 26: 638–643.
51. Morgan WP, Harding KG, Hughes LE. A comparison of skin grafting and healing by granulation, following axillary excision for hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl* 1983; 65: 235–236.
52. Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:465–9.
53. Madan V, Hindle E, Hussain W. Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br J Dermatol* 2008;159:1309–14.
54. Phan, K.; Loya, A.; Ramachandran, V.; Smith, S.D. Hidradenitis Suppurativa and Risk of Suicide—Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Dermatol. Treat.* 2020, 31, 615–616.

55. Kim, E.S.; Garnock-Jones, K.P.; Keam, S.J. Adalimumab: A Review in Hidradenitis Suppurativa. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2016, 17, 545–552.
56. Hafner, A., Ghislain, P., Kovács, R., Batchelor, R., Katoulis, A., Kirby, B., Banayan, H. and Schonbrun, M. (2021), Improvement in Hidradenitis Suppurativa and quality of life in patients treated with adalimumab: Real-world results from the HARMONY Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 35: 2277-2284.
57. Mekkes, J.R.; Bos, J.D. Long-Term Efficacy of a Single Course of Infliximab in Hidradenitis Suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 370–374.
58. Fatima, R.; Bittar, K.; Aziz, M. Infliximab. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.
59. Grant, A.; Gonzalez, T.; Montgomery, M.O.; Cardenas, V.; Kerdel, F.A. Infliximab Therapy for Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010, 62, 205–217.
60. Pan, A.; Gerriets, V. Etanercept. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.
61. Holcomb, Z.E.; Porter, M.L.; Kimball, A.B. A Safety Review of Biologic Therapies for the Management of Hidradenitis Suppurativa and Unmet Needs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2021, 20, 1147–1161.
62. Delobbeau, M.; Abdou, A.; Puzenat, E.; Deveza, E.; Biver-Dalle, C.; van de Laak, A.; Roche-Kubler, B.; Vuitton, L.; Koch, S.; Wendling, D.; et al. Observational Case Series on Adalimumab-Induced Paradoxical Hidradenitis Suppurativa. *J. Dermatol. Treat.* 2016, 27, 251–253.

63. Lim, S.Y.D.; Oon, H.H. Systematic Review of Immunomodulatory Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Biol. Targets Ther.* 2019, 13, 53–78.
64. Amat-Samaranch V, Agut-Busquet E, Vilarrasa E, Puig L. New perspectives on the treatment of hidradenitis suppurativa. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. January 2021.
65. Ballard K, Shuman VL. Hidradenitis Suppurativa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [ažurirano 5.02.2022.; citirano 13.6.2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534867/>
66. Howells, L., Lancaster, N., McPhee, M., Bundy, C., Ingram, J., Leighton, P., Henaghan-Sykes, K. and Thomas, K. (2021), Thematic synthesis of the experiences of people with hidradenitis suppurativa: a systematic review*. *Br J Dermatol*, 185: 921-934.

16. ŽIVOTOPIS

Lucija Marčelić rođena je 3.4.1997. u Zadru. Pohađala je osnovnu školu i I. opću gimnaziju u Zagrebu te je 2016. godine upisala medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studiranja tri godine obnašala je dužnost demonstratora na hrvatskom i engleskom jeziku na zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju te na katedri za internu medicinu. Na fakultetu je učlanjena u neprofitnu udrugu studenata medicine Croomsic te sudjeluje u edukativnim radionicama. U sklopu mRak kampanje održava prezentacije u srednjim školama grada Rijeke s ciljem edukacije o odgovornom spolnom ponašanju i prevenciji raka. Volontira i u sklopu svjetskog dana dijabetesa mjereći tlak i šećer građanima grada Rijeke. Dermatovenerologija joj je područje interesa.