

# Smjernice za dijagnostiku i liječenje gnojnog hidradenitisa (*hidradenitis suppurativa*)

**Ines Brajac<sup>1</sup>, Neira Puizina Ivić<sup>2</sup>, Zrinka Bukvić Mokos<sup>3</sup>, Željana Bolanča<sup>4</sup>, Melita Vukšić Polić<sup>5</sup>, Rado Žic<sup>6</sup>, Krešimir Martić<sup>6</sup>, Davor Mijatović<sup>7</sup>, Srećko Budić<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka

<sup>2</sup>Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split

<sup>3</sup>Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>4</sup>Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb

<sup>5</sup>Zavod za dermatologiju i venerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek

<sup>6</sup>Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb

<sup>7</sup>Zavod za plastičnu, rekonstruktivnu i kirurgiju dojke, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

**SAŽETAK** Hrvatsko dermatovenerološko društvo i Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora ustrojili su radnu skupinu liječnika s kliničkim iskustvom u dijagnostici i liječenju gnojnog hidradenitisa (*hidradenitis suppurativa*). Skupina je kritički proučila mjerodavnu znanstvenu literaturu te je donijela smjernice za dijagnostiku i liječenje.

**KLJUČNE RIJEČI** Hrvatska; *hidradenitis suppurativa* – dijagnoza, liječenje; smjernice

Preuzeto uz odobrenje iz Liječničkog vjesnika  
2017;139:247–53.

**H**idradenitis suppurativa/acne inversa (HS) kronična je upalna bolest kože karakterizirana bolnim, recidivirajućim čvorovima i apscesima koji dovode do nastanka drenažnih sinusa i ožiljaka. Bolest nastaje nakon puberteta, a poglavito zahvaća intertriginozna područja s apokrinim žlijezdama poput pazušnih jama, submamarnih regija, prepona, perianalne i genitalne regije.<sup>1,2</sup> Pojavnost HS-a teško je odrediti jer se bolest često ne prepoznaje ili pogrešno dijagnosticira te u različitim studijama iznosi od 0,00033 do 4,1%.<sup>3-7</sup>

HS je bolest u čijem nastanku sudjeluju imunokompetentne stanice uz genske čimbenike. Primarno etiopatogenetsko zbivanje jest okluzija gornjeg dijela folikula zbog hiperkeratoze, što dovodi do proširenja i rupture epitela pilosebacealne jedinice, te sekundarne upalne reakcije uz aktivaciju imunskih mehanizama.<sup>8</sup>

Pozitivna obiteljska anamneza za HS utvrđena je u 34% bolesnika, a najčešće se radi o autosomno dominantnom nasljeđivanju.<sup>9</sup>

HS karakterizira kroničan tijek bolesti s čestim recidivima, a rana dijagnoza i agresivna kontrola bolesti radi sprječavanja progresije iznimno je bitna. Destrukcija kožne arhitekture koja prati uznapredovalu bolest vrlo je zahtjevna za liječenje. Premda bolest ne ugrožava život, pridružena bol, neugodan miris i stalno vlaženje zahvaćenog područja pridonose snažnom psi-

hosocijalnom utjecaju i razornom učinku na kvalitetu života.<sup>2,10</sup> HS je udružen s brojnim komorbiditetima, posebice metaboličkim sindromom i kardiovaskularnim bolestima.<sup>11-13</sup>

Najčešće se susreće u primarnoj zdravstvenoj skrbi, ordinacijama dermatologa, ginekologa, gastroenterologa te u raznim kirurškim specijalnostima i iznimno je važno da s kliničkom prezentacijom bude upoznat širi krug liječnika. Unatoč vrlo prepoznatljivoj kliničkoj slici razdoblje od početka bolesti do postavljanja dijagnoze traje od 7 do 12 godina, što upućuje na činjenicu da je povećanje svijesti o HS-u među liječnicima i bolesnicima važan cilj.<sup>14</sup>

Odsutnost službenih smjernica dovela je do heterogenosti u liječenju te teške bolesti. Hrvatsko dermatovenerološko društvo (HDVD) i Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju (HDPREK) Hrvatskoga liječničkog zbora stoga su ustrojili radnu skupinu liječnika s kliničkim iskustvom u dijagnostici i liječenju HS-a. Skupina je kritički proučila recentnu znanstvenu literaturu, odnosno postojeće smjernice europskih i svjetskih društava te je predložen postupnik temeljen na dokazima koji se odnose na dijagnosticiranje i liječenje HS-a. Izrada preporuka nije financijski potpomognuta.

Svrha je Smjernica za dijagnostiku i liječenje HS-a pravodobno dijagnosticirati oboljele od HS-a te izjednačiti terapijski pristup i praćenje. Navodima u Smjernicama pridruženi su dokazi i preporuke odgovarajuće jačine.<sup>9</sup> Smjernice će uključiti stupanj dokaza (engl. *level*

TABLICA 1. Stupanj dokaza (engl. *level of evidence*, LOE) i stupanj preporuke (engl. *strength of recommendation*, SOR)

Stupanj dokaza (LOE)	Stupanj preporuke (SOR)
Ia: metaanalize, randomizirane kontrolirane studije	A: kategorija dokaza I
Ib: randomizirane kontrolirane studije	B: kategorija dokaza II ili ekstrapolirano iz kategorije dokaza I
IIa: kontrolirane studije bez randomizacije	C: Kategorija dokaza III ili ekstrapolirano iz I. i II. kategorije
IIb: kvaziekperimentalne studije	D: Kategorija dokaza IV ili ekstrapolirano iz II. i III. kategorije
IV: mišljenje eksperta ili kliničko iskustvo iskusnih specijalista	

of evidence – LOE) i jačinu preporuke (engl. *strength of recommendation* – SOR) čime će se postići racionalan pristup liječenju te kronične bolesti (tablica 1).

#### DIJAGNOZA SUPURATIVNOG HIDRADENITISA

HS je klinički definirana bolest bez patognomoničnih testova te postoji potreba za vrlo jasnim kliničkim dijagnostičkim kriterijima. Dijagnozu HS-a potvrđuju prisutnost tipičnih lezija, tipična topografija i anamneza bolesti. Za potvrdu dijagnoze moraju biti ispunjena sva tri dolje navedena kriterija:

1. Tipične lezije, tj. duboko smješteni bolni čvorovi, apscesi, drenažni sinusi, ožiljci i otvoreni komedoni s dvostrukim otvorima (pseudokomedoni).
2. Zahvaćenost minimalno jednoga tipičnog mjesta (pazusi, prepone, međica, perianalno područje, bedra te područje između i ispod prsa). Lezije se mogu nalaziti i drugdje (ektopički HS), ali je prisutnost lezija na tipičnome mjestu nužna za potvrdu dijagnoze.
3. Kronično recidivirajući tijek s minimalno dva recidiva u razdoblju od šest mjeseci.<sup>15,16</sup>

Početak u adolescenciji ili mlađoj odrasloj dobi, povijest recidiva i kroničan tijek bolesti te pozitivna obiteljska anamneza snažno upućuju na dijagnozu HS-a. U prilog dijagnozi govore i recidivirajuće netipične upalne lezije na tipičnim mjestima (folikulitis, otvoreni komedoni), tipične lezije na netipičnim mjestima (ektopički HS), pilonidalni sinus u anamnezi i nedostatak patogenih mikroorganizama u rutinskoj kulturi.

U slučajevima u kojima je dijagnoza dvojbena biopsija može biti korisna za isključenje drugih bolesti. Biopsiju obvezatno treba učiniti ako su prisutne kliničke značajke karcinoma pločastih stanica.<sup>17,18</sup>

#### KLINIČKA SLIKA SUPURATIVNOG HIDRADENITISA

Dijagnoza HS-a temelji se uz anamnezu i tipičnu topografiju samo na kliničkoj prezentaciji bolesti. U nastavku teksta ukratko ćemo opisati tipične lezije HS-a.

*Upalni nodus*, najčešća rana lezija, jest solitarni, bolni, duboki čvor, često u intertriginoznom području, koji može trajati od nekoliko dana do nekoliko mjeseci.

Ponavljane epizode formiranja nodusa mogu se javiti na točno istome mjestu ili u istom području. Nodus često napreduje te se oblikuje *apsces* koji se može drenirati na površinu uz gnojni ili serozno-hemoragični iscjedak.

*Sinusni trakt* je tipični nalaz u HS-u, uz izraziti kronični tijek i povremenu drenažu gnojnog ili krvavog iscjetka. Nastanku sinusa pogoduje pojava višestrukih recidivirajućih nodusa na određenom području.

*Otvoreni komedon* često se pojavljuje u dugotrajnoj bolesti, s dvostrukim ili višestrukim završetkom (pseudokomedon). Često se opisuje kao *tombstone* komedon, jer je završna faza oštećenja pilosebacealne jedinice s posljedičnim gubitkom žlijezde lojnice i dlake.

*Ožiljak* nastaje na izliječenom području, može biti atrofičan (osobito na trupu) ili keloidan. U fleksornim zonama, poput pazuha, ožiljci mogu rezultirati debelim, linearnim, tvrdim trakama poput užeta, što dovodi do smanjene pokretljivosti, limfne staze i limfedema. U bolesnika s aktivnom bolesti ožiljci su pridruženi upalnim čvorovima i drenažnim sinusima.<sup>18-20</sup>

#### ODREĐIVANJE TEŽINE BOLESTI

Prije početka liječenja potrebno je objektivizirati težinu bolesti. Hurleyjeva klasifikacija najstariji je i najčešće upotrebljavan sustav za procjenu težine kliničke slike i dijeli bolesnike u tri stadija:

- *Stadij I* – pojedinačni ili brojni izolirani apscesi bez ožiljaka i sinusa (68,4% bolesnika).
- *Stadij II* – recidivirajući apscesi sa sinusima i ožiljcima, jednostrukim ili višestrukima, te široko razdvojene lezije (27,7% bolesnika).
- *Stadij III* – difuzna ili gotovo difuzna zahvaćenost ili više međusobno povezanih sinusa i apscesi preko cijelog područja (3,9% bolesnika).

Hurleyjeva klasifikacija, iako praktična u svakodnevnom radu, ne pruža uvid u dinamiku bolesti i pojavu novih upalnih lezija te su razvijeni novi načini procjene težine bolesti.<sup>16,21</sup>

Sartoriusov sustav podrazumijeva brojenje zahvaćenih regija, čvorova i sinusa:

- zahvaćena anatomska regija (pazusi, prepone, genitalna, glutealna regija lijeva i/ili desna strana): 3 boda za svaku regiju

- broj lezija (apscesi, čvorovi, fistule, ožiljci): 2 boda za svaki čvor, 4 boda za svaku fistulu, 1 bod za svaki ožiljak, 1 bod za „ostalo“
- najveća udaljenost među dvjema relevantnim lezijama (tj. čvorovi i fistule u svakoj regiji ili veličina ako je samo 1 lezija): manje od 5 cm – 2 boda; manje od 10 cm – 4 boda; više od 10 cm – 8 bodova
- lezije odijeljene zdravom kožom u svakoj regiji: da – 0 bodova, ne – 6 bodova.

Sartoriusov je sustav dinamičniji i stoga prihvatljiviji za praćenje tijekom kliničkih ispitivanja, no u praksi je teže prihvatljiv, jer iziskuje više vremena za izvedbu. Taj sustav dobro korelira s intenzitetom boli i trajanjem upale.<sup>22</sup>

*Physician Global Assessment* (PGA) dijeli bolest u 6 stadija: od potpune odsutnosti do vrlo teških oblika. Upotrebljava se u kliničkim ispitivanjima radi objektivizacije poboljšanja upalno promijenjenih čvorova, apscesa i drenažnih fistula.<sup>23</sup>

*Dermatology Life Quality Index* (DLQI) skala je samoprocjene koja ocjenjuje utjecaj bolesti na svakodnevni život.<sup>24</sup>

Vizualna analogni skala (VAS) objektivizira bol i popratni svrbež.<sup>25</sup>

*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) sustav je za objektivizaciju poboljšanja, pri čemu se kliničko smanjenje upalnih promjena (apscesi i upalni čvorovi) definira kao 50% i više od viđenoga prije početka terapije. To podrazumijeva da se tijekom terapije ne bi trebali pojavljivati novi apscesi ili drenažne fistule. HiSCR se obično upotrebljava tijekom praćenja učinkovitosti biološke terapije u kliničkim studijama. HiSCR znatno korelira s nalazom poboljšanja u svim prethodno nabrojenim metodama (Hurley, Sartorius, VAS, DLQI i PGA).<sup>26</sup>

#### LIJEČENJE SUPURATIVNOG HIDRADENITISA

Liječenje HS-a može biti lokalno, sustavno i kirurško. Također, u svim se stadijima bolesti preporučuju adjuvantne mjere.

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

Klindamicin u obliku 1%-tnog losiona jedini je antibiotik kojemu je klinički ispitana učinkovitost u topičkoj primjeni. U dvostruko slijepome randomiziranom istraživanju u Hurleyjevu I. i blažem obliku Hurleyjeva II. stadija pokazao se učinkovit u liječenju površnih lezija poput folikulitisa, papula i pustula. Preporuka je da se primjenjuje dvaput na dan tijekom tri mjeseca. Ne postigne li se nakon toga zadovoljavajući učinak, preporučuje se promjena načina liječenja (LOE IIb, SOR B). Poseban oprez pri primjeni potreban je u bolesnika s bolestima probavnog sustava, posebice kolitisom.<sup>27</sup> Nije nađena

znatna razlika u ishodu liječenja lokalnim pripravkom 1%-tnog klindamicin losiona i peroralnom terapijom tetraciklinom nakon 4 mjeseca primjene.<sup>28</sup>

Lokalni rezorcinol (m-dihidroksi benzen) eksfolijantno je sredstvo koje ima keratolitičko, antipruritično i antiseptičko svojstvo. Uporaba rezorcinola smanjuje bol zbog apscesa i skraćuje njegovo postojanje. Lokalna primjena 15%-tnog rezorcinola u obliku kreme preporučuje se u bolesnika s Hurleyjevim I. i II. stupnjem. U pogoršanjima se savjetuje što ranija primjena kreme 2 puta na dan, po mogućnosti u roku od nekoliko sati (LOE III, SOR C). Kao nuspojava može se pojaviti blaži iritativni dermatitis. Sistemska toksičnost nakon topičke primjene rezorcinola vrlo je rijetka iako se i o tome mora razmišljati u slučaju primjene na većim površinama.<sup>29</sup>

Izbor lokalne terapije kod solitarnih ili malobrojnih apscesa jest intralezionalna aplikacija kortikosteroida triamcinolon acetona, u dozi od 5 do 10 mg/mL. Ta terapija može biti učinkovita i kod pojedinih nodusa i sinusnih kanala otpornih na druge vrste terapije. Upotrebljavaju se kao monoterapija i dodatna terapija uz sustavno liječenje (LOE IV, SOR D). Klinički odgovor očekuje se brzo, za 48–72 h. Kod primjene su moguće lokalne nuspojave u obliku atrofije kože, hiperpigmentacije i teleangiektazija. U slučaju bakterijske infekcije ili celulitisa zahvaćenog područja ta je terapija kontraindicirana. U preporučenim dozama ne očekuju se sistemske nuspojave.<sup>30,31</sup>

Dosad nije objavljena nijedna studija koja je istražila učinak primjene specifičnih obloga na lezije HS-a. U lokalnoj terapiji HS-a mogu se primijeniti hidrokoloidni, alginatni oblozi i oblozi s aktivnim ugljenom, ali izbor ovisi o kliničaru i njegovu iskustvu (LOE IV, SOR D).<sup>32</sup>

**Sustavna terapija.** Tetraciklini 500 mg 2 × na dan ili dostupniji doksiciklin 100 mg 2 × na dan (eritromicin 500 mg 2 × na dan, minociklin 100 mg 2 × na dan) mogu spriječiti aktivaciju bolesti. Preporučuju se kao prva linija liječenja HS-a Hurleyjeva I. i II. stupnja u trajanju od 4 mjeseca. Tetraciklini se reverzibilno vežu za bakterijsku ribosomsku S30-podjedinicu i onemogućavaju vezanje transportne RNK te time translaciju. Antibiotik se ne smije davati tijekom trudnoće, kao ni mlađima od 9 godina. Preporučuje se izbjegavanje izlaganja UV svjetlu zbog moguće fotosenzibilnosti. Oštećenje bubrega može dovesti do nakupljanja lijeka s posljedičnim oštećenjem jetre, azotemijom, hiperfosfatemijom i acidozom. Ako rezultat nakon toga razdoblja ne zadovoljava, preporučuje se promjena terapije (LOE IIb, SOR B).<sup>9,18</sup>

Kombinacija klindamicina (300 mg 2 ×/dan) i rifampicina (300 mg 2 ×/dan ili 600 mg 1 × na dan) tijekom 10 tjedana preporučuje se kao prva linija liječenja HS-a Hurleyjeva II. stupnja (LOE III, SOR C). Rifampicin inhibira bakterijsku RNK-polimerazu ovisnu o DNK. Prije liječenja potrebno je isključiti gastrointestinalne bolesti (poglavito kolitis). Rifampicin je jak induktor citokroma P450 te može utjecati na metabolizam i toksičnost drugih lijekova, primjerice, kontraceptiva. Određeni broj bolesnika mora prekinuti liječenje zbog

probavnih smetnja.<sup>18,33</sup> Ako rezultat nakon razdoblja od 10 tjedana primjene ne zadovoljava, preporučuje se promjena terapije.<sup>9</sup>

Kratkotrajna terapija antibioticima može se probati radi sprječavanja pogoršanja i smanjivanja boli. U tu se svrhu mogu primijeniti različiti antibiotici (amoksicilin, cefalosporini) te kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline koja se pokazala vrlo djelotvornom ako se primijeni u prvom satu od pojave simptoma.<sup>20</sup> Terapiju treba nastaviti tijekom nekoliko sljedećih dana. Od sustavne antibiotske terapije opisani su u težim oblicima HS-a (Hurleyjev II. i III. stadij) primjena ceftrijaksona nakon čega je slijedilo liječenje kombinacijom rifampicina, moksifloksacina i metronidazola. U ispitivanju su bolesnici koji su dobro odgovorili na terapiju, nakon 12 tjedana nastavili kombinaciju moksifloksacina i rifampicina tijekom sljedećih 12 tjedana, što je dovelo do potpunog povlačenja lezija u 57% bolesnika. Veći broj bolesnika (64%) imao je gastrointestinalne smetnje, a u 35% žena razvila se vulvovaginalna kandidijaza. Primjena metronidazola preporučena je u dozi od  $3 \times 500$  mg/dan, a obično je praćena gastrointestinalnim nuspojavama.<sup>18</sup>

Acitretin se preporučuje uvesti u terapiju blažih do srednje teških oblika HS-a (Hurleyjev I. i blaži oblik Hurleyjeva II. stadija). Smanjuje upalnu komponentu u dermisu inhibirajući kemotaksiju polimorfonukleara s posljedičnim smanjenim stvaranjem upalnih citokina (poglavito IL-6). Katkada dobro djeluje pri pojavi rekurirajućih apscesa i pojave sinusa s ožiljkavanjem ili bez njega. Primjenjuje se u dozama od 0,25 do 0,88 mg/kg tijekom 3–12 mjeseci s dobrim odgovorom u oko 65,6% ispitanika (LOE IIb, SOR B).<sup>18</sup> Tijekom terapije moraju se kontrolirati lipidi, zabraniti konzumacija alkohola, a u žena je primjena kontracepcije obvezatna. Nuspojava mogu biti u obliku retinoidnog dermatitisa, gubitka kose, slabijega noćnog vida, glavobolje, boli u zglobovima te zujanja u ušima uz osjećaj umora ili depresije.<sup>18</sup>

Biološka terapija monoklonskim protutijelom adalimumabom kao prva linija liječenja preporučuje se u srednje teškim do teškim oblicima HS-a (Hurleyjev II. i III. stadij) koji nisu odgovorili ili nisu tolerirali antibiotsku terapiju. Lijek povoljno i brzo djeluje na bol, poboljšava kvalitetu života te omogućava brz povratak na posao radno aktivnih bolesnika. Primjenjuje se supkutano u dozama od 160 mg prvi tjedan, zatim 80 mg nakon 2 tjedna i nakon toga 40 mg na tjedan (LOE Ib, SOR A). U rujnu 2015. godine FDA je registrirao adalimumab i za liječenje HS-a pa je on jedini registrirani biološki lijek na tržištu za navedenu indikaciju. Ako kliničko poboljšanje objektivizirano HiSCR-om nije postignuto nakon 16 tjedana, mora se razmišljati o drugim terapijskim modalitetima.<sup>9,34,35</sup>

Monoklonsko protutijelo infliksimab u dozi od 5 mg/kg u infuziji tijekom 1–2 sata u 0., 2. i 6. tjednu, zatim svaka 2 mjeseca, preporučuje se u srednje teškim i teškim oblicima HS-a koji nisu odgovorili na terapiju adalimumabom (LOE IIa, SOR B). Ako se nakon 12 tjedana primjene lijek pokaže nedjelotvornim, mora se razmišljati o drugim načinima liječenja. Valja naglasiti

da za razliku od adalimumaba, infliksimab nije registriran za tu indikaciju pa je njegova primjena u tim slučajevima *off label*. Nakon lošijega medikamentnog terapijskog odgovora ili u razdobljima inaktivacije bolesti poseže se za kirurškim oblicima liječenja. Sličan učinak kao infliksimab ima i fuzijski rekombinantni protein etanercept koji se preporučuje u dozi od 25 mg/2  $\times$  na tjedan. U 64% bolesnika poboljšanje DLQI, no studije s dugotrajnom primjenom toga lijeka nisu dosad učinjene.<sup>18,36</sup>

Sistemska terapija visokim dozama soli cinka (90 mg cink glukonata/3 mjeseca) pokazala se učinkovitom u održavanju remisije kod znatnog broja oboljelih. Cink djeluje na poremećaj prirodne imunosti u području lezije te ga tijekom tromjesečne primjene oporavlja. Preporučuje se u Hurleyjevu I. i II. stadiju. Doza se, ovisno o podnošljivosti probavnog sustava, može i snižavati (LOE III, SOR C).<sup>16,18</sup>

Sistemska primjena dapsona, sulfonskog lijeka s antibakterijskim i protuupalnim djelovanjem u dozi od 25 do 200 mg/dan tijekom najmanje 3 mjeseca može proizvesti povoljan učinak u bolesnika (38%) s Hurleyjevim I. i II. stupnjem bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu antibiotsku terapiju. Nakon poboljšanja može se nastaviti s terapijom održavanja u dozi od 50 do 150 mg/dan (LOE IV, SOR D). Teži oblici HS-a (Hurleyjev III. stupanj) ne odgovaraju na tu terapiju. Dapson djeluje kao i u ostalim upalnim bolestima inhibirajući kemotaksiju neutrofila. Prije uzimanja lijeka mora se ispitati razina enzima G6PD, kao i moguća preosjetljivost na sulfonamide, prisutnost porfirije i anemije. Tijekom terapije valja kontrolirati hematološke nalaze (retikuloците) te bubrežnu i jetrenu funkciju.<sup>18,36</sup>

Ciklosporin A je kalcineurinski inhibitor s jakim imunosupresivnim djelovanjem. Djeluje na T-limfocite onemogućavajući proliferaciju i proizvodnju upalnih citokina (npr., TNF- $\alpha$  i IL-2). Preporučuje se u slučajevima kad prethodna terapija antibioticima te sustavna terapija (antibiotici, kortikosteroidi, acitretin i infliksimab) nisu dale povoljan rezultat. Daje se u dozi od 2 do 6 mg/kg tijekom 6 tjedana do 7 mjeseci (LOE IV, SOR D). Tijekom liječenja moraju se pratiti svaka dva tjedna/3 mjeseca krvni tlak, bubrežne i jetrene funkcije, a nakon toga jedanput na mjesec.<sup>18</sup>

Sistemska uzimanje kortikosteroida može dovesti do fenomena ustezanja (*withdrawal*) nakon kratkotrajne, ali i dugotrajne terapije. U literaturi nema puno podataka o rezultatima sistemske primjene kortikosteroida u liječenju HS-a. Kratkotrajna sustavna terapija (0,5–0,7 mg/kg) uz postupno snižavanje doze tijekom nekoliko tjedana preporučuje se za brzo smanjivanje akutnih upala (LOE IV, SOR D). Dođe li do pogoršanja, preporučuju se protuupalni lijekovi i imunosupresivna terapija (nesteroidni antireumatici, ciklosporin). Pri liječenju valja paziti na međudjelovanje s antibioticima, poglavito eritromicinom, klindamicinom i rifampicinom.<sup>18</sup>

Nekoliko je studija pokazalo povoljan učinak dviju vrsta antiandrogenske terapije u žena (etinilestradiol 50 mg/ciproteron acetat 50 mg te etinilestradiol 50

mg/norgestrel 500 mg). Također, primjena ciproteron acetata kao monoterapije u dozi od 100 mg/dan dovela je do poboljšanja, no nakon sniženja terapije na 50 mg/dan došlo je do recidiva. Primjena finasterida (tip II 5- $\alpha$ -reduktaza) dovela je do smanjenja gnojnog iscjeka i upalnih promjena. Općenito je odgovor među ženama bio bolji nego pri uporabi antibiotika, uz napomenu da u ispitivanjima nije bio velik uzorak (LOE IV, SOR D).<sup>36</sup>

Neurotoksin iz mikroorganizma *Bacillus botulinus* smanjuje lučenje apokrinih žlijezda, a time i mogućnost rupture folikula. Uočeno je poboljšanje nakon 10 mjeseci primjene (LOE IV, SOR D).<sup>18</sup>

Primjena kolhicina (0,5 mg/2  $\times$  na dan/4 mjeseca) koji inhibira polimerizaciju mikrotubula, pa time inhibira signalni put citokina, dovodi do njegova nakupljanja u polimorfonuklearima. Time se onemogućuju degranulacija, kemotaksija i fagocitoza. No, unatoč tim aktivnostima lijek se nije pokazao djelotvornim u liječenju HS-a (LOE IV, SOR D).<sup>18</sup>

**Kirurško liječenje.** Kirurško liječenje indicirano je u kasnijim stadijima HS-a kada dođe do stvaranja apscesa, sinusa, fistula i ožiljaka, tj. kada konzervativno liječenje nije dalo zadovoljavajuće rezultate (LOE IIB, SOR B). Način liječenja i opseg zahvata određuju se prema uznapredovalosti bolesti i zahvaćenju regiji.<sup>9,18,32,37</sup>

Za kirurško liječenje bolesti bi idealno trebala biti u fazi remisije. Prije zahvata potrebna je odgovarajuća priprema bolesnika i zahvaćenog područja u suradnji s dermatologom. Priprema može uključivati konzervativnu topičku i sustavnu terapiju, primjenu obloga za rane i sustav negativnog tlaka (LOE IIB, SOR B).<sup>9,18,32,37-40</sup>

Kirurško liječenje dijelimo na lokalno u početnim stadijima bolesti i ekstenzivne zahvate kod uznapredovale bolesti.

U lokalno liječenje početnih stadija bolesti ubrajamo: inciziju i drenažu apscesa; kiretažu; eksteriorizaciju – marsupijalizaciju; elektrokoagulaciju ili radiofrekventnu ablaciju sinusa; Nd:YAG laser, CO<sub>2</sub> laser; eksciziju pojedinačnog ili ograničenog sinusa.

Incizija i drenaža preporučuju se za pojedinačne apscese i sinuse u bolesnika s Hurleyjevim I. – II. stadijem. Često je potrebno učiniti i kiretažu sadržaja, pseudokapsule ili kapsule apscesa (LOE III, SOR C).<sup>9,18,32,37</sup>

Kiretaža se preporučuje za pojedinačne apscese i sinuse u bolesnika s Hurleyjevim I. – II. stadijem nakon spontane drenaže ili kao dodatak drugim postupcima (incizija, elektrokoagulacija) (LOE III, SOR C).<sup>9,18,32,37,41</sup>

Eksteriorizacija – marsupijalizacija preporučuje se za apscese i sinuse u bolesnika s Hurleyjevim I. – II. stadijem. Može se izvoditi i kod šire zahvaćenog područja, uz očuvanje područja zdravog tkiva sa zadovoljavajućim estetskim rezultatom i stopom recidiva oko 30%.<sup>40,42</sup> U Hurleyjevu III. stadiju rabi se kao metoda privremenog liječenja, smirivanja lokalnog upalnog procesa ili pripreme za veće kirurške zahvate. Stopa recidiva kod uznapredovalih slučajeva Hurleyjeva II. i III. stadija ve-

lika je u usporedbi s radikalnim kirurškim zahvatima (čak do 70%) (SOR B).<sup>43-45</sup>

Elektrokoagulacija ili radiofrekventna ablacija sinusa preporučuje se za sinuse kod bolesnika s Hurleyjevim II. stadijem. Nakon uvođenja probe s tupim vrhom u otvor sinusa istraže se sve moguće komunikacije, odstrani se sadržaj sinusa i zatim se učini njegova ablacija. Stopa recidiva iznosi oko 30%. Postupak se može završiti i eksteriorizacijom sinusa.<sup>41,46</sup>

CO<sub>2</sub> laser preporučuje se u bolesnika s Hurleyjevim I. – II. stadijem. Uključuje ablaciju čvorova, apscesa i fistula uz očuvanje okolne zdrave kože. Može služiti i za eksciziju manjih ili većih područja kože s koagulacijom preostalog promijenjenog tkiva. Promjene cijele per secundam intentionem. Stopa recidiva iznosi od 1 do 22% (LOE Ib, SOR A). Komplikacije uključuju sekundarne infekcije, odgođeno i ožiljno cijeljenje. Rezultati s Nd:YAG laserom (neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser) ograničena su trajanja te su potrebne daljnje studije prije prihvaćanja Nd:YAG lasera kao standardnog liječenja za HS (LOE Ib, SOR A).<sup>46-48</sup>

Ekscizija pojedinačnog ili ograničenog sinusa preporučuje se za apscese i sinuse u bolesnika s Hurleyjevim I. stadijem te izolirane lezije kod Hurleyjeva II. stadija bez rekurentnih lezija. Omogućuje odstranjenje cijele promjene uz primarno zatvaranje rane. Daje najbolji rezultat liječenja ako se bolest prepozna u ranom stadiju. Stopa recidiva nije velika. Postoji mogućnost pojave novih promjena u zahvaćenom području (LOE III, SOR C).<sup>49-51</sup>

U ekstenzivne zahvate kod uznapredovale agresivne bolesti uključujemo: eksciziju manjih područja uz direktno zatvaranje rane; eksciziju zahvaćenog područja uz cijeljenje rane *per secundam intentionem*; eksciziju zahvaćenog područja uz zatvaranje defekta transplantatom kože nepotpune debljine; eksciziju zahvaćenog područja uz zatvaranje lokalnim regionalnim ili slobodnim režnjem. Ekscizija manjih područja uz direktno zatvaranje rane preporučuje se u bolesnika s Hurleyjevim II. stadijem bez rekurentnih lezija i znatnijih ožiljnih promjena. Omogućuje dobar estetski i funkcionalni rezultat liječenja, ali se opisuju stope recidiva do 42,8% (LOE III, SOR C).<sup>49,50</sup>

Radikalna ekscizija zahvaćenog područja metoda je izbora u uznapredovalom Hurleyjevu II. i III. stadiju, a uključuje odstranjenje promijenjenog i okolnoga zdravog tkiva zajedno s potkožjem. Iako ta metoda daje najbolje rezultate liječenja, postotak recidiva ovisi o stadiju bolesti i iznosi od 2,5 do 41% (LOE IIB, SOR B). Način rekonstrukcije nastalog defekta uključuje cijeljenje rane *per secundam intentionem* primjenom modernih obloga i/ili sustava za primjenu negativnog tlaka kada druge metode ne daju zadovoljavajući rezultat (LOE IIB, SOR B).<sup>49,50</sup> Glavni su nedostaci dugo trajanje liječenja i stvaranje ožiljaka, što može dovesti do funkcionalnih smetnja osobito u području pazuha i prepona. Ostali načini uključuju pokrivanje defekta transplantatom kože nepotpune debljine te rekonstrukciju defekta lokalnim, regionalnim ili slobodnim režnjem.<sup>49,50,52</sup>

TABLICA 2. Sažetak smjernica za liječenje gnojnog hidradenitisa		
Upalna aktivnost		
Blaga	Srednje jaka	Jaka
Lokalna terapija klindamicin rezorcinol 15%	Sustavna terapija klindamicin i rifampicin/tetraciklin/acitretin  Biološka terapija adalimumab (registriran) infliksimab ( <i>off label</i> )	
Bez upalne aktivnosti		
Hurley I*	Hurley II**	Hurley III***
Rijetko potrebno kirurško liječenje	Incizija, kiretaža, eksteriorizacija – marsupijalizacija, CO <sub>2</sub> laser, ekscizija pojedinačnog ili ograničenog sinusa, elektrokoagulacija, radiofrekventna ablacija	Radikalna kirurška ekscizija s rekonstrukcijom defekata
Dodatne terapijske mjere		
reducijska dijeta, prestanak pušenja, liječenje boli i superinfekcija		

\*U Hurleyjevu I. stadiju mogu se rabiti: incizija, kiretaža, eksteriorizacija – marsupijalizacija, CO<sub>2</sub> laser, ekscizija pojedinačnog ili ograničenog sinusa

\*\*U Hurleyjevu II. stadiju rabe se: incizija, kiretaža, eksteriorizacija – marsupijalizacija, CO<sub>2</sub> laser, ekscizija pojedinačnog ili ograničenog sinusa, elektrokoagulacija, radiofrekventna ablacija

\*\*\*U Hurleyjevu III. stadiju rabe se: radikalna kirurška ekscizija (odgođeno cijeljenje, pokrivanje kožnim presatkom, lokalni, regionalni ili slobodni režanj), eksteriorizacija – marsupijalizacija, incizija, kiretaža (kao privremena ili pomoćna metoda liječenja)

Pokrivanje defekta transplantatom kože nepotpune debljine jednostavna je metoda s dobrim rezultatima, a primjenjuje se ako su zahvaćena velika područja tijela. Vrlo korisna metoda jest previjanje kožnog presatka nakon kirurškog zahvata sustavom negativnog tlaka u trajanju od 3 do 4 dana (*negative pressure wound therapy* – NPWT), što znatno olakšava postoperativni tijek i omogućuje bolje cijeljenje kožnog presatka (LOE III, SOR C).<sup>31,53,54</sup>

Za rekonstrukciju defekta lokalnim, regionalnim ili slobodnim režnjem mogu se rabiti razni režnjevi, ovisno o zahvaćenoj regiji. Rezultat liječenja zadovoljava i u estetskom i funkcionalnom pogledu, uključujući ranu mobilizaciju bolesnika, a može se kombinirati i s primjenom kožnog presatka (LOE Ia/IIa, SOR A/B).<sup>55,56</sup> Stvarna vrijednost te metode teško je usporediva s jednostavnijim metodama liječenja jer se obično primjenjuje u bolesnika s progresivnom bolešću koja sama po sebi ima lošiju prognozu liječenja. Nedostatak rekonstrukcije režnjevima estetski je ili funkcionalni deficit u području davajuće regije.

Posebnu skupinu čine bolesnici koji imaju uznapredovalu bolest u području perianalne i perinealne regije kod kojih je često potrebno prije završnog liječenja učiniti i druge kirurške zahvate kao privremenu derivaciju stolice u području trbušne stijenke (formiranje kolostome). U toj skupini bolesnika jedino radikalni kirurški zahvati mogu rezultirati uspješnim liječenjem.

Kirurško liječenje ne pruža 100% siguran ishod i recidivi bolesti mogući su bez obzira na primijenjenu metodu (LOE IIb, SOR B).<sup>9,18,32,37</sup>

**Adjuvantna terapija.** Veza između HS-a, pušenja i debljine kao čimbenika rizika neupitna je.<sup>11,30</sup> Stoga je

prijeko potrebno bolesnika savjetovati o načinu života. Oboljeli bi se trebali suzdržavati od pušenja cigareta te raditi na optimizaciji tjelesne težine.<sup>11,30</sup> Pridržavanje navedenih uputa dovelo bi do reduciranja čimbenika rizika, kao i do smanjenja mehaničkog trenja koje pridonosi pogoršanju i egzacerbaciji bolesti na intertriginoznim regijama. Bolesnike s HS-om treba pažljivo pratiti i zbog mogućeg razvoja depresije, jer oboljeli imaju brojne psihičke komorbiditete i sukladno tomu znatno narušenu kvalitetu života.

Liječenje boli iznimno je bitno kod oboljelih, s obzirom na to da je bol stalni popratni simptom bolesti. Primjenjuju se različite skupine lijekova lokalno i sustavno. Uočeno je da dobar učinak ima lokalna primjena ketoprofena u obliku flastera. Skupinu koksiba valjalo bi izbjegavati zbog nuspojava. Opijati se preporučuju samo u stanjima kada nesteroidni protuupalni lijekovi nisu doveli do očekivanog učinka. U prvom redu radi se o kodeinu i hidrokodonu (LOE IV, SOR D). Valja naglasiti i mogućnost navikavanja, ali i predoziranja pri čemu je lijek izbora nalokson.<sup>18</sup> Superinfekcije treba liječiti ciljano, ovisno o uzročniku i prema mikrobiološkim nalazima.

Dodatni egzogeni čimbenici koji pridonose egzacerbaciji HS-a jesu vrućina, vježba, znojenje, stres, umor, trljanje, uska odjeća, dezodoransi i brijanje, a oboljele treba upozoriti da koliko je moguće izbjegavaju navedene čimbenike.<sup>9,57</sup> Sažetak liječenja lijekovima koji se preporučuju u prvoj liniji liječenja prikazan je u tablici 2.

## ZAKLJUČAK

Tijekom proteklih godina došlo je do bitnog unaprjeđenja dijagnosticiranja i liječenja gnojnog hidradenitisa. Provedene su brojne kampanje radi povećanja razine svijesti o

bolesti među stanovništvom i oboljelima te brojni tečajevi i edukacije za liječnike koji se bave ovom specifičnom problematikom. Poboljšanje kvalitete liječenja pridonijela je registracija monoklonskog protutijela adalimumaba za bolesnike u kojih su se drugi oblici sustavne terapije pokazali neučinkovitima u nadzoru bolesti.

Hrvatski postupnik za dijagnostiku i liječenje oboljelih od gnojnog hidradenitisa izradila je radna skupina liječnika dermatovenerologa i kirurga uključenih u problematiku uz potporu mjerodavnih društava

Hrvatskoga liječničkog zbora. Preporuke su donesene na osnovi suvremenih znanstvenih spoznaja i kliničkog iskustva članova radne skupine radi bržeg dijagnosticiranja, izjednačenog pristupa liječenju i sprječavanja ireverzibilne kliničke slike bolesti. Svi su navodi u tekstu temeljeni na dokazima. Ovim smjernicama osigurat će se pravodobno, plansko i sveobuhvatno liječenje bolesnika sukladno europskim i svjetskim smjernicama, a radi postizanja optimalne učinkovitosti, sigurnosti i farmakoekonomske opravdanosti.

## Guidelines for the diagnostics and treatment of hidradenitis suppurativa

Ines Brajac<sup>1</sup>, Neira Puizina Ivić<sup>2</sup>, Zrinka Bukvić Mokus<sup>3</sup>, Željana Bolanča<sup>4</sup>, Melita Vukšić Polić<sup>5</sup>, Rado Žić<sup>6</sup>, Krešimir Martić<sup>6</sup>, Davor Mijatović<sup>7</sup>, Srećko Budi<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatovenerology, Clinical Hospital Center Rijeka, School of Medicine University of Rijeka, Rijeka, Croatia

<sup>2</sup>Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Clinical Hospital Center Split, School of Medicine University of Split, Split, Croatia

<sup>3</sup>Department of Dermatology and Venereology, University Hospital Center Zagreb and School of Medicine University of Zagreb, Zagreb, Croatia

<sup>4</sup>Department of Dermatovenerology, University Hospital Center "Sestre milosrdnice", Zagreb, Croatia

<sup>5</sup>Department of Dermatovenerology, Clinical Hospital Center Osijek, Osijek, Croatia

<sup>6</sup>Department for Plastic, Reconstructive and Aesthetic surgery, University Hospital Dubrava, Department for Surgery, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

<sup>7</sup>Department for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** Croatian dermatovenerologic society and Croatian society for plastic, reconstructive and aesthetic surgery of the Croatian Medical Association formed the working group which consist of physicians with experience in diagnostics and treatment of hidradenitis suppurativa. After a critical analysis of relevant scientific papers, the working group has developed practice guidelines for the diagnosis and treatment.

**KEY WORDS** Croatia; hidradenitis suppurativa – diagnosis, therapy; practice guidelines

### LITERATURA

- Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012;366:158–64.
- Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol* 2010;2:9–16.
- Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R i sur. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:412–9.
- Sung S, Kimball AB. Counterpoint: analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2013 Nov;69(5):818–9.
- Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL i sur. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted county, Minnesota. *J Invest Dermatol* 2013;133:97–103.
- Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 1988;119:345–50.
- Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:191–4.
- Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:58–11.
- Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, 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(3):343–51.
- Esmann S, Jemec GBE. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol* 2011;91:328–32.
- Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P i sur. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596–601.
- Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is systemic disease with substantial burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1144–50.
- Miller IM, Ellervik C, Vinding GR i sur. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2014;150:1273–80.
- Mebazaa A, Ben Halid R, Cheikh Rouhou R i sur. Hidradenitis suppurativa: a disease with male predominance in Tunisia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2009;18:165–72.
- Scheinfeld N. Interventions in hidradenitis suppurativa: diagnosis and comprehensive management CME. *Medscape Education Dermatology*. Dostupno na: <http://www.medscape.org/viewarticle/844938>.
- Revuz JE. Hidradenitis suppurativa. *Presse Med* 2010;39:1254–64.
- Meixner D, Schneider S, Krause M. Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:189–96.
- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L i sur. European S1 guideline for treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *JEADV* 2015;29:619–44.
- Freysz M, Jemec GB, Lipsker D. A systematic review of terms used to describe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2015;173:1298–300.
- Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* 2016;34:1–5.
- van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol* 2015;75(5):S23–6.
- Wollina U, Koch A, Hinig B, Kittner T, Nowak A. Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): a review with a focus on pathogenesis and treatment. *Indian Dermatol Online J* 2013;4:2–11.
- Kimball AB, Kerdell F, Adams D. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:846–55.
- Basra MK, Chowdhury MM, Smith EV. A review of the use of the dermatology life quality index as a criterion in clinical guidelines and health technology assessments in psoriasis and chronic hand eczema. *Dermatol Clin* 2012;30:237–44.
- Scheinfeld N, Sundaram M, Teixeira H, Gu Y, Okun M. Reduction in pain scores and improvement in depressive symptoms in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Dermatol Online J* 2016;16:22–3.
- Kimball AB, Jemec GBE, Yang M. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the hidradenitis suppurativa clinical response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* 2014;171(6):1434–42.
- Clemensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983;22:325–8.
- Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin vs systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:971–4.
- Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:36–40.
- Jemec GBE, Revuz J, Leyden J. Hidradenitis suppurativa. Berlin: Springer; 2006, str. 130–40.
- Firooz A, Tehranchi-Nia Z, Ahmed AR. Benefits and risks of intralesional corticosteroid injection. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:363–70.
- Woodruff CM, Charlie AM, Leslie KS. Hidradenitis Suppurativa: A Guide for the Practicing Physician. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1679–93.
- Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009;219:148–54.

34. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011;165:391-8.
35. Fotiadou C, Vakirlis E, Ioannides D. Spotlight on adalimumab in the treatment of active moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016;9:367-72.
36. Alikhan A, Lynch P, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review 2009;4:539-61.
37. Hughes R, Kelly G, Sweeney C, Lally A, Kirby B. The medical and laser management of hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:111-23.
38. Mikkelsen PR, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa in children and adolescents: a review of treatment options. *Paediatr Drugs* 2014;16:483-9.
39. Chen YE, Gerstle T, Verma K i sur. Management of hidradenitis suppurativa wounds with an internal vacuum-assisted closure device. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(3):370e-7e.
40. Blok JL, Boersma M, Terra JB. Surgery under general anaesthesia in severe hidradenitis suppurativa: a study of 363 primary operations in 113 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1590-7.
41. Mullins J. Hidradenitis suppurativa. U: Conn J (ur.). *Current Therapy*. WB Saunders, Philadelphia, 1972:592-3.
42. Ariyan S, Krizek TJ. Hidradenitis suppurativa of the groin, treated by excision and spontaneous healing. *Plast Reconstr Surg* 1976;58:44-7.
43. Mandall A, Watson J. Experience with different treatment modules in hidradenitis suppurativa: a study of 106 cases. *Surgeon* 2005;3(1):23-6.
44. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:475-80.
45. van Hattem S, Spoo JR, Horvath B. Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2012;38: 494-7.
46. Lapins J, Marcusson JA, Emtestam L. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa: CO2 laser stripping-secondary intention technique. *Br J Dermatol* 1994;131:551-6.
47. 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.
48. 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.
49. Ritz JP, Runkel N, Haier J, Buhr HJ. Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *Int J Color Dis* 1998;13:164-8.
50. Wiltz O, Schoetz DJ Jr, Murray JJ. Perianal hidradenitis suppurativa. The Lahey Clinic experience. *Dis Colon Rectum* 1990;33:731-4.
51. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2000;26:638-43.
52. van Rappard DC, Mooij JE, Mekkes JR. Mild to moderate hidradenitis suppurativa treated with local excision and primary closure. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:898-902.
53. Chen E, Friedman HI. Management of regional hidradenitis suppurativa with vacuum-assisted closure and split thickness skin grafts. *Ann Plast Surg* 2011;67:397-401.
54. Calibre C, Bouhanna A, Salmin JP. Axillary hidradenitis suppurativa: a single-stage surgical treatment. *Ann Chir Plast Esthet* 2011;58:670-5.
55. Busnardo FF, Coltro PS, Olivan MV. The thoracodorsal artery perforator flap in the treatment of axillary hidradenitis suppurativa: effect on preservation of arm abduction. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:949-53.
56. Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi I. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2012;148:439-46.
57. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:389-92.