Acne fulminans

Videc, Patricia

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:105:103007

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Patricia Videc

Acne fulminans

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Patricia Videc

Acne fulminans

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

POPIS KRATICA

HLA (*engl. human leukocyte antigen)*	ljudski leukocitni antigen
IgG *(engl. immunoglobulin G*)	imunoglobulin G
IgM (*engl. immunoglobulin M*)	imunoglobulin M
IL (*engl. interleukin*)	interleukin
NK stanice (*engl. natural killer cells)*	stanice prirodne ubojice
NSAID (*engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)	nesteroidni protuupalni lijekovi
P.acnes (*engl. Propionibacterium acnes*)	*Propionibacterium acnes*
SAPHO sindrom (*engl. Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome)*	sinovitis-akne-pustuloza-hiperostoza-osteitis sindrom
TNF-α (*engl. tumor necrosis factor alpha*)	čimbenik nekroze tumora alfa

SADRŽAJ

SAŽETAK
SUMMARY
1. UVOD.....1
2. EPIDEMIOLOGIJA.....2
3. ETIOPATOGENEZA.....3
    3.1. Autoimunosna reakcija.....3
    3.2. Povišena razina testosterona i anaboličkih steroida.....4
    3.3. Izotretinoin.....5
    3.4. Ospice.....5
    3.5. Genetska predispozicija.....6
    3.6. Ostalo.....6
4. KLINIČKA SLIKA.....7
    4.1. Kožne manifestacije.....7
    4.2. Sustavne manifestacije.....7
5. DIJAGNOZA.....9
6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....11
    6.1. *Acne conglobata*.....11
    6.2. *Rosacea fulminans*.....11
    6.3. *Pyoderma gangrenosum*.....12
    6.4. SAPHO sindrom.....12
7. LIJEČENJE.....15
    7.1. Sustavna terapija.....15

7.1.1. Kortikosteroidi.....15

7.1.2. Izotretinoin.....16

7.1.3. Laser.....17

7.1.4. Sulfoni.....17

7.1.5. Ciklosporin A.....18

7.1.6. Infliksimab.....18

7.1.7. Nesteroidni protuupalni lijekovi.....19

7.2. Lokalna terapija.....19

8. PROGNOZA.....20

9. ZAKLJUČAK 21

10. ZAHVALA.....22

11. LITERATURA.....23

12. ŽIVOTOPIS.....29

SAŽETAK

Acne fulminans

Patricia Videc

Acne fulminans rijedak je i najteži oblik akne koji se najčešće javlja u adolescenata muškog spola. Etiopatogeneza je i danas nedovoljno razjašnjena, ali poznato je nekoliko čimbenika koji bi mogli biti ključni u nastanku bolesti. Smatra se da bolest može nastati zbog reakcije preosjetljivosti tipa III na antigene *Propionibacterium acnes.* Povišene razine testosterona i anaboličkih steroida, liječenje izotretinoinom, infektivne bolesti kao što su ospice te genetska predispozicija također imaju važnu ulogu u etiopatogenezi. Ova destruktivna bolest manifestira se naglim nastankom kožnih i sustavnih simptoma. Karakterizirana je pojavom brojnih, upalnih, bolnih nodusa koji kasnije egzulceriraju, a pojavljuju se na koži lica, leđa i prsiju. Sustavni simptomi i znakovi su vrućica, umor, mialgija i artralgija. Dijagnoza bolesti temelji se na kliničkoj slici te laboratorijskim i radiološkim nalazima. U liječenju bolesti primjenjuju se sustavni kortikosteroidi (0.5-1.0 mg/kg prednizolona na dan), a izotretinoin (0.5 mg/kg na dan) se uvodi četvrti tjedan nakon početka primjene kortikosteroida. Postoje i druge terapijske mogućnosti koje se mogu kombinirati s kortikosteroidima, a to su sulfoni, ciklosporin A i infliksimab. Preporuča se primjena lokalnih kompresa s otopinom ureje, a za opće simptome nesteroidni protuupalni lijekovi. Liječenje bolesti traje 3-5 mjeseci, a rana dijagnoza i liječenje vrlo su važni jer bolest ostavlja velike ožiljke koje je teško (a ponekad i nemoguće) izliječiti.

Ključne riječi: *acne fulminans,* sustavni kortikosteroidi, izotretinoin

SUMMARY

Acne fulminans

Patricia Videc

Acne fulminans is a rare and the most severe form of acne that usually affects male adolescents. The etiopathogenesis remains unclear, but several factors which might play a role in the onset of the disease are known. It is associated with type III hypersensitivity reaction to *P.acnes* antigens. High concentrations of testosterone and anabolic steroids, isotretinoin treatment, infectious diseases like measles and genetic predisposition could also be an important factor in etiopathogenesis. This destructive disease manifests itself with a sudden onset of skin and systemic symptoms. It is characterized by numerous inflammatory, painful nodules (which progress into ulcers) on the face, chest and back. Systemic signs and symptoms include fever, fatigue, myalgia and arthralgia. The diagnosis is based on clinical manifestations, laboratory tests and radiology examinations. The treatment of the disease consists of systemic corticosteroids (0.5-1.0 mg/kg prednisolone per day) and isotretinoin (0.5 mg/kg per day) which is given four weeks after corticosteroid use. Other treatment options to be combined with corticosteroids are sulfones, cyclosporin A and infliximab. Urea compresses may be used topically, whereas nonsteroidal antiinflammatory drugs are recommended for general symptoms. Treatment of the disease takes 3-5 months. Eearly diagnosis and treatment is very important because this disease leaves extensive scars that are difficult, sometimes impossible to treat.

Key words: *acne fulminans*, systemic corticosteroids, isotretinoin

1. UVOD

Acne fulminans rijedak je i težak oblik akne koji je karakteriziran pojavom nodularnih i ulceronekrotičnih lezija na licu, prsima i leđima. Osim akne dolazi do pojave sustavnih simptoma kao što su vrućica, artralgija, mialgija, leukocitoza i anemija.

Bolest se u literaturi prvi puta spominje 1959. godine, kada su Burns i Colville opisali dječaka s *acne conglobata* i akutnom febilnom bolesti (Burns RE & Colville JM 1959). Zatim su 1971. godine Kelly i Burns povezali ulceroznu *acne conglobata* i akutnu febrilnu bolest s poliartralgijom (Kelly PA & Burns RE 1971). Prvi puta su naziv *acne fulminans* spomenuli Plewig i Kligman 1975. godine (Plewig G & Kligman AM 1975). Goldschmidt i sur. su 1977. godine usporedili 8 novih bolesnika s *acne fulminans* s 13 do tada opisanih slučajeva te opisali *acne fulminans* kao upalne i ulcerozne lezije na licu, prsima i leđima koje ostavljaju najviše ožiljaka u mladih bolesnika, a praćene su febrilitetom, leukocitozom i raznim sustavnim simptomima. Iako neuspješno, pokušali su otkriti etiopatogenezu bolesti ali zaključili su da acne *fulminans* nije izravno povezana s acne conglobata (Goldschmidt H i sur. 1977).

2. EPIDEMIOLOGIJA

Acne fulminans je rijetka bolest i do sada je u dostupnoj literaturi opisano oko 100 bolesnika (Seukeran DC & Cunliffe WJ 1999). To je najteži oblik akne i zahvaća 1% bolesnika koji boluju od *acne vulgaris* (Brănişteanu DE i sur. 2015). Smatra se da se incidencija bolesti smanjuje tijekom proteklih godina zbog ranije dijagnostike i bolje terapije.

Acne fulminans zahvaća uglavnom mlade muškarce u dobi između 13 i 22 godine s anamnezom *acne vulgaris* koja je trajala između 6 mjeseci i 5 godina, a prosječno trajanje je 2 godine. Bolest počinje naglo kao papulopustulozna ili blaga cistična akne koja ubrzo postaje *acne fulminans* (Zaba R i sur. 2011).

3. ETIOPATOGENEZA

Iako je etiopatogeneza bolesti i danas nepoznata, postoji nekoliko čimbenika koji se povezuju s nastankom *acne fulminans*.

3.1. AUTOIMUNOSNA REAKCIJA

Danas se smatra da je *acne fulminans* oblik autoimunosne reakcije. Antigen bakterije *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) može u pojedinaca uzrokovati reakciju preosjetljivosti posredovanu imunokompleksima (preosjetljivost tipa III prema Coombsu i Gellu). Opisan je slučaj 16-godišnjaka koji je uz *acne fulminans* razvio tipičnu kliničku sliku *erythema nodosum* koji se manifestira bolnim, upalnim, potkožnim čvorovima na potkoljenicama. U bolesnika je proveden intradermalni test na *P.acnes* koji je rezultirao induracijom promjera 15 mm s centralnom nekrozom i okolnim crvenilom, dok je direktna imunofluorescencija pokazala ekstravaskularne imunoglobuline u dermisu i depozite IgM imunoglobulina i komplementa C3 u stijenci krvnih žila. Stoga su autori zaključili da nodozni eritem može biti komplikacija *acne fulminans*, no nisu pronašli cirkulirajuće imunokomplekse koji bi potvdili da se radi o reakciji preosjetljivosti tipa III (Williamson DM i sur. 1977). Međutim, u dva slučaja *acne fulminans* koji su nastali nakon uvođenja izotretinoina, autori su pronašli cirkulirajuće imunokomplekse (Kellett J i sur. 1958). U prilog autoimunosnoj reakciji ide i učinkovitost terapije sustavnim kortikosteroidima (Zaba R i sur. 2011).

3.2. POVIŠENA RAZINA TESTOSTERONA I ANABOLIČKIH STEROIDA

Povišena razina testosterona i anaboličkih steroida može imati značajan utjecaj u patogenezi *acne fulminans* (Fyrand O i sur. 1992). Testosteron uzrokuje hipertofiju žlijezda lojnica, pojačanu produkciju sebuma i povećanu kolonizaciju *P. acnes* pa može biti jedan od uzroka *acne fulminans*. Razina testosterona fiziološki poraste u pubertetu i smatra se da je to razlog što bolest primarno zahvaća adolescente (Zaba R i sur. 2011). Opisan je 22-godišnji bolesnik koji je nakon 3 mjeseca uzimanja anaboličkih steroida dobio akne na licu i gornjem djelu trupa, koja je bila praćena gubitkom tjelesne mase od 15 kg u 6 tjedana, umorom te artralgijom desnog gležnja i oba ramena zgloba (Kraus SL i sur. 2012). Prevalencija ilegalne konzumacije anaboličkih steroida među amaterima bodybuilderima iznosi čak do 80% te stoga treba upozoriti javnost na negativne strane nekontrolirane konzumacije steroida (Kraus SL i sur. 2012).

Osim egzogenim androgenima, *acne fulminans* može biti uzrokovana i povećanom sekrecijom endogenih androgena. U muškaraca s dugotrajnom aknom koja je rezistentna na uobičajenu terapiju valja posumnjati na povećanu razinu androgena u serumu, dok su u žena povećana produkcija sebuma, hirzurtizam i nepravilnosti menstrualnog ciklusa povezani s povećanom razinom androgena. Opisan je slučaj dječaka s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom koji je razvio *acne fulminans* zbog povećane razine androgena (Placzek M i sur. 1999).

3.3. IZOTRETINOIN

Izotretinoin, sintetski derivat vitamina A odnosno sustavni retinoid, može potaknuti pojavu *acne fulminans*. Retinoidi smanjuju broj tonofilamenata i dezmosoma te povećavaju fragilnost kože (Zaba R i sur. 2011). Izotretinoin inducira fragilnost epitela pilosebacealnog kanala što dovodi do lakše rupture folikula, omogućuje kontakt antigenih komponenti *P. acnes* s imunološkim sustavom i nakupljanje upalnih stanica djelovanjem kemotaktičnih citokina. Opisan je 15-godišnji bolesnik koji je liječen izotretinoinom zbog *acne vulgaris* te se nakon mjesec dana pojavila mialgija u predjelu lijeve natkoljenice, bolnost i teškoće kod hodanja. Njegova akne poprimila je ulcerozni oblik i došlo je do pojave sustavih simptoma. Leukociti, sedimentacija eritrocita i C reaktivni protein bili su povišeni i time je potvrđena dijagnoza *acne fulminans* koja se povezala s primjenom izotretinoina. Nakon prestanka korištenja izotretinoina i početka uporabe kortikosteroida bolesnik je izliječen, ali ovaj slučaj pokazao je paradoks jer izotretinoin može s jedne strane inducirati pojavu *acne fulminans*, a s druge strane se koristi u liječenju ove bolesti (Sarifakioglu E i sur. 2011).

3.4. OSPICE

Opisana je i pojava *acne fulminans* nakon preboljelih ospica. Šesnaestogodišnjak s anamnezom *acne vulgaris* razvio je kliničku sliku *acne fulminans* 2 tjedna nakon preboljelih ospica. Imunoelektroforezom je utvrđena povišena razina IgG i IgM protutijela u serumu. Smatra se da ospice potiču

produkciju upalnih citokina koji mogu u predisponiranih pojedinaca uzrokovati *acne fulminans* (Honma M i sur. 2009).

3.5. GENETSKA PREDISPOZICIJA

Genetska predispozicija također može imati utjecaj na nastanak *acne fulminans*. Opisan je nastanak bolesti u jednojajčanih blizanaca koji su u istoj dobi oboljeli od *acne fulminans* i imali su sličnu kliničku sliku ulcerozne akne s artralgijom. Istodobni nastanak bolesti u blizanaca pobuđuje teoriju o genetskoj predispoziciji za nastanak bolesti (Darley CR i sur. 1984). U nekim slučajevima genetska predispozicija povezuje se s genom HLA cw6 (Zaba R i sur. 2011).

3.6. OSTALO

Opisana su dva slučaja *acne fulminans* povezane s upalnom bolesti crijeva. Jedan bolesnik je obolio od *acne fulminans* i Crohnove bolesti u isto vrijeme. Iako se smatra da imunološki čimbenici imaju ulogu u patogenezi *acne fulminans* i Crohnove bolesti, točna povezanost nije se mogla utvrditi (McAuley D & Miller RA 1985). Drugi bolesnik je bolovao od ulceroznog kolitisa 2 godine, a potom je obolio od *acne fulminans*. Autori nisu pronašli izravnu vezu između kožnih lezija i intestinalne upale (Wakabayashi M i sur. 2011).

4. KLINIČKA SLIKA

Acne fulminans nastaje naglo, obično nekoliko mjeseci ili godina nakon pojave umjereno teškog ili blagog oblika *acne vulgaris*. Manifestira se kožnim i sustavnim simptomima i znakovima.

4.1. KOŽNE MANIFESTACIJE

Na početku bolesti klinička slika je nalik *acne conglobata*. Na koži prsiju, leđa i lica pojavljuju se pustule i brojni upalni noduli koji su izuzetno bolni. Tijekom razvitka bolesti lezije brzo ulceriraju i postaju ispunjene nekrotičnim debrisom te često konfluiraju (Zaba R i sur. 2011).

4.2. SUSTAVNE MANIFESTACIJE

Bolest je popraćena pojavom umora, malaksalosti, vrućice i mialgije. Artralgije i otekline zglobova najčešće se javljaju u predjelu velikih zglobova kao što su sakroilijakalni i koljenski zglob, a mogu zahvatiti jedan ili više zglobova. Može doći do hepatomegalije i splenomegalije.

Aseptičke osteolitičke koštane lezije najčešće nastaju u predjelu klavikule, sternuma i dugih kostiju ekstremiteta, a mogu nastati i u drugim kostima. Opisan je 14-godišnji bolesnik koji je imao *acne fulminans* s osteolitičkim promjenama u metafizi distalnog radijusa. Budući da se često

posumnja na moguću malignu leziju ili infekciju kosti, nakon uzimanja biopsije dobije se nalaz samo reaktivnih promjena. Uzrok pojave koštanih lezija je nejasan, a nakon određenog vremena kost sklerozira i zaraste (Kim SY i sur. 2016).

5. DIJAGNOZA

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih i radioloških nalaza.

Nema laboratorijskih nalaza koji su potpuno specifični za *acne fulminans*. Najčešće dolazi do porasta leukocita, što se smatra karakterističnom pojavom za *acne fulminans*. Uz to se mogu naći povišeni C reaktivni protein, ubrzana sedimentacija eritrocita, povećan broj polimorfonuklearnih leukocita, povišeni jetreni enzimi, trombocitoza, normokromna i normocitna anemija te proteinurija i mikroskopska hematurija (Zaba R i sur. 2011). Hemokulture su obično sterilne, dok je *Propionibacterium acnes* izoliran sporadično iz koštanih lezija (Nault P i sur. 1985).

Histološki nalaz bioptata pustula pokazuje infiltrate neutrofila i histiocita koji invadiraju stijenku folikula i lojnih žlijezda. Epidermis je nekrotičan kao posljedica hijalinizacije tromboziranih krvnih žila i krvarenja u kožu, a okružen je infiltratom granulocita i limfocita. Kasni noduli pokazuju regenerirani epidermis s vaskularnom hiperplazijom i fibroblastima (Zaba R i sur. 2011).

Budući da bolest često zahvaća kosti, potrebno je učiniti i radiološke pretrage. U 50% bolesnika nalaze se litičke lezije u kostima koje predstavljaju reaktivne promjene. Scintigrafija tehnecijem pokazuje u 70% bolesnika povećano nakupljanje tehnecija u predjelu tzv. toplih točaka (Jemec GBE &

Rasmussen I 1989). Lezije koje su nalik na osteomijelitis prisutne su u 25% bolesnika (Knitzer RH & Needleman BW 1991).

Prema preporukama Karvonen SL kriteriji za dijagnozu *acne fulminans* iz 1993. godine su sljedeći:

1. naglo nastala ulcerozna nodulocistična akne;
2. artralgija i/ili mialgija koje traju najmanje jedan tjedan;
3. tjelesna temperatura ≥38 ºC koja traje najmanje jedan tjedan;
4. leukocitoza ili ubrzana sedimentacija eritrocita ili povišen C reaktivni protein;
5. osteolitičke lezije na rendgenogramu.

Prva dva kriterija moraju biti ispunjena, a od ostalih potrebna su još dva kriterija da bi se postavila dijagnoza *acne fulminans* (Karvonen SL 1993).

6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

6.1. *ACNE CONGLOBATA*

Acne fulminans treba razlikovati od *acne conglobata*. Obje bolesti imaju slične kožne manifestacije, uključujući pustule i upalne nodule koji su obično bolni, ali kod *acne conglobata* prisutni su i multipli komedoni kojih nema kod *acne fulminans*. *Acne conglobata* obično ne nastaje naglo, ima kroničan tijek i nije popraćena sustavnim simptomima, a *acne fulminans* nastaje naglo i ne reagira na antibiotsku terapiju (Lages RB i sur. 2012).

6.2. *ROSACEA FULMINANS*

Rosacea fulminans također može imati sličnu kliničku sliku kao i *acne fulminans*. Obje bolesti naglo nastaju, no *rosacea fulminans* češće zahvaća žene nakon adolescencije i može biti povezana s prethodnim stresom. Bolesnici u anamnezi nemaju akne, a bolest se ne pojavljuje ekstrafacijalno niti ima sustavnih simptoma (Lages RB i sur. 2012).

6.3. *PYODERMA GANGRENOSUM*

Pyoderma gangrenosum i *acne fulminans* su neutrofilne dermatoze što znači da se histološki u koži i sluznicama nalaze polimorfonuklearni leukociti. Rane lezije *pyoderme gangrenosum* histološki izgledaju kao folikulitis, a bolest može biti popraćena vrućicom, artralgijom, leukocitozom, povišenim C reaktivnim proteinom i smanjenom funkcijom neutrofila. Ulcerozne lezije mogu se pojaviti bilo gdje na tijelu i nisu infektivne, a *acne fulminans* može imati lezije koje su nalik na *pyoderma gangrenosum* (Tago O i sur. 2011). Bolest podjednako zahvaća žene i muškarce, a također može zahvatiti sve dobne skupine (Alavi A i sur. 2017). Za razliku od *acne fulminans, pyoderma gangrenosum* povezana je s upalnim bolestima crijeva s tim da egzacerbacija upalne bolesti crijeva korelira s pogoršanjem kožnih lezija (Wakabayashi M i sur. 2011).

6.4. SAPHO SINDROM

Acne fulminans može biti i dermatološka manifestacija sinovitis-akne-pustuloza-hiperostoza-osteitis sindroma (SAPHO sindrom). To je rijetka autoimunosna bolest nepoznate etiologije koja zahvaća kožu, kosti i zglobove. Budući da ima slične kliničke manifestacije sa psorijatičnim artritisom, seronegativnom spondiloartropatijom te infektivnim discitisom često se kasno dijagnosticira (Firinu D i sur. 2016). Kožne promjene koje se javljaju su palmoplantarna pustuloza, pustulozna psorijaza, akne ili hidradenitis supurativa,

uz koje se pojavljuje oteklina i bol u koštanim strukturama i okolnom tkivu. Dijagnoza se postavlja detaljnim kliničkim pregledom, a u liječenju se koriste nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), kortikosteroidi, antibiotici, bisfosfonati, imunosupresivi i biološki lijekovi (anti-TNF-α, anti-IL1) (Firinu D i sur. 2016). Pregled najčešćih diferencijalnih dijagnoza *acne fulminans* naveden je u Tablici 1.

Tablica 1: Diferencijalna dijagnoza *acne fulminans*

	Acne fulminans	*Acne conglobata*	*Rosacea fulminans*	*Pyoderma gangrenosum*
Spol	muškarci	muškarci	žene	podjednako muškarci i žene
Dob	adolescencija	postadolescencija	postadolescencija	sve dobne skupine
Klinički tijek bolesti	nagli nastanak	postupan nastanak	nagli nastanak	nagli nastanak
Akne u anamnezi	da	da	ne	ne
Lokalizacija	lice, leđa i prsa	lice, prsa, ramena, leđa, ruke, glutealna regija	lice	noge
Kožne manifestacije bolesti	pustule, noduli, ulcerirani noduli, kruste	komedoni, pustule, noduli, fistule	papule, pustule, noduli, eritem	ulceracije
Sustavni simptomi	da	ne	ne	da

7. LIJEČENJE

Liječenje *acne fulminans* i danas predstavlja velik izazov za liječnike. Budući da se uz akne javljaju i brojni sustavni simptomi, pacijente je nužno hospitalizirati. Hospitalizacija prosječno traje 3-5 tjedana (Karvonen SL 1993). Karakteristično je da standardna antibiotska terapija nema učinka u liječenju *acne fulminans*. Postoji nekoliko terapijskih mogućnosti, no trenutna preporučena terapija sastoji se od kombinacije kortikosteroida i izotretinoina.

7.1. SUSTAVNA TERAPIJA

7.1.1. KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi su jaki protuupalni lijekovi koji inhibiraju produkciju proupalnih citokina, a pokazali su se kao najbitniji korak u liječenju *acne fulminans*. Mogu se primjenjivati oralno ili parenteralno. Kortikosteroidi se trebaju primijeniti odmah nakon postavljanja dijagnoze, a početna preporučena doza je 0.5-1.0 mg/kg prednizolona. Trajanje terapije je 6 tjedana, a nakon toga se doza postupno smanjuje kako se stanje poboljšava. Relaps bolesti manifestira se pogoršanjem artralgije, ali ne i kožnih lezija. Budući da se relaps javlja 2-8 tjedana nakon akutne pojave bolesti, uglavnom zbog naglog smanjenja doze, preporučeno trajanje terapije kortikosteroidima je 6 tjedana uz postupno smanjivanje doze (Zaba R i sur. 2011).

7.1.2. IZOTRETINOIN

Izotretinoin (13-cis-retinoička kiselina) je sintetski derivat vitamina A odnosno sustavni retinoid. Iako se smatra da može potkanuti *pojavu acne fulminans*, jedan je od bitnih lijekova koji se koriste u liječenju ove bolesti.

Primjenjuje se u liječenju težih oblika *acne vulgaris* te u *acne fulminans.* Djeluje tako da smanjuje produkciju sebuma, normalizira keratinizaciju folikularnog epitela, smanjuje kolonizaciju *P. acnes* te ima protuupalni učinak (Leyden JJ 1998). Uvodi se nakon 3-4 tjedna terapije kortikosteroidima s početnom dozom od 0.5 mg/kg dnevno, ali kod nekih bolesnika može se primijeniti i doza od 1.0-2.0 mg/kg dnevno. Minimalna kumulativna doza izotretinoina je 120 mg/kg, a trajanje terapije je 3-5 mjeseci. Ukoliko dođe do pojave promjena nalik piogenom granulomu dozu valja smanjiti na 0.2 mg/kg na dan (Zaba R i sur. 2011).

Nuspojave sustavno primjenjenih retinoida mogu se podijeliti na nuspojave na koži i sluznicama te sustavne nuspojave. Heilitis, suhoća kože, paronihija i prolazni efluvij česte su nuspojave na koži i sluznicama, a od sustavnih nuspojava može doći do povišenja vrijednosti jetrenih enzima, kolesterola i triglicerida, bolova u kostima, zglobovima i mišićima te glavobolje i povišenog intrakranijskog tlaka. Najteža nuspojava izotretinoina je njegov teratogeni učinak, pa je stoga u žena u reproduktivnoj dobi obavezna primjena dvije sigurne metode kontracepcije mjesec dana prije uvođenja izotretinoina, za vrijeme terapije te 5 tjedana nakon završetka terapije izotretinoinom (Milavec-Puretić V 2014).

7.1.3. LASER

Terapija izotretinoinom može potaknuti nastanak hiperplastičnog granulacijskog tkiva koje nastaje patološkom proliferacijom krvnih žila, makrofaga i fibroblasta. U liječenju se obično koriste lokalni kortikosteroidi, srebrov nitrat ili elektrokauterizacija, no u slučajevima gdje to nije uspješno može se primijeniti pulsed-dye laser gdje se već nakon drugog tretmana može postići cijeljenje rane. Smatra se da rana primjena lasera može smanjiti ožiljke koji su velik problem nakon *acne fulminans* (Friedlander SF 1998).

7.1.4. SULFONI

Budući da *acne fulminans* pripada skupini neutrofilnih dermatoza, terapija diaminodifenilsulfonom temelji se na prevenciji migracije neutrofila u tkivo inhibicijom adherina koji omogućuje adheziju neutrofila na stijenku krvne žile. Smatra se da je monoterapija diaminodifenilsulfonima nedovoljna za liječenje *acne fulminans,* ali se istodobna primjena oralnih kortikosteroida pokazala uspješnom u liječenju *acne fulminans* u bolesnika koji su imali *acne fulminans* i ulcerozni kolitis (Wakabayashi M i sur. 2011). Pri tome se oralni prednizon primjenjuje u dozi od 1 mg/kg na dan, a dapson u dozi od 100 mg na dan. Opisan je bolesnik u kojeg su ulcerozne lezije zadovoljavajuće regredirale već nakon 21 dana liječenja dapsonom te je uslijedilo ožiljkasto zacjeljivanje. Autori su zaključili da dapson u početnoj dozi od 50 mg na dan (može se povećati do 150 mg na dan) može biti koristan u liječenju *acne fulminans* kao

alternativa izotretinoinu budući da izotretinoin nije dostupan u nekim državama (npr. Japan), a također se može smatrati „sigurnijom“ opcijom s obzirom da izotretinoin može inducirati pojavu *acne fulminans* (Lages RB i sur. 2012).

7.1.5. CIKLOSPORIN A

Ciklosporin A i prednizolon još su jedna moguća kombinacija u liječenju *acne fulminans*. Ciklosporin A selektivno inhibira aktivaciju T stanica preko kalcineurina što dovodi do smanjenja produkcije interleukina 2. Djeluje i na prirođenu imunost, inhibira fagocitozu neutrofila i monocita te produžuje život NK stanica. Opisan je slučaj dvadesetogodišnjaka uspješno liječenog ovom kombinacijom (Tago O i sur. 2011).

7.1.6. INFLIKSIMAB

Ukoliko je bolest refraktorna na konvencionalnu terapiju može se primijeniti infliksimab (Iqbal M & Kolodney MS 2005). To je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv TNF-α te dovodi do smanjenja sinteze proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6) i proteina akutne faze (Szulczynska-Gabor J i sur. 2008).

7.1.7. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI

Ostali simptomi bolesti kao što su mialgija i artritis dobro odgovaraju na primjenu acetilsalicilne kiseline.

7.2. LOKALNA TERAPIJA

Lokalna terapija sastoji se od kompresa s otopinom ureje koje preveniraju nastanak krusta, a lokalni kortikosteroidi koriste se u aktivnoj fazi bolesti kako bi se smanjio intenzitet upale (Zaba R i sur. 2011).

8. PROGNOZA

Ukoliko je pravovremeno i odgovarajuće liječena, *acne fulminans* ima dobru prognozu. Relaps bolesti vrlo je rijedak, ali može se javiti ukoliko terapija kortikosteroidima traje prekratko. Međutim, godinu dana nakon provedene terapije rizik za recidiv je vrlo nizak. Nakon izlječenja mogu ostati sklerotične i hiperostotske promjene na kostima i blaga muskuloskeletna bol. Budući da kožne lezije rezultiraju ožiljcima, isti su jedna od glavnih posljedica bolesti koja ima velik utjecaj na fizički izgled (Zaba R i sur. 2011).

9 . ZAKLJUČAK

Acne fulminans je najteži oblik bolesti akne koji se javlja u adolescenata s anamnezom srednje teškog ili blagog oblika akne. Iako je etiologija bolesti nepoznata, postoji nekoliko čimbenika koji se smatraju bitnim u nastanku bolesti. Reakcija preosjetljivosti tipa III, povišena razina testosterona i anaboličkih steroida, terapija izotretinoinom i utjecaj naslijeđa samo su neki od čimbenika koji se povezuju s etiopatogenezom *acne fulminans.*

Bolest se manifestira naglom pojavom pustula i upalnih nodula na koži lica, leđa i prsiju, a noduli kasnije egzulceriraju i konfluiraju te nastaju kruste. Od sustavnih simptoma i znakova dolazi do pojave vrućice, malaksalosti, mijalgije, artralgije i lošeg općeg stanja. Bolest se dijagnosticira kliničkim pregledom te laboratorijskim i radiološkim pretragama gdje se uz leukocitozu i povišene upalne parametre u serumu mogu vidjeti osteolitičke lezije, najčešće u predjelu klavikule, sternuma i na dugim kostiju ekstremiteta. Danas se preporuča kombinirana terapija sustavnim korikosteroidima (0.5-1.0 mg/kg prednizolona na dan) i izotretinoinom (0.5 mg/kg na dan) koji se uvodi nakon 4 tjedna terapije kortikosteroidima. Preporučeno trajanje liječenja je 3-5 mjeseci; u slučaju kraćeg liječenja povećan je rizik za recidiv bolesti. U liječenju se uz kortikosteroide može koristiti dapson, ciklosporin A ili infliksimab.

Budući da se *acne fulminans* javlja prvenstveno u mladih ljudi i uzrokuje opsežne promjene na koži koje ostavljaju ožiljke, ova bolest može bitno utjecati na kvalitetu života i nakon izliječenja. Zato je bitno pravovremeno postaviti dijagnozu i čim ranije započeti s liječenjem.

10. ZAHVALA

Srdačno se zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos, na uloženom trudu, vremenu i savjetima prilikom pisanja diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i Josipu.

11. LITERATURA

Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma gangrenosum: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol 2017;18:355.

Brănişteanu DE, Cotrutz CE, Luca MC, Molodoi DA, Stoica LE, Ianoşi SL i sur. Morphopathological stigmata in acne fulminans. Rom J Morphol Embryol 2015;56:1185-1190.

Burns RE, Colville JM. Acne conglobata with septicemia. Arch Dermatol 1959;79:361-363.

Darley CR, Currey HL, Baker H. Acne fulminans with arthritis in identical twins treated with isotretinoin. J R Soc Med 1984;77:328–330.

Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, Del Giacco SR. SAPHO syndrome: Current developments and approaches to clinical treatment. Curr Rheumatol Rep 2016;18:35.

Friedlander SF. Effective treatment of acne fulminans-associated granulation tissue with the pulsed dye laser. Pediatr Dermatol 1998;15:396-398.

Fyrand O, Fiskadaal HJ, Trygstad O. Acne in pubertal boys undergoing treatment with androgens. Acta Derm Venereol 1992;72:148-149.

Goldschmidt H, Leyden JJ, Stein KH. Acne fulminans: investigation of acute febrile ulcerative acne. Arch Dermatol 1977;113:444-449.

Honma M, Murakami M, Iinuma S, Fujii M, Komatsu S, Sato K i sur. Acne fulminans following measles infection. J Dermatol 2009;36:471-743.

Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. J Am Acad Dermatol 2005;52:118-120.

Jemec GBE, Rasmussen I. Bone lesions of acne fulminans: case report and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1989;20:353–357.

Karvonen SL. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. J Am Acad Dermatol 1993;28:572–579.

Kellett J, Beck MH, Chalmers RJG. Erythema nodosum and circulating immune complexes in acne fulminans after treatment with isotretinoin. Br Med J 1985;290:820.

Kelly PA, Burns RE. Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia. Arch Dermatol 1971;104:182-187.

Kim SY, Jung SK, Lee SG, Yi SM, Kim JH, Kim IH. Acne fulminans with osteolytic change in metaphysis of distal radius. Int J Dermatol 2016;55:571-573.

Knitzer RH, Needleman BW. Musculoskeletal syndromes associated with acne. Semin Arthritis Rheum 1991;20:247–255.

Kraus SL, Emmert S, Schön MP, Haenssle HA. The dark side of beauty: acne fulminans induced by anabolic steroids in male bodybuilder. Arch Dermatol 2012;148:1210-1212.

Lages RB, Bona SH, Silva FV, Gomes AK, Campelo V. Acne fulminans successfully treated with prednisone and dapsone. An Bras Dermatol 2012;87:612-614.

Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. J Am Acad Dermatol 1998;39:S45-S49.

McAuley D, Miller RA. Acne fulminans associated with inflammatory bowel disease. Arch Dermatol 1985;121:91-93.

Milavec-Puretić V. Lokalna i opća terapija u dermatologiji. U: Basta-Juzbašić A, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 34-41.

Nault P, Lassonde M, St-Antoine P. Acne fulminans with osteolytic lesions. Arch Dermatol 1985;121:662–664.

Placzek M, Degitz K, Schmidt H, Plewig G. Acne fulminans in late-onset congenital adrenal hyperplasia. Lancet 1999;354:739-740.

Plewig G, Kligman AM. Acne: Morphogenesis and treatment. Berlin: Springer; 1975.

Sarifakioglu E, Onur O, Kart H, Yilmaz AE. Acute myopathy and acne fulminans triggered by isotretinoin therapy. Eur J Dermatol 2011;21:794-795.

Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. Br J Dermatol 1999;141:307–309.

Szulczyńska-Gabor J, Fuksiewicz W, Emerle A, Głośnicka M, Bowszyc-Dmochowska M, Żaba R. Hidradenitis suppurativa - the therapeutic possibilities - case report. Post Derm Alerg 2008;25:138–142.

Tago O, Nagai Y, Matsushima Y, Ishikawa O. A case of acne fulminans successfully treated with cyclosporin A and prednisolone. Acta Derm Venereol 2011;91:337-338.

Wakabayashi M, Fujimoto N, Uenishi T, Danno K, Tanaka T. A case of acne fulminans in a patient with ulcerative colitis successfully treated with prednisolone and diaminodiphenylsulfone: a literature review of acne fulminans, rosacea fulminans and neutrophilic dermatoses occurring in the setting of inflammatory bowel disease. Dermatology 2011;222:231-235.

Williamson DM, Cunliffe WJ, Gatecliff M, Scott DG. Acute ulcerative acne conglobata (acne fulminans) with erythema nodosum. Clin Exp Dermatol 1977;2:351-354.

Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. J Eur Acad Dermatol Venerol 2011;25:501-507.

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Patricia Videc

Datum i mjesto rođenja: 21.04.1992., Varaždin

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Žrtava hrvatskih domovinskih ratova 1a, 42240 Ivanec

E-mail adresa: patricia.videc@gmail.com

Broj mobitela: 098 284 410

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2011.-2017. – Medicinski fakultet, Zagreb

2007.-2011. – Prva gimnazija Varaždin, dvojezična gimnazija

10.08.2015.-04.09.2015. – Profesionalna razmjena, Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Indonezija

15.12.2016. – Dekanova nagrada za postignut uspjeh

RADNO ISKUSTVO

2015.-2017. rad u knjižnici, Medicinski fakultet Zagreb

OSOBNE VJEŠTINE

Jezici: engleski, njemački, španjolski

Rad na računalu: MS Office

Vozačka dozvola: B kategorija