Autoinflamatorni sindromi povezani s hidradenitis suppurativa

Purić-Ledić, Leonarda

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:017118

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Leonarda Purić-Ledić

Autoinflamatorni sindromi povezani s hidradenitis suppurativa

Diplomski rad



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

Popis skraćenica

HS: hidradenitis suppurativa

TLR 2: toll-like receptor 2

NK stanice: stanice prirodne ubojice (engl. natural killer cells)

IL-8: interleukin 8

IL-10: interleukin 10

IL-1β: interleukin 1 beta

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

NLR: engl. nucleotide-binding domain leucine-rich repeat-containing

PG: *pyoderma gangrenosum*

PASH: *pyoderma gangrenosum*, akne, hidradenitis suppurativa

PAPASH: piogeni artritis, *pyoderma gangrenosum*, akne, hidradenitis suppurativa

PsAPASH: psorijatični artritis, *pyoderma gangrenosum*, akne, hidradenitis suppurativa

PASS: pioderma gangrenosum, akne, hidradenitis suppurativa, spondiloartritis

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD.....1

4. HIDRADENITIS SUPPURATIVA.....2

4.1. DEFINICIJA.....2

4.2. EPIDEMIOLOGIJA.....2

4.3. ETIOPATOGENEZA.....4

4.3.1. Čimbenici rizika.....5

4.3.1.1. Genetski čimbenici.....5

4.3.1.2. Pušenje.....5

4.3.1.3. Pretilost.....5

4.3.1.4. Bakterije.....6

4.3.1.5. Ostali provocirajući čimbenici.....6

4.4. KLINIČKA SLIKA.....6

4.4.1. Ocjena težine HS i klasifikacija bolesti.....7

4.4.1.1. Hurleyeva klasifikacija.....7

4.4.1.2. Sartoriusova klasifikacija.....8

4.4.1.3. PGA.....9

4.4.1.4. HiSCR.....9

4.5. DIJAGNOZA.....9

4.6. LIJEČENJE.....10

4.6.1. Adjuvantna terapija.....11

4.6.2. Lokalna terapija.....12
4.6.3. Sustavna terapija.....12
4.6.3.1. Sustavni antibiotici.....12
4.6.3.2. Sustavni retinoidi.....12
4.6.3.3. Dapson.....13
4.6.3.4. Biološka terapija.....13
4.6.3.5. Hormonska terapija.....14
4.6.3.6. Ciklosporin.....14
4.6.4. Kirurška terapija.....14
5. AUTOINFLAMATORNI SINDROMI.....15
6. AUTOINFLAMATORNI SINDROMI POVEZANI S HIDRADENITIS SUPPURATIVA.....17
6.1. PASH SINDROM.....17
6.2. PAPASH SINDROM.....18
6.3. PsAPASH SINDROM.....19
6.4. PASS SINDROM.....20
7. ZAKLJUČAK.....21
8. ZAHVALA.....22
9. LITERATURA.....23
10. ŽIVOTOPIS.....26

1. SAŽETAK: Autoinflamatorni sindromi povezani s hidradenitis suppurativa

Leonarda Purić-Ledić

Hidradenitis suppurativa (HS) kronična je, recidivirajuća, često iscrpljujuća upalna bolest pilosebacealnog folikula koja se obično prezentira nakon puberteta pojavom dubokih, bolnih, upalnih nodusa i apscesa na intertriginoznim predjelima. Suprotno akni, HS najčešće zahvaća područja aksilarne, ingvinalne, anogenitalne i inframamarne regije, pa se stoga ponekad za bolest koristi izraz *acne inversa*. Prevalencija HS u Europi procijenjena je na oko 1%, a žene su zahvaćene otprilike tri puta češće nego muškaraci. Vrhunac incidencije je u drugom i trećem desetljeću života. Bolest se povezuje s brojnim komorbiditetima, uključujući sindrome folikularne okluzije, upalne bolesti crijeva, metabolički sindrom, artritis i depresiju. Hidradenitis suppurativa se također može pojaviti u sklopu autoinflamatornih sindroma, poput PASH, PAPASH, PsAPASH i PASS sindroma. Bolest je prvenstveno uzrokovana folikularnom okluzijom, uz sekundarno zahvaćanje apokrinih žlijezda. Etiologija nije do kraja razjašnjena, no uključuje poremećaj urođene imunosti, kao i rizične čimbenike povezane s bolešću, poput pušenja, pretilosti i genetskih čimbenika. Klinički, karakteristične kožne lezije su supkutani čvorovi, duboki dermalni apscesi, dvostruki komedoni i sinusni kanali. Kako bolest napreduje, razvija se fibroza, induracija kože i dermalne kontrakture. Dijagnoza se postavlja klinički, na temelju karakterističnih kožnih lezija. Hurleyev sustav klasifikacije HS pomaže u donošenju odluka o terapiji. Sukladno europskim smjernicama, lokalno recidivirajuće lezije mogu se tretirati klasičnim kirurškim postupcima (ekscizija) ili primjenom lasera. Široko rasprostranjene lezije zahtijevaju farmakoterapiju, bilo kao monoterapiju ili u kombinaciji s radikalnim kirurškim zahvatima. Farmakoterapija uključuje lokalne ili sustavne antibiotike (tetracikline te klindamicin i rifampicin), retinoide (acitretin) te biološke lijekove (adalimumab, infliksimab). Kako bi se spriječile teške posljedice bolesti i poboljšala kvaliteta života bolesnika, rana dijagnoza i liječenje HS od iznimne su važnosti.

Ključne riječi: hidradenitis suppurativa, autoinflamatorni sindromi, biološki lijekovi

2. SUMMARY: Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa

Leonarda Purić-Ledić

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, recurrent, often debilitating inflammatory disease of the pilosebaceous follicle, typically appearing after puberty with deep, painful, inflammatory nodules and abscesses in the intertriginous areas. Contrary to acne, it occurs most commonly in the axillary, inguinal, anogenital and inframammary regions, and is sometimes referred to as *acne inversa*. The prevalence of HS in Europe has been estimated to be approximately 1%, with women being affected about three times more often than men. The condition has its peak incidence in the second and third decades of life. The disease has been associated with multiple comorbidities, including follicular occlusion syndromes, inflammatory bowel disease, metabolic syndrome, arthritis and depression. Hidradenitis may also appear in association with autoinflammatory syndromes, like the PASH, PAPASH, PsAPASH and PASS syndroms. The disease is caused primarily by follicular occlusion, with secondary involvement of the apocrine glands. The etiology is still not fully elucidated; however, it involves disrupted innate immune response and disease-associated risk factors such as smoking, obesity and genetic mutations. Clinically, characteristic skin lesions are subcutaneous nodules, deep dermal abcesses, double comedones and sinus tracts. As the disease process continues, fibrosis, induration of the skin and dermal contractures occur. Diagnosis is made clinically, based on the characteristic skin lesions. The Hurley staging system of HS helps faciliate therapeutic decision. According to the European guidelines, locally recurrent lesions can be treated with classical surgery (excision) or laser techniques. However, widely spread lesions require drug treatment, either as monotherapy or in combination with radical surgery. Drug therapies include topical or systemic antibiotics (tetracyclines or clindamycin and rifampicin), retinoids (acitretin), and biologics (adalimumab and infliksimab). In order to prevent the devastating consequences of the disease and improve the quality of life in patients, early diagnosis and treatment of HS are extremely important.

Keywords: hidradenitis suppurativa, autoinflammatory syndromes, biologics

3. UVOD

Hidradenitis suppurativa, također poznat pod nazivom *acne inversa* ili Verneuil-ova bolest, kronična je recidivirajuća bolest kože, prvi puta opisana od strane francuskog kirurga Verneuil-a u 19. stoljeću.

Riječ je o upalnoj bolesti pilosebacealnog folikula koja se klinički očituje karakterističnim kožnim lezijama u intertriginoznim predjelima poput aksilarne, ingvinalne, inframamarne, perinealne i glutealne regije.

S obzirom na kroničan tijek, bolnost lezija, neugodan miris i kontrakture, bolest ima izrazito negativan utjecaj na kvalitetu života pa se nerijetko u oboljelih razvija depresija.

HS se može javiti izolirano, ali i u sklopu nekih sindroma, poput PASH, PAPASH, PsAPASH i PASS sindroma. Riječ je o autoinflamatornim sindromima, u čijoj se patogenezi, kao i u slučaju HS, nalazi poremećaj odgovora sustava urođene imunosti. Hidradenitis suppurativa koji se javlja u sklopu navedenih sindroma najčešće je teži oblik bolesti, nerijetko rezistentan na različite metode liječenja (1).

4. HIDRADENITIS SUPPURATIVA

4.1. DEFINICIJA

Hidradenitis suppurativa (HS) kronična je recidivirajuća upalna bolest kože karakterizirana dubokim, bolnim, upalnim lezijama. Obično nastaje nakon puberteta, pretežito zahvaćajući predjela kože bogata apokrinim žlijezdama, poput aksilarne, ingvinalne, anogenitalne i submamarne regije (1). Zbog kroničnog tijeka bolesti i čestih recidiva neugodnih, bolnih kožnih lezija, bolest narušava kvalitetu života više nego ijedna druga dermatološka bolest i negativno utječe na psihičko, socijalno i emocionalno stanje bolesnika (2–4).

4.2. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenciju HS teško je precizno odrediti, kako zbog manjkavosti jasno definiranih dijagnostičkih kriterija, tako i zbog različite metodologije ispitivanja korištene u pojedinim istraživanjima (podaci iz registra, samoprijavljivanje, kohortno istraživanje). Prve značajne studije o prevalenciji proveli su Jemec i suradnici 1996.godine, utvrdivši u danskoj populaciji jednogodišnju prevalenciju od 1% te trenutnu prevalenciju od 4%. Prevalencija od 1% potvrđena je i istraživanjem na francuskoj populaciji 2008.godine.

Ostalim studijama utvrđene prevalencije kretale su se u širokom rasponu, od 0.00033% do 4% (2).

HS se obično javlja nakon puberteta s vrškom incidencije u ranim dvadesetim godinama. Češće se javlja u žena nego u muškaraca (2,6:1 do 3,3:1), ali je prevalencija bolesti u starijoj životnoj dobi (>50 god.) viša u muškaraca, što se objašnjava smanjenjem aktivnost bolesti u žena pojavom menopauze.

Bolest se često povezuje s drugim organskim bolestima (tablica 1). Većinu komorbiditeta s hidradenitisom povezuje sličan patofiziološki mehanizam nastanka bolesti, s poremećajem imunološkog sustava u podlozi većine navedenih stanja (1,5,6).

Tablica 1. Najčešći komorbiditeti u HS

Metabolički sindrom	
Autoimune bolesti	Upalne bolesti crijeva • Chronova bolest • Ulcerozni kolitis
	Reumatske bolesti • Artritis i spondiloartropatije • SAPHO sindrom
Bolesti pilosebacealnog folikula	• Acne conglobata • Perifoliculitis capitis abscendes et suffodiens • Pilonidalni sinus
	Genetske bolesti povezane s okluzijom folikula • KID (engl. keratitis, ichtyosis, deafness) sindrom • Dowling-Degos-ova bolest
Kožni tumori	Planocelularni karcinom kože
Autoinflamatorni sindromi	• PASH (pyoderma gangrenosum, akne, hidradenitis suppurativa) sindrom • PAPASH (piogeni artritis, pyoderma gangrenosum, akne, hidradenitis suppurativa) sindrom • PsAPASH (psorijatični artritis, pyoderma gangrenosum, akne, hidradenitis suppurativa) sindrom • PASS (pyoderma gangenosum, hidradenitis suppurativa, seronegativni spondiloartritis)
Psihološki poremećaji	• Depresija • Anksioznost

4.3. ETIOPATOGENEZA

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

Zbog specifične anatomske distribucije bolesti, odnosno pojave kožnih promjena u regijama bogatim apokrinim žlijezdama, dugo je vremena prevladavalo mišljenje kako je HS posljedica gnojne upale apokrinih žlijezda znojnica. Ovu teoriju utemeljio je francuski kirurg Verneuil, 1853. godine.

Danas se zna da se upala žlijezda razvija sekundarno i da nije nužna u patogenezi bolesti, već se primarnim događajem smatra okluzija gornjeg dijela folikula uslijed folikularne hiperkeratoze, s posljedičnom dilatacijom pilosebacealne jedinice i rupturom folikula. Izlazak folikularnog sadržaja u dermis potiče kemotaktički upalni odgovor i priljev neutrofila, makrofaga, histiocita i limfocita koji podržavaju upalni proces okolnog tkiva i stvaranje apscesa (7).

Jaka upalna reakcija koja se razvija posljedica je poremećaja imunološkog odgovora, koji se smatra značajnim čimbenikom patogeneze bolesti. Naime, istraživanjima je u predjelu kožnih lezija dokazana veća izraženost toll-like 2 receptora (TLR2) na makrofagima i dendritičkim stanicama, što za posljedicu ima pojačan imunološki odgovor i otpuštanje veće količine proupalnih citokina. Uz to, utvrđeno je kako je razina IL-1β u lezionalnoj, ali i klinički nepromijenjenoj perilezionalnoj koži bolesnika s HS 31 put veća nego u normalnoj koži, kao i značajno veća u odnosu na psorijazu. Razina TNF-α i TNF- α glasničke RNA također je povišena u odnosu na zdravu kožu, a 5 je puta viša u odnosu na psorijazu (1).

Upalna reakcija i navedeni citokini potiču hiperkeratozu u predjelu infundibuluma koja dovodi do folikularne okluzije i razvoja HS.

Stoga danas prevladava mišljenje kako je HS upalna bolest pilosebacealnog folikula u čijoj patogenezi ključnu ulogu ima poremećaj imunološkog sustava, a dodatnu ulogu imaju i vanjski čimbenici rizika koji mogu biti okidač za razvoj bolesti ili mogu negativno utjecati na težinu kliničke slike i tijek bolesti (2).

4.3.1. Čimbenici rizika za razvoj HS

4.3.1.1. Genetski čimbenici

Pozitivna obiteljska anamneza utvrđena je u oko 40% bolesnika s HS. Najčešće je riječ o autosomno dominantnom načinu nalježivanja. U nekoliko bolesnika dokazana je povezanost bolesti s genima vezanim za lokus 1p21.1-1q25.3. Mutacije u navedenoj regiji povezuju se s morfološkim abnormalnostima folikula kao i poremećenom biomehanikom keratina s posljedičnom hiperkeratozom i okluzijom folikula.

U bolesnika s teškim oblicima bolesti, utvrđena je povezanost HS s mutacijama gena gama sekretaze (NCSTN,PSEN1 i PSENEN), koji ometaju Notch stanični signalni put i dovode do abnormalne epidermalne proliferacije i diferencijacije (1).

4.3.1.2. Pušenje

Smatra se da pušenje uvelike pridonosi razvoju bolesti. Tome u prilog govori i činjenica da 70% - 88.9% bolesnika s HS čine pušači. Nikotin stimulira kemotaksiju neutrofila, potiče pojačano lučenje IL-10 te ometa normalnu sekreciju žlijezda lojnica s posljedičnom okluzijom izvodnih kanala žlijezda lojnica i razvojem upalne reakcije (2,8).

4.3.1.3. Pretilost

Pretilost se kao i metabolički sindrom smatra značajnim čimbenikom pogoršanja bolesti. Preklapanje kožnih nabora dovodi do mehaničke iritacije i maceracije. Nastalo trenje može potakuti folikularnu hiperkeratozu kao i deskvamaciju epitela, s posljedičnom okluzijom pilosebacealnog folikula.

Dodatno, pretilost se povezuje i s hormonski promjenama, ponajprije s hiperandrogenizmom kao mogućim dodatnim čimbenikom pogoršanja bolesti (2).

4.3.1.4. Bakterije

U kožnim lezijama bolesnika s HS nalaze se bakterije koje pripadaju normalnoj kožnoj flori, uključujući koagulaza-negativne stafilokoke (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*), *Staphilococcus aureus* i bakterije roda *Corynebacterium* (*Propionibacterium acnes*). Iako se nastojala utvrditi povezanost bakterijske infekcije s razvojem bolesti, rezultati pokazuju da je je najvjerojatnije riječ o sekundarnoj kolonizaciji navedenim bakterijama, te da se bakterijska infekcija ne može smatrati etiološkim čimbenikom bolesti (2).

4.3.1.5. Ostali provocirajući čimbenici

Tijesna odjeća, depilacija, primjena dezodoransa te lijekovi poput litija, oralnih kontraceptiva i izotretinoina mogu pogoršati tijek bolesti (1).

4.4. KLINIČKA SLIKA

Bolest počinje pojavom jednog ili više dubokih bolnih čvorova (nodusa) u predjelu aksilarne, ingvinalne, glutealne, perianalne, perinealne, mamarne i/ili inframamarne regije. Kožnim promjenama mogu prethoditi nespecifični prodromalni simptomi poput svrbeža, lokalnog žarenja, hiperhidroze, eritema i boli. Čvorovi mogu perzistirati na koži nekoliko dana do nekoliko mjeseci pa spontano zacijeliti, no češće napreduju do stvaranja apscesa koji spontano rupturiraju uz obilnu sekreciju serozno-hemoragičnog ili gnojnog sadržaja neugodnog mirisa na površinu kože. Cijeljenje navedenih promjena praćeno je fibrozom i razvojem poput mosta izdignutih ožiljaka u fleksornim regijama, što dovodi do dermalnih kontraktura i ograničene pokretljivosti bolesnika uz ometanje limfnog protoka i mogućeg razvoja limfedema.

Recidivirajuće epizode izbijanja nodusa na određenom području pogoduju razvoju kroničnih lezija u obliku drenirajućih sinusnih kanala. Oni povezuju dermalne apscese, stvarajući supkutanu mrežu kanala čijim daljnjim rastom i upalom može doći do zahvaćanja i oštećenja dubljih struktura, poput fascija i mišića.

Karakteristična je i prisutnost dvostrukih komedona u predjelu pregiba koji se smatraju prekursorskim lezijama HS, a često se susreću i nespecifične kožne promjene, poput papula, pustula i folikulitisa (2).

U žena su najčešće zahvaćene aksilarne, ingvinalne i inframamarne regije, dok se u muškaraca lezije češće nalaze glutealno i perianalno te na atipičnim predjelima kao što su nuhalna i retroaurrikularna regija (1).

4.4.1. Ocjena težine HS i klasifikacija bolesti

4.4.1.1. Hurleyeva klasifikacija

Težina HS procjenjuje se primjenom nekoliko klasifikacija bolesti. Najčešće korištena klasifikacija u kliničkoj praksi je Hurleyeva, koja definira stadij bolesti, pri čemu se stadij u pojedinog bolesnika određujeprema anatomskoj regiji zahvaćenoj najvišim stadijem (tablica 2). Najčešće se nalazi prvi stupanj (68% bolesnika), drugi stupanj nalazi se u 28% bolesnika, a u 4% dijagnosticira se treći stupanj.

Hurleyeva klasifikacija jednostavna je i praktična u svakodnevnom radu, ali nije pogodna u procjeni učinka terapijskih intervencija jer ne uzima u obzir broj zahvaćenih regija (1,9).

Tablica 2. Klasifikacija HS prema Hurley-u

STADIJ BOLESTI	DEFINICIJA
I. stadij	• pojedinačni ili multipli apscesi bez sinusnih kanala i ožiljaka
II. stadij	• recidivirajući apscesi sa sinusnim kanalima i ožiljcima • pojedinačne ili multiple široko odvojene lezije
III. stadij	• difuzna ili gozovo difuzna zahvaćenost ili • multipli međusobno povezani sinusni kanali i apscesi koji zahvaćaju čitavu regiju

4.4.1.2. Sartoriusova klasifikacija

Bolji uvid u dinamiku bolesti i procjenu terapijskog učinka pruža Sartoriusova klasifikacija, koja u obzir uzima broj zahvaćenih anatomskih regija, broj i vrstu lezija u svakoj zahvaćenoj regiji, najveću udaljenost između lezija te odijeljenost lezija zdravom kožom. Svaka zahvaćena regija tijela boduje se zasebno te se potom izračunava ukupan rezultat kao zbroj svih pojedinih regija. Izvorna je Sartoriusova klasifikacija kasnije modificirana, s naglaskom na prisutnost upalnih lezija (noduli, fistule) na specifičnim predjelima, kako bi sustav bio što prikladniji za procjenu poboljšanja bolesti (tablica 3) (1).

Tablica 3. Klasifikacija HS prema Sartorius-u (1)

	ČVOROVI ILI FISTULE	MAKSIMALNA UDALJENOST	HURLEY III DA/NE
DESNA AKSILARNA REGIJA			
LIJEVA AKSILARNA REGIJA			
DESNA INGVINALNA REGIJA			
LIJEVA INGVINALNA REGIJA			
DESNA GLUTEALNA REGIJA			
LIJEVA GLUTEALNA REGIJA			

Bilježi se i boduje:
1. Broj zahvaćenih regija
2. Broj i težina lezija: nodusi 1 bod ; fistule 6 bodova
3. Razdvojenost lezija zdravom kožom ili veličina solitarne lezije: 5 cm = 1bod; 5-10 cm= 3 boda; 10 cm = 9 bodova
4. Lezije jasno odvojene zdravom kožom: da = 0; ne (Hurley III) = 9 bodova

4.4.1.3. PGA

U svrhu procjene učinka terapije u kliničkim istraživanjima također se često primjenjuje PGA (engl. Physician Global Assessment) klasifikacija, kojom se bolest svrstava u 6 stadija, od potpune odsutnosti bolesti do vrlo teških oblika. Omogućava objektivno vrednovanje terapijskog učinka na apscese, fistule te upalne i neupalne čvorove na zahvaćenim predjelima (1).

4.4.1.4. HiSCR

Najnovija metoda procjene terapijskog učinka je HiSCR (engl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response). HiSCR nije model klasifikacije, već mjera odgovora na liječenje, a definira se kao smanjenje broja upalnih lezija (zbroj apscesa i upalnih nodusa) za 50% ili više te izostanak povećanja broja apscesa i drenirajućih sinusa u odnosu na početak liječenja (1).

4.5. DIJAGNOZA

HS se dijagnosticira klinički, pri čemu za postavljanje dijagnoze moraju biti ispunjena tri kriterija: prisutnost karakterističnih kožnih lezija, tipična lokalizacija lezija te kroničan tijek i sklonost recidivima.

Kao pomoć u dijagnozi, 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 obiteljski anamnezu za HS te negativan bakteriološki bris kožnih promjena ili prisutnost normalne kožne flore u brisu lezija (10,11).

4.6. LIJEČENJE

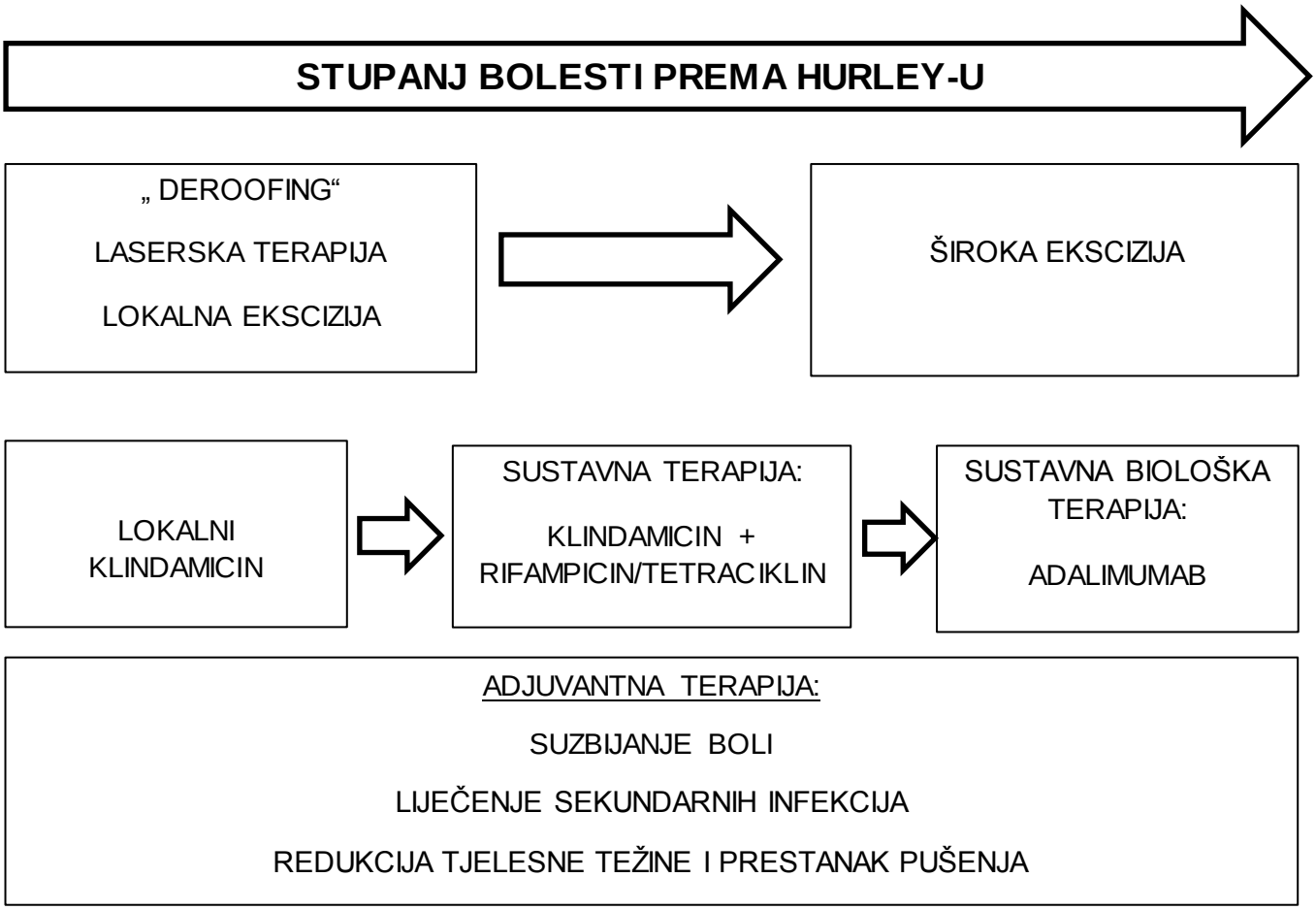
Liječenje HS velik je izazov jer je bolest često rezistentna na različite terapijske metode, a recidivi su česti.

Izbor liječenja ovisi o objektivnoj procjeni težine bolesti i subjektivnim smetnjama bolesnika. Ono može biti lokalno, sustavno i kirurško, a također se u svim stadijima preporučuju adjuvantne mjere.

Kao pomoć u odabiru odgovarajuće terapijske metode, izrađene su europske smjernice koje predlažu liječenje HS u skladu sa stupnjem težine bolesti prema Hurleyevoj klasifikaciji, na temelju terapijskog algoritma (Slika1).

Sukladno tome, liječenje blažih i lokaliziranih oblika bolesti (Hurley I i blaži stadij Hurley II) provodi se aplikacijom lokalnih pripravaka na kožu i/ili intralezijski, rjeđe i sustavnom terapijom, a lokalno recidivirajuće kožne lezije mogu se liječiti manjim kirurškim zahvatima.

U slučaju proširene bolesti ili težih oblika bolesti (Hurley III i teži Hurley II stadij), primjenjuje se sustavna terapija uz radikalnije kirurške metode (12,11).



Slika 1. Liječenje HS sukladno Europskim (S1) smjernicama (13)

4.6.1. Adjuvantna terapija

Svim oboljelima, neovisno o stadiju bolesti, preporuča se provođenje općih mjera u obliku prestanka pušenja, smanjenja tjelesne težine, izbjegavanja tijesne odjeće kao i izbjegavanje brijanja žiletom te primjene iritansa na intertriginoznim predjelima.

Potrebno je provoditi adekvatnu kontrolu boli, budući da je bol stalan popratni simptom bolesti koji značajno utječe na kvalitetu života.

Oboljelima je potrebno pružiti i odgovarajuću psihološku podršku jer su nerijetko depresija i poremećaj socijalne integracije popratni simptomi bolesti (12).

4.6.2. Lokalna terapija

Od antibiotika, jedino je klindamicin učinkovit u lokalnoj primjeni. Primjenjuje se u obliku 1% otopine, 2 puta dnevno.

Lokalno primjenjen 15% rezorcinol u obliku kreme pokazao se učinkovitim u smanjenju trajanja upalnih lezija i prevenciji bolnih apscesa.

Intralezijska primjena kortikosteroida (triamcinolon acetonida) u dozi od 5 do 10 mg/mL praćena je terapijskim odgovorom unutar 48 do 72 h od aplikacije. Preporuča se u fazama akutne egzacerbacije zbog učinka brzog smanjenja upale, ali također i u kasnijim fazama bolesti u liječenju pojedinih nodusa i sinusnih kanala otpornih na druge vrste terapije (12,13).

4.6.3. Sustavna terapija

4.6.3.1. Sustavni antibiotici

Najčešće primjenjivana sustavna antibiotska terapija uključuje kombinaciju klindamicina (300 mg 2X na dan) i rifampicina (600 mg 1X na dan) tijekom 10 tjedana. To je ujedno i prva linija liječenja HS stadija II po Hurleyu.

Tetraciklini u dozi od 500 mg 2X na dan ili doksiciklin u dozi od 100 mg 2X na dan preporučuju se u blažim oblicima bolesti (Hurley I i blaži stadij Hurley II).

Sustavna terapija kombinacijom rifampicina, moksifloksacina i metronidazola uz prethodnu primjenu ceftriaksona pokazala se učinkovitom u liječenju težih oblika bolesti (Hurley II i III) (13,14).

4.6.3.2. Sustavni retinoidi

Acitretin primjenjen u dozi od 0.25 do 0.88 mg/kg tijekom 3 do 12 mjeseci pokazao se učinkovitim u većine bolesnika. Preporuča se uvođenje u terapiju u ranim stadijima bolesti (Hurley I i blaži oblik Hurley II), ali i u kroničnim stadijima s recidivirajućim apscesima, drenirajućim sinusima i ožiljcima.

Sustavni izotretionin nije se pokazao učinkovitim u većine bolesnika pa se ne preporuča u liječenju HS (13).

4.6.3.3. Dapson

Dapson je sulfonski lijek s antibakterijskim i protuupalnim djelovanjem. Primjenjen u dozi od 25 do 200 mg/dan tijekom najmanje 3 mjeseca može imati povoljan učinak u bolesnika s Hurleyevim I.i II. stupnjem u kojih nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor primjenom standardne terapije prvog ili drugog izbora. Teži oblici bolesti (Hurley III) ne odgovaraju na navedenu terapiju (12).

4.6.3.4. Biološka terapija

Biološko liječenje HS provodi se monoklonskim protutijelima usmjerenim na čimbenik tumorske nekroze TNF- α.

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 koje 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.

Adalimumab se smatra najspecifičnijom terapijom za HS i trenutno je jedini odobreni lijek za liječenje umjereno teškog do teškog oblika HS u Europi i SAD-u.

Infliksimab se primjenjuje u slučajevima neadekvatnog terapijskog odgovora na liječenje adalimumabom u teškim oblicima bolesti. 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 (12,13).

4.6.3.5. Hormonska terapija

U nekih bolesnika primjećen je povoljan učinak antiandrogene terapije i terapije estrogenima, no učinkovitost navedene terapije tek se treba ispitati u budućim kliničkim istraživanjima (13).

4.6.3.6. Ciklosporin

Kalcineuronski inhibitor, ciklosporin, pokazao se učinkovitim u nekoliko bolesnika s HS. Mehanizam djelovanja uključuje snažnu supresiju aktivnosti limfocita T i stvaranja citokina IL-2 i TNF-A, a dokazan je i direktni učinak na keratinocite.

S obzirom da je povoljan učinak terapije ciklosporinom zabilježen tek u 4 bolesnika, njegovu učinkovitost u liječenju HS još treba ispitati, a liječenje do tada rezervirati za bolesnike s teškim oblicima HS, rezistentnim na standardnu terapiju prvog ili drugog izbora (12).

4.6.4. Kirurška terapija

Kirurško liječenje HS dijelimo na lokalno, koje se primjenjuje u početnim stadijima bolesti, te ekstenzivne zahvate kod uznapredovale bolesti.

U lokalno liječenje ubrajamo inciziju i drenažu apscesa, kiretažu, pojedinačne ekscizije, tehniku eksteriorizacije i marsupijalizacije, elektrokoagulaciju i radiofrekventnu ablaciju te primjenu lasera (CO_2 i Nd:YAG laser).

Ekstenzivni zahvati uključuju ekscizije većih ili manjih područja. Kod manjih ekscizija, rana se direktno 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 (13,15).

5. AUTOINFLAMATORNI SINDROMI

Posljednjih godina, velika se pažnja posvećuje skupini imunoloških bolesti koje se ne mogu svrstati u dosad poznate imunološki posredovane bolesti, poput autoimunih bolesti, alergijskih reakcija ili imunodeficijencija.

Riječ je o autoinflamatornim sindromima, karakteriziranim recidivirajućim epizodama vrućice sa znakovima sustavne upale i simptomima zahvaćanja različitih organa, uključujući i kožu. Navedeni se simptomi razvijaju u odsutnosti infektivnog uzročnika, a ne detektiraju se ni autoanititijela niti autoreaktivni limfociti karakteristični za autoimune bolesti. S obzirom da je jedna od karakteristika navedenih sindroma opsežna neutrofilna infiltracija kože u odsutnosti infekcije, često se za navedena stanja koristi naziv neutrofilne dermatoze.

U podlozi autoinflamatornih sindroma nalazi se poremećaj sustava urođene imunosti. Glavne sastavnice tog sustava čine stanice s fagocitnom aktivnošću: neutrofili, makrofazi i prirodno ubilačke (engl. natural killer, NK) stanice te one čine prvu liniju obrane organizma od patogenih mikroorganizama. Na njima se nalaze receptori za prepoznavanje obrazaca (engl. pattern recognition receptors, PRR) , i to toll-like receptori smješteni na površini stanica te novootkriveni *NOD-like* receptori (NLR) smješteni u citoplazmi kao dio strukture inflamasoma, centralnog proteinskog kompleksa odgovornog za kontrolu prirođenog upalnog odgovora (16).

Receptori na stanicama urođene imunosti prepoznaju strukture na patogenim mikroorganizmima (engl. pathogen-associated molecular patterns, PAMP) kao i molekule povezane s oštećenjem tkiva (engl. damage-associated molecular patterns, DAMP) te započinju kaskadni signalni put, koji aktivacijom inflamasoma, a potom i kaspaze-1, dovodi do pojačanog lučenja snažnih proinflamatornih citokina, poput IL-1 β i TNF-α te posljedičnog razvoja upalne reakcije sa sterilnom neutrofilnom infiltracijom kože (17,18).

Smatra se da se patogenetska podloga autoinflamatornih sindroma nalazi upravo u mutacijama gena koji kodiraju proteine uključene u formiranje inflamasomskog kompleksa (npr. obitelj NLR gena i PSTPIP1 obitelj gena). Rezultat takvih mutacija je poremećena funkcija inflamasoma, koja dovodi do nekontroliranog lučenja

proinflamatornih citokina i razvoja snažne upalne reakcije koja vodi oštećenju tkiva, uz razvoj kliničke slike karakteristične za pojedini autoinflamatorni sindrom (3,7).

6. AUTOINFLAMATORNI SINDROMI POVEZANI S HS

Nekoliko autoinflamatornih sindroma uključuje pojavu HS. Često se u sklopu takvih sindroma nalaze teži oblici bolesti (Hurley II i III), nerijetko rezistentni na različite terapijske mogućnosti.

Sindromi su rijetki, ali teški i iscrpljujući, posebice ako se ne dijagnosticiraju na vrijeme i pravilno ne liječe, a uz to, terapija često predstavlja izazov zbog izostanka učinkovitosti lijekova.

Velika sličnost u kliničoj prezentaciji različitih autoinflamatornih sindroma i supurativnog hidradenitisa, povlači za sobom pitanje radi li se uistinu o zasebnim sindromskim entitetima ili je riječ o različitim kliničkim prezentacijama iste bolesti, a koje povezuje poremećaj izraženosti IL-1 kojeg nalazimo u podlozi svih navedenih sindroma.

Genetska istraživanja trebala bi pomoći u rasvjetljavanju ovog pitanja, pri čemu bi se u slučaju dokazanih mutacija, pojedni geni mogli povezivati s pojedinim autoinflamatornim sindromom (19).

6.1. PASH SINDROM

PASH (*pyoderma gangrenosum*, akne, hidradenitis suppurativa) sindrom prvi je put opisan 2012. godine (20).

Od tada je zabilježeno 14 slučajeva ovog rijetkog poremećaja (9).

Iako patogeneza još uvijek nije u potpunosti razriješena, mogućim etiopatogenetskim čimbenicima smatraju se mutacije nekih gena (PSTPIP1 gen i NCSTN gen), barijatrijski kirurški zahvati za liječenje pretilosti te poremećaj odgovora sustava urođene imunosti na bakterije ljudskog mikrobioma. PSTPIP1 mutacija dokazana je u samo jednog oboljelog, ali je u pet slučajeva ustanovljen povećan broj CCTG ponavljajućih sekvenci na promotorskoj regiji PSTPIP1 gena. Veći broj ponavljajućih

sekvenci zabilježen je u bolesnika s težom kliničkom slikom, no točan utjecaj navedenih sekvenci na patogenezu PASH sindroma nije utvrđen. Sindrom se također odnedavno povezuje i s mutacijom nicastrina (NCSTN), gena gama sekretaze uključenog u notch signalni put (19).

Bolest obično počinje u ranoj adolescenciji, recidivirajućim epizodama bolnih teških oblika akne i HS (Hurley II/III), a *pyoderma gangrenosum* se pojavljuje kasnije, najčešće u odrasloj dobi. Za razliku od većine ostalih autoinflamatornih sindroma, akutne epizode PASH sindroma nisu praćene vrućicom, sugerirajući slabiju izraženost sistemske autoinflamatorne komponente. Tome u prilog govori i istraživanje objavljeno 2014. godine, u kojem su Marzano AV i suradnici na uzorku od pet bolesnika s dijagnozom PASH sindroma analizirali citokinsku ekspresiju, kako u kožnim bioptatima, tako i u uzorcima periferne krvi. Rezultat je bila značajno povišena razina proinflamatornih citokina IL-1β i IL-8 u kožnim lezijama, ali ne i u perifernoj krvi, ukazujući na predilekciju PASH sindroma za kožu (21). Ipak, tijekom recidiva bolesti rutinski laboratorijski nalazi ukazuju na sustavnu upalnu reakciju (leukocitoza, ubrzana sedimentacija, porast C-reaktivnog proteina).

Nedostatak spoznaja o patogenezi otežava liječenje PASH sindroma. Odgovor na terapiju različit je među oboljelima te se danas s varijabilnom učinkovitošću primjenjuju TNF- α inhibitori (adalimumab, infliksimab), kombinacija infliksimaba, dapsona i ciklosporina, anakinra, etanercept te kombinacija dugotrajne sustavne antibiotske terapije i kirurškog liječenja (9,22).

6.2. PAPASH SINDROM

Istodobna pojava PASH sindroma i piogenog artritisa opisuje se kao PAPASH

(piogeni sterilni artritis, *pyoderma gangrenosum*, akne, HS) sindrom.

Do sada je zabilježeno samo dvoje bolesnika s navedenom bolešću (9).

Prvi je put sindrom opisan 2013. godine, kada su Marzano i suradnici opisali slučaj šesnaestogodišnjakinje sa slikom piogenog artritisa, pioderme gangrenosum, akne i

supurativnog hidradenitisa. Genetskim je testiranjem u navedene bolesnice ustanovljena mutacija PSTPIP1 gena (17).

Drugi slučaj bolesti opisali su Garzorz i sur. Za razliku od prve bolesnice, u ove tridesetdevetogodišnjakinje nije ustanovljena mutacija PSTPIP1 gena, već se glavnim patogenetskim mehanizmom bolesti smatra poremećaj Th-17/TNF- α osovine s posljedičnom aktivacijom neutrofila. U prilog tome govori i nalaz imunohistokemijske obrade bioptata kože bolesnice, u kojem je ustanovljena izrazito povišena razina IL-17. Bolesnica je bila pod terapijom adalimumabom, pa je razina TNF-α bila u granicama normale. Stoga se terapija blokatorima TNF-α receptora u kombinaciji s antagonistima IL-17 smatra obećavajućom u bolesnika s PAPASH sindromom (23).

6.3. PsAPASH SINDROM

Kombinacija PASH sindroma i psorijatičnog artritisa naziva se PsAPASH (psorijatični artritis, *pyoderma gangrenosum*, akne, HS) sindrom.

Etiologija je nepoznata i nije ustanovljena povezanost s PSTPIP1 genom (3).

Opisan je samo jedan bolesnik s navedenim sindromom (9).

Riječ je o pedesetogodišnjaku sa značajno narušenom kvalitetom života, što je posljedica opsežnih i uznapredovalih kožnih lezija u sklopu psorijatičnog artritisa, pioderme gangrenosum, akne i supurativnog hidradenitisa. Promjene karakteristične za hidradenitis suppurativa bile su rezistentne na brojne terapijske opcije, a uvođenjem TNF-α inhibitora, adalimumaba, postignuto je poboljšanje ne samo psorijatičnog artritisa i psorijatičnih kožnih lezija, već i potpuna remisija supurativnog hidradenitisa i pioderme gangrenosum (24).

6.4. PASS SINDROM

Udruženost pioderme gangrenosum, akne, hidradenitisa i seronegativnog spondiloartritisa opisuje se kao PASS sindrom. Sindrom je tek nedavno uvršten u skupinu autoinflamatornih sindroma te su do sada opisana samo dva bolesnika (9). Recidivi bolesti praćeni su visokom temperaturom i jakom bolovima u donjem dijelu leđa, uz pogoršanje dermatoloških simptoma.

Leuenberger i sur. u svom radu opisuju tridesetdvogodišnjeg muškarca s PASS sindromom. U njega su tijekom akutnih faza bolesti utvrđene povišene razine cirkulirajućih IL-1β, što ukazuje na značaj ovog singnalnog puta u patogenezi PASS sindroma, a u prilog tome govori i odličan klinički odgovor na terapiju blokatorima IL-1 receptora (anakinra), pri čemu je došlo do potpune remisije artritisa, akne i pioderme gangrenosum, uz značajno poboljšanje kožnih promjena povezanih s hidradenitisom. Za razliku od PASH i PAPASH sindroma, mutacije PSTPIP1 gena nisu otkrivene (19,25).

Terapija etanerceptom i infliksimabom pokazala se učinkovitom samo u liječenju reumatoloških, ali ne i dermatoloških manifestacija sindroma (9).

7. ZAKLJUČAK

Procjenjuje se kako od HS obolijeva oko 1% populacije, pri čemu se ova bolest još uvijek kasno dijagnosticira (26). Stoga je bitno podizati svijest kako građana tako i liječničke struke o ovoj bolesti, s ciljem ranijeg javljanja liječniku, ranijeg prepoznavanja bolesti, a time i njezinog liječenja. Liječenje bi se trebalo temeljiti na timskom radu dermatologa, kirurga, psihijatra, a nerijetko i reumatologa, ginekologa i urologa, uz obaveznu suradnju s liječnikom obiteljske medicine. Bitna je i edukacija oboljelih o bolesti kako bi aktivno sudjelovali u vlastitom liječenju, ali i njihovo uključivanje u udruge bolesnika, s ciljem potpore i održavanja kvalitete života na što višoj razini.

8. ZAHVALA

Povodom mog diplomskog rada veliku zahvalnost u prvom redu dugujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos, koja mi je svojim stručnim savjetima i potporom uvelike pomogla u izradi diplomskog rada.

Hvala i profesorima i ostalim djelatnicima Medicinskog fakulteta na cjelokupnom prenesenom znanju tijekom ovih šest godina.

Velika hvala i mojoj majci, kao i cijeloj obitelji na strpljenju i podršci koju su mi pružali tijekom čitavog studija.

9. LITERATURA

1. Martorell ☪ A, García-Martínez F, Jiménez-Gallo D, Pascual J, Pereyra-Rodriguez J, Salgado L, et al. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. Actas Dermosifiliogr. 2015;106(9):703–15.

2. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009.

3. 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(4):621–3.

4. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. J Am Acad Dermatol. 2010;62(4):706–9.

5. Janse IC, Koldijk MJ, Spekhorst LM, Vila AV, Weersma RK, Dijkstra G, et al. Identification of Clinical and Genetic Parameters Associated with Hidradenitis Suppurativa in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(1):106–13.

6. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). Dermatoendocrinol. 2010;2(1):9–16.

7. 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.

8. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. Dermatology. 1999;198(3):261–4.

9. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. International Journal of Dermatology. 2017.

10. Beshara MA. Hidradenitis Suppurativa. Adv Skin Wound Care [Internet]. 2010;23(7):328–32. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129334-201007000-00010

11. Collier F, Smith RC, Morton CA. Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa. BMJ [Internet]. 2013;346(apr23 1):f2121–f2121. Available from: http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.f2121

12. 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. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015.

13. Martorell ‐ A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Update on Hidradenitis Suppurative (Part II): Treatment. Actas Dermosifiliogr. 2015;106(9):716–24.

14. 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. Dermatology. 2009;219(2):143–7.

15. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: Successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. Dermatologic Surg. 2010;36(2):208–13.

16. Contassot E, Beer HD, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. Swiss Med Wkly. 2012;142:1–10.

17. Cugno M, Borghi A, Marzano A V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(4):555–62.

18. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, Iannone F, Anelli MG, Andreozzi L, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: Premises, perils, and perspectives. Mediators Inflamm. 2015;2015.

19. Leuenberger M, Berner J, Di Lucca J, Fischer L, Kaparos N, Conrad C, et al.

PASS Syndrome: An IL-1-Driven Autoinflammatory Disease. Dermatology. 2016;232(2):254–8.

20. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)-a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. J Am Acad Dermatol. 2012;66(3):409–15.

21. Marzano A V., Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. Med (United States). 2014;93(27):1–11.

22. Riis TP, Theut Riis P. Recognizing Syndromic Hidradenitis Suppurativa : a review of the literature.

23. To L, Editor THE. Pyoderma gangrenosum , acne , psoriasis , arthritis and suppurative hidradenitis (PAPASH) -syndrome : a new entity within the spectrum of autoin fl ammatory syndromes 2014;(c):1–3.

24. Saraceno R, Babino G, Chiricozzi A, Zangrilli A, Chimenti S. PsAPASH: A new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition. J Am Acad Dermatol. 2015;72(1):e42–4.

25. Bruzzese V. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis, and axial spondyloarthritis: Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy. J Clin Rheumatol. 2012;18(8):413–5.

26. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. Br J Dermatol. 2015;173(6):1546–9.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Leonarda Purić-Ledić

Datum i mjesto rođenja: 13.10.1993., Zagreb

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Barutanski jarak 28, 10 000 Zagreb

E-mail adresa: leonarda.puric.ledic@mail.com

Broj mobitela: 098 501 804

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2012.-2018. – Medicinski fakultet, Zagreb

2008.-2012. – Druga gimnazija,Zagreb, opća gimnazija

2000.-2008. – Osnovna škola Jordanovac, Zagreb

1.8.2016.-1.9.2016. – jednomjesečna praksa na odjelu dermatologije u bolnici G.Martino, Messina, Italija

JEZICI

Hrvatski jezik: materinji

Engleski jezik: B2

Njemački jezik: B2

Španjolski jezik: B2