




Acta

Medica

Croatica



Vol. 66 2012  
Supl. 1  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 66 (Supl. 1)  
1-160 (2012)  
ISSN 1330-0164

# **acta medica croatica**

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med Croatica • Vol. 66 (Supl. 1) • Str. 1-160 Zagreb, listopad 2012.  
The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

## **V. SIMPOZIJ S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM ATIPIČNE RANE**

Indexed/abstracted in

*Biosis Previews*

*Cancerlit*

*Embase/Excerpta Medica*

*Health Planning and Administration*

*Medline/Index Medicus*

*Toxline*

# ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,

Praška 2/III, 10000 Zagreb, Croatia

Urednica – Editor-in-Chief

**NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ**

Tajnik – Editorial Assistant

**ILIJA KUZMAN**

Tehnička urednica – Editor

**DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK**

Urednički odbor – Section Editors

Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council

**JASNA LIPOZENČIĆ**

Urednički savjet – Editorial Council

Mladen Belicza (Zagreb), Eugeniya Cividini (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Župančić (Zagreb)

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board

**ACTA MEDICA CROATICA**

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Praška 2/III

10000 Zagreb, Hrvatska

Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 500,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protivvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 500.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account „Privredna banka Zagreb, d.d.“ No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – Language editor

**Antonija Redovniković**

Omotna stranica – Cover design

**Ivan Picelj**

Tisak – Printed by

**PRINTERA GRUPA, Sv. Nedjelja, Croatia**

Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske  
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

# Uvodna riječ

Cilj djelovanja Hrvatske udruge za rane ponajprije je edukacija iz područja kroničnih rana zdravstvenih djelatnika svih profila i specijalnosti. U skladu s ciljem do sada su održana četiri simpozija s međunarodnim sudjelovanjem: Tlačni vrijed, Potkoljениčni vrijed, Dija-betičko stopalo, Kronične rane - lokalno liječenje iza-zov za kliničare.

Edukacija je temeljena na stručno-znanstvenim pre-davanjima, radionicama, diskusiji. U edukaciji su su-djelovali vrhunski svjetski stručnjaci za kronične rane, *European Wound Management Association*, *Društva za opskrbo ran Slovenije*, Referentnog centra za kronične rane Ministarstva zdravlja RH, Hrvatske udruge za rane, te pozvani predavači u prvom redu iz Hrvatske, ali i iz zemalja okruženja.

Koliko je velik problem u dijagnostici, a osobito lije-čenju kroničnih rana ukazuje i činjenica o održava-nju petog simpozija iz tog područja pod nazivom – **Ati-pične rane**.

Atipične rane, uobičajeno nisu povezane s osnovnom bolešću ili stanjem, koje samo za sebe može dovesti do stvaranja rana. Uzrokovane su drugim zdravstvenim uzrocima ili ekstremnim čimbenicima iz okoline, kao što su radijacija, ugriz insekata, posljedica prirodnih katastrofa – potres, poplava, tsunami. Atipične rane ipak su najčešće povezane s kolagenozama, hemato-loškim i autoimunim bolestima, neoplazmama, trau-mama, posljedica su kirurškog zahvata ili su i nadalje nepoznate etiologije. Učestalost javljanja je oko 5%, s time da je oko 2% neoplastične etiologije.

Osobitosti atipičnih rana su teška prepoznatljivost, problem postavljanja pravilne dijagnoze, te osobito

kompleksno liječenje. Karakterizirane su upalama (vas-kulitis) i infekcijama uzrokovanih rijetkim uzročnicima iz okoline, nisko virulentnim mikrobima dominantno bakterijama i gljivama, multiplorezistentnim vrstama, oportunističkim mikrobima.

Dijagnoza atipične rane vrlo je teška i naporna. Zahti-jeva timski rad brojnih specijalista. Za postavljanje di-jagnoze nužni su opširna i precizna anamneza, epide-miološki podaci, precizan opis kliničke slike kao i do-sadašnjeg liječenja, te brojni diferencijalno-dijagno-stički postupci uz primjenu histopatoloških, citološ-kih, seroloških, histokemijskih, molekularnih metoda. Ciljani uzorak je biopat.

Liječenje kompleksno, kombinirano i dugotrajno. Pre-poznavanje atipične rane izričito je teško jer nema uni-verzalne standardizacije, malo je kliničkih podataka, a slika je konfuzna i nejasna. Sumnja i oprez da se radi o atipičnoj rani temelji se na ovim činjenicama:

- neuobičajeni izgled i atipična lokalizacija rane
- kronična rana indiferentna na standardno liječenje
- necijeljenje
- neuobičajeni simptomi i bol

## Poruka čitateljima

S obzirom na izuzetnu kompleksnost atipičnih rana moramo naglasiti da je imperativ dobre kliničke prak-se interdisciplinarni pristup rješavanju problema uz sistematsko ispitivanje i nadzor bolesnika, određiva-nje patogeneze, postavljanje diferencijalne dijagnoze u što kraćem razdoblju, te optimalno ciljano liječenje.

*Dr. sc. Nastja Kučičec-Tepeš, prim., dr. med.  
Predsjednica HUR-a*

# Word of introduction

The aim of the activity of the Croatian Wound Association is primarily education of health personnel of all profiles and specialties in the area of chronic wounds. In line with this aim, four symposia with international participation have been held so far, on the topics of pressure ulcers, lower-leg ulcer, diabetic foot, and chronic wounds – local treatment, a challenge for clinicians.

Education was based on scientific and professional lectures, workshops, and discussions. Lecturers were top-level experts from all around the world, from the European Wound Management Association, Society for Wound Treatment of Slovenia, Reference Centre for Chronic Wounds of the Ministry of Health of Croatia, Croatian Wound Association, and invited lecturers from Croatia and neighboring countries.

The magnitude of the problem of chronic wounds both in its diagnosis and treatment justifies the organization of the fifth symposium from this area under the title “Atypical Wounds”.

Atypical wounds are usually not connected with underlying diseases or conditions which can, by themselves, result in the appearance of wounds. They are caused by other health causes or extreme environmental factors such as radiation, insect bite, natural disasters – earthquakes, floods, tsunamis, etc. Nevertheless, atypical wounds are most frequently associated with collagenases, neoplasms, trauma; they appear as consequences of surgical intervention, or have an unknown etiology.

Their frequency in the total wound incidence is 5%, and around 2% have a neoplastic etiology.

The features of atypical wounds are the following: difficult to recognize, pose problems in making an accurate

diagnosis, and especially complex treatment. They are characterized by inflammation (vasculitis) and infections caused by rare agents from the environment, low-virulence microbes, predominantly bacteria and fungi, multiple-resistant strains, opportunistic microbes. The diagnosis of atypical wound is very difficult. It demands a team work of a number of specialists. In order to reach the diagnosis it is necessary to have thorough and precise history, epidemiological data, precise description of the clinical picture and previous treatment, as well as numerous differential-diagnostic procedures involving histopathologic, cytologic, serologic, histochemical and molecular methods. The targeted sample is biopsy specimen.

The treatment is complex, combined, and long-term. Recognizing an atypical wound is very difficult because there is no universal standardization, few clinical data, and the overall picture is still rather confusing. The following reasons should raise suspicion that we might be dealing with an atypical wound:

- unusual appearance and atypical localization of the wound
- chronic wound indifferent to standard treatment
- absence of healing
- unusual symptoms and pain

## Message to the readers

With regard to the extraordinary complexity of atypical wounds, we must stress that the imperative of good clinical practice is an interdisciplinary approach with systematic examination and monitoring of the patient, determination of the pathogenesis, establishing differential diagnosis as soon as possible, and optimal targeted treatment.

*Nastja Kučičec-Tepeš, MD, PhD  
President, Croatian Wound Association*

# Definicija i podjela atipičnih rana

MIRNA ŠITUM i MAJA KOLIĆ

*Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska*

Prema definiciji rana je prekid anatomskog i funkcionalnog kontinuiteta tkiva, a s obzirom na tijek cijeljenja rane mogu biti akutne i kronične. Kronične rane su one koje ne zarastaju unutar predviđenog razdoblja u korelaciji s etiologijom i lokalizacijom rane, a u najkraćem razdoblju od 6 tjedana. Kronične rane mogu biti tipične i atipične. U tipične rane ubrajaju se ishemijske rane, neuropatski ulkus, venski ulkus te dva posebna entiteta: dekubitus i dijabetičko stopalo. Kronične rane na potkoljenicama su u oko 80% slučajeva posljedica kronične venske insuficijencije, u 5-10% su arterijske etiologije, dok ostatak otpada uglavnom na neuropatske ulkuse. Atipične rane javljaju se u manje od 5% slučajeva i posljedica su nekih rjeđih uzroka. Atipične rane mogu biti uzrokovane autoimunim poremećajima, infektivnim bolestima, bolestima krvnih žila i vaskulopatijama, metaboličkim i genetskim bolestima, malignim bolestima, vanjskim uzrocima, psihičkim bolestima, reakcijama na lijekove i dr. Također, atipične rane mogu nastati u sklopu mnogih sistemskih bolesti, gdje sistemska bolest može sama biti primarni uzrok nastanka rane (npr. Morbus Crohn) ili rana može nastati kao posljedica izmijenjenog imunološkog odgovora, a sistemska bolest je u podlozi (Pyoderma gangrenosum, paraneoplastični sindrom i dr.).

**KLJUČNE RIJEČI:** kronične rane, tipične rane, atipične rane

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prof. dr. sc. Mirna Šitum, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska

Prema definiciji rana je prekid anatomskog i funkcionalnog kontinuiteta tkiva. S obzirom na tijek cijeljenja rane mogu biti akutne i kronične. Kronične rane su one koje ne zarastaju unutar predviđenog razdoblja u korelaciji s etiologijom i lokalizacijom rane (najkraće razdoblje - 6 tjedana). Kronične rane mogu biti tipične i atipične. U tipične rane ubrajaju se ishemijske rane, neuropatski ulkus, venski ulkus te dva posebna entiteta: dekubitus i dijabetičko stopalo. Kronične rane na potkoljenicama su u oko 80% slučajeva posljedica kronične venske insuficijencije, u 5-10% su arterijske etiologije, dok ostatak otpada uglavnom na neuropatske ulkuse (1). Atipične rane javljaju se u manje od 5% slučajeva i to su one rane koje se ne prezentiraju tako tipičnim oblikom, a i posljedica su nekih rjeđih uzroka. Atipične rane mogu biti uzrokovane autoimunim poremećajima, infektivnim bolestima, bolestima krvnih žila i vaskulopatijama, metaboličkim i genetskim bolestima, malignim bolestima, vanjskim uzrocima, psihičkim bolestima, reakcijama na lijekove i dr. Iako su atipične rane rijetke kao uzrok kronične rane, treba na

njih pomišljati u diferencijalnoj dijagnozi pa su u nastavku opisani neki od mogućih uzroka atipične rane.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ATIPIČNE RANE

U diferencijalnu dijagnozu atipične rane ulaze razni etiološki entiteti pa su u nastavku teksta opisani oni koje, iako rijetko, ipak vidamo u kliničkoj praksi i svakako na njih treba pomišljati u diferencijalnoj dijagnozi rane koja unatoč standardnim medicinskim postupcima ne cijeli očekivanom dinamikom.

## AUTOIMUNE BOLESTI

### *Pemphigoid bullosus*

Bulozni pemfigoid je kronična bulozna dermatoza, najčešća u Europi. Etiologija nije u potpunosti poznata; riječ je o autoimunom procesu u kojem nastaju IgG autoantitijela na antigene hemidezmosoma (BP 180 i BP 230) (2). Kao rjeđi etiopatogenetski čimbenici spominju se lijekovi (diuretici i antihipertenzivi),

Tablica 1.

## Etiološka podjela atipičnih rana

ATIPIČNA RANA	
AUTOIMUNE BOLESTI	Pemphigoid bullosus Pemphigus vulgaris Lupus paniculitis Sclerodermia Antifosfolipidni sindrom Morbus Behçet Dermatomiozitis
INFEKTIVNE BOLESTI	Virusne (Herpes simplex, <i>Hand-foot-and-mouth disease</i> ) Bakterijske ( <i>Ecthyma</i> , <i>Erysipelas</i> , nekrotizirajući fasciitis, kronične piodermije, <i>Tuberculosis cutis</i> , sifilis, ulkus mole, <i>Lymphogranuloma venereum</i> , <i>Granuloma inguinale</i> ) Parazitarne ( <i>Leishmaniasis cutis</i> ), Gljivične (duboke mikoze)
BOLESTI KRVNIH ŽILA I VASKULOPATIJE	<i>Vasculitis allergica</i> <i>Granulomatosis Wegener</i> <i>Syndroma Churg-Strauss</i> <i>Polyarteritis nodosa</i> <i>Giant cell arteritis</i> <i>Takayasu arteritis</i> <i>Livedo vasculitis</i> <i>Thrombangitis obliterans</i>
METABOLIČKE BOLESTI	<i>Necrobiosis lipoidica</i> <i>Calciphylaxis</i> <i>Cryoglobulinaemia</i> <i>Cryofibrinogenaemia</i> Avitaminoze
MALIGNE BOLESTI	BCC SCC Marjolin ulkus Melanom Kaposijev sarkom <i>Morbus Paget</i> Metastaze na koži
VANJSKI UZROCI	Radiodermatitis
PSIHIJATRIJSKE BOLESTI	<i>Dermatitis artefacta</i>
REAKCIJE NA LIJEKOVE	<i>Syndroma Stevens-Johnson</i> <i>Necrolysis epidermalis toxica</i>
OSTALO	<i>Pyoderma gangrenosum</i> <i>Syndroma paraneoplasticum</i> Histiocitoza Langerhansovih stanica <i>Atrophie blanche</i> <i>Lichen planus</i> <i>Morbus Reiter</i> <i>Morbus Crohn</i> <i>Sarcoidosis</i>

[Modificirana tablica „Etiološka podjela atipičnih rana“ prema Šitum M, Kolić M. Atypical wound: definition and classification. Acta Med Croatica 2011; 65 (Supl. 2): 15-9]

UV-zračenje i ionizirajuće zračenje. Javlja se u starijoj populaciji, sa središnjom dobi pojave od 77 god i nešto je češća u muškaraca. Klinički se prezentira pojavom mjehura kojima obično prethode urtikarijske lezije. Mjehuri su veliki, napeti, nepravilnog oblika, ispunjeni bistrim ili hemoragičnim sadržajem, a mogu nastati na eritematoznim urtikarijskim lezijama ili na klinički

nepromijenjenoj koži. Predilekcijska mjesta su vrat, aksile, prepone, abdomen i unutarnja strana bedara (3). Nakon pucanja pokrova zaostaju erozije prekrivene hemoragičnom krustom. U 20% slučajeva mjehuri i erozije javljaju se i na sluznici usne šupljine. Može biti izražen osjećaj svrbeža. U diferencijalnu dijagnozu rana kod buloznog pemfigoida ulaze pemfigus vulgaris i druge bulozne dermatoze, bulozni oblik eritema multiforme i bulozne medikamentne erupcije (4).

***Pemphigus vulgaris***

Vulgarni pemfigus je kronična recidivirajuća autoimuna bolest karakterizirana pojavom mjehura i erozija na koži i sluznicama (3). Za vulgarni pemfigus karakteristično je stvaranje protutijela prema dezmosomima, i to prema desmogleinu 3, a u nekih bolesnika postoje protutijela i prema desmogleinu 1. Posljedica je akantoliza i stvaranje intraepidermalnog mjehura. Pemfigus vulgaris je često udružen s drugim autoimunim bolestima, stvaranje protutijela može se potaknuti primjenom nekih lijekova (npr. izoniazid, penicilin, rifampicin, etambutol, D-penicilamin) i izlaganjem ultraljubičastom zračenju. Klinički se bolest prezentira nastankom fragilnih mjehura različite veličine ispunjenih bistrim ili hemoragičnim sadržajem, a nakon pucanja pokrova zaostaju erozije koje cijele bez ožiljka. Promjene nastaju na klinički nepromijenjenoj koži i/ili sluznici (3). U 50% bolesnika bolest započinje na sluznicama. Kod zahvaćanja sluznica potrebno je isključiti infekciju virusom herpesa simpleksa, afte, lichen planus, ili eritema multiforme. Kod bolesti proširene na kožu potrebno je isključiti piodermu, impetigo ili druge bulozne dermatoze; ponajprije bulozni pemfigoid i bulozne reakcije na lijekove (6).

***Lupus profundus (lupus paniculitis)***

Lupus profundus je rijedak oblik lupusa eritematozusa kod kojeg je upalom zahvaćeno i potkožno masno tkivo. Uglavnom se javlja u sklopu diskoidnog lupusa eritematozusa (kod 1/3 oboljelih od DLE), ali može biti i u sklopu sistemskog lupusa eritematozusa (u 10-20% oboljelih od SLE). Češće se javlja u žena mlađe odrasle dobi. Klinički se prezentira induriranim plakovima lokaliziranim na obrazima, ramenima, bedrima ili dojčkama. Često je prisutna likvefakcija promjena. Koža iznad plaka može biti nepromijenjena, eritematozna ili s promjenama tipičnim za diskoidni lupus eritematozus. Lezije mogu biti bolne, moguća je ulceracija, a cijele dubokim ožiljcima. U diferencijalnu dijagnozu ulaze drugi oblici panikulitisa (*erythema nodosum*, *erythema induratum*, pankreasni panikulitis, panikulitis povezan s morfeom ili dermatomiozitisom, traumatski panikulitis), tromboflebitis (7).



## INFJEKTIVNE BOLESTI

### *Ecthyma*

*Ecthyma* je akutna bakterijska bolest kože uzročnik koje je najčešće *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* grupe A ili njihova kombinacija. Uzročnik ulazi u kožu na mjestu manjih ili većih ozljeda ili hipostatskih ulkusa. Klinički se prezentira pojavom vezikula ili pustula na potkožnici, a širenjem infekcije u dublje slojeve kože nastaju nekroza i ulceracija s okolnim eritemom. Rubovi ulkusa su uzdignuti i indurirani, a na površini je vidljiva sivo-žuta krusta. Ulceracije su bolne i česta je regionalna limfadenopatija. Ulkus cijeli stvaranjem atrofičnog ožiljka (8). U diferencijalnu dijagnozu ulaze *ecthyma gangrenosum*, ubod insekta, lišmanijaza, infekcija atipičnim mikobakterijama (*Mycobacterium marinum*), papulonekrotični tuberkulid, *pyoderma gangrenosum*, duboke mikoze.

### *Erysipelas*

Erizipel je akutna infekcija dermisa i supkutanog tkiva, a najčešći uzročnici su beta-hemolitički streptokok grupe A te *Staphylococcus aureus*. Uzročnik ulazi kroz oštećenu kožu u području hipostatskih ulkusa ili traume. Klinički se najčešće očituje edemom i oštro ograničenim eritemom kože koji se širi u obliku „plamičaka“ na rubu promjene, uz bol i febrilitet. Najčešće se javlja na donjim ekstremitetima i obrazima. Rjeđe se na donjim ekstremitetima mogu pojaviti vezikule i hemoragične bule (*erysipelas vesiculosum et bullosum*), nekroza (*erysipelas gangrenosum*) kod imunokompromitiranih, oboljelih od dijabetesa melitusa ili kod bolesti limfnih žila, a najteži oblik je *erysipelas phlegmonosum* kada su zahvaćene podležee strukture i fascija mišića (9). U diferencijalnu dijagnozu kod promjena na koži lica ulaze kontaktni dermatitis i herpes zoster, a na ekstremitetima tromboflebitis, flebotromboza, hipostatski dermatitis, eritema nodosum, eozinofilni celulitis.

### *Nekrotizirajući fasciitis*

Nekrotizirajući fasciitis se ovisno o uzročnicima dijeli na tip 1 (uzročnik je beta-hemolitički streptokok grupe A) i tip 2 (miješana infekcija), koji je češći. Klinički se u početku očituje nastankom eritema i edema na mjestu manje traume, kirurškog zahvata, opeklina ili uboda insekta. Promjene brzo progrediraju s nastankom bula i nekroze, te opsežnom destrukcijom mekih tkiva (9). Mogu biti prisutne krepitacije. Diferencijalno dijagnostički u ranom stadiju bolest nalikuje na celulitis, miozitis, traum, flebitis.

### *Leishmaniasis cutis*

Kožna lišmanijaza je noduloulcerativna bolest koju uzrokuje protozoon *Leishmania donovani*. Rezervoar

su glodavci i psi, a vektor je komarac. Kožne promjene se pojavljuju na mjestu uboda komarca u obliku eritematozno-lividne papule iz koje nastaje lividan nodus koji obično centralno ulcerira (10), a zacjeljuje ožiljkom. Promjene se mogu širiti i u supkutis. U diferencijalnu dijagnozu ulkusa kod kožne lišmanijaze ulaze ubodi insekta, bazocelularni karcinom, infekcija atipičnim mikobakterijama, Wegenerova granulomatoza, limfom, *pyoderma gangrenosum*, planocelularni karcinom (11).

### *Tuberculosis cutis*

Tuberkuloza kože je infektivna granulomatozna bolest kože uzrokovana humanim ili bovinim tipom bakterije *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). *Tuberculosis cutis primaria* nastaje inokulacijom bacila tuberkuloze u kožu osoba koje nisu bile prethodno u kontaktu s tuberkulozom. Na mjestu inokulacije nastaje papula koja ulcerira. U većini slučajeva prisutan je limfangitis i limfadenopatija (limfni čvor perforira i nastaju ulkus i sinus tračci). Diferencijalno dijagnostički treba isključiti duboke i oportunističke mikoze, infekciju atipičnim mikobakterijama (*M. marinum*), primarni sifilis (tvrđi čankir), bolest mačjeg ogreba, sporotrihozu, tularemiju. *Tuberculosis cutis miliaris disseminata* nastaje hematogenom diseminacijom mikobakterija iz tuberkuloznog žarišta u organizmu zbog oslabljene stanične imunosti nosioca. U statusu su vidljive diseminirane crveno-smeđe bolne i egzulcerirane makule i papule na koži i sluznicama. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze pseudolinfom, limfom, sekundarni sifilis, histiocitoza Langerhansovih stanica. *Tuberculosis cutis miliaris ulcerosa* (orificijalni oblik) nastaje autoinokulacijom uzročnika iz endogenog žarišta. Klinički se prezentira promjenama na sluznicama u obliku malih žučkastih nodusa pucaњem kojih nastaju okrugli ili nepravilni ulkusi podrovnih rubova, pseudomembranoznog izgleda, prekriveni žučkastim tuberkulima i erodiranim vezikulama. Često su promjene u usnoj šupljini lokalizirane na jeziku, tvrdom i mekom nepcu ili usnicama, uz zahvaćanje perianalne regije. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze tercijarni sifilis, histoplazmoza, planocelularni karcinom, afte, limfom, Wegenerova granulomatoza. *Tuberculosis cutis luposa* (*lupus vulgaris*) češće zahvaća žene. Infekcija može nastati egzogeno ili širenjem iz žarišta u organizmu (endogeno). Klinički se prezentira neoštro ograničenom ravnom papulom koja se pretvara u oštro ograničeni plak smečkasto-crvene boje. Površina s vremenom postaje keratotična, a rjeđe hipertrofična, nalik tumorskim čvorovima. Karakterističan je serpiginozni rub ulceriranih promjena uz smeđu boju okolne kože. Infekcijom mogu biti zahvaćene hrskavične strukture (destrukcija nosa, uške i sl.). Promjene cijele ožiljcima.



Diferencijalno dijagnostički treba isključiti sarkoidozu, DLE, lišmanijazu, terciarni sifilis, planocelularni karcinom, mikoze. *Tuberculosis colliquativa cutis et subcutis* (skrofuloderma) nastaje širenjem tuberkuloze na kožu iz zahvaćenih limfnih čvorova, zglobova ili kostiju. Klinički se prezentira pojavom supkutanih nodusa uglavnom iznad limfnih čvorova vrata, koji zatim poprimaju tjestasti izgled i pretvaraju se u nepravilne čvorove ili plakove na površini kojih dolazi do pojave likvefakcijske nekroze i perforacije. Iz ulkusa i sinusa izlazi gnojni ili kazeozni sadržaj. Rubovi ulkusa su podrovani uz stvaranje supkutanih džepova, fluktuirajućih infiltrata i ožiljaka. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti duboke gljivične infekcije, terciarni sifilis (guma), *acne conglobata*, *hydradenitis suppurativa*, *lymphogranuloma venerum*.

## BOLESTI KRVNIH ŽILA I VASKULOPATIJE

### *Vasculitis leukocytoclastica (vasculitis allergica, anafilaktoidna purpura)*

Leukocitoklastični vaskulitis je histološki pojam koji označava upalu stijenke malih krvnih žila (kapilara i venula) kao posljedicu odlaganja imunih kompleksa u njihovim stijenkama (12). Kožne promjene su simetrične i uglavnom lokalizirane na donjim ekstremitetima. Karakteristična kožna promjena je palpabilna purpura; purpurične makule i papule veličine 1-3 mm koje mjestimično konfluiraju u plakove koji mogu ulcerirati (13). Kod nekih bolesnika vidljive su urtikarijske morfe koje perzistiraju dulje od 24 sata (*urticaria vasculitis*), hemoragične makule i papule koje mogu nekrotizirati sa stvaranjem ulceracija, nodusi, vezikule i bule (14). Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti druge vaskulitise. Kod kliničke slike prezentirane ulkusima diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze arterijski i venski ulkusi, *pyoderma gangrenosum*, *livedo vasculitis*, antifosfolipidni sindrom (i druga hiperkoagulabilna stanja), hemoglobinopatije, kalcifilaksija. Kod kliničke slike prezentirane gangrenom okrajina u obzir dolaze arterijska okluzivna bolest, dijabetičko stopalo, tromboangiitis obliterans, sistemska skleroza, embolija, krioglobulinemija (tip I), kalcifilaksija i dr.

### *Granulomatosis Wegener*

Wegenerova granulomatoza je bolest nepoznate etiologije koju karakterizira vaskulitis malih krvnih žila uz nekrotizirajuću granulomatoznu upalu gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava te zahvaćanje bubrega i kože (15). 50% bolesnika ima kožne promjene koje su često nespecifične. Najčešće kožne promjene su urtikarijske promjene te makulopapulozni egzantem, kožne promjene mogu ulcerirati. Klinička slika se može prikazati

i kao purpura i promjene slične piodermi gangrenozum ili kao likvefakcijski panikulitis s nodusima ili ulceracijama. Često su pridružene i ulceracije tvrdog nepca i hiperplazija gingive. Diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze Churg–Straussov sindrom, poliarteritis nodoza, limfomi, tuberkuloza kože, *pyoderma gangrenosum*, sarkoidoza, sistemske mikoze, lišmanijaza, sifilis.

## METABOLIČKE BOLESTI

### *Necrobiosis lipoidica*

Lipoidna nekrobioza je rijetka kronična granulomatozna upala, lokalizirana najčešće pretibijalno (16). Češće se javlja u žena mlađe odrasle dobi. Lipoidna nekrobioza je jedan od biljega šećerne bolesti, ali nije specifična (oko jedne trećine svih oboljelih ne boluje od šećerne bolesti). Klinički se prikazuje kao simetrične crvenkasto-žučkasto-smečkaste, oštro ograničene, diskoidne, atrofične ili čak diskretno indurirane papule i plakovi, uz uobičajeno prosijavanje teleangiektazija (17). Središnji dio plaka kod jedne trećine bolesnika ulcerira. Do nastanka ulceracije može dovesti minimalna trauma ili biopsija promjene. Ulkus sporo cijeli. Promjene se karakteristično javljaju na anteriornoj i lateralnoj strani potkoljenica. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti anularni granulom, sarkoidozu, reumatoidne noduse, ksantome.

## MALIGNI BOLESTI

### *Carcinoma baseocellulare (bazalioma)*

Bazocelularni karcinom je najčešći zloćudni tumor kože (18). Najčešće je lokaliziran na fotoeksponiranim mjestima, u 80% slučajeva javlja se u području glave i vrata. Ovisno o kliničkoj slici razlikuje se nekoliko oblika bazocelularnog karcinoma: nodularni, ulcerozni, sklerozirajući (morfeiformni), pigmentirani, superficialni i Pinkusov fibroepiteliom (19). Atipičnom ranom mogu se prezentirati nodularni i ulcerozni. Nodularni BCC se prikazuje papulom ili nodusom boje mesa, u promjeru od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara s perlastim rubom i površinskim teleangiektazijama. Ako se ne liječi, tumor raste i centralno ulcerira. Ulcerozni BCC se prikazuje kao ulkus rodens (velika papulo-nodozna promjena sa središnjom ulceracijom i uzdignutim rubovima koja često spontano krvari) ili kao ulkus terebrans koji karakterizira vertikalno širenje uz zahvaćanje potkožnog masnog tkiva, destrukcija kosti i hrskavice. Diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze Bowenova bolest, melanom, planocelularni karcinom, a kod lokalizacije ulkusa na potkoljenici venski ulkus.

### ***Carcinoma planocellulare (spinalioma)***

Planoceularni karcinom čini 20% kožnih tumora (20). Za razliku od bazocelularnog karcinoma može se pojaviti i na sluznicama, a osobito na prijelazu kože u sluznicu te ima sposobnost metastaziranja. Najčešće nastaje iz prekanceroza i to osobito iz aktiničke keratoze. Najčešće je lokaliziran u području glave i vrata, zatim na trupu (21). Klinička slika je karakterizirana pojavom eritematoznih, keratotičnih papula ili nodula, poligonalnog, ovalnog ili okruglog oblika, koji mogu biti ulcerirani. Rast tumora je egzofitičan ili endofitičan. Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti bazocelularni karcinom, opekline (kemijske), piodermu gangrenozum, melanom (amelanotični), neuroendokrini karcinom, adneksalni tumor, prurigo nodularis, iritiranu seboroičku keratozu.

### ***Melanoma***

Maligni melanom zloćudni je tumor melanocita i spada među najzloćudnije tumore kože i sluznica. Karakterizira ga izrazita sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranjem, dok lokalna agresivnost nije toliko izražena. U muškaraca melanom češće nastaje na trupu, a u žena na donjim ekstremitetima. S obzirom na kliničke značajke i kliničku sliku, razlikuje se nekoliko kliničkih tipova malignog melanoma (MM): površinsko šireći melanom, nodularni melanom, lentigo maligna melanom, akrolentiginozni melanom (ALM). ALM se često ne dijagnosticira, odnosno čak u 40% slučajeva postavlja se kriva dijagnoza (22). Razlozi nepravodobno postavljene dijagnoze su što ALM češće ulcerira i češće je amelanotičan. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze Pagetova bolest, ektramamarni oblik Pagetove bolesti, pigmentirane epidermotropne metastaze karcinoma dojke, Bowenova bolest, pigmentirani bazocelularni karcinom, pigmentirana aktinička keratoza, piogeni granulom, Kaposijev sarkom (23).

## **PSIHIČKE BOLESTI**

### ***Dermatitis artefacta***

Dermatitis artefacta označava one promjene kože koje su nastale samoozljeđivanjem. U podlozi je najčešće poremećaj osobnosti, a znatno rjeđe se radi o psihotičnom poremećaju. Osim psihičkih bolesti i poremećaja, rizični čimbenici mogu biti genetski faktori i kronične bolesti. Obično se radi o mladim ženama (24). Klinički se bolest prikazuje različitim promjenama, ovisno o sredstvu ozljeđivanja: od ekzorijacija, erozija, hiperpigmentiranih ili purpuričnih makula, duboke nekroze i ulceracija, ožiljaka do nastanka panikulitisa ili infekcije zbog injiciranja stranog ili infektivnog materijala. Lezije

su lokalizirane na mjestima dostupnim manipulaciji; ekstremitetima, prsima, licu. Dijagnoza se postavlja na temelju dokaza brze regresije lezije pod okluzijom (25). U slučaju perzistiranja kronične rane koja unatoč liječenju ne cijeli, a njezina se klinička slika ne može uklopiti u neku od poznatih dijagnoza, svakako treba pomišljati na ranu nastalu samoozljeđivanjem.

## **REAKCIJE NA LIJEKOVE**

Medikamentne erupcije obuhvaćaju različite alergijske manifestacije koje se javljaju na koži i vidljivim sluznicama nakon unosa netoksične doze nekog lijeka. Promjene na koži i sluznicama su raznolike, obično simetrično raspoređene. Česte su akutne manifestacije u obliku generaliziranog makuloznog, papuloznog ili urtikarijskog egzantema. Posebno teški oblici medikamentne preosjetljivosti su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Klinički se teško mogu razdvojiti Erythema exudativum multiforme majus (EM) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), a isto tako Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (TEN). Lijekovi koji mogu uzrokovati SJS/TEN su najčešće alopurinol, karbamazepin, kotrimoksazol, NSAIR, fenitoin, fenobarbital, sulfonamidi i dr. (26). Stevens-Johnsonov sindrom klinički se prikazuje pojavom „atipičnih target lezija“ (*erythema multiforme-like* lezije) na trupu uz opsežno zahvaćanje sluznica. Kožnim promjenama prethode prodromalni simptomi. Početne kožne promjene su makulozni egzantem koji konfluira i brzo progredira uz nastanak vezikula i bula, uz pozitivan znak Nikolskog, epidermalnu nekrozu, te opsežne erozije nakon pucanja pokrova slične onima u opekline. Na sluznicama se javljaju erozije, ulceracije i hemoragične kruste. Toksična epidermalna nekroliza (TEN, Sy Lyell) ima istu kliničku sliku, ali s opsežnijim erozijama i gubitkom više od 30% epidermisa.

## **OSTALE BOLESTI U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI KRONIČNIH RANA**

Kronične rane mogu nastati u sklopu mnogih sistemskih bolesti, gdje sistemska bolest može sama biti primarni uzrok nastanka rane (npr. Morbus Crohn) ili rana može nastati kao posljedica izmijenjenog imunološkog odgovora, a sistemska bolest je u podlozi [*pyoderma gangrenosum* (27), paraneoplastični sindrom (28) i dr.].

### ***Pyoderma gangrenosum***

*Pyoderma gangrenosum* je kronična nekrotizirajuća dermatiza. Etiopatogeneza bolesti nije u potpunosti razjašnjena; vjerojatno se radi o poremećenom

imunološkom odgovoru. Često je povezana s bolestima kao što su upalna bolest crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis), gamapatija (uglavnom IgA), reumatoidni artritis i dr. (dijabetes melitus, primarna bilijarna ciroza, kronični aktivni hepatitis, sistemski lupus erythematosus i dr.) (15).

Klinički se u početku prezentira eritematoznom papulom ili pustulom koja nekrotizira i nastaje ulkus. Ulkus je uglavnom plitak, s nekrotičnim dnom i eritematoznim podminiranim rubom uz mjestimično nekrotične naslage. Lezije mogu konfluirati. Ulkus je uglavnom lokaliziran na donjim ekstremitetima. Lezije cijele ožiljkom. Subjektivno je izražen osjećaj boli (27) uz ponekad prisutne opće simptome. Kod pioderme gangrenozum javlja se patergija. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze traumatski ulkus, tuberkulosis kutis, ulkus mole, Churg-Straussov sindrom, ektima, ektima gangrenozum, hidradenitis suppurativa, leukocitoklastički vaskulitis, duboke mikoze, planocelularni karcinom, Wegenerova granulomatoza, panikulitis.

## LITERATURA

- Lipozenčić J, Marinović Kulišić S. Kronična venska insuficijencija-skleroterapija. Zagreb: Medicinska naklada, 1974.
- Marinović B, Lakoš Jukić I. Autoimune bulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i sur., ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 315-25.
- Dobrić I, Marinović B, Murat-Sušić S, Kostović K. Vezikulozne, bulozne i pustulozne dermatoze. U: Dobrić I i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 181-99.
- Goldstein BG, Goldstein AO. Bullous pemphigoid and other pemphigoid disorders. UpToDate. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/bullous-pemphigoid-and-other-pemphigoid-disorders...> Datum pristupa informaciji 9.1.2012.
- Zillikens D. Autoimmune bullous diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 641-68.
- Goldstein BG, Goldstein AO. Pemphigus. UpToDate. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/content/pemphigus...> Datum pristupa informaciji 9.1.2012.
- Schur PS, Moschella SL. Mucocutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/mucocutaneous-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus...> Datum pristupa informaciji 9.1.2012.
- Skerlev M, Dobrić I. Bakterijske bolesti kože posebnog tijeka i izgleda. U: Dobrić I i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 80-3.
- Abeck D. Other staphylococcal and streptococcal diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 114-39.
- Chatelain R. Protozoal infections. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 311-22.
- Leder K, Weller PF. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cutaneous leishmaniasis. Dostupno na uRL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cutaneous-leishmaniasis...> Datum pristupa informaciji 9.1. 2012.
- Mackel SE, Jordon RE. Leucocytoclastic vasculitis. A cutaneous expression of immune complex disease. Arch Dermatol 1982; 118: 296-301.
- Xu LY, Esparza EM, Anadkat MJ, Crone KG, Brasington RD. Cutaneous manifestations of vasculitis. Semin Arthritis Rheum 2009; 38: 348-60.
- Hunder GG. Hypersensitivity vasculitis in adults. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-vasculitis-in-adults...> Datum pristupa informaciji 9. 1. 2012.
- Sepp N. Vasculitis. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 871-98.
- Šitum M, Poje G, Budimčić D i sur. Skin manifestations of diabetes mellitus. Acta Dermatovenerol Croat 97; 5: 163-71.
- Goerdts S. Granulomatous diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 548-63.
- Buljan M, Buljat V, Šitum M, Lugović Mihić L, Stanić-Duktaj S. Variations in clinical presentations of basal cell carcinoma. Acta Clin Croat 2008; 47: 25-30.
- Dobrić I, Radoš J. Maligni epitelni tumori, prognostički nedovoljno jasne promjene koje se (ponegdje) klasificiraju kao verukozni karcinom te rijedi oblici karcinoma kože i metastatski karcinomi u koži. U: Dobrić I i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 395-402.
- Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 1-26.
- Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). J Am Acad Dermatol 1992; 26: 467-84.
- Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierbeck G. Extent and consequences of physician delay in diagnosis of acral melanoma. Melanoma Res 1998; 8: 181-6.
- Roesch A, Volkenandt M. Melanoma. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1416-32.
- Ehsani AH, Toosi S, Shahshabani MM, Arbabi M, Noor, phammadpour P. Psycho-cutaneous disorders: an epidemiologic study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 945-7.
- Hein R. Psychiatric and neurologic diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1191-9.
- Mochenhaupt M. Severe cutaneous adverse reactions. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 473-84.
- Schwaegerle SM, Bergfeld WF, Senitzer D i sur. Pyoderma gangrenosum: a review. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 559-68.
- Wolff H. Paraneoplastic disorders. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1534-9.

SUMMARY

ATYPICAL WOUNDS: DEFINITION AND CLASSIFICATION

M. ŠITUM and M. KOLIĆ

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Wound represents disruption of the anatomic and physiologic continuity of the skin. Regarding the healing process, wounds can be classified as acute or chronic wounds. A wound is considered chronic if healing does not occur within the expected period according to its etiology and localization. Chronic wounds can be classified as typical and atypical. Typical wounds include ischemic, neurotrophic and hypostatic ulcers and two separate entities: diabetic foot and decubitus ulcers. Eighty percent of chronic wounds localized on the lower leg are the result of chronic venous insufficiency, in 5-10 percent the cause is of arterial etiology, whereas the remainder is mostly neuropathic ulcer. Ninety-five percent of chronic wounds manifest as one of the above mentioned entities. Other forms of chronic wounds represent atypical chronic wounds, which can be caused by autoimmune disorders, infectious diseases, vascular diseases and vasculopathies, metabolic and genetic diseases, neoplasm, external factors, psychiatric disorders, drug related reactions, etc. Numerous systemic diseases can present with atypical wounds. The primary cause of the wound can be either systemic disease itself (Crohn's disease) or aberrant immune response due to systemic disease (pyoderma gangrenosum, paraneoplastic syndrome).

KEY WORDS: chronic wounds, typical wounds, atypical wounds





# Rane kod autoimunih buloznih dermatoza i sistemskih bolesti vezivnog tkiva

BRANKA MARINOVIĆ, INES LAKOŠ JUKIĆ i JASNA LIPOZENČIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Autoimune bulozne dermatoze su skupina bolesti kože i/ili sluznica kojima je primarna eflorescencija bula, a nastaju djelovanjem autoantitijela usmjerenih prema strukturnim komponentama dezmosoma i strukturnim proteinima zone bazalne membrane. Dijagnoza bolesti iz te skupine postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, patohistološkog nalaza, nalaza direktne i indirektne imunofluorescencije te dokazom specifičnih cirkulirajućih protutijela metodom ELISA (engl. *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*). Sistemske bolesti vezivnog tkiva su heterogena skupina bolesti koje povezuju neki zajednički patogenetski mehanizmi, a karakterizira ih i česta zahvaćenost kože. U ovu skupinu bolesti u svakodnevnoj kliničkoj praksi uobičajeno se ubrajaju lupus eritematosus, dermatomiozitis/polimiozitis, lokalizirana i sistemska sklerodermija. S obzirom da većina bolesti iz ove skupine ima pozitivno neko od antinuklearnih protutijela u praksi se često nazivaju i autoimunim bolestima vezivnog tkiva. U skupini autoimunih buloznih dermatoza rane se pojavljuju kao posljedica pucanja mjehura, te sukladno tome zahvaćaju ili samo epidermis ili epidermis i gornji dio dermisa, dok u skupini sistemskih bolesti vezivnog tkiva rane nastaju u uznapredovalim stadijima bolesti kao posljedica vaskularnog oštećenja tkiva zbog čega dolazi do nekroze tkiva te nastanka rana. Kada rane u tih bolesti zacjeljuju usporeno i traju dulje vrijeme (dulje od 3 mjeseca) ubrajaju se u skupinu kroničnih rana, te je u tim slučajevima nužno utvrditi razlog takvom, usporenom zaraštanju. Kod bolesnika s ranama kao simptomom bolesti, uz prikladnu sustavnu terapiju osobitu je pozornost potrebno pridati lokalnoj terapiji kojoj je cilj sprječavanje superinfekcije i ubrzanje epitelizacije i zaraštanja rana.

**KLJUČNE RIJEČI:** autoimune bulozne dermatoze, autoimune bolesti vezivnog tkiva, kronične rane, atipične rane

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prof. dr. sc. Branka Marinović, dr. med.  
Klinički bolnički centar Zagreb,  
Klinika za dermatovenerologiju,  
Šalata 4  
10000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Autoimune bulozne dermatoze su skupina bolesti kože i/ili sluznica kojima je primarna eflorescencija bula, odnosno vezikula. Nastanak tih lezija posljedica je djelovanja autoantitijela usmjerenih prema strukturnim komponentama dezmosoma u skupini pemfigusa, prema strukturnim proteinima zone bazalne membrane kod skupine pemfigoida i stečene bulozne epidermolize, te strukturnim komponentama tkivne transglutaminaze kod herpetiformnog dermatitisa. Dijagnoza bolesti iz ove skupine postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, patohistološkog nalaza, nalaza direktne i indirektne imunofluorescencije te dokazom

specifičnih cirkulirajućih protutijela metodom ELISA (engl. *Enzyme Like ImmunoSorbent Assay*) (1,2).

Sistemske bolesti vezivnog tkiva su heterogena skupina bolesti koje povezuju slični patogenetski mehanizmi, a karakterizira ih i česta zahvaćenost kože. U ovu skupinu bolesti uobičajeno se ubrajaju lupus eritematosus, dermatomiozitis/polimiozitis, lokalizirana i sistemska sklerodermija. S obzirom da većina bolesti iz ove skupine ima pozitivno neko od antinuklearnih protutijela, u praksi se često nazivaju i autoimunim bolestima vezivnog tkiva (3). U skupini autoimunih buloznih dermatoza, rane (erozije i ulceracije) pojavljuju se kao posljedica pucanja mjehura, te sukladno tome zahvaćaju ili samo



epidermis ili epidermis i gornji sloj dermisa, dok u skupini sistemskih bolesti vezivnog tkiva rane (ulceracije) nastaju u uznapređovalim stadijima bolesti kao posljedica vaskularnog oštećenja tkiva zbog čega dolazi do nekroze tkiva te nastanka rana.

## AUTOIMUNE BULOZNE DERMATOZE

Kako je navedeno u uvodu, autoimune bulozne dermatoze dijele se na četiri temeljne skupine i to skupinu pemfigusa, skupinu pemfigoida, stečenu buloznu epidermolizu i herpetiformni dermatitis.

Pemfigus obuhvaća skupinu autoimunih bolesti koje karakteriziranu nastankom intraepidermalnih mjehura na koži i/ili erozija na sluznicama. Histološki je ta skupina bolesti karakterizirana akantolizom, tj. oštećenjem epidermisa zbog gubitka međustaničnih sveza (dezmosoma), a koje međusobno povezuju stanice epidermisa. Pemfigus se na temelju smještaja separacije unutar epidermisa dijeli na dvije temeljne skupine: *pemphigus vulgaris* karakteriziran suprabazalnom separacijom i *pemphigus foliaceus* karakteriziran subkornealnom separacijom (4). Vulgarni pemfigus u više od 60% bolesnika započinje mjehurima i erozijama na sluznici usne šupljine da bi se tek nakon više tjedana pojavili mjehuri na koži. Ti mjehuri nastaju uglavnom na klinički nepromijenjenoj koži, a s obzirom da je pokrov mjehura tanak, ubrzo puca te nastaje erozija. Kako se promjene nalaze iznad područja lamina densa bazalne membrane, te lezije (ako ne dođe do sekundarne piodermizacije) epiteliziraju bez ožiljka (5). Laboratorijska dijagnoza bolesti postavlja se na temelju patohistološke analize bioptata mjehura u kojem se nađe suprabazalna separacija, nalaza direktne imunofluorescencije u kojem se utvrde intercelularni depoziti imunoglobulina G (IgG) i C3 frakcije komplementa te nalaza indirektnih imunofluorescencija kojim se dokažu cirkulirajuća IgG protutijela. Suvremena dijagnostika nadopunjena je dokazom protutijela usmjerenih prema dezmozogleinu 1 i 3 koji se dokazuju tehnikom ELISA (6). Vulgarni pemphigus je bolest ozbiljne životne prognoze koja je do sredine 20-og stoljeća bila smrtonosna. Danas su terapija izbora kortikosteroidi, najčešće prednisolon u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine *per os*/dan, uz adjuvantnu terapiju, najčešće azatioprinom. Osim azatioprina, kao adjuvantna terapija mogu se primijeniti i ciklofosfamid, intravenski imunoglobulini, dapson i rituksimab. Prognoza bolesti je danas znatno povoljnija, ali je smrtnost još uvijek između 5 i 10% i to najčešće od nuspojava steroidne terapije. Terapijski pristup svakom bolesniku je individualan jer treba pomno pratiti djelovanje terapije (povoljno djelovanje kao i neželjene reakcije) u

svakog bolesnika te sukladno odgovoru na terapiju vrlo postupno snižavati dozu, sve do doze održavanja ili u manjeg broja bolesnika (oko 30% bolesnika), do potpunog ukidanja terapije. U terapiji osobito značenje ima lokalna terapija koja započinje dezinficirajućim kupkama (KMnO<sub>4</sub>, Octenisept i drugo) te aplikacijom preparata koji potiču epitelizaciju te sprječavaju ili liječe superinfekcije. U tu se svrhu sve više primjenjuju biookluzivne obloge, poput onih sa srebrom. U individualnim slučajevima radi ubrzanja epitelizacije, mogu se aplicirati i lokalni kortikosteroidni pripravci (7). U tih su oblika pemfigusa češće kronične rane uzrokovane čak i rezistentnim bakterijama poput MRSA i MRSE.

Bolesnici s pemfigusom foliaceusom nemaju promjena na sluznici usne šupljine, već samo subkornealne mjehure na koži. S obzirom da pokrov tih mjehura čini samo stratum corneum, mjehure u tih bolesnika gotovo nikada ne vidimo jer oni pucaju ubrzo nakon nastanka. Ono što je najčešće u tih bolesnika su opsežne, vlažne, ljuskave naslage koje nastaju nakon pucanja mjehura. U tom obliku pemfigusa moguć je prijelaz u eritrodermiju, kada osobitu pozornost treba obratiti na gubitak tjelesnih tekućina, mogući poremećaj metabolizma elektrolita te mogućnost sekundarne infekcije i sepse. Stoga u tih bolesnika, uz sistemsku terapiju koja je gotovo identična onoj u bolesnika s vulgarnim pemfigusom, osobitu pozornost potrebno obratiti lokalnoj terapiji (5). Od ostalih oblika pemfigusa nužno je spomenuti: pemfigus uzrokovan lijekovima kod kojeg je na temelju pažljivo uzete anamneze moguće prepoznati suspektni lijek (ponajčešće iz tiolske skupine) koji je doveo do nastanka bolesti; pemfigus eritematozus koji predstavlja istodobnu pojavu pemfigusa foliaceusa i lupusa eritematozusa, te su stoga bolesnici s tim oblikom izrazito fotosjetljivi; IgA pemfigus te paraneoplastički pemfigus. Taj posljednji oblik pemfigusa se najčešće pojavljuje uz maligne hematološke neoplazme poput kronične limfatičke leukemije te non-Hodgkinova limfoma, ali se može pojaviti i uz benigne neoplazme poput timoma i Castelmanovog tumora. U tih su bolesnika prisutne opsežne, bolne erozije prekrivene fibrinom na usnicama, u usnoj šupljini, na konjunktivama, u anogenitalnoj regiji kao i na noktima ruku i nogu. Promjene na koži su polimorfne te se mogu očitovati u obliku konfluirajućih eritema, erozija, papuloskvamoznih eflorescencija ili promjenama nalik na eritema eksudativum multiforme. Prognoza tih bolesnika ovisna je o naravi i prognozi podliježeće neoplazme (5). Bolesti iz skupine pemfigoida su kronične, obilježene subepidermalnim mjehurima koji nastaju djelovanjem autoantitijela usmjerenih prema različitim proteinskim strukturama bazalne membrane. U ovu se skupinu

ubrajaju bulozni pemfigoid, ožiljkasti pemfigoid, gestacijski pemfigoid te linearna IgA dermatozu (2).

Bulozni pemfigoid je subepidermalna bulozna dermatozu karakterizirana napetim mjehurima koji mogu biti ispunjeni bistom ili hemoragičnom tekućinom. Ova se bolest češće javlja u starijoj životnoj dobi. Danas se etiološki povezuje s različitim neurološkim i psihijatrijskim poremećajima kao i uzimanjem određenih skupina lijekova, iako navedena povezanost nije do kraja razjašnjena. Bolest nastaje djelovanjem autoantitijela usmjerenih prema strukturnim komponentama hemidezmosoma (8). Dijagnoza se postavlja patohistološkim nalazom u kojem se vidi subepidermalnu separaciju, u kojoj se mogu naći upalne stanice, najčešće eozinofili i neutrofilni, direktnom imunofluorescencijom kojom se utvrde linearni depoziti C3 frakcije komplementa i IgG dok se indirektnom imunofluorescencijom utvrde cirkulirajuća IgG protutijela usmjerena prema zoni bazalne membrane. Metodom ELISA mogu se utvrditi i cirkulirajuća protutijela usmjerena prema antigenu buloznog pemfigoida 1 i 2 (9). Terapija se provodi peroralnim uzimanjem prednisona u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine ili primjenom visokopotentnih kortikosteroida u dozi od 40 g/dan uz postupno snižavanje doze u skladu s regresijom promjena. Lezije kod buloznog pemfigoida, ako ne dođe do sekundarne piodermizacije, također epiteliziraju bez ožiljka (10). Herpetiformni dermatitis ili Morbus Dühring je kronična, recidivirajuća, polimorfna bulozna dermatozu karakterizirana vezikulama i papulama uglavnom na ekstenzornim stranama ekstremiteta, pojava kojih je praćena intenzivnim svrbežom. Bolest se javlja većinom u mladih ljudi, a za konačnu potvrdu dijagnoze nužno je potvrditi i gluten senzitivnu enteropatiju. Od laboratorijskih nalaza izdvaja se nalaz granularnih depozita IgA u vršcima dermalnih papila kao i dokaz protutijela usmjerenih prema tkivnoj transglutaminazi metodom ELISA. Terapija izbora je dijeta bez glutena, te diaminodifenilsulfon (dapson) prije uvođenja kojeg treba isključiti deficit glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, a tijekom uzimanja treba redovito kontrolirati methemoglobin (11). Stečena bulozna epidermoliza je kronična, bulozna dermatozu koja se pojavljuje na koži i sluznicama. U toj je bolesti naglašena mehanobulozna komponenta te su predilekcijska mjesta za nastanak lezija mjesta izložena mehaničkoj traumi. S obzirom da je bolest uzrokovana oštećenjem kolagena VII koji se nalazi ispod lamina densa, u gornjem dermisu, karakterizirana je nastankom ožiljaka. Liječenje je zahtjevno jer je bolest često rezistentna na terapiju kortikosteroidima. Najbolji rezultati se postižu intravenskim imunoglobulinima (12). Lokalna terapija sprječavanja infekcije je bitna.

## AUTOIMUNE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

Kao što je rečeno u uvodu, u ovu se skupinu u svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće ubrajaju lupus eritematosus, dermatomiozitis te lokalizirana i sistemska sklerodermija.

*Lupus erythematosus* je autoimuna multifaktorski uzrokovana bolest koja može zahvatiti jedan ili više organa, te ima karakteristične simptome na koži. Lupus se dijeli na kronični kutani eritemski lupus, subakutni kutani eritemski lupus i sistemski lupus.

Najčešća manifestacija kroničnog kutanog lupusa je diskoidni lupus koji karakteriziraju eritematozno lividni plakovi s centralno smještenom folikularnom hiperkeratozom, koji epiteliziraju ožiljkom. Lezije se karakteristično pojavljuju na fotoekspoziranim dijelovima tijela, osobito na licu. Za taj oblik bolesti je izuzetno značajna prevencija odnosno fotoprotekcija, jer je izlaganje suncu jedan od najjačih okidača za nastanak bolesti. Liječi se lokalnom aplikacijom kortikosteroida te peroralnom terapijom antimalaricima. Za taj je oblik bolesti karakterističan nastanak ožiljaka, dok se rane odnosno ulceracije na koži pojavljuju iznimno rijetko (13). Subakutni kutani lupus je bolest karakterizirana izrazitom fotoosjetljivošću, te anularnim ili psorijaziformnim lezijama uz blago zahvaćanje unutarnjih organa. Kod tog oblika bolesti nema stvaranja ožiljaka kao ni nastanka ulceracija na koži (14).

Sistemski lupus je multisistemska bolest koja većinom zahvaća mlađe žene. Manifestacije na koži mogu biti raznolike. Najčešća manifestacija je tzv. leptirasti eritem, koji je smješten centrofacijalno. Na koži trupa i ekstremiteta uključujući dlanove i tabane mogu se pojaviti egzantemi različitog oblika. Kod bolesnika s lupusom mogu se pojaviti i bulozne promjene. Česte su i promjene po tipu vaskulitisa, od tipičnog leukocitoklastičkog vaskulitisa, nekroza na jagodicama prstiju, ali i na distalnim dijelovima ekstremiteta. Te nekroze dovode do ulceracija te do ožiljkastog zaraštavanja. Osim toga, moguć je nastanak i periferne gangrene, nodularnog vaskulitisa koji se manifestira supkutanim nodulima kao i ulceracijama u okviru antifosfolipidnog sindroma. Ulceracije i erozije mogu se javiti i u periungvalnom području.

Dijagnoza se postavlja sukladno kriterijima Američke reumatološke akademije. Terapija se uvodi sukladno s tipom i opsegom bolesti, a u lokalnoj terapiji kod pojave ulceracija primjenjuju se lokalni preparati koji potiču epitelizaciju, uz primjenu hidrokoloidnih povoja (14,15). Dermatomiozitis je kronična bolest koja je karakterizirana slabošću proksimalnih mišića, promjenama na koži, povišenim mišićnim enzimima, poremećenim

elektromioneurogramom te patološkom biopsijom mišića. U okviru kožnih manifestacija bolesti koje se nađu u 80-100% bolesnika, najtipičniji su periorbitalni eritem i edem te Gottronove papule, tj. lihenoidne papule iznad zglobova na dorzumima šaka. Osim tih promjena, u periungvalnom području nađu se teleangiiektazije i atrofija te fisure i ulceracije na jagodicama prstiju. Uz sistemsku terapiju, najčešće peroralnim kortikosteroidima, metotreksatom i intravenskim imunoglobulinima, u lokalnoj terapiji primjenjuju se uz fotoprotektivne kreme, lokalni kortikosteroidi kao i lokalni preparati za pospješene epitelizacije (16).

Lokalizirana sklerodermija, tj. morfeja je kronična bolest koja zahvaća isključivo kožu, a karakterizirana je pojavom ograničenih otvrdnuća kože. Bolest ima različite kliničke manifestacije, može biti lokalizirana ili diseminirana, a kliničkom slikom razvijenog stadija bolesti dominiraju atrofična žarišta, dok se rane mogu pojaviti samo kod iznimno rijetkog oblika bolesti – bulozne morfeje kod koje do nastanka subepidermalne separacije dolazi zbog odvajanja sklerotičnog dermisa od epidermisa (17). Sistemska sklerodermija je generalizirana kronična bolest vezivnog tkiva koja se manifestira upalnim, vaskularnim i fibroznim promjenama kože i unutarnjih organa. Kožne manifestacije najčešće započinju pojavom Raynaudova fenomena. Koža s napredovanjem bolesti postaje tvrda, napeta, bjelkasta i ne može se odizati u nabore, uz karakterističan poikilodermatski izgled. U tih su bolesnika velika tegoba bolne ulceracije, uglavnom na prstima, koje teško zacjeljuju, a posljedično na tim mjestima ostaju ožiljci i fleksijske kontrakture prstiju. Bolest se najčešće liječi nižim dozama kortikosteroida, imunosupresivima i antiflogisticima. U slučaju postojanja vaskularnih promjena mogu se primijeniti vazoaktivne tvari i antiagregacijska sredstva kao i antagonisti Ca kanala. U lokalnoj terapiji primjenjuju se sredstva koja pospješuju cijeljenje ulceracija te biookluzivni prekrivači (15,18). Rane (erozije i ulceracije) u bolesti iz skupine autoimunih buloznih dermatoza i autoimunih bolesti vezivnog tkiva dio su kliničke slike tih bolesti. Kada do zaraštanja rana ne dođe u razdoblju od 3 mjeseca, rane se svrstavaju u skupinu kroničnih rana, te je tada nužno utvrditi razlog za pojavu tog simptoma bolesti. Kao mogući razlozi najčešće se navodi poremećaj u upalnom procesu, koji dovode do poremećaja u angiogenezi, epitelizaciji, zaraštanju rane i sintezi kolagena (19).

Važno je napomenuti da kod svih bolesti kod kojih se rane pojavljuju kao simptom u okviru kliničke slike bolesti uz odgovarajuću sistemsku terapiju osobitu pozornost treba pridati lokalnoj terapiji radi sprječavanja superinfekcije i da bi se pospješila epitelizacija.

## LITERATURA

1. Marinović B, Lakoš Jukić I. Autoimune bulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, 315-25.
2. Zillikens D. Autoimmune bullous diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. Berlin: Springer; 2009, 641-69.
3. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Dermatology. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.
4. Radoš J. Autoimmune blistering diseases: Histologic meaning. Clin Dermatol 2011; 29: 377-88.
5. Stanley JR. Pemphigus. U: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, ed. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7th ed. New York, Chicago: McGraw Hill, 2007, 459-68.
6. Lakoš Jukić I, Marinović B. Significance of immunofluorescence in the diagnosis of autoimmune bullous dermatosis. Clin Dermatol 2011; 29: 389-97.
7. Jolly P, Litrowski N. Pemphigous group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). Clin Dermatol 2011; 29: 432-6.
8. Stanley JR. Bullous pemphigoid. U: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, ed. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7th ed. New York, Chicago: McGraw Hill, 2007, 475-85.
9. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin disease. Autoimmun Rev 2010; 10: 84-9.
10. Di Zenzo G, della Torre T, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. Clin Dermatol 2012; 30: 3-16.
11. Karpati S. Dermatitis herpetiformis. Clin Dermatol 2012; 30: 56-9.
12. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidemolysis bullosa acquisita. Clin Dermatol 2012; 30: 60-9.
13. Sticherling M. Chronic cutaneous lupus erythematosus. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer, 2011, 193-214.
14. Pellowski DM, Kihlslinger JE, Sontheimer RD. Subacute cutaneous and systemic lupus erythematosus. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer 2011, 215-42.
15. Štulhofer Buzina D. Autoimunosne bolesti vezivnog tkiva. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 327-42.
16. Vlengels RA, Callen JP. Dermatomyositis. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer, 2011. 243-66.
17. Kellet CV, Orteu CH, Dutz JP. Scleroderma. Localized scleroderma. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer 2011, 137-72.
18. Hunzelmann N, Krieg T. Progressive systemic scleroderma. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer, 2011, 173-92.
19. Eming SA, Scharffetter-Kochanek K. Wound healing. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer, 2009, 1634-51.

SUMMARY

WOUNDS IN AUTOIMMUNE BULLOUS DERMATOSES AND SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

B. MARINOVIĆ, I. LAKOŠ JUKIĆ and J. LIPOZENČIĆ

*Zagreb University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, School of Medicine,  
University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Autoimmune bullous dermatoses are a group of skin and/or mucous membrane diseases characterized by blisters and erosions, which are the results of autoantibodies directed to structural components of desmosomes and structural proteins of the basement membrane zone. In this group of diseases, the diagnosis is based on history, clinical presentation, histopathologic findings, findings of direct and indirect immunofluorescence, and specific evidence of circulating antibodies by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. Connective tissue diseases are a heterogeneous group of diseases with some common pathogenetic mechanisms and frequent involvement of the skin. This group of diseases commonly includes lupus erythematosus, dermatomyositis/polymyositis, localized and systemic scleroderma. As most of the diseases in this group have positive one of the antinuclear antibodies, in clinical practice these diseases are often called autoimmune connective tissue diseases. In the group of autoimmune bullous dermatoses, wounds occur as the result of breaking of blisters, and consequently affect the epidermis alone or epidermis and upper dermis, while in the group of systemic diseases of connective tissue, wounds occur in advanced stages of disease as a result of vascular tissue damage, causing necrosis of tissue and wounds. When wounds in these diseases last for a longer period (longer than 3 months), they are considered as chronic wounds and in these cases it is necessary to determine the reason for slow healing. In patients with wounds as a symptom of disease, besides systemic therapy, special attention should be paid to local therapy in order to prevent superinfection and accelerate epithelialization and wound healing.

**KEY WORDS:** autoimmune bullous dermatoses, autoimmune connective tissue diseases, chronic wounds, atypical wounds





# Vaskulitis i vaskulopatija

ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ

*Klinička bolnica "Sveti Duh", Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Zagreb, Hrvatska*

Kod ulceracija donjih ekstremiteta, najvažniju ulogu, među mnogobrojnim poznatim sastavnicama patofiziološkog procesa, imaju oštećenja krvnih žila. Vaskulitisom se označava heterogena skupina kliničkih entiteta, kojima je zajedničko obilježje upalni proces stijenke arterija i vena bilo koje veličine i u bilo kojem organu, a u koži vrlo često. Kod vaskulopatija riječ je o oštećenju stijenke krvnih žila i kapilara, npr. nekim medikamentima. Klasifikacija vaskulitisa prema veličini krvne žile služi za razumijevanje među kliničarima i istraživačima, a ne kao dijagnostičko sredstvo. Prema histološkom nalazu, pregledom biopsata stijenke krvne žile, vaskulitisi se mogu podijeliti u tri skupine: limfocitni, leukocitoklastični i granulomatozni. Livedoidni vaskulitis ("livedo retikularis") najčešće pogađa žene i lokaliziran je uglavnom na donjim ekstremitetima. Etiologija livedoidnog vaskulitisa može biti posljedica autoimunih bolesti, posljedica opstrukcije kapilara krioglobulinima ili antifosfolipoidnog sindroma. Livedoidna vaskulopatija (LV) je hijalinizacijska bolest vaskulature, s trombozama i ulceracijama na donjim ekstremitetima, nepoznate etiologije. LV je izdvojena kao zasebna bolest koja obično nije posljedica drugih primarnih bolesti. Obilježja LV su: 71% oboljelih su žene, prosječna životna dob je 45 godina, raspon je 10-85 godina, bolest u 80,8% slučajeva zahvaća donje ekstremitete bilateralno, u 68,9% slučajeva bolest se prezentira ulceracijama, iza ulceracija može se razviti atrophie blanche u 71,1% slučajeva, u 74,1% slučajeva nalazi se smanjenje u transkutanoj oksimetriji, u 22,2% bolesnika nalazi se mutacija u faktoru V (heterozigoti Leiden), smanjena je aktivnost proteina C u 13,3% slučajeva, mutacija gena za protrombin (G20210A) u 8,3% slučajeva, lupus antikoagulant pozitivan u 17,9% bolesnika, antikardiolipinska antitijela pozitivna u 28,6% bolesnika, povišena je razina homocisteina u 14,3% bolesnika, histološki pregled krvne žile pokazuje intaluminálnu trombozu u 97,8% bolesnika, direktna imunofluorescencija uzorka krvne žile pokazuje imunoglobuline i komponente komplementa u krvnim žilama na površini, u sredini dermisa ali i duboko u dermisu. Imunofluorescentna slika različita je od bolesti imunih kompleksa. Neki od lijekova kojima se pokušava liječiti LV su: pentoksifilin, niskomolekularni heparin, hiperbarična oksigenoterapija, metilprednizolon i.v. s pentoksifilinom, rekombinantni tkivni aktivator plazminogena, intravenski imunoglobulini, kombinacija fenformina (bigvanid) i etilestrenola (anabolički steroid), varfarin, heparin, sistemska fotokemoterapija (PUVA terapija s peroralnim uzimanjem psoralena), niskomolekularni dekstran. Inficirane ulceracije liječe se antibioticima. Može se primijeniti kombinirana terapija folnom kiselinom, vitaminom B12 i vitaminom B6.

**KLJUČNE RIJEČI:** vaskulitis, livedoidna vaskulopatija

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prof. dr. sc. Asja Stipić Marković, dr. med.  
Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju  
Klinička bolnica "Sveti Duh"  
Sveti Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Kod ulceracija donjih ekstremiteta najvažniju ulogu, među mnogobrojnim poznatim sastavnicama patofiziološkog procesa, imaju oštećenja krvnih žila, bilo onih koje opskrbljuju tkivo energijom i obrambenim čimbenicima (arterije i njihovi ogranci sve do kapilara), ili onih koje deriviraju vensku krv s periferije prema

utoku u desno srce. Svi navedeni ogranci krvožilnog sustava mogu biti zahvaćeni u sustavnim bolestima pod zajedničkim nazivom *vaskulitis*. Vaskulitisom se označava heterogena skupina kliničkih entiteta, kojima je zajedničko obilježje upalni proces stijenke arterija i vena bilo koje veličine i u bilo kojem organu, a vrlo često u koži (1). Kod ulceracija donjih ekstremiteta



promjene na arterijama čine oko 20% dok su znatno češe zastupljene promjene na venama (oko 70-80%). Upala zida krvne žile u vaskulitisu može biti posljedica penetracije malih imunih kompleksa u stijenku u kojoj aktiviraju komplement, nadalje, posljedica celularne citotoksičnosti ovisne o antitijelima, aktivacije endotela ili koagulopatije itd. Kod *vaskulopatija* riječ je o oštećenju stijenki krvnih žila i kapilara, npr. nekim medikamentima, nedostatkom C-vitamina, atrofijom i degenerativno promijenjenom kožom starijih osoba, odlaganjem amiloida, otrovanjima ili se može raditi o liveoidnoj vaskulopatiji koja je 1998. godine opisana kao zaseban entitet bez drugih popratnih bolesti ili uzroka.

## PODJELA VASKULITISA

Tijekom vremena su prepoznavani razni oblici upala krvnih žila i definirani kao posebni kliničko-patološki sindromi, ali se najviše koristi klasifikacija vaskulitisa na temelju veličine žilja (sl. 1).



Sl. 1. Klasifikacija vaskulitisa

Naziv vaskulitis malih krvnih žila (VMŽ) uključuje promjene na arteriolama, venulama i kapilarama od kojih su potonje dvije lokalizacije češće pogođene nego arteriole (slika 2, tablica 1). Naziv VMŽ ne znači da su to patohistološki i etiološki iste bolesti (2). U toj skupini mogu se naći razni entiteti: od reakcija na lijekove do malignih bolesti (3,4).

Prema histološkom nalazu, pregledom bioptata stijenke krvne žile, vaskulitisi se mogu podijeliti u tri skupine:

- Limfocitni
- Leukocitoklastični
- Granulomatozni

### Livedoidni vaskulitis

Livedoidni vaskulitis (*"livedo retikularis"*) najčešće pogađa žene i lokaliziran je uglavnom na donjim



Sl. 2. Vaskulitis malih krvnih žila

ekstremitetima. Etiologija liveidnog vaskulitisa može biti posljedica autoimunih bolesti kao što je poliarteritis nodoza, nadalje, može biti posljedica opstrukcije kapilara krioglobulinima (antitijelima koji precipitiraju na hladnoći) i treće, posljedica antifosfolipoidnog sindroma kod kojeg se formiraju mali krvni ugrušci koji dovode do recidivirajućih tromboza u arterijama i venama zbog autoantitijela usmjerenih protiv kardiolipina u unutrašnjim membranama mitohondrija.

### Podjela vaskulitisa prema etiopatogenezi

Upalu stijenke krvožilja često je teško dokazati, a katkada je i nakon patohistološkog nalaza teško objasniti sve pronađene promjene ili pronaći njihov uzrok. Prema raznorodnim etiopatogenetskim mehanizmima vaskulitise se može klasificirati u 4 skupine:

- Prva skupina (sistemske nekrotizirajući vaskulitisi): poliarteritis nodoza, Churg-Strausov sindrom, reumatoidni vaskulitis, Wegenerova granulomatoza, esencijalna krioglobulinemija
- Druga skupina (hipersenzitivni vaskulitisi):
- *Primarni*: mikroskopski poliarteritis nodoza, Henoch-Schonlein purpura, hipersenzitivni vaskulitis, eritema elevatum
- *Sekundarni*: miješana krioglobulinemija, serumska bolest, urtikarijalni vaskulitis (hipokomplementarni vaskulitis), vaskulitis pridružen infektivnim bolestima, bolestima vezivnog tkiva, neoplazmama, lijekovima, hepatitisu, kolitisu i nakon transplantacije

Tablica 1.

Klasifikacijski kriteriji Američkog reumatološkog društva za vaskulitis malih krvnih žila

<i>Henoch-Schonleinova purpura</i>	<i>Mikroskopski poliangiitis</i>	<i>Wegenerova granulomatoza (2 od 4 kriterija)</i>
1. Abdominalne kolike ili crijevna angina	1. Osip	1. Upala grla ili nosa
2. Palpabilna purpura	2. Gubitak na težini	2. Plućni infiltrati
3. Mlada životna dobi, ispod 20 g.	3. Glomerulonefritis i plućni kapilaritis	3. Mikrohematurija
4. Granulociti u bioptatu arteriole ili vene	4. P-ANCA	4. Granulociti u bioptatu stijenke arterije
		Dodatno: c-ANCA
<i>Churg-Straussov sindrom (4 od 6 kriterija)</i>	<i>Esencijalna krioglobulinemija</i>	<i>Leukocitoklastični angiitis</i>
1. Astma	1. Kožni apscesi	1. Palpabilna purpura
2. Eozinofilija periferne krvi >10%	2. Artralgijske, mialgijske, periferna neuropatija	2. Zahvaćenost arteriola, meta-arteriola, venula i kapilara
3. Mono- ili polineuropatija	3. Glomerulonefritis	3. Veliki neutrofili s fragmentiranim jezgrama, ekstravazacija eritrocita, nekroza postkapilarnih venula
4. Migrirajući plućni infiltrati	4. Sindroma Raynaud	4. Samo kožne promjene, nema zahvaćenosti drugih organa
5. Bol ili otok u paranazalnim sinusima	5. Sindroma Sjogren	
6. Tkivna eozinofilija		

Tablica 2.

Simptomi vaskulitisa

<i>Zahvaćeni organ</i>	<i>Vaskulitisi skupine I</i>	<i>Vaskulitisi skupine II</i>	<i>Vaskulitisi skupine III</i>
Koža	Palpabilna purpura, ulceracije, ishemija prstiju	Purpura-makula, bule, vezikule, Raynaudov fenomen	Raynaudov fenomen
Mišići i kosti	Artritis, mialgijske, slabost	Artralgijske, mialgijske, blagi, simetrični artritis	Polimialgija, blagi artritis
Mozak	Cerebrovaskularni incident, encefalopatija	Cerebrovaskularni incident	CVI, gubitak vida, glavobolja
Periferni živci	Mononeuritis multiplex, Polineuropatija	Polineuropatija	Sindrom karpalnog kanala
Probavni trakt	Ishemija crijeva, melena, pankreatitis	Abdominalna kolika, intususcepcija, krvarenje	Ishemija crijeva
Srce	Angina, infarkt miokarda, kard.dekomp., perikarditis	Perikarditis, miokarditis	Angina, dispneja, kard. dekompenzacija
Bubreg	Hematurija, renalna insuficijencija, hipertenzija	Hematurija, nefrotski sindrom	Hematurija, skleroza renalne arterije
Pluća	Hemoptiza, kašalj, dispneja, pleuralna bol	Hemoptiza	Hemoptiza, kašalj

- Treća skupina (arteritis gigantskih stanica): temporalni arteritis, Takayasu arteritis
- Četvrta skupina (miješani uzroci): Kawasakijev sindrom, Behcetova bolest, Koganov sindrom, trombangitis obliterans, angiocentrične limforoliferativne lezije

## SIMPTOMI VASKULITISA

Simptomi vaskulitisa prikazuju se kao simptomi višesustavnih poremećaja ( tablica 2).

### Digitalne ulceracije u sistemske sklerozi

Digitalne ulceracije se javljaju u oko 50% oboljelih od sistemske skleroze (5,6). S napredovanjem bolesti nastaju bolne ulceracije sa sklonošću infekcijama, dok se

u težim slučajevima razvijaju gangrenozne promjene do amputacija i autoamputacija distalnih falangi. Ishemija tkiva može zahvatiti epidermis, dermis, supkutis, ali i lokalno mišićno tkivo i kost.

### Livenoidna vaskulopatija

Livedoidna vaskulopatija (LV) je hijalinizacijska bolest vaskulature s trombozama i ulceracijama na donjim ekstremitetima, nepoznate etiologije. Bolest je kroničnog tijeka a ulceracije cijele bijelim, zvjezdolikim ožiljcima pod nazivom *atrophie blanche*. LV je izdvojena kao zasebna bolest koja obično nije posljedica drugih primarnih bolesti. Nažalost, biopsijski uzorci kože koji pomažu u postavljanju dijagnoze ne pokazuju

patognomoničan nalaz. Nema znakova vaskulitisa već se nalaze segmenti hijalinizacije, zadebljanja stijenke, proliferacije endotela i fokalnih tromboza. U lezijama se mogu naći antitijela i komplement ali je to posljedica upijanja tih molekula iz lumena u patološki promijenjenu stijenku, a ne pokazatelj njihove patogenetske uloge. Dokazana je aktivacija trombocita i limfocita a bez povećanja upalnih biljega (7). U skupini bolesnika s dokazanom LV nađena su sljedeća obilježja (8):

- 71% oboljelih su žene
- Prosječna životna dob je 45 godina
- Raspon je 10-85 godina
- Bolest u **80,8%** slučajeva zahvaća donje ekstremitete bilateralno
- U **68,9%** slučajeva bolest se prezentira ulceracijama
- Poslije ulceracija se u 71,1% slučajeva može razviti *atrophie blanche*
- U 74,1% slučajeva nalazi se smanjenje transkutane oksimetrije
- U 22,2% bolesnika nalazi se mutacija u faktoru V (heterozigoti Leiden)
- U 13,3% slučajeva smanjena je aktivnost proteina C
- U 83,% slučajeva dolazi do mutacije gena za protrombin (G20210A)
- Lupus antikoagulant pozitivan je u 17,9% bolesnika
- Antikardiolipinska antitijela su pozitivna u **28,6%** bolesnika
- Povišena je razina homocisteina u 14,3% bolesnika
- Histološki pregled krvne žile pokazuje intaluminálnu trombozu u **97,8%** bolesnika
- Direktna imunofluorescencija uzorka krvne žile pokazuje imunoglobuline i komponente komplementa u krvnim žilama na površini, u sredini dermisa, ali i duboko u dermisu. Imunofluorescentna slika razlikuje se od bolesti imunih kompleksa.

#### **Histološki nalaz u livedoidnoj vaskulopatiji**

Histološka slika mijenja se s progresijom bolesti. U ranom stadiju bolesti, u gornjim slojevima dermisa, zapažaju se infiltrati limfocita u okolici venula, u stijenki fibrin, a u lumenu fibrinski trombi. U poodmaklom stadiju bolesti infiltrati limfocita perivaskularno prisutni su i u dubljim slojevima, rijetki neutrofilni u površinskom dermisu, fibrin u stijenki venula, trombi koji okludiraju lumen venula, obilje ekstravazata eritrocita, edem papilarnog dermisa, katkada spongioza koja dovodi do stvaranja intraepidermalnih mjehurića te ponekad epidermalna nekroza. U krajnjem stadiju bolesti infiltrati limfocita su rijetki, a dominira skleroza gornjih dijelova dermisa uz brojne teleangiektazije,

dok je epidermis tanak. Elektronskom mikroskopijom se vidi da su kapilare dilatirane čak do 100 mikrometara širine, endotel im je stanjen, a lumen obliteriran depozitima fibrina. Eritrociti i trombociti su zarobljeni u fibrinu, a i endotelne stanice su nadomještene fibrinom. Krvne žilice su uronjene u gusto, fibrotično vezivno tkivo koje je u krajnjoj fazi bolesti nadomjestilo dermalne žilice.

#### **Diferencijalna dijagnoza**

Inicijalni simptomi su bolne purpure-makule na koljenima i stopalima. Ne javljaju se edemi potkoljenica niti venska insuficijencija. Za razliku od toga, dermatitis s ulceracijama zbog venske staze obično je bezbolan, a prati ga edem. Kod bolesnika s livedoidnom vaskulopatijom mogu se naći deficiti krvnih faktora kao što su faktor V Leiden i protein C. Međutim, deficiti krvnih faktora češći su u bolesnika s venskom insuficijencijom i ulceracijama potkoljenica. U livedoidnoj vaskulopatiji mogu se naći abnormalnost fibrinolize, povećana aktivnost trombocita i povećana razina homocisteina. Livedoidna vaskulopatija ipak nije toliko bolna kao hipertenzivni ishemični ulkusi koji su obično veći i nemaju teleangiektatične promjene. Kronični periarteritis nodoza može biti praćen bolnim ulceracijama ali se može razlikovati na temelju popratnih nodusa. Opisan je slučaj bolesnice s livedoidnom vaskulopatijom i hiperkoagulabilitetom tijekom liječenja Sjogrenovog sindroma (9). Opisana je i livedoidna vaskulopatija u bolesnice s multiplim mijelomom (10). I u bolesnice sa SLE opisane su livedoidna vaskulopatija i rekurentne tromboze pa se spekularalo o seronegativnom antifosfolipoidnom sindromu (11).

#### **Terapija livedoidne vaskulopatije**

Lijekovi kojima se pokušava liječiti LV su:

- Pentoksifilin (3x400 mg). Smatra se da poboljšava protok krvi kroz kapilare pojačavajući fleksibilnost eritrocita i time reducirajući viskoznost krvi
- Niskomolekularni heparin (12)
- Hiperbarična oksigenoterapija. U nekih bolesnika postiže se cijeljenje vrijeda, dok u drugih terapija nema učinka. Nuspojave ove terapije nisu zabilježene (13,14)
- Metilprednizolon i.v. s pentoksifilinom (15)
- Rekombinantni tkivni aktivator plazminogena primjenjuje se kod livedoidne vaskulopatije u bolesnika koji su homozigoti (4G/4G) za inhibitor plazminogena aktivatora -1 (PAI-1) (16,17)
- Intravenski imunoglobulini se također mogu pokušati *ex iuvantibus* (18)

- Kombinacija fenformina (bigvanid) i etilestrenola (anabolički steroid)
- Varfarin je učinkovit u vaskulopatiji s krioglobulinemijom i hipohomocisteinemijom (19), te kod mutacije faktora V (20)
- Heparin (21), niskomolekulrni heparin, sistemska fotokemoterapija (PUVA terapija s peroralnim uzimanjem psoralena), niskomolekularni dekstran
- Inficirane ulceracije liječe se antibioticima
- Ako je prisutna hiperhomocisteinemia uz hiperkoagulabilitet i livedoidnu vaskulopatiju može se primijeniti kombinirana terapija folnom kiselinom, vitaminom B12 i vitaminom B6 (kofaktorom u metabolizmu homociteina) (22)

## ZAKLJUČAK

Uzrok ulceracija potkoljenica u nekim slučajevima nije moguće dokazati. Isto tako nije jednostavno postaviti dijagnozu vaskulitisa niti ga klasificirati u određeni entitet. Uz anamnezu, kliničke nalaze, laboratorijske i nalaze slikovnih metoda, koriste se klasifikacijski kriteriji Američkog reumatološkog društva. Osobito su zahtjevni dijagnostika i liječenje livedoidne vaskulopatije koja je prepoznata kao zaseban entitet nepoznate etiologije.

## LITERATURA

1. Stipić Marković A, Kuštelega J. Vaskulitisi: podjela i terapija. Acta Med Croatica 2009;63 Suppl 4: 27-32.
2. Stipić-Marković A, Čala L. ANCA-Antineutrofilna citoplazmatska autoantitijela u spektrumu vaskulitičnih sindroma. Medicus 1994; 3: 63-9.
3. Markovic AS, Pekic P, Schmidt S, Stulhofer-Buzina D. Small and large bowel manifestation of leukocytoclastic vasculitis – A Case Report. Wien Klin Wochenschr 2005; 115: 302-8.
4. Stipić-Marković A, Stipić J, Crnčević-Urek M, Kunstelj-Crnec V. Churg-Strauss syndrome-case report. Acta Clin Croat 2002; 41: 95-8.
5. Martinović Kaliterna D, Radić M, Perković D, Marasović Krstulović D, Pavić A, Matic K. Prevalence and disease characteristics of systemic sclerosis in Split- Dalmatia county in southern Croatia. Rheumatology 2009; 27: 713.
6. Amanzi L, Brachi F, Fiori G i sur. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. Rheumatology 2010; 49: 1374-82.
7. Papi M, Didona B, De Pita O i sur. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies. Arch Dermatol. 1998; 134: 447-52.
8. Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR i sur. Livedoidna vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. Arch Dermatol 2006; 142: 1413-8.
9. Cardoso R, Goncalom, Tellechea O i sur. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjogren's syndrome. Int J Dermatol 2007; 46: 431-4.
10. Verma R, Hadid TH, Dhamija R i sur. Livedoid vasculopathy in a woman with multiple myeloma. South Med J 2010; 103: 848-9.
11. Sopena B, Perez-Rodriguez MT, Rivera A i sur. Livedoid vasculopathy and recurrent thrombosis in a patient with lupus: seronegative antiphospholipid syndrome? Lupus 2010; 19: 340-3.
12. Hairston BR, Davis MD, Gibson LE i sur. Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin: report of 2 cases. Arch Dermatol 2003; 139: 987-90.
13. Yang CH, Ho HC, Chang YS i sur. Intractable livedoid vasculopathy successfully treated with hyperbaric oxygen. Br J Dermatol 2003; 149: 647-52.
14. Juan WH, Chan YS, Lee JC i sur. Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy. Br J Dermatol 2006; 154: 251-5.
15. Marzano AV, Vanotti M, Alessi E. Widespread livedoid vasculopathy. Acta Derm Venereol 2003; 83: 457-60.
16. Deng A, Gocke CD, Hess J i sur. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) treated successfully with tissue plasminogen activator. Arch Dermatol 2006; 142: 1466-9.
17. Antunes J, Filipe P, Andre M. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) and prothrombin G20210A heterozygosity: response to t-PA therapy. Acta Derm Venereol 2010; 90: 91-2.
18. Amital H, Levy Y, Shoenfeld Y. Use of intravenous immunoglobulin in livedo vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 404-6.
19. Browning CE, Callen JP. Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia. Arch Dermatol 2006; 142: 75-8.
20. Kavala M, Kocaturk E, Zindanci I i sur. A case of livedoid vasculopathy associated with factor V Leiden mutation: successful treatment with oral warfarin. J Dermatol Treat 2008; 19: 121-3.
21. Heine KG, Davis GW. Idiopathic atrophie blanche: treatment with low-dose heparin. Arch Dermatol 1986; 122: 855-6.
22. Meiss F, Marsch WC, Fischer M. Livedoid vasculopathy. The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. Eur J Dermatol 2006; 16: 159-62.



SUMMARY

VASCULITIS AND VASCULOPATHY

A. STIPIĆ-MARKOVIĆ

Sveti Duh University Hospital, Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology, Zagreb, Croatia

Many pathophysiological process components are known to be implicated in lower limb ulcerations, among which vascular lesions have a major role. Vasculitis denotes a heterogeneous group of clinical entities which all are characterized by the inflammatory process of arterial and venous walls of any size and in any organ, quite frequently in the skin. Vasculopathy, on the other hand, refers to vascular and capillary lesions caused by, for example, some medications. The classification of vasculitides according to the size of the blood vessels involved serves for proper understanding the issue among clinicians and researchers, and not as a diagnostic tool. According to histologic finding obtained by examination of blood vessel biopsy specimen, vasculitides are divided into three groups: lymphocytic, leukocytoclastic and granulomatous. Livedoid vasculitis (*livedo reticularis*) most commonly affects women and is generally localized on lower extremities. The etiology of livedoid vasculitis may imply autoimmune diseases, capillary obstruction with cryoglobulins, or antiphospholipid syndrome. Livedoid vasculopathy is a hyalinization disease of the vasculature, with thromboses and ulcerations on lower extremities, and of unknown etiology. Livedoid vasculopathy has been singled out as a separate disease that usually does not occur consequentially to other primary diseases. Livedoid vasculopathy typically affects women (71%) at a mean age of 45 (range 10-85) years; bilateral involvement of both lower limbs is present in 80.8%, disease manifested with ulcerations in 68.9%, ulcerations followed by development of *atrophie blanche* in 71.1%, transcutaneous oximetry reduction is found in 74.1%, factor V mutation (Leiden heterozygotes) in 22.2%, reduced protein C activity in 13.3%, prothrombin gene mutation (G20210A) in 8.3%, positive lupus anticoagulant in 17.9%, positive anticardiolipin antibodies in 28.6%, and elevated homocysteine level in 14.3% cases; blood vessel histology shows intraluminal thrombosis in 97.8% of patients, while direct immunofluorescence of blood vessel specimen shows immunoglobulins and complement components in blood vessels on the surface, in the mid-dermis as well as deep in the dermis. The immunofluorescence pattern differs from that found in immune complex diseases. Some of the agents tried in the treatment of livedoid vasculopathy include pentoxifylline, low-molecular heparin, hyperbaric oxygen therapy, methylprednisolone i.v. with pentoxifylline, recombinant tissue plasminogen activator, intravenous immunoglobulins, phenformin (biguanide) and ethylestrenol (anabolic steroid) combination, warfarin, heparin, systemic photochemotherapy (PUVA with oral psoralen), and low-molecular dextran. Infected ulcerations are treated with antibiotics. Combined therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 can also be used.

**KEY WORDS:** vasculitis, livedoid vasculopathy

# PYODERMA GANGRENOSUM - PRIKAZ BOLESNIKA

VLATKA ČAVKA, MIRNA ŠITUM, SANJA PODUJE, ANĐELKA BRTAN,  
NIKOLINA MANDUŠIĆ i ŽELJKICA ČUBRILOVIĆ

*Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska*

Bolesnik u dobi od pedesetišest godina upućen je u Kliniku zbog pogoršanja fizikalnog nalaza rezistentnih ulceracija na desnoj nozi. U dva navrata histološki je potvrđena klinička sumnja na *Pyoderma gangrenosum*. Opsežnom obradom utvrđene su promjene na sluznici kolona te je i histološki potvrđena Crohnova bolest. Nakon terapije sistemskim kortikosteroidima te primjerene njege i liječenja ulceracija oblogama za vlažno cijeljenje rana došlo je do potpune epitelizacije svih ulceracija.

**KLJUČNE RIJEČI:** Pyoderma gangrenosum, Morbus Crohn, vrijed

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Vlatka Čavka, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska cesta 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel.: +385915060039;  
e-pošta: vlatka.cavka@yahoo.com

## UVOD

*Pyoderma gangrenosum* je bolest karakterizirana bolnim, nekrotičnim ulceracijama uzrokovanim destruktivnim neutrofilnim infiltratom koji oštećuje krvne žile. Najčešće se javlja na donjim ekstremitetima, u početku kao eritematozna papula ili nodus nakon čega nastaje plitka ulceracija edematozne nekrotične baze i uzdignutih podminiranih eritematoznih rubova (1). Promjene su vrlo bolne i opsežne sa često otkrivenim mišićima, fascijom ili kostima. Teško se dijagnosticira i vrlo često pogrešno dijagnosticira (2). Postoji čitav niz sistemskih bolesti koje se javljaju uz gangrenoznu piodermu, a najčešće su to upalne bolesti crijeva i reumatoidni artritis (tablica 1). S obzirom da laboratorijski i patohistološki nalazi nisu specifični, bolest se dijagnosticira isključivo na temelju kliničke slike (1-3). Liječi se sistemskim kortikosteroidima (prednisonom) ili imunosupresivima (ciklosporin), ali sve je više dokaza o povoljnom učinku bioloških lijekova (posebno TNF- $\alpha$  antagonista) (1,2,4,5). Važna je i lokalna terapija i njege rane te izbjegavanje nepotrebnih kirurških intervencija (1,6).

Tablica 1.

*Bolesti povezane s Pyoderma gangrenosum*

Učestalo	Rjeđe
Reumatoidni artritis	Kronični aktivni hepatitis
Ulcerozni kolitis	Dijabetes melitus
Crohnova bolest	Sistemski lupus eritematosus
IgA gamopatija	Wegenerova granulomatoza
	Sistemska skleroza
	Miješana bolest vezivnog tkiva
	Behçetova bolest
	PAPA sindrom

## PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik u dobi od pedesetišest godina primljen je u Kliniku zbog obrade i liječenja ulceracija desno potkoljenično, natkoljenično, te glutealno koje su prethodno histološki verificirane kao *Pyoderma gangrenosum*. Promjene su se pojavile za vrijeme hospitalizacije zbog desnostrane lumboishialgije u početku kao eritematozni areali, a potom papule na fleksornoj strani desne potkoljenice, te proksimalno natkoljenično nakon čega ubrzo dolazi do razvoja mjestimično nekrotičnih ulceracija. Tijekom obrade u drugoj ustanovi učinjena je ekscizija nekrotičnih promjena zbog pogoršanja



fizikalnog nalaza rezistentnih ulceracija sa supuracijom i flegmonom, te je patohistološki potvrđena klinička sumnja na *Pyoderma gangrenosum*. S obzirom na nezadovoljavajuću regresiju lokalnog nalaza nakon kirurške intervencije i na ponovnu aktivaciju procesa na rubovima ekscizije s akutnim upalnim promjenama kože, bolesnik je upućen na daljnje liječenje u Kliniku. Kliničkim pregledom utvrđene su ulceracije veličine muškog dlana ispunjene nekrotično-gnojnim sadržajem, tamnog nekrotičnog ruba i okolne eritematozne kože u području desne potkoljenice (sl. 1) i desne natkoljenice (sl. 2), te ulceracija veličine veće kovаницe, eritematoznog dna i blago eritematozne okolne kože desno glutealno.

Učinjenom laboratorijskom obradom utvrđene su povišene vrijednosti sedimentacije (62 mm/3.6ks), leukocita ( $12,4 \times 10^9/L$ ), limfocita ( $16,3 \times 10^9/L$ ) i CRP-a (109,6 mg/L). Bakteriološkim brisevima ulceracija nisu utvrđene patološke bakterije. Učinjena je biopsija ulceracije desno natkoljenično, a histološki nalaz je pokazao akantotičan, hiperkeratotičan i spongiotičan epidermis s eksudatom plazme i neutrofila u kornealnom sloju te obilan intersticijski upalni infiltrat neutrofila u dermisu. Zbog proljevastih stolica, ponekad s primjesama krvi, učinjena je opsežna gastrointestinalna obrada. U stolici nisu utvrđene bakterije i paraziti, kao ni toksini A i B *Clostridium difficile*, ali je utvrđen veći broj *Candida* sp. Imunokromatografijom nisu dokazane *Entamoeba histolytica*, *Lamblija*



Sl. 1. Ulceracija na desnoj potkoljenici prije provedene terapije.



Sl. 2. Ulceracija na desnoj natkoljenici prije provedene terapije.



Sl. 3. Ulceracija na natkoljenici nakon dva mjeseca od početka terapije.



Sl. 4. Ulceracija na potkoljenici nakon dva mjeseca od početka terapije.

*intestinalis* niti *Cryptosporidium parvum*. Ultrazvučna pretraga abdomena bila je uredna. Pasaža tankog crijeva, kao i nalaz duodenoskopije bili su uredni. Ezofagoskopijom utvrđene su manje nakupine *Candida* spp., a gastroskopijom hiperemična sluznica s erozijama antralno. Patohistološkim nalazom želučane sluznice utvrđen je umjereni kronični gastritis s blagom žarišnom atrofijom. Kolonoskopijom je utvrđena edematozna valvula Bauhinii s ulkusom, a patohistološki srednje gusti do gusti difuzni infiltrat mononukleara u lamini propriji. Kolonoskopom se nije uspjelo ući u terminalni ileum. Uzlazni i transverzni dio kolona bili su uredni. U silaznom dijelu kolona utvrđeno je nekoliko uzdužnih ulkusa uz stenozu jednog kraćeg segmenta. U sigmi je utvrđen manji polip te divertikuli. U patohistološkom nalazu dijelova sluznice debelog crijeva opisuje se lamina proprija s nešto nespecifičnog upalnog granulacijskog tkiva uz infiltraciju mononuklearima i dijelom eozinofilima. Svi nalazi upućivali su na Crohnovu bolest. Antinuklearna antitijela (ANA) kao i antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA) bila su negativna. Bolesnik je liječen sistemskim kortikosteroidima uz kasnije uvođenje mesalazina (nakon dijagnosticiranja Crohnove bolesti). Na primjenu hidrogela i obloga za vlažno cijeljenje rana (alginat i poliuretanska pjena sa srebrom) došlo je do stvaranja granulacija uz rubnu epitelizaciju ulceracija na desnoj potkoljenici i natkoljenici, te potpune epitelizacije manje ulceracije desno glutealno. Nakon otpusta preporučena je daljnja primjena hidrokoloide obloge na ulceraciju na desnoj natkoljenici te hidrogela i poliuretanske pjene na ulceraciju na desnoj potkoljenici. Nakon dva mjeseca ulceracija na desnoj natkoljenici u potpunosti je epitelizirala (sl. 3), dok je u području ulceracije na desnoj potkoljenici došlo do stvaranja granulacija i početka cijeljenja (sl. 4). U sljedećih mjesec dana došlo je do potpune epitelizacije ulceracije na desnoj potkoljenici.

## RASPRAVA

U 30-50% slučajeva, kao i kod našeg bolesnika, *Pyoderma gangrenosum* se javlja uz neku sistemsku bolest, najčešće upalnu bolest crijeva ili reumatoidni artritis (1-3). Vrlo često je pogrešno dijagnosticirana i liječena kirurški što najčešće dovodi do pogoršanja (1,2,6,7). Kod bolesnika s brzo rastućim ulceracijama koje se pogoršavaju nakon kirurškog debridmana treba uvijek imati na umu da se radi o *Pyoderma gangrenosum*, te u bolesnika s takvim nalazom tražiti neku od sistemsku bolest.

## LITERATURA

1. Sepp N. Vasculitis. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer, 2009, 893-5.
2. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum: A Comprehensive Review. Am J Clin Dermatol 2012 (Epub ahead of print).
3. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. Br J Dermatol 2011; 165: 1244-50.
4. Ueda M, Katoh M, Tanizaki H, Tanioka M, Matsumura Y, Miyachi Y. Refractory pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis successfully treated with infliximab. Dermatol Online J 2012; 15: 12.
5. Carrasco Cubero C, Ruiz Tudela MM, Salaberri Maestrojuan JJ, Pérez Venegas JJ. Pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. Report of two cases with good response to infliximab. Reumatol Clin 2012; 8: 90-2.
6. Barańska-Rybak W, Kakol M, Naestrom M, Komorowska O, Sokołowska-Wojdyło M, Roszkiewicz J. A retrospective study of 12 cases of pyoderma gangrenosum: why we should avoid surgical intervention and what therapy to apply. Am Surg 2011; 77: 1644-9.
7. Wong WW, Machado GR, Hill ME. Pyoderma gangrenosum: the great pretender and a challenging diagnosis. J Cutan Med Surg 2011; 15: 322-8.

SUMMARY

*PYODERMA GANGRENOSUM: CASE REPORT*

V. ČAVKA, S. PODUJE, A. BRTAN, N. MANDUŠIĆ and Ž. ČUBRILLOVIĆ

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, Zagreb, Croatia*

A 56-year-old patient presenting necrotic ulcerations on the right leg was admitted to our Department for physical status deterioration. Clinically suspected diagnosis of pyoderma gangrenosum was confirmed histologically. Considering the association of pyoderma gangrenosum with several systemic diseases, extensive diagnostic evaluation was performed. Colonoscopy showed multiple ulcerations on descendent colon with stenosis of the shorter segment. Histologic examination confirmed the diagnosis of Crohn's disease. After systemic treatment with corticosteroids and wound management with proper wound dressings, complete epithelialization of ulcerations was accomplished.

**KEY WORDS:** Pyoderma gangrenosum, Crohn's disease, ulcer

# Rane kod dermatoloških bolesti

SUZANA OŽANIĆ BULIĆ, LENA KOTRULJA i INES SJEROBABSKI-MASNEC

*Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska*

Rane su dio kliničke slike brojnih dermatoza. Najčešće su znak kronične venske insuficijencije i vaskulopatija. Autoimune, infektivne, metaboličke, maligne, kao i pojedine psihijatrijske bolesti, te stanja uzrokovana djelovanjem vanjskih čimbenika poput radiodermatitisa, karakterizira pojava erozija ili ulceracija na koži. Bolesti poput lihena planusa, lihena sklerozusa, toksične epidermalne nekrolize, Kaposijevog sarkoma i genodermatoze poput Hailey-Haileyve i Darierove bolesti, pripadaju različitim skupinama dermatoza, razlikuju se u etiologiji, patogenezi i kliničkoj slici, a zajednička im je pojava erozija ili ulceracija kao komplikacije neliječenih stanja ili dio kompleksnije kliničke slike. Prisutnost rana mijenja terapijski pristup bolesniku, zahtijeva analgeziju, dodatnu njegu, ali i posebne uvjete i praćenje bolesnika kako bi se izbjeglo superinfekciju, ali i fatalni ishod kao posljedicu maligne transformacije stanica u kroničnim ranama. Rane su često prisutne u oralnom i genitalnom obliku lihena planusa kod žena, ali i genitalnom obliku lihena sklerozusa na vulvi. Kroničnost rana svrstava oralni lihen planus u prekancerozu. Toksična epidermalna nekroliza je za život opasno stanje nalik na opekline gdje su ranama zahvaćene velike površine kože i sluznica, a visoka smrtnost je posljedica komplikacija kao što su sepsa, poremećaj termoregulacije, elektrolita i proteina uz razvoj šoka. U kliničkoj slici brojnih kožnih tumora, ali i drugih malignih dermatoza poput Kaposijeva sarkoma ili limfoma, dolazi do pojave rana kroničnog tijeka. Rane su sastavni dio kliničke slike i brojnih genodermatoza, od bulozne epidermolize, do pojedinih nasljednih poremećaja keratinizacije poput Darierove bolesti.

**KLJUČNE RIJEČI:** *lichen planus*, *lichen sclerosus*, toksična epidermalna nekroliza, Kaposijev sarkom, Hailey-Haileyveva bolest, Darierova bolest

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Suzana Ožanić Bulić, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Rane su dio kliničke slike brojnih dermatoza. Najčešće su znak kronične venske insuficijencije i vaskulopatija. Autoimune, infektivne, metaboličke, maligne, kao i pojedine psihijatrijske bolesti, te stanja uzrokovana djelovanjem vanjskih čimbenika poput radiodermatitisa, karakterizira pojava erozija ili ulceracija na koži. Bolesti poput lihena planusa, lihena sklerozusa, toksične epidermalne nekrolize, Kaposijevog sarkoma i genodermatoze poput Hailey-Haileyve bolesti i Darierove bolesti pripadaju različitim skupinama dermatoza, razlikuju se u etiologiji, patogenezi i kliničkoj slici, no zajednička im je pojava erozija ili ulceracija kao komplikacije neliječenih stanja ili dio kompleksnije kliničke slike. Prisutnost rana mijenja

terapijski pristup bolesniku, zahtijeva analgeziju, dodatnu njegu, ali i posebne uvjete i praćenje bolesnika kako bi se izbjeglo superinfekciju, ali i fatalni ishod kao posljedicu maligne transformacije stanica u kroničnim ranama.

## *Lichen planus*

*Lichen planus* (LP) je pruritičan, papulozni egzantem karakteriziran pojavom ružičastih, poligonalnih papula voštanog sjaja, površina kojih je prožeta tankim bijelim linijama koje nazivamo Wickhamove strije. Etiologija je nepoznata, premda je poznato da se radi o staničnom imunološkom odgovoru na nepoznati antigen. U oboljelih od LP povećana je incidencija drugih autoimunih bolesti poput ulceroznog kolitisa, alopecije areate, vitiliga, dermatomiozitisa, morfeje, lihena



sklerozusa i miastenije gravis. Uočena je povezanost s infekcijom hepatitisom C, kroničnim aktivnim hepatitisom i primarnom bilijarnom cirozom osobito u bolesnika s atipičnom prezentacijom i velikim brojem kožnih promjena (1-4). Najčešće se javlja u dobi od 40. do 60. godine, bez obzira na spol ili etničku pripadnost. U više od 85% bolesnika kožni oblik bolesti spontano regredira unutar 18 mjeseci, dok se kod oralnog oblika bilježi prosječno trajanje bolesti od 5 godina. Hipertrofične promjene i promjene na sluznicama često su kroničnog tijeka. Osim kože i sluznica, LP može zahvatiti nokte i vlasište. Prema izgledu promjena LP možemo podijeliti u egzantematski, hipertrofični, folikularni, erozivni, atrofični, anularni, linearni, pigmentirani, vezikulo-bulozni i aktinični oblik. Promjene na sluznicama su karakterizirane bijelo-sivim linijama retikularnog izgleda (Wickhamove strije) na ljuubičastoj pozadini, erozijama i ulceracijama. Oralni LP nastaje kao posljedica aktivacije antigen specifičnih mehanizama u obliku aktiviranih citotoksičnih T-limfocita, ali i nespecifičnih mehanizama poput degranulacije mastocita i aktivacije matriks metaloproteinaza (5). Ulcerirane oralne promjene imaju veću incidenciju maligne transformacije, osobito kod pušača i bolesnika zaraženih virusom hepatitisa C. Stoga se oralni lihen planus smatra prekanceroznom promjenom u oboljelih od hepatitisa C i zahtijeva redovito praćenje bolesnika (6). Genitalni lihen planus se kod muškaraca javlja u obliku lividnih papula na glansu penisa prekrivenih Wickhamovim strijama i erozijama. Kod žena u kliničkoj slici genitalnog LP dominiraju erozije i ulceracije, a često su praćene pečenjem i dispareunijom. LP zahvaća nokte u 10% bolesnika u obliku longitudinalnih brazda, hiperpigmentacija, subungvalne hiperkeratoze, oniholize i longitudinalne melanonihije. Diferencijalno-dijagnostički je potrebno isključiti lihenoidni medikamentni egzantem, *lichen striatus*, *lichen nitidus*, *lichen sclerosus*, *pityriasis rosea*, *erythema dyschromicum persistans*, psorijazu i sekundarni sifilis. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom i karakterističnom histološkom slikom u vidu hiperkeratoze, fokalnog zadebljanja granularnog sloja epidermisa, nepravilne akantoze nalik na «zupce pile», likvefacijske degeneracije bazalnog sloja epidermisa i trakastog infiltrata limfocita na epidermo-dermalnoj granici. Karakteristična su i koloidna tjelešca koja su apoptotični ili diskeratotični keratinociti (Civatte tjelešca), te vakuolarna degeneracija unutar bazalnog sloja epidermisa. Uobičajeno je liječenje lokalnim, intralezionalnim i sistemskim kortikosteroidima, retinoidima i ultraljubičastim svjetlom (UVB ili PUVA) kod egzantematskih oblika (7).

### **Lichen sclerosus**

*Lichen sclerosus* (LS) je autoimuna, upalna dermatoza, karakterizirana pojavom limfocitnog infiltrata u predilekcijskoj genitalnoj regiji. Etiologija i dalje nije poznata, premda je u oboljelih zabilježen porast tkivno specifičnih protutijela, kao i povećana incidencija drugih autoimunih bolesti, ali i povezanost s HLA antigenima (8-10). Prisutnost cirkulirajućih protutijela na proteine izvanstaničnog matriksa dodatno podupire autoimunu etiologiju lihena sklerozusa kod žena (11). Genitalni LS se najčešće javlja kod djevojčica prije puberteta ili kod žena u postmenopauzi, a kod muškaraca slijedi isti trend pojavnosti. Premda genitalni LS spontano regredira, u rijetkim slučajevima kod djece perzistira do odrasle dobi. Kod žena se u genitalnoj regiji vide karakteristični porculansko-bijeli plakovi često praćeni ekhimozama. Isto tako se mogu vidjeti područja hiperkeratoze. Predilekcijska područja su interlabijalni sulkus, labija minora, klitoris i perineum. Promjene se ne šire na sluznicu genitalne regije, a vagina i cerviks su uvijek pošteđeni za razliku od genitalnog lihena planusa. Premda mogu biti zahvaćene prijelazne zone poput vestibuluma vagine, što uzrokuje suženje introitusa vagine i dispareuniju. Koebnerov fenomen može biti pozitivan, a najčešće se vidi LS na epiziotomiji. LS dovodi do ožiljnih promjena s gubitkom labija minora i klitorisa, dok se veća suženja introitusa češće zapažaju kod preklapanja kliničke slike LS i LP. Svrbež je glavni simptom LS, često se pogoršava noću i može uzrokovati poremećaje spavanja. Bolnost i pečenje se javljaju u slučaju pojave erozija i ulceracija. LS može isto tako biti asimptomatski, a dijagnoza se postavlja slučajno, prilikom ginekološkog pregleda. Kod djevojčica je klinička slika nalik opisanoj kod žena, uz jače izražene ehimoze koje mogu dovesti do pogrešne dijagnoze spolnog zlostavljanja. Povremeno se javljaju milija, dok perianalni LS najčešće uzrokuje konstipaciju kod djece zbog bolnih fisura u analnoj regiji. Predilekcijska mjesta kod muškaraca su prepucij, sulkus koronarius i glans penisa. Dolazi do suženja prepucija, fimoze i bolnih erekcija, a često se muškarci žale na poremećen mlaz urina kod mokrenja. Svrbež nije karakteristika LS kod muškaraca, kao i pojava perianalnih promjena. Postinflamatorno ožiljavanje dovodi do stenoze i opstrukcije meatusa uretre, što zahtijeva multidisciplinarni pristup dermatologa i urologa (12). Klinička slika kod dječaka se ne razlikuje od opisane kod muškaraca. Ekstragenitalni LS najčešće zahvaća gornji dio trupa, aksile, glutealne regije i lateralne dijelove natkoljenica u obliku porculansko-bijelih plakova mjestimično s folikularnim udubinama i područjima prekrivenim ekhimozama, a promjene



nalikuju morfeji. Koebnerov fenomen je često pozitivan na mjestima starih ožiljaka, traume ili pritiska. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom, a osobito je potrebno biopsirati klinički atipične promjene, kao što su perzistirajući hiperkeratotični areali, eritem, erozije, verukozne ili papulozne izrasline. Komplikacija LS je pojava planocelularnog karcinoma u genitalnim lezijama, uglavnom kod žena, a rjeđe kod muškaraca, dok se nikada ne vidi kod ekstragenitalnog LS. Ožiljci, dizestezije poput vulvodinije i psihoseksualni problemi su češće komplikacije LS. Najpotentniji lokalni kortikosteroidi su prvi izbor u liječenju, a pravodobni početak liječenja može spriječiti fimozu kod muškaraca. Preporuča se primjena jedanput dnevno tijekom 4 tjedna, zatim svaki drugi dan sljedeća 4 tjedna, potom dva puta tjedno 4 tjedna, nakon čega slijedi kontrola i evaluacija bolesti. Poslije završetka liječenja u većine bolesnika dolazi do potpune regresije LS.

### *Necrolysis toxica epidermalis*

Toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) karakteriziraju difuzni eritem, nekroza i bule, a pucanjem njihova pokrova dolazi do pojave erozija i ulceracija na koži i sluznicama. TEN je za život opasno stanje uzrokovano sepsom, gubitkom proteina, elektrolita i vode. Posljedica zahvaćanja sluznica je krvarenje iz probavnog sustava, zatajenje dišnih organa, oštećenje sluznice oka i genito-urinarnog trakta. TEN se razlikuje od Stevens-Johnsonova sindroma jer zahvaća više od 30% površine tijela. Patofiziologija TEN-a nije do kraja razjašnjena, no poznato je da se radi o imunološki posredovanoj citotoksičnoj reakciji usmjerenoj na keratinocite na površini kojih je izražen strani antigen. TEN oponaša reakciju preosjetljivosti kasnog tipa nakon prvog izlaganja antigenu, a nakon sljedećeg kontakta s antigenom dolazi do brze reakcije u obliku generalizirane epidermolize kao posljedice apoptoze keratinocita (13). TEN je najčešće uzrokovan lijekovima, infekcijom ili uzrok ostaje nepoznat (idiopatski oblik). Obično se javlja u prvih 1-3 tjedana, a rijetko nakon 8 tjedana od početka terapije. Od antibiotika najčešće su uzrok sulfonamidi, kloramfenikol, makrolidi, penicilinski antibiotici i kinoloni. Antiepileptici poput fenobarbitala, fenitoina, karbamazepina, lamotrigina i valproične kiseline, te nesteroidni antireumatici isto su tako često dio liječenja drugih bolesti i stanja u oboljelih od TEN-a. Povećanje incidencije AIDS-a povećava rizik u liječenih antiretrovirusnim lijekovima poput nevirapina i abacavira (14). Infekcije *Mycoplasma pneumoniae*, virusom herpesa i virusom hepatitisa A povećavaju rizik od TEN-a. Postotci smrtnog ishoda kreću se od 10% do 70%. Ranije započeta terapija u jedinicama intenzivne

skrbi često dovodi do povoljnog ishoda. Negativni prognostički znakovi su postotak površine kože i sluznica zahvaćenih promjenama, zatajenje dišnog sustava i bubrega, istodobna primjena više lijekova, leukopenija, trombocitopenija i sepsa. Kožne posljedice TEN su hiperpigmentacije, distrofični nokti, hipohidroza, kronične rane u slučaju zahvaćenosti dubljih slojeva dermisa kao posljedica infekcije. Od sistemskih nuspojava česte su ezofagealne strikture, vulvovaginalne sinehije, fimozna i kronične erozije sluznice usne šupljine i genitalne regije. Simblefaron uz razvoj sljepoće teška je nuspojava zahvaćenosti konjunktive. TEN prethode prodromalni simptomi nalik gripi, uz konjunktivitis, faringitis i svrbež kože. Potom se na koži javlja eritematozni, makulozni egzantem mjestimično purpuričnog središnjeg dijela koji ubrzo prelazi u bule uz odvajanje velikih površina epidermisa i pojavu erozija. Najčešće egzantem započinje simetrično na licu i toraksu uz distalno širenje na cijelo tijelo. Promjene na sluznicama obično prethode kožnim promjenama. U diferencijalnoj dijagnozi je potrebno misliti na opekline, *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS), sindrom toksičnog šoka, fototoksične reakcije, *Drug Reaction with Eosinophilia*, akutnu generaliziranu egzantematsku pustulozu i druge bulozne dermatoze poput vulgarnog pemfigusa i buloznog pemfigoida. TEN je klinička dijagnoza koju je potrebno histološki potvrditi nalazom nekrotičnih keratinocita i gubitkom pune debljine epidermisa. Osnovna laboratorijska obrada i rtg pluća su neophodni u planiranju liječenja. U liječenju bolesnika najvažniju ulogu ima prekid uzimanja suspektog lijeka, a ostali postupci liječenja su identični kao kod bolesnika s opeklinama i provode se u jedinicama za opekline i jedinicama intenzivne skrbi aplikacijom sterilnih obloga ili kompresa na denudirane dijelove kože. Često se koriste oblozi s antibakterijskim djelovanjem koje se postiže dodatkom srebra. Štite od dehidracije, infekcije i gubitka tekućine i elektrolita, a istodobno reduciraju manipulaciju budući da se mijenjaju svakih 3-5 dana. Liječenje se sastoji u nadoknadi tekućine i elektrolita, analgeziji, sprječavanju infekcije, kao i adekvatnoj termoregulaciji. U slučaju respiratorne insuficijencije neophodna je intubacija i asistirana ventilacija bolesnika (15).

### *Sarcoma Kaposi*

Kaposijev sarkom (KS) je uzrokovan humanim herpes virusom tip 8 (HHV-8) koji je prvi puta identificiran u oboljelih od AIDS-a. HHV-8 genom sadrži homologe staničnih gena koji stimuliraju proliferaciju, upalu (virus potiče lučenje IL-6) i angiogenezu, a inhibiraju apoptozu stanica. Izravnu ulogu u nastanku KS u

oboljelih od AIDS-a ima HIV transaktivirajući gen (tat gen), kao i brojni citokini poput onkostatina M, IL-1, IL-6, TNF-a, bFGF koji sinergistički djeluju s HIV tat genom (16). Poznato je da endotelne stanice postaju pozitivne na faktor XIIIa, a izraženošću c-Met na površini pretvaraju se u vretenaste stanice KS. Kinini su potencijalni okidač afričkog oblika KS, što objašnjava i geografsku distribuciju bolesti (17). U istraživanju patogeneze KS imunohistokemijska i ultrastrukturalna istraživanja ukazuju na endotelno podrijetlo neoplastičnih stanica, uz podjednaku zastupljenost vaskularnog (CD34+) i limfatičnog endotela (VEGFR-3, podoplanin). KS se pojavljuje u četiri oblika. Od klasičnog oblika obolijevaju stariji muškarci mediteranskog ili židovskog podrijetla. Na koži su prisutne sporo rastuće lividno-eritematozne makule na distalnim dijelovima donjih ekstremiteta koje postupno konfluiraju u plakove, noduse ili polipoidne tumorske tvorbe. Promjene su asimptomatske, polimorfnog izgleda, a mogu biti prisutne i na sluznici usne šupljine i gastrointestinalnog sustava. Afrički endemski oblik KS se dijeli na nodularni, floridni, infiltrativni i limfadenopatski oblik. Nodularni oblik najviše nalikuje klasičnom KS, dok su floridni i infiltrativni oblici agresivnog ponašanja. Od limfadenopatskog oblika, fulminantnog tijeka, najčešće obolijevaju djeca, a tumorom su osim limfnih čvorova zahvaćeni koža i sluznice. Jatrogeni oblik KS se javlja u imunosuprimiranih bolesnika najčešće nakon transplantacije organa (18). Nalik je klasičnom obliku KS, a promjene u potpunosti regresiraju nakon prestanka imunosupresivnog liječenja. Agresivnog je tijeka, a često zahvaća brojne unutarnje organe, osobito kod bolesnika na visokim dozama imunosupresiva. KS u oboljelih od AIDS-a se najčešće vidi kada broj CD4+ T-stanica padne ispod 500/mm<sup>3</sup>. Klinička slika se razlikuje od ostalih oblika KS, promjene su blago eritematozne makule, papule ili plakovi ovalnog oblika koje slijede Blaschko linije, do ljubičasto-crnih nodusa i tumora često egzulcerirane, piodermizirane površine. Konfluiranjem promjena nastaju strukture nalik oklopu uz prateći limfedem, koje ograničavaju pokrete ekstremiteta. Na sluznici usne šupljine prevladavaju plavkasto-ljubičaste makule, plakovi i tumori. U slučaju zahvaćenosti unutarnjih organa, osobito pluća i gastrointestinalnog sustava, prognoza bolesti je izrazito loša (19). Dijagnoza se potvrđuje histološki i imunohistokemijski bojenjem stanica na HHV-8 koji omogućava razlikovanje KS od angiosarkoma. Histološki se KS dijeli na makulozni, pločasti, nodularni i tumorski stadij, a glavna karakteristika je proliferacija atipičnih, vretenastih stanica periferno od endotelnih stanica, a koje u nodularnom stadiju formiraju snopiće između

kojih se vide procjepi ispunjeni ekstravazatima eritrocita (19). Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti angiosarkom, hemangiom, hemangioendotelom, akroangiodermatitis, leiomiosarkom, fibrosarkom, venske i limfatične malformacije, te kožne metastaze leukemije i limfoma. Liječenje otežava visok stupanj recidiva, a najčešće je kirurško ekscizijom pojedinih promjena, koristi se još krioterapija, laser, a kod opsežnih promjena i zračenje (20). Agresivni oblici se liječe sistemskom ili intralezionalnom primjenom kemoterapije, inhibitorima angiogeneze poput fumagilina, talidomida, anti-HHV-8 agensima (ganciklovir), a u oboljelih od AIDS-a primjenom HAART. Kod imunosuprimiranih bolesnika s KS važno je sniženje doze imunosupresiva do najniže djelujuće doze. U prognozi bolesti važnu ulogu ima *staging*, a dobru prognozu imaju bolesnici s promjenama ograničenima na kožu i/ili limfne čvorove uz minimalne promjene na sluznici usne šupljine, te imunosuprimirani bolesnici s brojem CD4+ stanica većim od 150/μL.

### *Morbus Hailey-Hailey*

Hailey-Haileyeva bolest, poznata i kao kronični, benigni, obiteljski pemfigus, je autosomno dominantna akantolitička dermatozna kronično-relapsirajućeg tijeka čijom kliničkom slikom dominiraju bolne, pruritične flacidne vezikule i erozije prekrivene krustama (21). Sluznice su rijetko zahvaćene promjenama, kao i nokti na kojima se mogu vidjeti uzdužne bijele linije. Simptomi bolesti se kod većine bolesnika pojavljuju u drugom i trećem desetljeću života, najčešće zahvaćajući intertriginozne dijelove poput aksila, ingvinuma i submamarne regije, te stražnji i lateralni dio vrata (22). Promjene su najčešće simetričnog izgleda, osim kod postzigotičnog gubitka funkcije gena kada je češći asimetrični (23) ili segmentni oblik bolesti (24,25). Hailey-Haileyeva bolest je posljedica mutacija ATP2C1 gena (26). ATP2C1 kodira protein odgovoran za lokalnu homeostazu kalcija u Golgijevom aparatu, koja je neophodna u posttranslacijskom procesuiranju junkcijskih proteina ključnih za adheziju epidermalnih stanica (27,28). Isto tako epidermalne stanice s mutiranim hSPCA1 proteinom sadrže manjak ATP-a koji uzrokuje nepravilnosti u remodeliranju aktina s posljedičnim poremećajem u stvaranju pričvrstnih spojeva (29). Karakteristične su ultrastrukturne promjene morfologije keratinocita poput retrahiranih tonofilamenata, elongiranih membranskih mikrovila i smanjenog broja dezmosoma. Dijagnoza se postavlja na temelju karakteristične kliničke i histološke slike kojom dominira akantoliza, a za razliku od pemfigusa, direktna imunofluorescencija kao i Tzanckov test su

negativni. Diferencijalno-dijagnostički je potrebno isključiti razne oblike pemfigusa i pemfigoid gestationis, eritrazmu, intertriginozni dermatitis i piodermu vegetans. Najčešća komplikacija Hailey-Haileyevе bolesti je kolonizacija i sekundarna bakterijska, gljivična ili virusna infekcija, uključujući *eczema herpeticatum*. Rijetko se u kronično erodiranim dijelovima pojavljuje planocelularni karcinom kože (30). Zbog učestalih recidiva i relapsa, bolest značajno utječe na kvalitetu života bolesnika, osobito onemogućavajući bavljenje sportskim aktivnostima, budući da znojenje i trenje dovode do pojave bolnih erozija i otežavaju cijeljenje. Liječenje je simptomatsko, a sastoji se u primjeni lokalnih i sistemskih antibiotika, često u kombinaciji s kortikosteroidom, dok je intralezionalna primjena kortikosteroida učinkovita, ali izrazito bolna. Nema dokaza o učinkovitosti sistemskog liječenja, no sporadično primijenjeni ciklosporin, acitretin i metotreksat su se pokazali djelotvornim u pojedinačnim slučajevima. Kirurško odstranjivanje zahvaćenih područja često završava komplikacijama, za razliku od uspješno primijenjenih površinskih ablativnih tehnika poput dermoabrazije, primjene CO<sub>2</sub> i Er-YAG lasera i fotodinamske terapije 5-aminolevulinском kiselinom (31,32).

### *Morbus Darier*

Darierova bolest, poznata i kao folikularna keratoza, rijetka je autosomno dominantna akantolitičko-diskeratotična nasljedna dermatoza čijom kliničkom slikom dominiraju žučkasto-eritematozne konfluirajuće papule i plakovi u seboroičnim područjima poput vlasišta, čela, retroaurikularne regije, dekoltea i gornjeg dijela leđa. Kod bolesnika s Darierovom bolesti gotovo su uvijek zahvaćeni nokti (33). Kožne promjene su posljedica mutacija ATP2A2 gena na kromosomu 12q23-24 produkt kojeg je sarko/endoplazmatski retikulum kalcij ATPaza (SERCA 2), kalcijeva pumpa koja održava nisku razinu citoplazmatskog kalcija (34). Članovi obitelji s identičnom mutacijom ATP2A2 razlikuju se u fenotipu, kao i u težini kliničke slike, što upućuje na

utjecaj drugih gena i čimbenika okoliša u etiopatogenezi Darierove bolesti (35,36). Pojedina istraživanja ukazuju da promjene u regulaciji kalcija utječu na sintezu i nakupljanje dezmosomalnog proteina dezmo-plakina (37) i poremećenu izraženost citokeratina 10 i 14 (38,39). Akantoliza je posljedica pucanja dezmosoma. Bolest se najčešće prvi puta pojavljuje u dobi od 6. do 20. godine, kroničnog je tijeka, a egzacerbacijama pogoduje vrućina, znojenje, vlaga, trenje, izlaganje suncu i izvorima UV zraka, a kod nekih žena i menstruacija. U kliničkoj slici u početku dominiraju papule boje okolne kože koje s vremenom prelaze u žučkasto-smeđe masne, verukozne papule i plakove neugodna mirisa ograničene na seboroične dijelove tijela. Na dlanovima su prisutne sitne udubine («*palmar pits*») i keratotična punktiformna zadebljanja, a rijetko hemoragične makule, te na dorzumima šaka veruciformne ravne papule. Nokti su prekriveni bijelim i crvenim longitudinalnim linijama, uzdužnim brazdama, a pucaju na distalnom dijelu tvoreći defekte nalik slovu «V» koji su patognomonični za Darierovu bolest. Rijetko se na sluznicama vide bjelkaste papule udubljenog središnjeg dijela. Kliničke varijante Darierove bolesti su hipertrofični i vezikulobulozni oblik. Linearni ili segmentalni oblik su posljedica mozaicizma ATP2A2 gena. Diferencijalno-dijagnostički je potrebno isključiti Hailey-Haileyevu bolest, seboroični dermatitis, akrokeratozis veruciformis Hopf i tranzitornu akantolitičku dermatozu. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, histološkog nalaza akantolize i diskeratotoze (*corps ronds, grains*), te rezultata genske analize koja ukazuje na mutaciju ATP2A2 gena. U liječenju se koriste sistemski retinoidi, uz izbjegavanje provocirajućih čimbenika. Liječenje lokalnim pripravcima, kao što su retinoidi i kortikosteroidi, dovodi do poboljšanja, ali većina bolesnika zahtijeva liječenje peroralnim retinoidom. Dermoabrazija, fotodinamska terapija i primjena lasera pružaju obećavajuće rezultate u liječenju Darierove bolesti.



## LITERATURA

1. Chuang TY, Stitle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:787-9.
2. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1040-7.
3. Bigby M. The relationship between lichen planus and hepatitis C clarified. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1048-50.
4. Raslan HM, Ezzat WM, Abd El Hamid MF, Emam H, Amre KS. Skin manifestations of chronic hepatitis C virus infection in Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J* 2009; 15: 692-700.
5. Srinivas K, Aravinda K, Ratnakar P, Nigam N, Gupta S. Oral lichen planus – Review on etiopathogenesis. *Natl J Maxillofac Surg* 2011; 2: 15-16.
6. Abbate G, Foscolo AM, Gallotti M, Lancella A, Mingo F. Neoplastic transformation of oral lichen: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 47-52.
7. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521-30.
8. Farrell AM, Marren P, Dean D, Wojnarowska F. Lichen sclerosis: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1087-92.
9. Marren P, Charnock FM, Bunce M i sur. The associations between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* 1995; 132: 197-203.
10. Azurdia RM, Luzzi GA, Byren L i sur. Lichen sclerosis in adult men; a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999; 140: 79-83.
11. Chan I, Oyama N, Neill SM i sur. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 499-504.
12. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007; 178: 2268-76.
13. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 181-200.
14. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L i sur. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.
15. Cohen V, Jellinek SP, Schwartz RA i sur. Toxic epidermal necrolysis. *Medscape*, updated Sept 15 2001.
16. Chandra A, Demirhan I, Massambu C i sur. Cross-talk between human herpesvirus 8 and transactivator protein in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients. *Anticancer Res* 2003; 23: 723-8.
17. Ruocco V, Ruocco E, Schwartz RA, Janniger CK. Kaposi sarcoma and quinine: a potentially overlooked triggering factor in millions of Africans. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64: 434-6.
18. Penn I. Cancer in the immunosuppressed organ recipient. *Transplant Proc* 1991; 23: 1771-2.
19. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, eds. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> completely revised edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
20. Escalon MP, Hagemester FB. AIDS-Related Malignancies. U: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. *Anderson Manual of Medical Oncology*. McGraw-Hill, 2006:903-910.
21. Hailey H, Hailey H. Familial benign chronic pemphigus. *Arch Dermatol* 1939; 39: 679-85.
22. Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 275-82.
23. Hwang LY, Lee JB, Richard G, Uitto JJ, Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 712-14.
24. Poblete-Gutierrez P, Wiederholt T, König A i sur. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest* 2004; 114: 1467.
25. Bittar M, Happle R. 'Atypical' cases of Hailey-Hailey disease may represent typical examples of a type 2 segmental manifestation. *Dermatology* 2005; 210: 182-3.
26. Hu Z, Bonifas JM, Beech J i sur. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet* 2000; 24: 61-5.
27. Durr G, Strayle J, Pemepri R i sur. The medial-Golgi ion pump Pmr1 supplies the yeast secretory pathway with Ca<sup>2+</sup> and Mn<sup>2+</sup> required for glycosylation, sorting, and endoplasmic reticulum-associated protein degradation. *Mol Biol Cell* 1998; 9: 1149-62.
28. Hakuno M, Shimizu H, Akiyama M i sur. Dissociation of intra- and extracellular domains of desmosomal cadherins and E-cadherin in Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *Br J Dermatol* 2000; 142: 702-11.
29. Aronchik I, Behne BJ, Leyboldt L i sur. Actin reorganization is abnormal and cellular ATP is decreased in Hailey-Hailey keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 681-7.
30. Holst VA, Fair KP, Wilson BB, Patterson JW. Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 368-71.
31. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaen P, Acevedo A, Cordoba S. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 740-2.
32. Hunt R O'Reilly K, Ralston J, Kamino H, Shupack JL. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). *Dermatol Online J* 2010; 16: 14.
33. Cooper SM, Burge SM. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 97-105.
34. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S i sur. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca<sup>2+</sup> pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999; 21: 271-7.
35. Onozuka T, Sawamura D, Yokota K, Shimizu H. Mutation analysis of the ATP2A2 gene in two Darier disease families with intrafamilial variability. *Br J Dermatol* 2004; 150: 652-7.
36. Bchetnia M, Charfeddine C, Kassas S, Zribi H, Guettiti HT, Ellouze F. Clinical and mutational heterogeneity of Darier disease in Tunisian families. *Arch Dermatol* 2009; 145: 654-6.
37. Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A, Burge SM. Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 2004; 150: 821-8.
38. Dhitavat J, Cobbold C, Leslie N, Burge S, Hovnanian A. Impaired trafficking of the desmoplakins in cultured Darier's disease keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1349-55.
39. Leinonen PT, Hagg PM, Peltonen S i sur. Reevaluation of the Normal Epidermal Calcium Gradient, and Analysis of Calcium Levels and ATP Receptors in Hailey-Hailey and Darier Epidermis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1379-87.

SUMMARY

WOUNDS AND DERMATOSES

S. OZANIĆ BULIĆ, L. KOTRULJA and I. SJEROBABSKI-MASNEĆ

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, Zagreb, Croatia*

Wounds are a hallmark of various skin diseases. Most patients with wounds suffer from chronic venous insufficiency or other vascular diseases. Autoimmune, infective, metabolic, malignant, some psychiatric and diseases caused by environmental factors like radiation, present with skin and mucosal erosions and ulcerations. Lichen planus, lichen sclerosus, toxic epidermal necrolysis, Kaposi sarcoma, genodermatoses like Hailey-Hailey and Darier's disease belong to different dermatological entities, they have different etiology, pathogenesis and clinical presentation, but at some stage ulcerations and erosions dominate through the disease course as a result of complications of untreated disease or as part of a complex clinical presentation. Wounds demand a different multidisciplinary therapeutic approach, sometimes even in intensive care unit, where special care is available. Most patients are followed-up to avoid fatal complications like sepsis, as well as a potential malignant transformation of cells in the environment of chronic inflammation. Wounds are found in female genital lichen planus and lichen sclerosus. Oral lichen planus has a potential for malignant transformation and is considered a pre-cancerous disease. Toxic epidermal necrolysis is a life threatening disease similar to burns. Wounds cover most of the body surface as well as mucosa. The high mortality rate is due to complications like sepsis, loss of thermoregulation, electrolyte and fluid disbalance and shock. Chronic wounds are also a hallmark of skin tumors and other skin malignancies like Kaposi sarcoma and lymphoma. The primary treatment goal in genodermatoses like epidermolysis bullosa is wound care, and to a less extent in other inherited skin diseases like Hailey-Hailey and Darier's disease wound healing is important for sustaining a good quality of life in affected individuals.

**KEY WORDS:** lichen planus, lichen sclerosus, toxic epidermal necrolysis, sarcoma Kaposi, Darier's disease, Hailey-Hailey disease





# Suvremeno liječenje rana kod bolesnika s elefantijazom – trećim stadijem limfedema

TANJA PLANINŠEK RUČIGAJ, ANA SLANA i NADA KECELJ LESKOVEC

*Univerzitetni klinički centar Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Ljubljana, Slovenija*

Limfedem, kao rezultat akumulacije tekućine zbog poremećaja drenaže limfnog sustava, ima za posljedicu povećanje zahvaćenog dijela tijela, i ako se ne liječi, u trećem stadiju dovodi do elefantijaze. Elefantijazu često prate papilomatoza i limfokutane fistule s limforejom, te erozije, odnosno ulkusi, a često i gubitak funkcije dijela tijela. U suprotnosti s drugim kroničnim ranama, cijeljenje rana kod limfedema je izrazito ovisno o uporabi kombiniranih terapija, budući da je lokalno liječenje sa suvremenim potpornim oblogama i kompresivno liječenje ljepljivim i neljepljivim kratkoelastičnim sistemima tek dio cjelovitog liječenja. Kod tog liječenja koriste se još i podzavojni pjenasti materijali, kinezioterapija s trakama (*kinesiotaping*), intermitentna lokalna aplikacija kisika pod povišenim tlakom, vježbe disanja te ručne limfne drenaže i vježbe.

**KLJUČNE RIJEČI:** limfedem, elefantijaza, suvremeno liječenje

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Tanja Planinšek Ručigaj, dr. med.  
Dermatovenerološka klinika  
Univerzitetni klinički centar Ljubljana  
Zaloška 2  
1000 Ljubljana, Slovenija

## UVOD

Limfedem, naticanje zbog zastoja limfne tekućine, može se pojaviti na bilo kojem dijelu tijela, a najčešće se javlja na rukama nakon operacija karcinoma dojke, ili na donjem dijelu abdomena, nogama i spolovilu nakon operacija malignoma u trbušnoj šupljini ili na donjim ekstremitetima. Razumije se da bolesnik s limfedemom donjih ekstremiteta može istodobno imati i kroničnu vensku insuficijenciju (1). Neravnoteža između limfnog protoka i kapaciteta limfne cirkulacije (veća kapilarna filtracija nego limfna drenaža) dovodi do malfunkcije limfne cirkulacije i posljedično do edema (2). Taj se proces može razvijati tjednima, mjesecima ili godinama (3).

Limfedem, s obzirom na kvalitetu i prisutnost edema, dijelimo u stadije 0 (latentni), stadij I (gdje edem nestaje preko noći), stadij II (kada je edem prisutan već ujutro) i stadij III (elefantijaza). U tom stadiju je edem enorman (preko 40% prvotnog volumena

ekstremiteta). Na koži su prisutne fibroza i hiperkeratoze, papilomatoza, hiperpigmentacije, limforeja i ulceracije. Povećana je mogućnost bakterijskih i gljivičnih infekcija. Povremeno dolazi i do maligne alteracije limfedema u izrazito maligni oblik limfangiosarkoma (3-5).

## LIJEČENJE

Liječenje limfedema sastoji se od dvije faze: dekonjestivne limfatičke terapije, odnosno dekonjestivne kompleksne terapije i faze održavanja (tablica 1). Prije početka prve faze liječenja potrebno je uvesti rigoroznu higijensku proceduru. Limfni sustav ima važnu ulogu kod imunog odgovora organizma, zato bolesnike s limfedemom ugrožavaju infekcije (povišeni rizik erizipela, flegmone i gljivične infekcije), posebice kada su već prisutne limforeja, erozije i ulceracije. Erizipel se javlja kod 30% bolesnika (6,7). Kod bolesnika s

limfedemom, ulceracije, koje se javljaju kod enormnog edema, relativno brzo zacijele kada se edem smanji odnosno evakuira.

Tablica 1.

*Liječenje limfedema*

Dekongestivna –intenzivna faza	Faza održavanja
Njega kože i ulceracije	Njega kože
Redovite manualne limfne drenaže	Limfna drenaža po potrebi
Višeslojni kratkoelastični kompresijski sistemi	Kompresijske nogavice stupnja III ili IV (u uznapredovanim fazama limfedema)
Vježba (individualna i grupna)	Vježba, plivanje

Bandažiranje ili povijanje ekstremiteta ne smanjuje samo volumen ekstremiteta odnosno edem, već poboljšava i stanje kože i tkiva (8). U tu svrhu upotrebljavamo podložne pjenaste odnosno pamučne materijale za zaštitu osjetljivih mjesta, pamučne nogavice za zaštitu kože te kratkoelastične sisteme (7). Kod postojanja ulceracija odabiremo suvremene potporne obloge za liječenje i opskrbu rane u ovisnosti o izgledu dna rane i količini eksudata iz rane.

Tablica 2.

*Bolesnici i vrijeme njihovog liječenja*

Bolesnici	Broj ulkusa prije terapije	Trajanje terapije s kratkoelastičnim zavojima i oblogama za tretman rane	Limfedem (L)/limfedem i kronična venska insuficijencija (L+KVI)	Stanje vrijeda na kraju studije
1. M	4	28 dana	L+KVI	↓ svih rana za 1/2
2. Ž	3	14 dana	L	Zacijeljene
3. M	2	6 dana	L	Zacijeljene
4. M	1	7 dana	L	Zacijeljene
5. Ž	1	28 dana	L+KVP	↓ svih rana za 1/2
6. M	2	28 dana	L+KVI	↓ svih rana za 1/2
7. Ž	1	10 dana	L	Zacijeljene
8. Ž	2	21 dana	L	Zacijeljene
9. M	1	/	L+KVI	nema podataka, nije došao na kontrolu
10. M	2	14 dana	L	Zacijeljene
11. Ž	2	28 dana	L+KVI	↓ svih rana za 1/2
12. M	4	21 dana	L	Zacijeljene
13. Ž	2	28 dana	L+KVI	Nije se pridržavala terapije, nije redovito dolazila na kontrolu, rane su ostale iste veličine
14. Ž	2	28 dana	L+KVI	↓ svih rana za 1/2
15. M	2	13 dana	L	Zacijeljene
16. Ž	1	17 dana	L+KVI	Zacijeljene

Tablica 3.

*Vrijeme cijeljenja rana u korelaciji s etiologijom*

Skupina	Etiologija ulkusa	Ukupan broj ulkusa u skupini	Vrijeme cijeljenja ulkusa	Konačni rezultat
1	L	17	13,25 dni	sve zacijeljene
2	L+KVI	15	26,43 dni	samo jedna zacijeljena

## STUDIJA

U kontroliranu studiju bilo je uključeno 16 bolesnika (8 muškaraca i 8 žena) s potkoljeničnim ulkusima kod prisutnog limfedema trećeg stadija (s elefantijazom). Neki su bolesnici imali i kroničnu vensku insuficijenciju (C 6). Ukupno su imali 32 ulkusa na potkoljenicama i dorzumu stopala. Ulkuse smo previjali u Ambulanti za limfedeme na Dermatovenerološkoj klinici s alginatnim oblogama ili pjenama, a u ovisnosti o prisutnosti fibrina, odnosno granulacija u dnu rane. Prvi smo prevoj obavili nakon dva dana kod svih bolesnika, kasnije smo bolesnike previjali svaki 3.-4. dan, a kad se je edem počeo smanjivati i kada eksudat iz rane više nije bio toliko obiman svaki 5.-7. dan. Prilikom previjanja koristili smo kompresijsku terapiju s ljepljivim ili neljepljivim kratkoelastičnim sistemima. Bolesnike smo pratili 28 dana (tablica 2).

## RASPRAVA

S obzirom na etiologiju vrijeda bolesnike smo podijelili u dvije skupine i usporedili razlike u cijeljenju rana (tablica 3).

U svih su bolesnika u studiji vrijedovi zacijelili ili se smanjili, osim kod bolesnice koja nije redovito

provodila terapiju. Istodobno nema podataka o vrije-  
du kod bolesnika koji se nije javio na kontrolu. Vrije-  
dovi bolesnika čiji je uzrok bio limfedem cijelili su brže  
nego u skupini kod kojih su bolesnici istodobno imali  
i kroničnu vensku insuficijenciju, međutim i u toj su  
se skupini vrijedovi smanjivali odnosno cijelili, no ne-  
što sporije. Uspješnost liječenja ulkusa u prvoj skupi-  
ni pripisujemo adekvatnoj kompresijskoj terapiji koja  
je ne samo pomogla cijeljenju vrijedova, već i reduk-  
ciji limfedema.

## ZAKLJUČAK

Kod bolesnika s limfedemom vrijedovi se (ako se ne ra-  
di o kombinaciji s kroničnom venskom insuficijenci-  
jom, venskom trombozom ili dijabetičkim stopalom)  
pojavljuju relativno kasno. To se događa u III. stadiju  
limfedema, kada je edem toliko opsežan da preobli-  
kuje izgled ekstremiteta (elefantijaza), a limfna si te-  
kućina, zbog nedostatnog limfnog transporta, napra-  
vi put kroz kožu (limforeja), pri čemu, ako se ne liječi,  
nastaju erozije koje se brzo produbljuju i nastaju vri-  
jedovi. Adekvatna kompresijska terapija s kratkoela-  
stičnim zavojima, odnosno sistemima, koja smanjuje

edem tkiva, a time i limforeju, ima kod tih bolesnika  
važniju ulogu kod cijeljenja vrijeda nego odabir suvre-  
mene potporne obloge za cijeljenje rana.

## LITERATURA

1. Brautigam P, Földi E, Schaiper I i sur. Analysis of lymphatic drainage in various form of leg edema using two compartment lymphoscintigraphy. *Lymphology* 1998; 31: 43-55.
2. Mortimer PS. Pathophysiology of Lymphoedema. *Lymphology* 1998; 31: 3-6.
3. Cohen SR i sur. Lymphedema-Strategies for Management; *Cancer* 2001; 92: 980-7.
4. Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med* 2001; 110: 288-95.
5. International Society of Lymphology Executive Committee. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema. *Lymphology* 2003; 36: 84-91.
6. Mortimer P. Acute inflammatory episodes. U: Tywcross R, Jenks K, Todd J, eds. *Lymphoedema*. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2000, ch 9.
7. Willims AF, Mortimer P. Lymphoedema of the lower limb: causation, assessment and management. U: Morison MJ, Moffat CJ, Franks PJ, eds. *Leg ulcers: a problem-based learning approach*. Mosby Elsevier, 2007, 243- 60.
8. Willims AF, Keller M. Practical guidance on lymphoedema bandaging of upper and lower limbs. U: EWMA. *Lymphoedema bandaging in practice*, Focus Document. EWMA.

## SUMMARY

### CURRENT WOUND CARE IN PATIENTS WITH ELEPHANTIASIS – THIRD-STAGE LYMPHEDEMA

T. PLANINŠEK RUČIGAJ, A. SLANA and N. KECELJ LESKOVEC

*Ljubljana University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, Ljubljana, Slovenia*

Lymphedema resulting from fluid accumulation due to impairment in the lymphatic system drainage leads to enlargement of the body part involved. If left untreated, in its third stage it results in elephantiasis. Elephantiasis is frequently accompanied by papillomatosis and lymphocutaneous fistulas with lymphorrhoea, erosions and ulcers, frequently with the loss of function in the respective part of the body. Unlike other chronic wounds, wound healing in lymphedema is highly dependent on the use of combined therapies because local treatment with modern supportive dressings and compression therapy with adhesive and non-adhesive short-stretch systems is only part of the complete treatment. This treatment also includes sub-bandage foamy materials, kinesi-therapy with tapes (kinesiotaping), intermittent local application of high-pressure oxygen, breathing exercise, and manual lymph drainage and exercises.

**KEY WORDS:** lymphedema, elephantiasis, current treatment





# *Pemphigus chronicus vulgaris* - prikaz bolesnika

SANJA ŠPOLJAR, MIRA ČAVKA i ANAMARIJA TVORIĆ

*Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska*

Vulgarni pemfigus je rijetka, kronična, autoimuna bulozna dermatoza odraslih osoba. U 50% bolesnika prvo se javljaju bolne erozije na sluznici usne šupljine, a zatim fragilni mjehuri i erozija na klinički nepromijenjenoj koži. Mogu biti zahvaćene i ostale sluznice. Bolest je posljedica postojanja IgG protutijela, usmjerenih prema dezmosomima što dovodi do destrukcije dezmosoma, akantolize, te nastanka intraepidermalnog mjehura. Antigeni su transmembanski glikoproteini, dezmoglein 3 (Dsg3) i dezmoglein 1 (Dsg1). Dezmoglein 3 važan je za adheziju stanica sluznice. Nalazi se u bazalnim slojevima epidermisa. Dezmoglein 1 uglavnom se nalazi u površinskim slojevima epidermisa. *Pemphigus vulgaris* može se podijeliti u dva podtipa, mukozni i mukokutani. Karakterističan histološki nalaz je intaepidermalni mjehur u kojem se nalaze akantolitički keratinociti i nakupine epidermalnih stanica. U direktnoj imunofluorescentnoj pretrazi (DIF) perilezionalne kože opažaju se intercelularni depoziti IgG, rijetko IgA, te komponente komplementa (C3, C1q, C4). Indirektnom imunofluorescentnom pretragom (IIF) određeni titar IgG antitijela u serumu bolesnika pokaz je aktivnosti bolesti. Bolest može potaknuti primjena nekih lijekova kao D-penicilamin i kaptopril. U rijetkim slučajevima *pemphigus vulgaris* može prijeći u *pemphigus foliaceus* i obrnuto. Vrlo rijetko *pemphigus vulgaris* i *pemphigus foliaceus* mogu biti u istog bolesnika povezani s *pemphigoid bullosus*. Prikazujemo slučaj vulgarnog pemfigusa u odrasle bolesnice.

**KLJUČNE RIJEČI:** autoimuna bulozna dermatoza, intraepidermalni mjehur, akantoliza, cirkulirajuća IgG protutijela, dezmoglein 3, dezmoglein 1

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Sanja Špoljar, dr. med  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"  
Vinogradska cesta 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: sanja.spoljar3@zg.t-com.hr

## UVOD

Kronični vulgarni pemfigus je rijetka, recidivirajuća, autoimuna bulozna dermatoza karakterizirana pojavom fragilnih mjehura i bolnih erozija na klinički nepromijenjenoj koži i sluznicama (1-3). U 50% bolesnika prvo se javljaju promjene na sluznici usne šupljine, najčešće bukalnoj sluznici i tvrdom nepcu, kao bolne erozije (1,4). Znatno rjeđe promjene se mogu pojaviti i na ostalim sluznicama (larinksa, traheje, glotisa, bronha, ezofagusa, želuca, konjunktive, uterusa, vulve, cerviksa te rektuma) (4). Najčešće se pojavljuje između 30. i 60. godine života, podjednako često u muškarcima i žena. U oboljelih trudnica, autoantitijela prolaze kroz placentu i vežu se na fetalni epidermis (1,5). Pojava bolesti u trudnoći je rijetka (6). Bolest je posljedica postojanja IgG protutijela, dominantna podklasa je IgG4, usmjerenih prema dezmosomima što dovodi do destrukcije dezmosoma, gubitka međustaničnih veza,

akantolize, te nastanka intraepidermalnog mjehura. Antigeni su transmembanski glikoproteini, dezmoglein 3 (Dsg3) i dezmoglein 1 (Dsg1) koji pripadaju skupini dezmosomalnih kadherina, o kalciju ovisnih staničnih adhezijskih molekula. Dezmoglein 3 važan je za adheziju stanica sluznice, a nalazi se u bazalnim slojevima epidermisa. Dezmoglein 1 uglavnom se nalazi u površinskim slojevima epidermisa u koži. Pemfigus vulgaris može se podijeliti u dva podtipa: mukozni tip u kojem su pozitivna anti Dsg3 i mukokutani tip u kojem su pozitivna anti-Dsg3 i anti-Dsg1 (1,4,5,7). U histološkom nalazu vidi se suprabazalni mjehur u kojem se nalaze akantolitički keratinociti i nakupine epidermalnih stanica. Između stanica bazalnog sloja gubi se kontakt putem dezmosoma te istodobno jača kontakt s bazalnom membranom putem hemidezmosoma, što se prikazuje kao "row of tombstones". U

najranijoj fazi u histološkom nalazu dominira spongioza s eozinofilijom s akantolizom ili bez nje (4,5). U direktnoj imunofluorescentnoj pretrazi (DIF) perilezionalne kože opažaju se intercelularni depoziti IgG, rijetko IgA, te komponente komplementa (C3, C1q i C4) i duž bazalne membrane (1-5,7). Testom ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) određeni titar IgG antitijela u serumu bolesnika, usmjeren prema dezogleinu 3 i 1, sukladan je s aktivnom bolešću (1,2). Autoimuni mehanizam može se potaknuti i primjenom nekih lijekova kao što su D-penicilamin i kaptopril (1-6). Oba lijeka sadrže sulfidrilnu skupinu (1,4). *Miastenia gravis* i timom povezani su s pojavom vulgarnog pemfigusa (4,5,8). Prevalencija autoimunih bolesti u prvih srodnika oboljelih od vulgarnog pemfigusa značajno je veća (9). U rijetkim slučajevima *pemphigus vulgaris* može prijeći u *pemphigus foliaceus* i obrnuto. Vrlo rijetko *pemphigus vulgaris* i *pemphigus foliaceus* mogu biti povezani s *pemphigoid bullosus* u istog bolesnika (4).

Lijek izbora u terapiji je sistemna primjene kortikosteroida (prednizon ili ekvivalent) u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine/dan. U bolesnika sa zahvaćenim sluznicama i velikim površinama kože doza prednizona može se povisiti do 2 mg/kg tjelesne težine/dan uz postepeno snižavanje doze nakon što se prestanu pojavljivati novi mjehuri i nakon početne epitelizacije erozija. U bolesnika s teškom kliničkom slikom koji ne reagiraju na visoke doze prednizona primjenjuje se pulsna terapija intravenskom primjenom metilprednisolona, 250-1000 mg tijekom 3 h/dan, 3 do 5 uzastopnih dana (1,2,4,5). Adjuvantna terapija primjenjuje se sa ciljem smanjenja nuspojava kortikosteroidne terapije. U tu svrhu primjenjuje se najčešće azatioprin, a zbog odgođenog djelovanja za 4 do 6 tjedana, primjena započinje istodobno sa sistemnom primjenom prednizona. Kao adjuvantna terapija primjenjuje se mikofenolat mofetil, ciklofosamid i metotreksat. U bolesnika rezistentnih na standardne oblike terapije primjenjuje se plazmafereza i iv. imunoglobulini (1,2,4,5,7,10). Kao adjuvantna terapija u fazi održavanja pokušalo se primjenom dapsona (11).

## PRIKAZ BOLESNIKA

Četrdesetiosmogodišnja bolesnica hospitalizirana je u srpnju 2007. g. u Klinici zbog pojave bula, erozija i krusta na koži trupa i gornjih ekstremiteta (sl. 1).



Sl. 1. Erozije i krusta na koži trupa i gornjih ekstremiteta.

Na koži lica, u predjelu čela i retroaurikularno vidljive su erozije veličine kovanice i kruste. U vlasištu, parijetalno vidljiva je erozija veličine dječjeg dlana djelomično prekrivena krustama. Na sluznici usne šupljine prisutne su erozije.

Prve promjene pojavile su se 7 mjeseci ranije. Tada je (u KB Split) učinjena biopsija promjene na koži; PHD nalaz broj 41/07: u preparatu se nalazi subepidermalna separacija koja bi u prvom redu odgovarala buloznom pemfigoidu. DIF pretragom perilezionalne kože nisu nađeni depoziti imunoglobulina niti komplementa. Započeta je terapija: Dapson tbl 50 mg/dan, Plivit C tbl 1 g/dan, a lokalno je bolesnica primjenjivala kupke u svjetloj otopini KMnO<sub>4</sub>. Unatoč terapiji na koži su se pojavljivale bule, a na sluznici usne šupljine pojavile su se erozije.

U Klinici je, u sklopu obrade, učinjena biopsija promjene (cijela bula) i perilezionalne kože, na dorzumu desne šake. PHD nalaz broj 12232/07; suprabazalni akantolitički mjehur. Nalaz odgovara uputnoj dijagnozi *Pemphigus vulgaris*. Direktnom imunofluorescentnom pretragom (DIF) opaženi su intercelularno depoziti IgG i komponente komplementa C3. U Tzanckovom testu vide se pojedinačne, epidermalne akantolitičke stanice. ELISA tehnikom određena je vrijednost dezogleina 3 (DSG-3) 137.9, a dezogleina 1 (DSG-1) >150. U bolesnice je utvrđena leukocitoza (L 13,8), hipokromna anemija (snižene vrijednosti: Hgb 105; Htc 0.32), povišena vrijednost albumina 56,7 i gama globulina 24,6, povišena vrijednost C3 komponente komplementa 0,875, antinuklearna protutijela (ANA) pozitivna, homogena fluorescencija (1:160) uz fluorescenciju zrnaca u citoplazmi. Nalaz antimitohondrijskih protutijela (AMA) bio je negativan. Utvrđena je povišena vrijednost methemoglobina 1,2. Mikrobiološkom

analizom, iz obriska vlasišta izolirani su *Staphylococcus aureus* – veliki broj osjetljiv na kloksacilin, cefaleksin i klindamicin, te *Streptococcus agalactiae* (serogrupa B) – veliki broj, osjetljiv na penicilin, cefaleksin i klindamicin. Zbog procjene stanja sluznice učinjena je ezofagogastroduodenoskopija. Nalaz je uredan. Ginekološkim pregledom na lateralnom zidu uterusa pipa se tumorozna rezistencija veličine graha. S obzirom na planiranu dugotrajnu imunosupresivnu terapiju uzet je materijal za PAPA test broj 1892/07: nalaz je uredan. Kirurškim zahvatom odstranjena je opisana tumorozna tvorba, PHD nalaz broj 12932/07 (tumor iza lateralnog zida vagine), dijagnoza: *Leiomyoma*. Nalaz UZV male zdjelice bio je uredan kao i nalaz rtg srca i pluća, UZV abdomena i denzitometrije. Pregled koji je učinio specijalist oftalmolog također je bio uredan.

Nakon što je učinjenom obradom utvrđena dijagnoza vulgarnog pemfigusa, započeta je parenteralna terapija Solu-Medrol 120 mg i.m./dan tijekom 2 dana, zatim 100 mg i.m./dan narednih 2 dana, zatim peroralno Medrol tbl à 80 mg/dan narednih 10 dana. Nakon prestanka pojave novih bula postupno je svakih 5 dana spuštana doza Medrol tbl za 4 mg. Kod otpusta doza Medrol tbl à 52 mg. Istodobno sa započetom terapijom Solu-Medrolom započeta je adjuvantna terapija Imuranom tbl à 100 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2 puta/dan zbog zaštite želučane sluznice, te cefaleksin kaps. à 500 mg 2 puta/dan tijekom 10 dana. Lokalno tuširanje antiseptikom Octenisept, te na promjene na koži 40%Belogenet cr/Belobaza cr 1x dnevno tijekom 3 tjedna.

Nakon otpusta preporučeno je nastaviti postepeno spuštanje doze Medrol tbl za 4 mg svakih 5 dana do doze od 32 mg/dan. Preporučeno je nastaviti s Imuranom tbl à 100 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2 puta/dan. Kontrola KKS, DKS, Na, K, AST, ALT, GGT, GUK, ureje, kreatinina, urina svakih 14 dana. Kontrola s nalazima za mjesec dana.

Na prvom kontrolnom pregledu na koži su bile vidljive rezidualne hiperpigmentacije, a bukalna sluznica bila je urednog izgleda. Preporučeno je nastaviti postepeno spuštanje doze Medrol tbl za 4 mg svakih 5 dana do doze održavanja od 20 mg. Sljedeća kontrola bila je za 2 mjeseca. Laboratorijski nalazi ponavljani su mjesečno. Na ponovnom kontrolnom pregledu preporučeno je dalje postepeno spuštanje doze Medrol tbl za 4 mg svakih 5 dana do doze od 4 mg. Bolesnica je naručena na ponovno bolničko liječenje u siječnju 2008 g. zbog dodatne obrade; tada su učinjeni KKS, DKS, CRP, GUK, Na, K, Ca u serumu i urinu, P, ALP, AST, ALT, GGT, ukupni bilirubin, Fe, UIBC, TIBC, CK, LDH, elektroforeza proteina (ELISA tehnikom) DSG-1, DSG-3, urin, stolica

na okultno krvarenje, rtg L-S kralješnice, denzitometrija kostiju, UZV abdomena, konzilijarni pregled specijalista gastroenterologa i specijalista ginekologa. Preporučeno je nastaviti terapiju Medrol tbl à 4 mg/dan, Imuran tbl à 50 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2x/dan. Bolesnica je ponovno zaprimljena na bolničko liječenje nakon 8 mjeseci zbog pojave erozije s krustom veličine kovanice u vlasištu (slika 2). Nakon primitka uveden je Medrol tbl à 24 mg, uz Imuran tbl à 50 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2 puta/dan, Plivit D3 400 i.j. (2 gutt) i Ca 500 mg šumeća tbl/dan. Nakon otpusta doza Medrol tbl à 20 mg uz postepeno spuštanje doze do 8 mg. Od tada je bolesnica na dozi održavanja Medrol tbl à 8 mg/dan, Imuran tbl à 50 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2 puta/dan, Plivit D3 400 i.j. (2 gutt) i Ca 500 mg šumeća tbl/dan. Povremeno dolazi do pojave eritematoskvamoznih areala veličine kovanice u vlasištu. Lokalno se u fazi pogoršanja primjenjuje kortikosteroid lokalno. Bolesnica se jednom godišnje zaprima na bolničko liječenje zbog opsežne obrade (IFF, ELISA DSG -3 i DGS-1, KKS, DKS, Ca u serumu i urinu, P, GUK, AST, ALT, GGT, ALP, Na, K, ureja, kreatinin, sediment urina i urin kemijski, stolica parazitološki, denzitometrije, pregled specijalista oftalmologa, specijalista ginekologa, UZV abdomena.



Sl. 2. Erozija s krustom veličine kovanice u vlasištu.

## RASPRAVA

Za vulgarni pemfigus karakterističan je nalaz cirkulirajućih IgG autoantitijela usmjerenih prema komponentama dezmosoma, Dsg3 i Dsg1, transembranskim proteinima iz skupine katherina. Za razliku od dezmozoleina, dezmozolein nisu važan antigen (4,5,7,12). Kadherini su o Ca(2+) ovisne važne adhezijske molekule (5,13). U oboljelih s aktivnom bolešću utvrđena je subklasa IgG1 i IgG4, a u zdravih samo IgG1 autoantitijela (14). Uzrok pojave patognomoničnih antitijela u oboljelih



još nije utvrđen. Prisutnost autoantitijela povezana je sa specifičnim HLA sustavom klase II. Sve upućuje na to da je proizvodnja autoantijela posredovana stanicama T limfocita (5). Abnormalna funkcija stanica T limfocita pogoduje razvoju oportunističkih infekcija. Navodi se mogućnost da superantigeni (streptokokni pirogeni egzotoksin A, stafilokokni enterotoksin B i *Candida* antigen reaktiviraju memorijske T limfocite i na taj način potaknu autoimuni odgovor (15).

U većine oboljelih prve promjene pojavljuju se na sluznici usne šupljine, bukalnoj sluznici i sluznici koja prekriva tvrdo nepce (1,2,4,5,7). Poznavanje kliničke slike važno je za stomatologe (16). Kada su promjene prisutne na sluznici genitalne regije, u kliničkoj slici dominiraju bolne erozije zbog fragilnih bula i izražene frikcije, što rezultira pojavom ožiljnih promjena, poglavito u mukoznom tipu (17). Promjenama mogu biti zahvaćene nokatne ploče u vidu onihomadeze, kronične paronihije i hemoragične paronihije. Prethode i po nekoliko godina pojavi tipičnih promjena ili prethode pogoršanju bolesti. Lokalna terapija je neučinkovita. U većine dolazi do potpune regresije bez zaostajanja oštećenja nokatne ploče (18,19).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, DIF pretrage uzorka nepromijenjene perilezionalne kože, PHD analizi biopsije cijelog manjeg mjehura, IIF pretrazi seruma bolesnika, citološkom nalazu (Tzanckov test) sadržaja svježeg mjehura, te određivanjem Dsg3 i Dsg1 ELISA tehnikom (1-5,7,10,21). DIF pretragom utvrđuju se depoziti IgG i komponente komplementa (C1q, C3, C4) u međustaničnim prostorima. Nalaz granuliranih depozita IgG u koži bolesnika posljedica je sekvenciranja Dsg od dezmosoma i nakupljanje u grudice, uzrokujući prorjeđenje dezmosoma i narušavanje strukture (21). Analiziranjem nepromijenjene kože elektronskim mikroskopom vidi se dezintegracija dezmosoma u *stratum spinosum* i protruzija citoplazme. Akantolizi prethodi kidanje i smanjenje broja dezmosoma uz širenje intercelularnog prostora (22). U PHD nalazu vidi se suprabazalni, akantolitički mjehur. U najranijoj fazi u histološkom nalazu dominira spongioza s eozinofilijom, s akantolizom ili bez nje. IIF pretragom određuje se titar protutijela. U citološkom nalazu obojenom metodom May-Grünwald-Giemsa vide se epidermalne, akantolitičke stanice, pojedinačno ili u nakupinama (1-5). IIF test može biti negativan u ranom stadiju bolesti. DIF test je pouzdaniji u ranoj fazi bolesti (23). DIF pretrage vanjske ovojnice telogene dlake uzete sa vlašišta pouzdana je i korisna dijagnostička metoda u praćenju bolesti zbog pozitivnog nalaza neovisno o prisutnosti promjena u koži vlašišta (24).

Najčešći uzrok smrti su nuspojave lijekova i infekcija. Erozije kože i sluznica su ulazna vrata za infekciju. Od iznimne je važnosti svaki oblik lokalne terapije koji ubrzava proces epitelizacije i tako utječe na snižavanje doze lijeka. Epidermalni faktor rasta (EGF) pospješuje epitelizacije u oboljelih od vulgarnog pemfigusa. Primjenjivan je 10 mg EGF u 0,1% sulfadijazin-srebro kremi tijekom 9 dana (25).

Prva linija terapije je sistemska primjena prednizon ili ekvivalenta uz adjuvantnu terapiju imunosupresivnim lijekovima (azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklofosfamid, metotreksat) (1-5,7,10,26). Kao mogući lijek prvog izbora navodi se Dapson jer izaziva manji broj nuspojava u usporedbi s kortikosteroidima i imunosupresivima (27). Pojava osteoporoze u oboljelih od pemfigusa jedna je od nuspojava sistemske terapije kortikosteroidima (2,28,29). Iako većina oboljelih uzima nadomjestke kalcija, kolekalciferol i bifosfonate, trajanje terapije je prekratko (29). Primjena kortikosteroida i azatioprina je sigurna, te se postiže dugoročna remisija bolesti (1-5,29). Tiopurin metiltransferaza (TPMT) jedan je od tri glavnih enzima uključena u metabolizam azatioprina i njegovog aktivnog metabolita 6-merkaptopurina. Njena aktivnost je određena polimorfizmom alela za visoku (TPMTH) ili nisku (TPMTL) aktivnost enzima. Heterozigot za TPMTH ima povećani rizik od nastanka mijelosupresije standardnim dozama lijeka. Homozigot za TPMTL može imati slab terapijski odgovor na lijek (30). Važnost određivanja mutacije za TPMT u bolesnika prije primjene azatioprina je u prevenciji razvoja mijelosupresije inducirane lijekom (31). Primjena azatioprina u dermatologiji nije ograničena samo na odobrene indikacije (32). Mikofenolat mofetil može biti dobar izbor u srednje teških oblika vulgarnog pemfigusa. U kombinaciji s prednizonom postiže brzu i kompletnu kontrolu bolesti (33,34). U bolesnika u kojih nije postignuto poboljšanje, rituximab je alternativna terapija (34). Rituximab je anti-CD20 kimerično protutijelo koje se selektivno veže na B limfocite. Njegov učinak na deprivaciju B limfocita uspješno se primjenjuje u raznim autoimunim bolestima. U dermatologiji moguća je njegova primjena kod vulgarnog i paraneoplastičnog pemfigusa, posebno u slučajevima rezistentnima na druge oblike terapije. Primjena može biti povezana s pojavom teških nuspojava, pa i mogućim fatalnim ishodom. Većina bolesnika primi jedan ciklus rituximaba usporedo s imunosupresivnom terapijom (35-38). Kombinacija rituximaba s intravenuskim imunoglobulinima (IVIg) učinkovita je u bolesnika rezistentnih na ostalu terapiju (39).

U serumu bolesnika s vulgarnim pemfigusom povišena je količina TNF- $\alpha$  (engl. *Tumor Necrosis Factor*).

Prisutan je u koži bolesnika, posebno u dermisu. *In vitro* fagocitoza apoptotičnih keratinocita monocitima potiče pojačanu proizvodnju TNF- $\alpha$ , koji može poticati dalju apoptozu (40). Suprotno, akantoliza se može odvijati i bez apoptoze, odnosno apoptoza nije nužna za nastanak mjehura u pemfigusu (41). Etanercept, TNF- $\alpha$  antagonist, dva puta tjedno, je alternativna terapija u rezistentnih bolesnika (42). Možeće je sudjelovanje TNF- $\alpha$  u mehanizmu koji dovodi do akantolize kod vulgarnog pemfigusa. Primjena sulfasalazina i pentoksivilina, kao adjuvantne terapije, dovodi do značajnog pada razine TNF- $\alpha$  u serumu oboljelih (43).

IVIg naglo snižavaju razinu IgG1 i IgG4, ant-Dsg1 i ant-Dsg3 u serumu oboljelih. Postoji povezanost između pada razine IgG4 i ant-Dsg3 i poboljšanja kliničke slike. Pojedinačna doza IVIg je 400 mg/kg/dan tijekom 5 dana. U bolesnika rezistentnih na sistemsku terapiju kortikosteroidima dovoljan je jedan ciklus IVIg. Primjena IVIg smanjuje dozu prednizona. Učinak se potencira primjenom ostalih citotoksičnih lijekova (44-48).

## ZAKLJUČAK

Iako je vulgarni pemfigus rijetka autoimuna bulozna dermatozna odraslih, poznavanje kliničke slike jednako je važno za liječnika i stomatologe. Prve promjene često se pojavljuju na sluznici usne šupljine. Zbog pojave mjehura koji je fragilan, na sluznicama se najčešće vide samo erozije, koje zbog bolnosti onemogućavaju bolesniku uzimanje hrane i pića. Bolest zahvaća i ostale sluznice, pa tako i sluznicu genitalne regije, a moguća je pojava bolesti u mlađih dobnih skupina. Stoga je često teško razlučiti uzrok promjena na sluznici genitalne regije i drugim sluznicama. S pojavom prvih promjena susreću se razne specijalnosti unutar liječnike struke (ginekolozi, pedijatri, oftalmolozi i otorinolaringolozi).

Uspjeh liječenja ovisi o ranoj sistemskoj primjeni kortikosteroida, primjeni nižih doza te sprječavanju razvoja brojnih i težih nuspojava, pa i eventualnog fatalnog ishoda.

## LITERATURA

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Blistering Disease. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, eds. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> Completely Revised Edition. Heidelberg, New York: Springer-Verlag 2000, 663-9.
- Dobrić I, Marinović B, Murat-Sušić S, Kostović K. Vezikulozne, bulozne i pustulozne dermatoze. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast, 2005, 186-8.
- Habif TP, Campbell Jr JL, Chapman MS, Dinulos JGH, Zug KA. Pemphigus vulgaris. U: Habif TP, Campbell Jr JL, Chapman MS, Dinulos JGH, Zug KA, eds. *Skin Disease Diagnosis and Treatment*. 2<sup>nd</sup> Edition. Philadelphia, Toronto: Elsevier Mosby 2005, 336-7.
- Stanley JR. Pemphigus. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6<sup>th</sup> Edition. New York, Toronto: McGraw-Hill 2003, 558-67.
- Amagai M. Vesiculobullous Disease. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al, eds. *Dermatology*. 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Mosby 2003, 449-61.
- Hern S, Vaughan Jones SA i sur. Pemphigus vulgaris in pregnancy with favourable foetal prognosis. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 260-3.
- Rocken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W. Pemphigus. U: Rocken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W, eds. *Color Atlas of Dermatology*. 1<sup>st</sup> Edition. Stuttgart, New York: Thieme 2012, 168-70.
- Leshem YA, Katzenelson V, Yosipovitch G, David M, Mimouni D. Autoimmune diseases in patients with pemphigus and their first-degree relatives. *Int J Dermatol* 2011; 50: 827-31.
- Firooz A, Mazhar A, Ahmed AR. Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 434-7.
- Mimouni D, Nousari CH, Cummins DL, Kouba DJ, David M, Anhalt GJ. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1059-62.
- Werth VP, Fivenson D, Pandya AG i sur. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144: 25-32.
- Müller R, Heber B, Hashimoto T i sur. Autoantibodies against desmogleins in European patient with pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 898-903.
- Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 67: 869-77.
- Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology* 1994; 189 Suppl 1: 85-9.
- Dar SA, Das S, Bhattacharya SN i sur. Possible role of superantigens in inducing autoimmunity in pemphigus patients. *J Dermatol* 2011; 38: 980-7.
- Ettlin DA. Pemphigus. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 107-25, viii-ix.
- Marren P, Wojnarowska F, Venning V, Wilson C, Nayar M. Vulvar involvement in autoimmune bullous diseases. *J Reprod Med* 1993; 38: 101-7.
- Berker DD, Dalziel K, Dawber RP, Wojnarowska F. Pemphigus associated with nail dystrophy. *Br J Dermatol* 1993; 129: 461-4.
- Engineer L, Norton LA, Ahmed AR. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 529-35.
- Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 Suppl 1: S2-11.
- Oktarina DA, van der Wier G, Diercks GF, Jonkman MF, Pas HH. IgG-induced clustering of desmogleins 1 and 3 in skin



- of patients with pemphigus fits with the desmoglein non-assembly depletion hypothesis. *Br J Dermatol* 2011; 165: 52-62.
22. Grando SA, Terman AK, Stupina AS, Glukhenky BT, Romanenko AB. Ultrastructural study of clinically uninvolved skin of patients with pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 359-63.
  23. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol* 1979; 115: 428-32.
  24. Kumaresan M, Rai R, Sandhya V. Immunofluorescence of the outer root sheath: an aid to diagnosis in pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 298-301.
  25. Tabrizi MN, Chams-Davatchi C, Esmaeeli N i sur. Accelerating effects of epidermal growth factor on skin lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 79-84.
  26. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 645-52.
  27. Yeh SW, Sami N, Ahmed RA. Treatment of pemphigus vulgaris: current and emerging options. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 327-42.
  28. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(3 Pt 1): 527-33.
  29. Wohl Y, Dreiherr J, Cohen AD. Pemphigus and osteoporosis: a case-control study. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1126-31.
  30. Snow JL, Gibson LE. The role of genetic variation in thio-purine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 1995; 131: 193-7.
  31. Tavadia SM, Mydlarski PR, Reis MD i sur. Screening for azathioprine toxicity: a pharmacoeconomic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 628-32.
  32. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1123-32.
  33. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2041-8.
  34. Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 490-4.
  35. El Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed AR. Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 449-59.
  36. Fatourechchi MM, El-Azhary RA, Gibson LE. Rituximab: applications in dermatology. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1143-55; quiz 1155.
  37. Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 503-8.
  38. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007; 156: 352-6.
  39. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772-9.
  40. Chiapa-Labastida M, Zentella-Dehesa A, León-Dorantes G, Becker I. Pemphigus vulgaris: accumulation of apoptotic cells in dermis and epidermis possibly relates to pathophysiology throughout TNF-alpha production by phagocytes. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 874-88.
  41. Schmidt E, Waschke J. Apoptosis in pemphigus. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 533-7.
  42. Shetty A, Marcum CB, Glass LE, Carter JD. Successful treatment of pemphigus vulgaris with etanercept in four patients. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 940-3.
  43. El-Darouti M, Marzouk S, Abdel Hay R i sur. The use of sulfasalazine and pentoxifylline (low-cost antitumour necrosis factor drugs) as adjuvant therapy for the treatment of pemphigus vulgaris: a comparative study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 313-9.
  44. Bystryń JC, Jiao D. IVIg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity* 2006; 39: 601-7.
  45. Green MG, Bystryń JC. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1621-4.
  46. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Mydlarski PR, Cosentino L, Shear N. Effect of intravenous immunoglobulin on prednisone dose in patients with pemphigus vulgaris. *J Cutan Med Surg* 2006; 10: 222-7.
  47. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H i sur. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 595-603.
  48. Lolis M, Toosi S, Czernik A, Bystryń JC. Effect of intravenous immunoglobulin with or without cytotoxic drugs on pemphigus intercellular antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 484-9.

SUMMARY

*PEMPHIGUS CHRONICUS VULGARIS*- CASE REPORT

S. ŠPOLJAR, M. ČAVKA and A. TVORIĆ

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, Zagreb, Croatia*

*Pemphigus vulgaris* is a rare, chronic, autoimmune blistering skin disease of adulthood. In 50 percent of patients, mucous membrane erosions of the oral cavity are the presenting sign. Typically, patients develop flaccid blisters and erosions on the normal appearing skin and mucous membranes. Mucous membranes in other areas may also be involved. The disease is caused by IgG autoantibodies to the desmosomes inducing the loss of cell adhesion between keratinocytes, and subsequent intraepidermal blister formation. Antigens are desmoglein 3 (Dsg3) and desmoglein 1 (Dsg1) transmembrane glycoproteins. Desmoglein 3 is expressed in the lower portion of the epidermis. Alone, it is sufficient to keep mucosal surfaces intact. Desmoglein 1 is expressed more intensely in the superficial layers. *Pemphigus vulgaris* can be divided into two subgroups, the mucosal type and mucocutaneous type. The characteristic histologic finding is intraepidermal blister. Acantholytic keratinocytes as well as clusters of epidermal cells are seen in the blister cavity. Direct immunofluorescence examination (DIF) of perilesional skin shows a deposit of IgG, rarely IgA, and complement components (C3, C1q, C4) between the epidermal cells. The titers of circulating antibodies measured with indirect immunofluorescence examination (IIF) often correlate with the disease course. There are sporadic cases of *pemphigus vulgaris* associated with the use of drugs, in particular D-penicillamine and captopril. *Pemphigus vulgaris* has rarely evolved into *pemphigus foliaceus*, and *vice versa*. Very uncommon, *pemphigus vulgaris* or *pemphigus foliaceus* has been associated with bullous pemphigoid in the same patient. We present an unusual case of *pemphigus vulgaris* in an adult female patient.

**KEY WORDS:** autoimmune blistering skin disease, intraepidermal blister, acantholysis, circulating IgG antibodies, desmoglein 3, desmoglein 1



# Uloga kratkoelastičnih zavoja u terapiji limfedema

TANJA PLANINŠEK RUČIGAJ i DUBRAVKO HULJEVI<sup>1</sup>

Univerzitetni klinički centar Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Ljubljana, Slovenija

<sup>1</sup>Klinička bolnica "Sveti Duh", Kirurška klinika, Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska

Osnovna terapija liječenja limfedema i njegovih komplikacija je kompresivna terapija. Izvodimo je s različitim elastičnim i neelastičnim materijalima, koji zbog svojih svojstava stvaraju aktivnu ili pasivnu kompresiju kada bolesnik hoda, a i u mirovanju. Koje ćemo zavoje odabrati ovisi o stupnju limfedema. Pritisци ispod zavoja ovisе ne samo o materijalu nego i o sili koju upotrijebimo za kompresiju, o broju slojeva i prekrivanju pojedinih zavoja, te o načinu bandažiranja.

**KLJUČNE RIJEČI:** kompresivna terapija, limfedem, elastični materijali, neelastični materijali, aktivna kompresija, pasivna kompresija, kratkoelastični sistemi

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Tanja Planinšek Ručigaj, dr. med.  
Dermatovenerološka klinika  
Univerzitetni klinički centar Ljubljana  
Zaloška 2  
1000 Ljubljana, Slovenija

## DEFINICIJA

Kompresivna terapija je aplikacija različitih materijala na neki dio tijela s određenom snagom. Pritisak, koji na taj način postizemo, smanjuje edem i time regulira tok limfe (1). Limfedeme klasificirano po uzoru na CEAP klasifikaciju. DEAP-L klasifikacija za limfedeme je u razvoju (C 0-4: od reverzibilnog edema do otvorenog ulkusa; L 0-2: s limfangitisom ili bez limfangitisa; S 0-2: simptomi i nemogućnost za svakodnevne poslove; D 0-3: kožne promjene s fibrozom ili bez fibroze; E: podjela na primarne i sekundarne limfedeme; A: anatomski dio limfatičkog sistema gdje dolazi do smetnji; P: Pa, Po, Ph, Pr, Pov: ili se radi o ageneziji/hipoplaziji, opstrukciji, hiperplaziji, refluksu ili povećanom stvaranju limfe) (2,3). Limfedemi se dijele u stadije ovisno o stupnju edema (tablica 1).

Tablica 1.

### Stupnjevi limfedema

Stadij	Klinički nalaz	Stemmerov znak
0	Latentna faza – nema edema	Negativan
I.	Blagi edem	Negativan
II.	U početku: rupičasti edem; Dugotrajni: elastični edem	Pozitivan
III.	Jaki, ogromni edem, kožne promjene	Pozitivan

## MATERIJALI ZA KOMPRESIJU

Materijale s kojima radimo kompresivnu terapiju dijelimo na elastične i neelastične, ovisno o njihovim fizikalnim svojstvima.

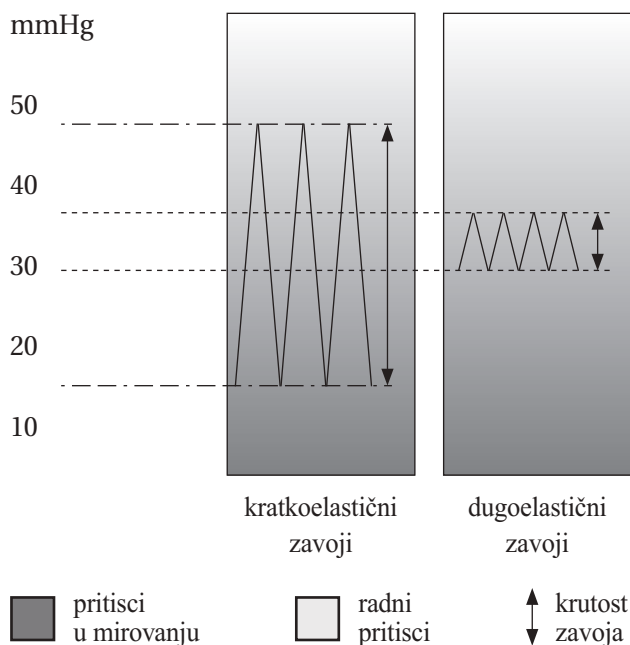
Dugoelastični zavoji, koji se rastežu za više od 100%, stvaraju aktivnu kompresiju kod hodanja i u mirovanju. Na isti način djeluju i kružno tkane kompresivne čarape.

Neelastični materijali u mirovanju, kada bolesnik ne hoda, stvaraju vrlo nisku ili nikakvu kompresiju. Kada bolesnik hoda, kod kontrakcije mišića, ti su zavoji učinkoviti. Neelastični materijali su kruti. Kratkoelastični zavoji rastežu se manje od 100% (4).

### Kompresivni zavoji

Pritiske ispod zavoja u mirovanju zovemo pritisci u mirovanju i stvaraju pasivnu kompresiju. Pritiske ispod zavoja, kada bolesnik hoda, zovemo radni pritisci. Oni stvaraju aktivnu kompresiju. Ti su pritisci različiti kod elastičnih i neelastičnih materijala. Kod duguelastičnih zavoja pritisci ispod zavoja dosežu razinu negdje oko 40 mm Hg, a u mirovanju 30 mm Hg. Zbog visokih pritisaka ispod zavoja ili čarapa u mirovanju potrebno ih je skinuti kada bolesnik ne hoda (tablica 2)(5-7).

Kod kratkoelastičnih zavoja pritisci u mirovanju su negdje do 15 mm Hg odmah kada ih postavimo, a onda, zbog rastezanja zavoja, još se nešto snize. A prilikom hoda – radni pritisci, zbog nerastegljivosti zavoja, vrlo su visoki, čak negdje i do 50-75 mmHg (tablica 2; sl.1)(5-7).



Sl. 1. Pritisci ispod zavoja i krutost

Tablica 2.

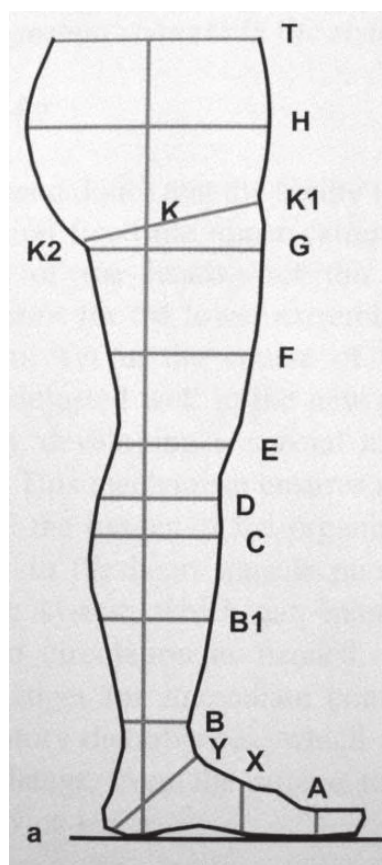
Razlike između dugoeleastičnih i kratkoelastičnih zavoja

Svojstva	Dugoeleastični zavoj	Kratkoelastični zavoj
Raztegljivost	više od 100%	do 100%
Pritisak ispod zavoja u mirovanju	veliki	mali
Pritisak ispod zavoja kod hodanja	veliki	jako veliki
Krutost	< 10	> 10
Trajanje kompresije	stalna	intermitentna, kod hoda

Pritisak ispod zavoja ovisi ne samo o materijalu nego i o broju slojeva, o snazi koju koristimo prilikom bandažiranja, o načinu bandažiranja (osmica ili cirkularno), te od međusobnog prekrivanja zavoja. Četiri su glavna svojstva zavoja (akronim od engl. PLACE):

- P: „Pressure“: pritisci ispod zavoja
- LA: „Layers“: jedan ili više slojeva
- C: „Components“: jedan zavoj ili sistem
- E: „Elastic properties“: elastična svojstva zavoja

Kompresija ispod zavoja svrstava se u blagu, srednju, jaku i vrlo jaku, ovisno o pritisku (u mm Hg) ispod zavoja u točki B1 (točka B1 je na prelasku mišića potkoljenice u Ahilovu tetivu na medijalnoj strani) (sl. 2) (tablica 3).



Slika 2. Točka B1

Tablica 3.

Kompresija ispod zavoja

Blaga kompresija	Umjerena kompresija	Jaka kompresija	Vrlo jaka kompresija
< 20 mm Hg	20-40 mm Hg	40-60 mm Hg	>60 mm Hg

Za bandažiranje limfedema upotrebljavaju se višeslojni sistemi od različitih materijala s različitim elasticitetom. Time utječemo na pritisak ispod zavoja. O sistemu možemo govoriti kada upotrebljavamo barem dva različita zavoja, koje postavimo jedan iznad drugoga čitavom dužinom bandažiranja. Sistem je građen od kompresivnih zavoja te različitih materijala koje stavljamo ispod zavoja. Jedni imaju funkciju zaštite kože, dok s drugima možemo na različitim dijelovima ekstremiteta smanjiti ili povećati pritisak (ekscentrična i koncentrična kompresija) (4,7).

Kod svojstva sistema vrlo je važan indeks krutosti (*stiffness index*), koji je definiran kao povećanje pritiska ispod zavoja na centimetar koji nastaje zbog povećanja opsega ekstremiteta. Do povećanog obima dolazi kada iz ležećeg položaja ustanemo u uspravni položaj (8). Opseg potkoljenice se mijenja i kada sjedeći mičemo stopalo gore, dolje. Statički indeks krutosti SSI (od engl. *Statistic Stiffness Index*) je razlika između tih dvaju



pritisaka. Kada pritisak naraste za više od 10 mm Hg između ležeći/stojeći, onda je SSI visok. To je kod neelastičnih materijala, a kod elastičnih je razlika u pritisacima ispod 10 mm Hg i imaju nizak SSI.

### *Kratkoelastični zavoji*

Kod limfedema stadija I možemo upotrijebiti dugoeleastične ili kratkoelastične zavoje, a kod limfedema stadija II ili III samo kratkoelastične zavoje. Kratkoelastični zavoji mogu biti ljepljivi ili neljepljivi, te samoprihvatajući.

### ZAKLJUČAK

Kompresivna terapija s kratkoelastičnim zavojima osnovna je terapija kod limfedema te edema druge etiologije. Kompresivnu terapiju koristimo za kompresiju u fazi dekongestije za smanjivanje edema. Napravimo je s dugoeleastičnim ili kratkoelastičnim zavojima, ovisno o stadiju limfedema. Bolji su kratkoelastični zavoji. U drugoj fazi – to je održavanje stanja bez edema – možemo za kompresiju upotrijebiti neljepljive kratkoelastične zavoje ili medicinske kompresivne nogavice.

### LITERATURA

1. Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Compression: basic principles. U: Rabe E, ed. Compression guide. Bonn: Rabe medical publishing, 2009; 21.
2. ICC. Consensus statement: Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease. Consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. Int Angiol 2008; 27: 193-205.
3. Rooke TW, Felty C. Lymphedema: pathophysiology, classification, and clinical evaluation. U: Gloviczki P, ed. Handbook of venous disorders. Third Edition. Guidelines of the American Venous Forum. London: Edward Arnold Ltd, 2009, 629-34.
4. Planinšek Ručigaj T. Kompresijska terapija. Acta Med Croatica 2011; 65: 75-9.
5. Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Kompressionstherapie der Extremitäten. Paris: Editions Phlebologiques Francaises 1999, 49-51.
6. Planinšek Ručigaj T, Kecelj Leskovec N. Bolezni ven spodnjih udov. U: Kansky A, Miljković J, ed. Ljubljana: ZSD, 2009, 335-46.
7. Planinšek Ručigaj T. Kratkoelastični zavoji u prevenciji kronične venske bolesti. U: Lipozenčić J, Marinović Kulišić S, eds. Kronična venska insuficijencija – kompresivna terapija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2012, 37-44.
8. Partsch H, Clark M, Mosti G i sur. Classification of compression bandages: practical aspect. Dermatol Surg 2008; 34: 600-9.

### SUMMARY

#### THE ROLE OF SHORT-STRETCH BANDAGE IN THERAPY OF LYMPHEDEMA

T. PLANINŠEK RUČIGAJ and D. HULJEV<sup>1</sup>

*Ljubljana University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, Ljubljana, Slovenia and<sup>1</sup>Center for Cosmetic and Reconstructive Surgery, University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Compression therapy is the main therapeutic modality in the treatment of lymphedema and its complications. Compression therapy is performed with various elastic and non-elastic materials which, based on their properties, induce active or passive compression when the patient is walking as well as in rest. The choice of bandage depends on the stage of lymphedema. The pressures under the bandage depend not only on the material, but also on the force employed for compression, number of layers and coverage of particular bandages, as well on bandage method.

**KEY WORDS:** compression therapy, lymphedema, elastic materials, non-elastic materials, active compression, passive compression, short-stretch systems



# Komplikacije kod nepravilne kompresijske terapije

JUSTINA SOMRAK

*DIAFIT d.o.o, Selnica ob Dravi, Slovenija*

Nakon kratkog uvoda o uzrocima nastanka promjena na venama nogu (varikoziteti, otekline, venski vrijed) prikazani su načini kompresije i vrste kompresijskih sredstava. Slikovno je prikazana tehnika postavljanja dugaelastičnih nelijepljivih zavoja kao i nepravilno povijanje. Na kraju su navedene karakteristike kompresijskih medicinskih čarapa.

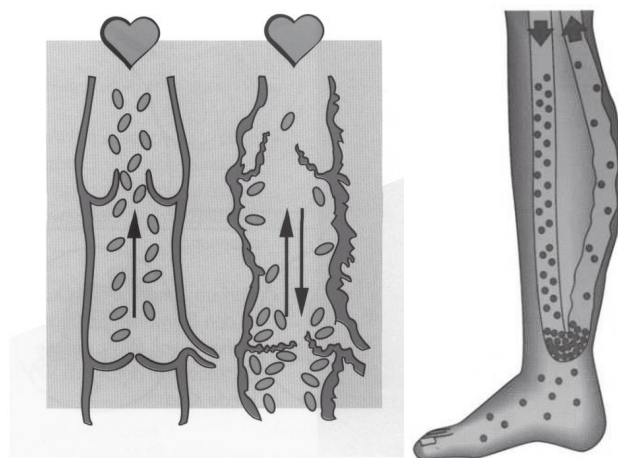
**KLJUČNE RIJEČI:** kompresijska terapija, zavoji, kompresijske medicinske čarape

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Justina Somrak, VMS  
DIAFIT d.o.o  
Spodnji Slemen 6  
2352 Selnica ob Dravi, Slovenija  
E-pošta: bellism@gmail.com

Bolesti vena nogu su među najraširenijim bolestima i u stalnom su porastu kako u Europi, tako i u Sloveniji. Broj oboljelih se kreće između 20% i 30% cjelokupne populacije (1,2). Ako su poteškoće s krvotokom nasljedne ili postoje od rođenja, ako moramo puno stajati ili sjediti, ako su noge zbog prevelike težine pod stalnim pritiskom, ako je krvotok oštećen zbog hormonskih utjecaja u trudnoći, u svim tim primjerima su vene još ugroženije pa može doći do poremećaja u krvnim žilama u obliku varikoznih žila, upala žila, oštećenja krvnih zalistaka i tromboze. Zbog zapreka u krvotoku krv se polaganije i samo djelomično vraća u srce. Sve se više ostataka metabolizma kumulira u tkivu koje postaje zasićeno otpadnim produktima. Javlja se bolne tumefakcije, otekline, upale i vrijedovi na nogama. Bolest se u većini slučajeva ne javlja odjednom. Među najčešće upozoravajuće znakove spadaju teške, umorne, nemirne i često također vruće noge, osjećaj napetosti, grčevi, otečeni gležnjevi i prve sitne varikozne vene.

Glavni uzrok te pojave nalazi se u konstituciji odnosno prirođeno manjoj kvaliteti stijenke vena, koja se često, ali ne i obvezno, nasljeđuje (1). Svoj udio zasigurno ima i suvremeni način života i rada, jer je tijelo na ovaj ili onaj način preopterećeno (npr. sjedenje ispred računala 8 do 12 sati/dan, ili duga putovanja avionom – putna tromboza). Nestrpljiva žurba nam dozvoljava (da li?) sve manje vremena za zdrav odmor

i rekreaciju. Kod toga zaboravljamo da štetimo sami sebi. Bolovi koji peku, otekline i grčevi znak su popuštanja cirkulacije, možda također lagane upale vena, na što je svakako potrebno obratiti pozornost. Zato sva ta bolesna stanja zahtijevaju pregled specijalista, koji će nakon dijagnostičke obrade odlučiti o adekvatnom liječenju.



Sl. 1. Poremećaji funkcije žila na donjim ekstremitetima (Ganzoni & Cie AG)

Kronična venska insuficijencija je dugotrajno bolesno stanje kod kojeg zbog nedostatnog djelovanja zalistaka u venama krv zaostaje i nedovoljno otiče iz donjih ekstremiteta. Pritom se vene prošire i tako mogu nastati varikoziteti (1) (sl. 1 i 2).



Sl. 2. Varikoziteti (T. Planinšek-Ručigaj)

Kada su venski zalisci oštećeni zbog upalnih ili starosnih promjena, njihova funkcija slabi, te se u zahvaćenim venama nakuplja sve više krvi, vene nabreknu iz njih počinje istjecati tekućina i javljaju se otekline donjih ekstremiteta (1,2) (sl. 3).



Sl. 3. Otekline noge (Phlebology, 1999)

Teža komplikacija nastaje kada se smanji i dotok svježije krvi obogaćene kisikom. Koža postaje plavkasta, jače bolna i ranjivija, pogotovo u predjelu gležnja. Tada može nastati venski vrijed (1,2) (sl. 4).



Sl.4. Venski vrijed (J. Somrak, 2004)

Najstariji način liječenja je vanjska kompresija donjih ekstremiteta. Pravilno povijanje predstavlja za bolesnike veliki problem, zahtijeva barem malo znanja i spretnosti i zato mora zdravstveno osoblje bolesnika podučiti o pravilnoj tehnici previjanja i provjeriti pravilnost izvedbe (3,4).

Što želimo postići kompresijom:

- Spriječiti zastoj venske krvi u oštećenim venama
- Ojačati mišićnu pumpu, koja uz druge čimbenike ima značajnu ulogu kod otjecanja krvi u proksimalnom smjeru

Potkoljениčne vrijedove pomoću ultrazvuka perfuzijskih pritisaka svrstavamo u:

- Venske
- Arterijske
- Miješane

Liječnik specijalist postavlja dijagnozu potkoljениčnog vrijeda, o čemu ovisi kompresijska terapija, koja je kod venskog vrijeda uvijek indicirana, a kod arterijskih vrijedova nikada (3,4).

Kod bolesnika s venskim vrijedom radi se kompresijska terapija s različitim zavojima i tehnikama u ovisnosti o stanju potkoljениčnog vrijeda. Ključno značenje kod svih oblika kronične venske insuficijencije ima kompresija, najprije s duguelastičnim ili kratkoelastičnim zavojima, a kasnije se zavoji zamjenjuju s kompresijskim medicinskim čarapama.

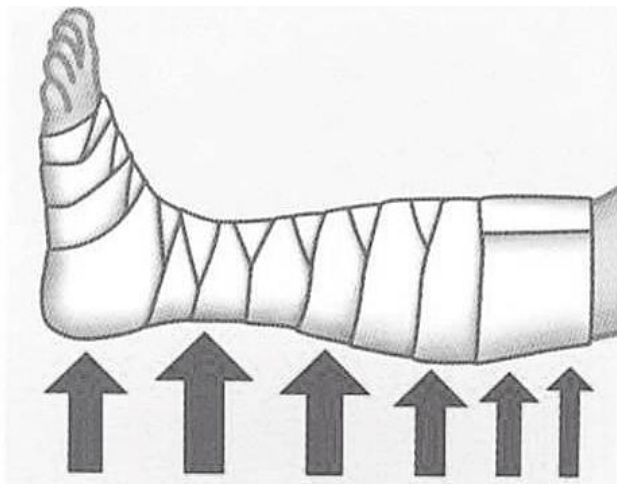
Tablica 1.

*Kompresijska sredstva*

Srednje ili duguelastični zavoji	Kratkoelastični neljepljivi zavoji	Kompresijske čarape
rastezljivost preko 100 %, bolesnik zavoj navečer odstrani	raztezljivost manja od 70%, bolesnik ima zavoj apliciran dan i noć – 7 dana	bolesnik čarape navečer odstrani

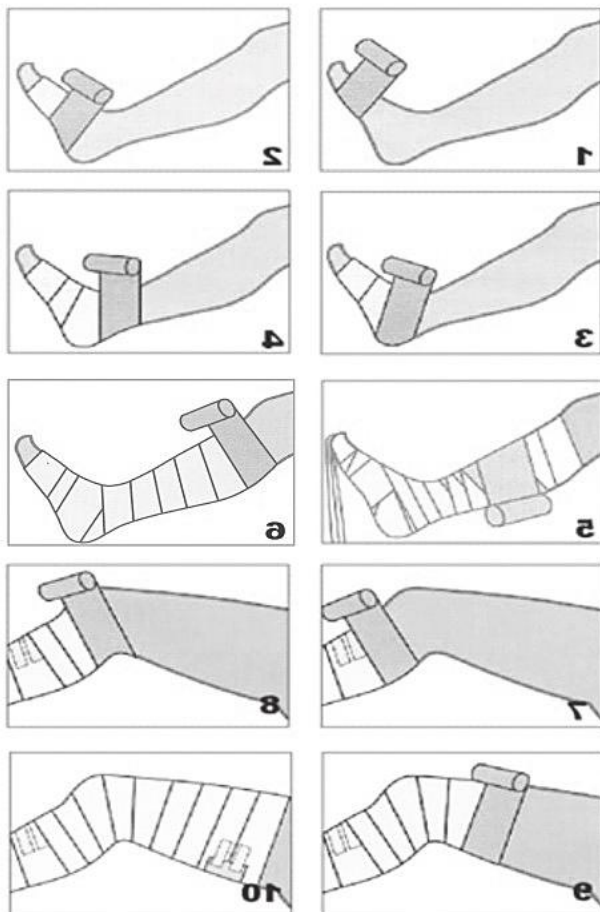
Elastičnim stiskanjem pritišćemo cijeli donji ekstremitet i time pomazemo odstraniti ili ublažiti edem. Zbog prirode venskog krvotoka donjih ekstremiteta, stiskanje ekstremiteta ne smije biti jednako cijelom duljinom. Najveći pritisak mora biti u području gležnja, a najmanji u području bedra (3,4) (sl. 5).



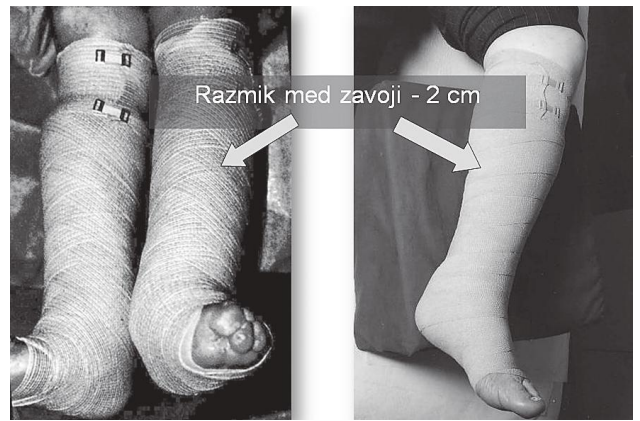


Sl. 5. Kompresijska terapija u kliničkoj praksi (Moffat C, 2007)

TEHNIKA POSTAVLJANJA DUGOELASTIČNIH NELJEPLJIVIH ZAVOJA:



Sl. 6. Pravilno povijanje (J. Somrak, T. Planinšek-Ručigaj, 2003)



Sl. 7. Nepravilno povijanje, nabori, oteklina, bolovi (J. Somrak, T. Planinšek-Ručigaj, 2003.) - nastavak na sljedećoj stranici





Dok potkoljениčni vrijed ne zacijeli, može se vršiti kompresijsko liječenje:

- Dugoelastičnim zavojima – osobito u početnoj fazi čišćenja vrijeda, kada je potrebno svakodnevno previjanje rane
- Kratkoelastičnim zavojima – u fazi granulacije vrijeda, kada se vrijed može previjati nakon više dana
- Kompresijskim medicinskim dokoljenicama – u fazi granulacije i bez eksudata

Srednje ili duguelastični zavoji djeluju na površinski venski sustav, i to samo prilikom gibanja.

Prednosti:

- Bolesnik ih postavi ujutro prije ustajanja i skida ih navečer prije spavanja, odnosno prije svakog odmaranja
- Bolesnik može lako naučiti tehnike povijanja i neovisan je o medicinskom osoblju
- Svaki dan se može provoditi lokalna terapija odnosno previjanje rane
- Zavoj se namješta pri hodu i sjedenju (također i u invalidskim kolicima)

Dugoelastični zavoji su različite kvalitete. Kada zavoj izgubi elastičnost, mora ga se baciti. U zadnje vrijeme mogu se nabaviti elastični zavoji iz čistog pamuka, mekano tkani, a što je jako važno, budući da elastika može lako dodatno podražavati već ionako oštećenu (upaljenu) kožu na potkoljenici odnosno u okolini potkoljениčnog vrijeda. Rok trajanja duguelastičnog zavoja je 14 dana do dva mjeseca (ovisno o preporuci proizvođača).

Nakon zacjeljenja vrijeda bolesnicima savjetujemo *doživotno* nošenje kompresijske medicinske čarape (sl. 8).

Umjesto dugotrajnog i pravilnog povijanja duguelastičnim zavojima, liječnik specijalist može preporučiti kompresijske medicinske čarape. Kod pogrešnog previjanja nema nikakvog učinka liječenja, dapače bolesnik je nezadovoljan, budući da zbog krivog pritiska, nabora i otekline, noga ispod zavoja još više boli. Bolesnici s potkoljениčnim vrijedom mogu koristiti kompresijske medicinske čarape kada je vrijed u fazi granulacije i bez eksudata.

Stupanj ili razred kompresije i duljinu potrebne čarape određuje liječnik specijalist, a mjere uzima stručno osposobljena osoba.

Sl. 7. Nepravilno povijanje, nabori, otekline, bolovi (J. Somrak, T. Planinšek-Ručigaj, 2003.) - nastavak sa prethodne stranice



Sl. 8. Kompresijske medicinske čarape (J. Somrak, 2010)

Značenje kompresijskih čarapa:

- Medicinske kompresijske čarape razvrstane su u razine po stupnjevima od I do IV
  - Različite su duljine
  - Stručno mjerenje donjeg ekstremiteta bolesnika radimo kada je prethodno postignuto najveće moguće smanjenje edema
  - Bolesnika prilikom kupnje kompresijske čarape stručno educirana osoba pouči o načinu postavljanja, skidanja i održavanja čarape (o tom objašnjenju ovisi kako će bolesnik prihvatiti nogavicu da ona ne stoji u noćnom ormariću)
  - Bolesnika poučimo da jačina čarape izdrži 4-6 mjeseci nošenja, te da je potom obvezno kontrolno mjerenje zbog mogućeg smanjenja edema
  - Bolesnika upozorimo da mora svaku večer nakon pranja namazati potkoljenu kremom za njegu kože
- Kompresijska medicinska čarapa NE smije se upotrebljavati:

- Kod arterijskih okluzija
- Kod teških kožnih promjena i teških upala na donjim ekstremitetima

Zdravstvena edukacija zdravstvenog osoblja i bolesnika:

- Što je kompresija i zašto primjenjujemo kompresiju
- Kako kompresiju pravilno aplicirati
- Razlozi doživotne kompresije nakon što potkoljenični vrijed zacijeli

Sprječavanje bolesti i pomoć pri liječenju znači da se moramo čim više kretati. Put do zdravlja vaših nogu je pješaćenje. Svaki dan idite u šetnju, plivajte, vozite bicikl (sobni bicikl) ili se bavite s ne prenapornim sportom ili gimnastikom, jer ćete razgibati mišiće u stopalima i nogama. Ukratko, prisilite svoje mišiće da rade kad je god to moguće.



Sl. 9. Nepravilno izmjerene medicinske kompresijske čarape (Somrak J, Moffat C, 2011)

## ZAKLJUČAK

Liječenju potkoljениčnog vrijeda potrebno je pristupiti timski, još prije nego što se jave komplikacije (sudjelovanje osobnog liječnika, adekvatnog specijalista, patronažne službe, fizioterapeuta, a ponekad također i sudjelovanje socijalne službe).

Pravilna kompresijska terapija je siguran put prema cijeljenju vrijeda. I bolesniku i zdravstvenom osoblju cilj je čim prije zacijeliti potkoljениčni vrijed. Zbog toga je pravilni odabir obloge i istodobna uporaba kompresijskog zavoja ključ za postizanje željenog cilja, a to je cijeljenje potkoljениčnog vrijeda čime vraćamo bolesnika normalnom životu i štedimo novac. Vrijedovi brže cijele, bolovi su manji, manje je odlazaka liječniku, a smanjeno je i potrošeno vrijeme i materijal.

Ako bolesnik poslušava preporuke i živi u skladu s njima, pravilno smo ga i uspješno motivirali i time mu omogućili bolju i višu kvalitetu života.

## LITERATURA

1. Baričević J. Uvod v flebologijo. Ljubljana: Partizanska knjiga, 1976.
2. Gardon-Mollard C. Preliminary definitions. U: Gardon-Mollard C, Ramelet AA. Compression Therapy. Paris: Masson, 1999, 1-2.
3. Moffatt C. How compression works. U: Moffatt C. Compression therapy in practice. Aberdeen: Wounds UK, 2007, 1-15.
4. Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Compression. U: Compression therapy of the extremities. Paris: Editions Phlebologiques Francaises, 1999, 55-8.

## SUMMARY

### COMPLICATIONS OF INAPPROPRIATE COMPRESSION THERAPY

J. SOMRAK

*DIAFIT d.o.o, Selnica ob Dravi, Slovenia*

The management of leg ulcer demands a team approach (consisting of family physician, appropriate specialist, community nurse, physiotherapist, and occasionally social worker) even before any complications have occurred. Correct compression therapy is a safe way to ulcer healing. The goal for both the patient and healthcare personnel is the earliest possible healing of the leg ulcer. Therefore, appropriate choice of dressing and concomitant use of compression is crucial to achieve this goal, thus allowing the patient to resume his normal daily activities while saving healthcare cost. When acting in this way, leg ulcers will heal faster, with less pain, less visits to the doctor, along with time and material reduction. If the patient lives in line with the given recommendations, this means that we have motivated him properly and correctly, thus also enabling better quality of life for him.

**KEY WORDS:** compression therapy, complications



# Uloga terapije negativnim tlakom u tretmanu kroničnih rana

DUBRAVKO HULJEV, ALEKSANDAR GAJIĆ<sup>1</sup>, TUGOMIR GVERIĆ<sup>2</sup>, NADA KECELJ LESKOVEC<sup>3</sup> i CIRIL TRILLER<sup>4</sup>

*Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za kirurške bolesti, Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska,<sup>1</sup> Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, Centar za hiperbaričnu medicinu i tretman kroničnih rana, Banjaluka, Bosna i Hercegovina,<sup>2</sup> Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za kirurške bolesti, Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska,<sup>3</sup> Univerziteti klinički centar Ljubljana, Dermatovenerološka klinika i<sup>4</sup> Kirurška klinika, Klinički odjel za kirurške infekcije, Ljubljana, Slovenija*

Terapija negativnim tlakom je potporna metoda liječenja kroničnih rana. Koristi se negativni tlak od 40 do 125 mm Hg. Dokazani su pozitivni rezultati primjene terapije u obliku pojačane angiogeneze i poboljšanja protoka krvi u rani, smanjenja edema, regulacije vlažnosti rane odvođenja suviška eksudata, stimulacije stvaranja granulacijskog tkiva i retrakcije rane. Također je smanjen broj bakterija u rani kao i količina štetnih produkata (egzotoksina i endotoksina, citokina i matrične metaloproteinaze). Vrijeme cijeljenja kroničnih rana je ubrzano u usporedbi s ostalim konzervativnim metodama liječenja. Terapija je primjenjiva u bolničkim i vanbolničkim uvjetima.

**KLJUČNE RIJEČI:** terapija negativnim tlakom (NPWT), kronične rane

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Doc. dr. sc. Dubravko Huljev, prim., dr. med.  
Klinička bolnica „Sveti Duh“  
Klinika za kirurške bolesti  
Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju  
Sveti Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: dhuljev@kbsd.hr

## UVOD

Negativni tlak je termin koji se odnosi na tlak koji je ispod normalnog atmosferskog tlaka koji na visini razine mora iznositi 760 mm Hg. Negativni se tlak postiže pomoću vakuumske pumpe. Klinička aplikacija negativnog tlaka datira unatrag tisuću godina. Prvi put je upotrijebljen kao dodatak akupunkturi u kineskoj medicini, budući da je primijećeno da dovodi do hipereimije (1). Junod je 1841. god. primijenio metodu pomoću ugrijane staklene čaše koja se je postavljala na kožu bolesnika s ciljem „stimulacije cirkulacije“. Hlađenje zraka u čaši dovodilo je do nastanka podtlaka unutar čaše s posljedičnom lokalnom hiperemijom.

Terapija negativnim tlakom (*Negative Pressure Wound Therapy* – NPWT) razvijena je u *Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC*. Primjena kontroliranog negativnog tlaka uzrokuje mehanički stres u tkivu što dovodi do stimulacije mitoze i stvaranja novih

krvnih žila. Prvi počeci primjene datiraju od 1993. godine kada su Fleishman i sur. upotrijebili terapiju negativnim tlakom (pomoću bolničkog vakuuma) na ranu preko spužve u cilju stvaranja granulacijskog tkiva. Uočili su efekt čišćenja rane (2).

Morykwas i Argenta učinili su seriju animalnih studija pomoću negativnog tlaka i posebnih poliuretanskih spužava koje su stavljali u ranu. Te spužve su bile ključni element. Bile su građene od pora promjera 400-600 µm (3). Danas postoji nekoliko tipova aparata za terapiju negativnim tlakom. Radi se o posebnom uređaju koji stvara negativni tlak u rani (do -200 mm Hg), i preko posebnih spužava ili gaza, koje se umeću u ranu i obliku prema njoj, posebnim sustavom postiže negativni tlak u rani. Terapiju u pravilu izvodi jedna osoba, a vrijeme obrade rane, odnosno previjanja, u prosjeku iznosi oko 10-15 minuta. Postupak se ponavlja svakih

dva-tri do najviše pet dana. Sam postupak je za bolesnika bezbolan.

Postoji nekoliko sinonima koji se koriste za terapiju negativnim tlakom. To su: *Vacuum-Assisted Closure - VAC<sup>a</sup>*, *Topical Negative Pressure (TNP)*, *Negative Pressure Therapy (NPT)*, te *Negative Pressure Wound Therapy (NPWT)* što je danas ustaljeni naziv za terapiju negativnim tlakom.

## DJELOVANJE

Djelovanje negativnog tlaka temelji se na lokalnom djelovanju u rani – kontroli upalnih procesa i kontroli infekcije, stvaranju idealnog vlažnog miljea rane i ubrzanju rubne epitelizacije. Točan mehanizam djelovanja još uvijek nije sa sigurnošću razjašnjen, te je i dalje predmet daljnjih istraživanja. Smatra se da negativni tlak u rani stvara makro- i mikrodeformacije stanica koje imaju pozitivan učinak na cijeljenje rane, a vibracije koje nastaju značajno poboljšavaju kožnu cirkulaciju. Terapija negativnim tlakom ima nekoliko različitih učinaka. Pretpostavljeni učinci terapije negativnim tlakom mogu se podijeliti na primarne i sekundarne.

Primarni učinci:

- Makrodeformacije – kontrakcija rane
- Stabilizacija rane
- Odstranjenje ekstracelularne tekućine – smanjenje edema
- Mikrodeformacije – proliferacija stanica

Sekundarni učinci:

- Smanjivanje volumena rane
- Poboljšanje protoka krvi u okolini rane i dnu rane
- Smanjenje broja bakterija u rani
- Promjena biokemije rane i sistemskog odgovora
- Poboljšanje priprema dna rane

### *Povećanje lokalne perfuzije i smanjenje edema*

Ishemija tkiva je jedan od osnovnih uzroka odgođenog cijeljenja ili prestanka cijeljenja rane. Morykwas i sur. dokazali su eksperimentalnim radom da se maksimalno povećanje perfuzije dobiva na negativnom tlaku od 125 mm Hg (3). Na višem pritisku postoji rizik oštećenja kapilara s posljedičnim smanjenjem krvnog protoka. Protok krvi je u cijelosti inhibiran na negativnom tlaku od 400 mm Hg i višem. Negativni tlak i odvodi intersticijalnu tekućinu, te se time smanjuje edem lokalnog tkiva koji mehanički kompromitira cirkulaciju i limfnu drenažu s posljedičnim smanjenjem dotoka krvi, odnosno smanjenjem oksigenacije i nutricije u području rane, a što povećava inhibitorne faktore i rast bakterija. Odstranjenje tog edema omogućuje zadovoljavajuću cirkulaciju u rani i limfnu drenažu.

### *Stimulacija stvaranja granulacijskog tkiva*

Granulacijsko tkivo je mješavina malih krvnih žila i vezivnog tkiva koji formiraju matriks koji omogućuje migraciju epidermalnih stanica u ranu. Dobro granulirana rana omogućuje optimalne uvjete za epidermalnu migraciju kao i idealnu podlogu za transplantaciju kože. Morykwas i sur. su mjerili postotak stvaranja granulacijskog tkiva mjerenjem smanjenja volumena rane. U komparaciji s ranama koje su bile prekrivane gazom s fiziološkom otopinom, povećanje granulacijskog tkiva iznosilo je od 63% do 103%. Primijećeno je da su bolji rezultati kod intermitentne terapije. Prednosti intermitentne terapije su povećanje tkivne perfuzije inaktivacijom kapilarne autoregulacije i omogućavanjem odmora proliferativnim stanicama između ciklusa staničnog dijeljenja. Prolongirana kontinuirana terapija negativnim tlakom može blokirati mitozu.

### *Stimulacija proliferacije stanica*

Poznato je da mehanički stres inducira staničnu proliferaciju i diobu stanica. Taj se učinak koristi kod tkivnih ekspandera i produljenja kostiju (4). Dokazano je da kod terapije negativnim tlakom nastaju mikrodeformacije unutar rane (5), što dovodi do stimulacije proliferacije stanica i ubrzanja cijeljenja rane. Kod kroničnih rana taj mehanizam stimulira angiogenezu i epitelizaciju (6,7).

### *Kontrola upale i infekcije*

Mikroorganizmi utiliziraju kisik i nutritivne produkte koji su potrebni rani u fazi cijeljenja. Oni također oslobađaju enzime koji uništavaju proteine koji su značajni za cijeljenje rane. Terapija negativnim tlakom značajno smanjuje broj bakterija za 4 dana (3) i razinu potencijalno štetnih endotoksina i egzotoksina, citokina i matrične metaloproteinaze kontinuiranim odstranjenjem eksudata iz rane (5,8,9). Budući da se radi o zatvorenom sustavu, smanjuje i mogućnost kontaminacije rane iz okoline.

### *Balans vlažnosti u rani*

Terapija negativnim tlakom učinkovita je metoda za kontrolu eksudata. Sistem odstranjuje suvišak eksudata i štiti okolno tkivo od maceracije. Kod svake rane gdje je problem jaka eksudacija, treba razmotriti uporabu terapije negativnim tlakom.

### *Ostali učinci*

Negativni tlak dovodi i do mehaničkog smanjenja veličine rane, te time omogućava ili potpuno zatvaranje rane, ili olakšava sekundarnu rekonstrukciju rane. Od ostalih pozitivnih učinaka mogu se spomenuti čišćenje rane – odstranjivanje inhibitora rasta



i devitaliziranog tkiva, neutralizacija mirisa iz rane, izolacija rane od okoline – smanjena mogućnost sekundarne infekcije, smanjena učestalost previjanja rane, olakšana njega bolesnika, te smanjeni troškovi liječenja i skraćenje hospitalizacije.

## INDIKACIJE

Terapija negativnim tlakom koristi se kao potporno liječenje, kako akutnih tako i kroničnih rana. Indikacijsko područje je vrlo široko, te je terapija pronašla široku primjenu kod različitih kliničkih indikacija [akutne inficirane rane (10), akutne ozljede(11-16), dehiscencije kirurške rane (10), kronični venski i arterijski ulkusi (12), dekubitusi (13-17), dijabetičko stopalo, nekrotični fascitisi(18), Fournierove gangrene, defekti trbušne stijenke, kompartment sindrom abdomena (19-22), traumatske rane (11), sternalne rane (20,21), fistule, opekline]. Također je idealna „obloga“ kod plastično rekonstruktivnih zahvata kod kojih se transplantira koža, kada se aplicira neposredno nakon kirurškog zahvata tijekom razdoblja od nekoliko dana (22,23).

## KONTRAINDIKACIJE

Apsolutna kontraindikacija su maligne rane i prisustvo nekrotičnog tkiva u rani. Relativne kontraindikacije su eksponirani vaskularni presadak zbog mogućnosti krvarenja, eksponirane krvne žile, živci i tetive, kao i neliječeni osteomijelitis (24). Oprez mora postojati kod gangrenozne pioderme zbog mogućnosti prekomjernog inflamatornog odgovora, kao i kod bolesnika koji su pod terapijom antikoagulansima zbog mogućeg krvarenja. Terapija negativnim tlakom nije prihvatljiva kod rana kod kojih postoji veća količina nekrotičnog tkiva i eshara budući da ne samo što ne djeluje na nekrotična tkiva, već može smanjiti učinkovitost autolitičkog debridmana odstranjivanjem potrebnih enzima iz rane. Prema tome prije terapije negativnim tlakom mora se primarno učiniti adekvatni debridement. Također nema indikacije kod rana kod kojih postoji neadekvatna lokalna perfuzija, kod rana kod kojih nije učinjena adekvatna hemostaza, te kod moribundnih bolesnika, kao i kod bolesnika koji imaju negativan odnos prema terapiji.

## ULOGA TERAPIJE NEGATIVNIM TLAKOM KOD KRONIČNIH RANA

Terapija negativnim tlakom može se primijeniti kod svih kroničnih rana u cilju stvaranja granulacijskog tkiva, popunjavanja mekotkivnih defekata i kontrakcije rane. Philbeck je u retrospektivnoj studiji prikazao da je prosječni postotak zatvaranja dekubitusa III. i IV. stupnja

iznosio 0,23 cm<sup>2</sup> (n=566) u komparaciji sa 0,09 cm<sup>2</sup> tretiranih konzervativnim metodama (25). Tretman negativnim tlakom koštao je 38% manje od konzervativnog tretmana. Kronične rane tretirane negativnim tlakom pokazuju značajno smanjivanje dubine rane u odnosu na bolesnike koji su liječeni oblogama s fiziološkom otopinom. U Centru za plastičnu kirurgiju KB Sveti Duh u Zagrebu koriste se smjernice za uporabu terapije negativnim tlakom. Po tim smjernicama se prevoji, odnosno promjena filera u rani kod terapije negativnim tlakom, rade svaki drugi do treći dan, a nakon 7–10 dana provodi se evaluaciju rane, odnosno kliničkog statusa rane. Ako je klinički status rane takav da se može pristupiti kirurškom zahvatu (npr. prekrivanje rane kožnim transplantatom) pristupa se operativnom zahvatu. Ako je vidljivo poboljšanje, ali klinički status još ne zadovoljava, potrebno je nastaviti s terapijom tijekom daljnjeg razdoblja od 7 do 10 dana. Ako i nakon tog razdoblja nema adekvatnog poboljšanja lokalnog kliničkog statusa, potrebna je revalorizacija bolesnika i rane, odnosno ponovno preispivanje svih čimbenika, promjena terapije, te konzultacije s drugim stručnjacima koji se bave problematikom kroničnih rana.

Terapija negativnim tlakom trebala bi se koristiti dok se rana ne poboljša toliko da se može dalje tretirati drugim metodama – kirurško zatvaranje rane, kožni presadak ili potporne obloge. U svakom slučaju, terapija negativnim tlakom dulje od 2 do 3 tjedna nije indicirana, osim ako ne postoji izrazito sukcesivno poboljšanje lokalnog statusa, te ako postoji mogućnost da se rana zaliječi u kraćem razdoblju (26,27).

## GLOBALNI KONSENZUS O NPWT

Početkom veljače 2010. godine u Hamburgu je održan skup eminentnih svjetskih stručnjaka koji se bave terapijom negativnim tlakom, a na kojem su konsenzusom, temeljem dostupne medicinske stručne literature i iskustva, donijeti zaključci, indikacije kao i preporuke za primjenu terapije negativnim tlakom.

Zaključeno je da nema idealnog tlaka, te da se tlak postavlja temeljem kliničke prosudbe. Preporuča se tlak od 100 do 125 mm Hg kao najbolji za odstranjenje sekreta, te tlak od 40 do 80 mm Hg kao najbolji za kontrakciju rane. Preporučeni tlak za spužve je 125 mm Hg, a za gaze 80 mm Hg. Histološki je dokazano da nema signifikantne razlike u stvaranju granulacija između primjene spužve i gaze kao filera za ranu, međutim struktura tkiva je organiziranija kod primjene gaze. Općenito se smatra da tlak od 80 mm Hg ima maksimalni učinak na mikrovaskularni krvni protok, kontrakciju rane, stvaranje granulacijskog tkiva i stabilizaciju rane (npr. kod sternotomije), te da je prihvatljiv za većinu

rana. Veći se pritisak može primijeniti na tkivo koje to tolerira, a manji kod slabije vaskulariziranih tkiva ili ako postoji bol. Također su donijete i preporuke glede vrste filera, vrste terapije, preporuke za primjenu i primjena kod različitih vrsta rana.

### **Vrste filera**

Postoje dvije vrste filera koje se stavljaju u ranu – spužva i gaza. Za spužvu je karakteristično da jače stimulira stvaranje granulacija, izvrsno djeluje na kontrakciju rane, ali se teže postavlja od gaze. Indikacija za primjenu spužve je kompartment sindrom, akutne i kronične rane s većim gubitkom tkiva, te postoperativne rane abdomena i stanje nakon sternotomije. Gaza se lakše i brže postavlja, pogotovo kod rana s podminiranim rubovima, lako se odstranjuje uz manje boli i bez ostataka filera u rani, ali nema tako dobru stimulaciju granulacija kao spužva. Indicirana je tamo gdje se želi bolji kozmetički rezultat i manje stvaranje ožiljaka (npr. u području zglobova), te kod slobodnih kožnih transplantata i pripreme dna rane prije stavljanja presatka.

### **Vrsta terapije**

Postoje dvije vrste terapije: kontinuirana i intermitentna. Kontinuirana je kada postoji stalni podtlak u rani, a intermitentna kada se izmjenjuju razdoblja aktivnog podlaka i razdoblje mirovanja. Intermitentna se terapija može upotrijebiti za sve rane osim za rane s jakim sekrecijom. Ima bolji učinak na cirkulaciju i stvaranje više granulacija i brže cijeljenje. Kontinuirana terapija je indicirana kod jake sekrecije i kod rana koje zahtijevaju stabilizaciju struktura (npr. stanje nakon sternotomije).

### **Tlačni vrijed – dekubitus**

Kao filer preporuča se spužva, ali je moguća i kombinacija s gazom. Indikacije su dekubitus III. i IV. stupnja, dekubitusi s podminiranim rubovima i postojanjem džepova, te kao priprema za kirurški zahvat.

### **Venski ulkus**

Kod venskog ulkusa metoda izbora je kompresivna terapija uz adekvatnu primjenu potpornih obloga. Ako nema rezultata, može se razmatrati uporaba negativnog tlaka kao druge linije terapije. Primarni ciljevi terapije negativnim tlakom kod venskih ulkusa su priprema za kirurško zatvaranje ulkusa (slobodni kožni presadak), terapija edema i eksudata, te poticajni mehanizam (*trigger*) za stvaranje granulacija.

### **Dijabetičko stopalo**

Negativni tlak se može aplicirati kod dijabetičkog stopala nakon agresivnog i minucioznog debridmana

koji uključuje odstranjenje nekroza i fibrinskih naslaga, otvaranje podminiranih dijelova i sinusa, ekspaniranje vitalne kosti i naravno nakon adekvatne hemostaze. Primjena negativnog tlaka je indicirana kao „*advanced wound care*“ terapija kod *Texas grade 3* i *4* dijabetičkog stopala bez ishemije, dok se ne dobije čisto i zdravo dno rane, dok se ne prekrije ekspanirana kost, te do trenutka kada dno rane dozvoljava promjenu terapije (potporne obloge, kožni presadak, dermalni supstitut). Kao filer za ranu najčešće se koristi pjena.

### **SMJERNICE ZA UPORABU**

Kod svakog previjanja rane potrebno je nježno odstraniti filer iz rane (zbog smanjenja boli i izbjegavanja oštećivanja novoformiranog granulacijskog tkiva i nježnih novostvorenih krvnih žila). Ako je potrebno, spužvu se prije skidanja može namočiti fiziološkom otopinom. Rana se ispere s fiziološkom otopinom pod laganim pritiskom (ne koristiti gazu ili tupfere). Ispiranje je važno zbog odstranjivanja debrisa iz rane. Po potrebi treba učiniti kirurški debridement odnosno odstraniti nekrotično tkivo i fibrinske naslage. Rana ne smije krvariti. Prije postavljanja filera mora se učiniti minuciozna hemostaza. Ako postoje, dlake na rubovima rane treba odstraniti. Masna koža i nečistoće oko rane se moraju očistiti, koža se dezinficira alkoholnim pripravkom i dobro posuši. Na suhu kožu treba nanijeti zaštitno sredstvo. Ako se koristi spužva, oblikuje ju se prema veličini i obliku rane (ne smije prelaziti rubove rane i biti u kontaktu s kožom - rubovi se rane mogu po potrebi zaštititi hidrokolooidnom tankom oblogom). Gaza može prelaziti rubove kože i može biti postavljena i na okolnu kožu. Rana mora biti u cijelosti prekrivena filerom, a moraju se popuniti i sve šupljine i podminirani dijelovi, ako postoje. Ako postoje ekspanirane krvne žile, živci i tetive, te se navedene strukture prije postavljanja spužve moraju zaštititi tako da se prekriju slobodnim mišićem ili fascijom, ako je moguće, a ako to nije moguće, moraju se prekriti neadherentnom oblogom. Pokrovnna semi-permeabilna folija mora se oblikovati tako da zahvaća dostatan dio okoline rane (oko 5 cm od rubova rane), a da bi se rana hermetički zatvorila i onemogućila usisavanje zraka iz okoline. Na rizičnim se dijelovima u cilju osiguranja nepropusnosti mogu koristiti i dodatne manje trakice folije.

### **ODNOS CIJENE I KORISTI (COST BENEFIT)**

Rađeno je više studija o cijeni i koristi (*cost benefit*) između pojedinih metoda liječenja kroničnih rana (npr. klasičnog previjanja i previjanja potpornim oblogama).

Harding i sur. prikazali su da na potporne obloge u terapiji dekubitusa otpada između 4% i 29% ukupnih troškova liječenja bolesnika s dekubitusom (28). Smith je u svom radu prikazao komparaciju između terapije dekubitusa negativnim tlakom i tretmana alginatima i hidrokolidima (29). 93% rana tretirano negativnim tlakom zacijelilo je u usporedbi sa 63% rana tretiranih hidrokolidima ( $p < 0,002$ ). Većina rana tretiranih negativnim tlakom pokazala je zadovoljavajuće znakovna cijeljenja unutar 4 tjedna, naspram 10 tjedana kod bolesnika koji su tretirani alginatima i hidrokolidima. Schwein i sur. dokazali su da je vrijeme hospitalizacije statistički značajno manje kod bolesnika tretiranih negativnim tlakom naspram drugim metodama ( $p < 0,5$ ) (30). Novinščak i sur. su usporedili klasične metode lokalnog prevoja (D), prevoja potpornim oblogama (M) i negativnim tlakom (NPWT) kod dijabetičkog stopala te ukazuju na činjenicu da postoji statistički značajna razlika u količini prevoja između klasičnih metoda i terapije negativnim tlakom (D 48, M 28, NPWT 10), redukcija volumena rane (D 45%, M 85%, NPWT 95%), zacijeljenje rane u razdoblju od 2 mjeseca (D 50%, M 75%, NPWT 90%) sa statistički značajnom razlikom zacjeljenja kod terapije negativnim tlakom ( $p < 0,001$ ) (31).

## ZAKLJUČAK

Mehanizmi djelovanja negativnog tlaka na ranu pozitivno djeluju na cijeljenje rane. Radi se o potpornoj metodi liječenja koja se koristi uz sve ostale standardne metode (kirurško liječenje, liječenje osnovne bolesti, liječenje infekcije). Terapija negativnim tlakom, kada je ispravno indicirana i primijenjena, postaje izuzetno vrijedna pomoćna metoda kako za kliničara, tako i za bolesnika. Terapija je primjenjiva u bolničkim uvjetima, u ambulantnim uvjetima i kod kuće. Dokazano je da se radi o sigurnoj metodi liječenja s izvanrednim rezultatima i evidentno povoljnim odnosom cijene i koristi.

## LITERATURA

1. Banwell P, Teot L. Topical Negative Pressure (TNP) Therapy. First international topical negative pressure (TNP) therapy focus group meeting proceedings. London: TXP Communications, 2004.
2. Fleischmann W, Strecker W, Bombeli M, Kinzl L. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures. *Unfallchirurg* 1993; 6: 488-92.
3. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EL i sur. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 553-62.
4. Ilizarov GA. Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 250: 8-26.
5. Saxena V, Hwang CW, Huang S i sur. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1086-96.
6. Greene AK, Puder M, Roy R i sur. Microdeformational wound therapy; effects on angiogenesis and matrix metalloproteinases in chronic wounds of 3 debilitated patient. *Ann Plast Surg* 2006; 56: 48-22
7. Fabian TS, Kaufman HJ, Lett ED i sur. The evaluation of subatmospheric pressure and hiperbaric oxygen in ischemic full-thickness wound healing. *Am Surg* 2000; 66: 1136-43.
8. Gustafsson RI, Sjorgen J, Ingemansoon R. Deep sternal wound infection: a sternal-sparing technique with vacuum-assisted closure therapy. *Ann Thorac Surg* 2003; 79: 2048-53.
9. Stechmiller JK, Kilapadi DV, Chidress B i sur. Effect of vacuum-assisted closure therapy on the expression of cytokines and proteases in wound fluid of adults with pressure ulcer (letter to editor). *Wound Rep Regen* 2006; 14: 371-74.
10. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 6563-76.
11. Meara JG, Marks MW, Argenta LC, Genecov DG. Vacuum-assisted closure for the treatment of degloving injuries. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 2145-8.
12. Mendez-Eastman S. Use of hyperbaric oxygen and negative pressure therapy in multidisciplinary care of a patient with nonhealing wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1999; 26: 67-76.
13. Colier. Know-how: A guide to vacuum assisted closure (VAC). *Nurs Times* 1997; 93: 32-3.
14. Deva AK, Siu C, Nettle WJ. Vacuum-assisted closure of a sacral pressure sore. *J Wound Care* 1997; 6: 311-2.
15. Hartnett JM. Use of vacuum-assisted closure in three chronic wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1998; 25: 281-90.
16. Baynham SA, Kohlman P, Katner HP. Treating stage IV pressure ulcer with negative pressure therapy: a case report. *Ostomy Wound Manag* 1999; 45: 28-32, 34-5.
17. Greer SE, Duthie E, Cartolano B, Koehler KM, Maydick-Youngberg D, Longaker MT. Technique for applying subatmospheric pressure dressing to wound in difficult regions of anatomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1999; 26: 250-3.
18. Huljev D, Kučićec-Tepeš N. Necrotizing fasciitis of the abdominal wall as a Postoperative Surgical Complication: A Case Report. *Wounds* 2005; 17: 169-77.
19. Smith LA, Backer DE, Chase CW, Somberg LB, Brock WB, Burns RP. Vacuum pack technique of temporary abdomen closure: a four year experience. *Am Surg* 1997; 63: 1102-7.
20. Obdeijn MC, de Lange MY, Lichtendahl DH, Boer XJ. Vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2358-60.
21. Tang AT, Ohri SK, Haw MP. Vacuum-assisted closure to treat deep sternal wound infection following cardiac surgery. *J Wound Care* 2000; 68: 2358-60.
22. Bauer P, Schmidt G, Partecke BD. Possibilities of preliminary treatment of infected soft tissue defects by vacuum sealing and PVA foam. *Handchir Microchir Plast Chir* 1998; 30: 20-3.
23. Avery C, Pereira J, Moody A, Whitworth I. Clinical experience with the negative pressure wound dressing. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 343-5.

24. Thomas S. An introduction to the use of vacuum assisted closure. World Wide Wounds 2001.
25. Philbeck TE, Whittington KT, Millsap MH i sur. The clinical and cost effectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patient. Ostomy Wound Menag 1999; 45: 41-50.
26. Huljev D. Terapija negativnim tlakom u liječenju dekubitusa. Acta Med Croatica 2008; 62: 69-74.
27. Huljev D. Uloga terapije negativnim tlakom u liječenju potkoljениčnog vrijeda. Acta Med Croatica 2009; 63: 91-6.
28. Harding K, Cutting K, Price P. The cost-effectiveness of wound management protocols of care. Br J Nurs 2000; 9(19 Suppl): S6-S24.
29. Smith N. The benedits of VAC therapy in the treatment of pressure ulcers. Br J Nurs 2004; 13: 1395-65.
30. Schwein T, Gilbert J, Lang C. Pressure ulcer prevalence and the role of negative pressure wound therapy in home health quality outcomes. Ostomy Wound Menage 2005; 51: 47-60.
31. Novinščak T, Žvorc M, Trojko S, Jozinović E, Filipović M, Grudić R. Usporedba troškova i koristi (cost-benefit) triju načina liječenja dijabetičkog vrijeda: suhim prevojem, vlažnim prevojem i negativnim tlakom. Acta Med Croatica 2010; 64: 113-15.

## SUMMARY

### ROLE OF NEGATIVE PRESSURE THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

D. HULJEV, A. GAJIĆ<sup>1</sup>, T. GVERIĆ<sup>2</sup>, N. KECELJ LESKOVEC<sup>3</sup> and C. TRILLER<sup>4</sup>

*Center for Cosmetic and Reconstructive Surgery, University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia, <sup>1</sup>Dr. Miroslav Zotović Institute of Physical Medicine and Rehabilitation, Center for Hyperbaric Medicine and Treatment of Chronic Wounds, Banjaluka, Bosnia and Herzegovina, <sup>2</sup>Center for Plastic and Reconstructive Surgery, University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia, <sup>3</sup>University Department of Dermatovenereology, and <sup>4</sup>University Department of Surgery, Division of Surgical Infections, Ljubljana University Hospital Center, Ljubljana, Slovenia*

Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) is one of the supportive options for chronic wound treatment. The level of negative pressure is between 40 and 125 mm Hg below ambient. Good results in increasing angiogenesis, improvement of blood flow in wounds, edema reduction, regulation of moist environment, granulation tissue stimulation and wound retraction have been proved. In addition, bacterial burden in the wound and the amount of harmful products (exotoxins, endotoxins, cytokines and matrix metalloproteinases) are also significantly reduced. Chronic wound healing time is accelerated in comparison with other conservative treatments. The NPWT can be applied in either inpatient or outpatient settings.

**KEY WORDS:** Negative Pressure Wound Therapy (NPWT), chronic wounds



# Primjena suvremenih obloga u liječenju kroničnih rana

CIRIL TRILLER, DUBRAVKO HULJEV<sup>1</sup> i DRAGICA MAJA SMRKE

*Univerzitetski klinički centar Ljubljana, Kirurška klinika, Klinički odjel za kirurške infekcije, Ljubljana, Slovenija i <sup>1</sup>Klinička bolnica „Sveti Duh“, Kirurška klinika, Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska*

Kronične i akutne inficirane rane mogu zbog komplikacija i sporog cijeljenja biti veliki klinički problem. Na tržištu je osim klasičnih preparata za skrb o rani na raspolaganju čitav spektar suvremenih obloga za liječenje kroničnih rana. Namijenjeni su za rane koje su nastale pod utjecajem fizioloških, patofizioloških i patoloških uzroka i koje nisu zarasle na očekivani način nakon primjene standardnih postupaka liječenja. Klasični materijali, kao što su gaze i zavoji danas se smatraju zastarjelima, tj. imaju samo povijesno značenje, jer su u praksi u primjeni suvremeni materijali koji se koriste u skrbi i liječenju rane te osiguravaju optimalne uvjete za zarastanje rane, kao što su vlaga, toplota i odgovarajući pH. Suvremene obloge upijaju sekrete iz rane, smanjuju bakterijsku kontaminaciju, štite okolinu rane od sekundarne kontaminacije iz okoline, štite okolnu kožu. Osim toga sprječavaju i prenošenje uzročnika iz okoline na površinu rane, ali i iz rane u okolinu. Upotreba suvremenih obloga opravdana je samo onda kada je utvrđen uzrok nastajanja rane, ili je zbog primarne bolesti dijagnosticirana kronična rana. Obloge biramo prema karakteristikama rane i na osnovi kirurškog iskustva. Pri tome mislimo da je najveća prednost suvremenih obloga u odnosu na klasične materijale u tome što se s njima rana učinkovitije čisti, postavljanje obloga je jednostavnije, smanjena je bol na dodir, smanjeno je sljepljivanje s površinom rane, a povećan kapacitet upijanja eksudata iz rane. Uz te obloge ubrzava se stvaranje granulacija, skraćuje trajanje hospitalizacije i olakšava posao osoblju koje skrbi o bolesniku. Zbog svega toga su ukupni troškovi liječenja smanjeni, iako su cijene suvremenih obloga više u odnosu na klasične materijale.

**KLJUČNE RIJEČI:** suvremene obloge za rane, kronične rane

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Ciril Triller, prim., dr. med.  
Univerzitetni klinički centar Ljubljana  
Kirurška klinika  
Zaloška 2  
1000 Ljubljana, Slovenija

## UVOD

U suvremenoj kliničkoj praksi pri liječenju kroničnih rana usvojeni su principi takozvane vlažne sredine, koja osigurava rani odgovarajuće uvjete za cijeljenje. Za nesmetani početak i razvoj svake faze cijeljenja rane potrebno je osigurati odgovarajuću vlažnost, jer se svi kemijski i fizički procesi u rani odvijaju djelovanjem različitih enzima, koji su aktivni samo u vodi. To se ponajprije odnosi na aktivnost proteaza, koje su izuzetno aktivne u drugoj – inflamatornoj fazi cijeljenja, u kojoj dominira čišćenje rane ili takozvana faza autolitičke nekrotozije. Također i čimbenici rasta, koji se u rani pojavljuju odmah nakon ozljede kao i njihova koncentracija te aktivnost jenjavaju u sljedećim fazama cijeljenja ako nema vlage jer nisu aktivni u suhom okruženju.

Uz vlažnost u rani mora biti uvijek jednaka temperatura, jer kada se rana ohladi, privremeno se zaustavljaju svi aktivni procesi te se usporavaju faze zarastanja rane (prekida se aktivnost enzima, prestaje mitozna fibroblasta, zaustavlja se angiogeneza ...).

Osim toga i regulacija acidobazne ravnoteže u rani je veoma značajna za normalni tijek cijeljenja. Čišćenje rane i njene okoline pri zamjeni obloga uvijek je potrebno, jer se time odstranjuje dio eksudata i nekroze iz rane, koji nisu bili upijeni oblogom.

Pogrešna su uvjerenja da ranu i njenu okolinu treba čistiti peroksidom ili nekim drugim agresivnim ili neodgovarajućim antisepticima, ili pak otopinama za ispiranje u koje su dodani antibiotici. Poznato nam je da je peroksid toksičan za fibroblaste a i da su neki



antiseptici izuzetno toksični za mlade stanice u rani, a pritom zbog kratkotrajnog djelovanja nemaju baktericidni učinak.

Antibiotici ne mogu lokalno ispoljiti antibaktericidnu aktivnost, već naprotiv mogu djelovati samo toksično ili uzrokovati rezistenciju bakterija na antibiotike. Može se razviti i alergijska reakcija kako na pojedine antibiotike tako i na antiseptike. Zbog toga se antibiotike ako su potrebni zbog prisutne infekcije treba primjenjivati isključivo sistemski.

Kako dakle treba ranu čistiti u toku previjanja? Preporučuje se ispiranje rane i njene okoline "tuširanjem" ili prelivanjem fiziološkim otopinom. U oba slučaja potrebno je da je tekućina ugrijana ili je ostavljena na sobnoj temperaturi, jer se tako izbjegava hlađenje rane. Nakon ispiranja rane potrebno je kožu u okolini osušiti i zaštititi odgovarajućom kremom ili mastima, koje štite kožu od maceracije i održavaju njenu elastičnost. Zbrinjavanje kronične, kao i akutne inficirane rane suvremenim oblogama jedan je od načina liječenja koji je, slično kao u ostalim medicinskim postupcima, moguće primijeniti, tek nakon postavljene točne dijagnoze. To podrazumijeva da ranu treba ocijeniti, utvrditi uzrok nastanka te ukloniti sve neželjene čimbenike koji bi ometali cijeljenje. Multidisciplinarni pristup je značajan kako u dijagnosticiranju tako i u liječenju rane. Izbor materijala za liječenje rane zavisi o tipu rane, dubini i stupnju oštećenja tkiva. Zato moramo prije početka liječenja ranu precizno okarakterizirati i opisati odmjerenjem širine, dužine i dubine rane, procijenivši i volumen. Kada se utvrdi postojanje neravnina na rubovima rane i skrivenih džepova ispod površine, treba pažljivo procijeniti izgled rane kao i kvalitetu, sastav i volumen eksudata te navesti postojanje nekrotičnih masa u samoj rani. Važan je i izgled okoline rane. Ne može se zanemariti ni subjektivno stanje bolesnika i njegov odnos prema rani. Mi podržavamo stajalište da je utvrđivanje dijagnoze, postavljanje indikacija i određivanje vrste i načina liječenja kronične ili inficirane akutne i kronične rane potrebno prepustiti kirurgu specijalistu za rane.

## SUVREMENI MATERIJALI ZA TRETMAN RANE

Dokazano je da liječenje rana klasičnim načinom oblogama od gaze i fiziološkom otopinom nisu ispunjeni uvjeti koji bi pomogli u cijeljenju rane. Ti su postupci zastarjeli i već se nekoliko godina ne primjenjuju u razvijenim zemljama. Suvremene obloge za rane odgovaraju takozvanim kriterijima Turnerjeva, koji zahtijevaju da obloga ima visoki kapacitet upijanja eksudata i sprječavanja prenošenja mikroorganizama - bakterija.

Važno je da osiguravaju odgovarajuću vlažnost rane i istodobno održavaju željenu temperaturu u rani, kao i pH. Materijali tih obloga ne smiju biti toksični i trebaju omogućiti razmjenu plinova – moraju biti polupropusni. Obloge trebaju štititi kožu oko rane od maceracije, a isto tako trebaju štititi površinu rane od sekundarne mikrobne kontaminacije iz okoline.

Winter je 1964. g. ispitivanjima na životinjama i kod ljudi dokazao da rane koje se tretiraju u vlažnoj sredini brže zarastaju u odnosu na do tada klasične načine liječenja. I Lawrence je 1982. g. dokazao da obloge koje osiguravaju vlažnu sredinu bolje i brže obnavljaju tkivo kože i epitela. Eaglestein je 1985. g. došao do zaključka da novi materijali za zarastanje rane potkrepljuju epitelizaciju više od 40%. Na osnovi prije spomenutih studija autori su dokazali prednosti vlažne sredine u procesu zarastanja rana, a osobito se to postiže nakon rehidracije tkiva. U vlažnoj sredini se podstiče angiogeneza, usporava se razmnožavanje bakterija, održava se željeni pH, rana je zaštićena od utjecaja vanjskih čimbenika i sredine, smanjuje se bol, previjanje se prorjeđuje, bolesnici brže postaju aktivni, i na kraju, ne manje važno, smanjuju se ukupni troškovi liječenja.

Suvremeni materijali za zarastanje rane predstavljaju zamjenu za nedostajuće tkivo i kožu. Svrha njihove primjene je u pripremanju ležišta rane za obnavljanje i optimalno zarastanje, tj. za uklanjanje nekrotičnih struktura u rani nastalih autolizom, kao i za smanjenje inflamacije i koncentracije mikroorganizama u rani. S nekrotičnim tkivom i bakterijama u rani povezani su različiti patološki čimbenici koji onemogućavaju pravilno zarastanje rane. U te patološke čimbenike ubrajaju se produžena faza inflamacije, prekid ili odlaganje mehanizama koagulacije, izmijenjena uloga leukocita i neučinkovita ili manjkava angiogeneza.

U procesu liječenja jedan od glavnih ciljeva je da se ležištu rane osiguraju adekvatni uvjeti kao što su prokrvljenost, odstranjivanje sekreta iz rane, smanjivanje količine mikroba u njoj.

Proizvođači su slijedili zahtjeve stručnjaka i danas se na tržištu nalazi velika paleta suvremenih obloga za cijeljenje i liječenje rana. Obloge su podijeljene na primarne i sekundarne. Primarne su one obloge koje stupaju u neposredan kontakt s površinom rane, a sekundarne obloge imaju ulogu da drže primarne obloge na pravom mjestu, a istodobno štite površinu rane od utjecaja vanjske sredine.

Danas je sve više obloga koje imaju istodobno ulogu primarnog i sekundarnog pokrova. Primjena ove kompleksne podloge je jednostavna, laka i brza i nisu potrebni dodatni zavojni materijali.

### **Poliuretanski filmovi**

Poliuretanski filmovi su primarne ili sekundarne, tanke, polupropusne, šupljikaste obloge koje se lijepe za kožu i ne propuštaju bakterije ni vodu pa tako smanjuju mogućnost razvoja sekundarne infekcije. Omogućavaju izmjenu plinova i na taj način osiguravaju optimalnu vlažnu sredinu u rani, a zahvaljujući porama omogućavaju stalni uvid u stanje rane i okolne kože. Filmovi nemaju sposobnost upijanja osim ako im nisu pridodani dodaci koji sadrže tvari za upijanje. Zahvaljujući velikoj elastičnosti lako se namještaju, čak i na neravne i pregibne površine, kao što su lakat ili peta. Primarno su namijenjeni za zaštitu ugrožene kože (za prevenciju dekubitusa) i za zbrinjavanje površinskih rana bez sekreta ili s minimalnim sekretom. Isto tako su podesni za pokrivanje postoperativnih rana. Pri liječenju kroničnih rana služe kao sekundarne obloge, kojima se pokriva primarna amorfnna obloga (gel, alginat itd.). Ova vrsta obloga može ostati na rani do sedam dana, kada se zamjenjuje novom oblogom ovisno o stanju kože u okolini rane.

Bolesniku omogućava normalno održavanje osobne higijene (tuširanje, kupanje).

### **Hidrokoloidi**

Hidrokoloidi su upijajuće primarne i/ili sekundarne obloge, paste ili prašak koji se sastoji od makromolekula koje se pretvaraju u polimerni matriks. U tu skupinu obloga ubrajaju se i hidrofibreri. Odlikuju se sposobnošću upijanja i kada stupe u dodir s eksudatom iz rane stvaraju gel žuto-smečkaste boje čime se u rani održavaju povoljni uvjeti (vlažnost, pH, temperatura) koji pomažu njenom zarastanju. Te obloge imaju različite oblike i veličine. Uglavnom se koriste za rane koje se odlikuju manjom, srednjom ili velikom količinom sekreta. Koriste se u svim fazama zarastanja kao i za zaštitu okolne kože, posebno u okolini stoma. Ne mogu se preporučiti za inficirane rane. Hidrokoloidi se postavljaju na ranu tako da dosegnu barem dva centimetra preko ruba rane. Na rani mogu ostati i do sedam dana odnosno ovisno o stanju same rane i kože u okolini rane. Zamjenjuju se obvezno kada sekreti iz rane stignu do ruba rane. Po pravilu, pri zamjeni obloga registrira se specifičan miris iz rane. Paste, prašak i hidrofibreri zahtijevaju upotrebu i sekundarnih obloga, jer se pomoću njih primarni pokrov fiksira na rani.

Većina hidrokoloidnih obloga ima ljepljive rubove, pa tako, nije potreban zavoj. Te se obloge primjenjuju u fazi granulacije, i posebno za rane sa sekrecijom. Kada obloga nema ljepljive rubove, za pričvršćivanje hidrokoloida na ranu koriste se filmovi.

### **Poliuretanska pjena/membrana**

To su primarne ili sekundarne obloge napravljene od poliuteranske pjene koje su karakterizirane visokim kapacitetima upijanja. Te obloge mogu biti jednoslojne ili višeslojne s ljepljivim rubovima ili bez njih. Gornja površina pokrivena je poliuteranskim filmom. Sastojci obloga i pjene se ne miješaju sa sadržajima i površinom rane. Upijeni sadržaj iz rane ne može se istisnuti iz pjene. Gornja površina koja je pokrivena poliuteranskim filmom propušta plinove, ali ne i eksudat, čime se održava optimalna vlažnost u rani. Pjene zbog svoje mekoće se lako i jednostavno prilagođavaju površini rane.

Preporučuju se za upotrebu kod svih vrsta rana koje imaju manju ili veću sekreciju, a koriste se i u svim fazama zarastanja rane. Zamjenjuju se onda kada je pokrov popunjen sekretom do rubova. Obično se to događa u roku od dva ili tri dana. Sekundarna obloga nije potrebna, ali je neophodan materijal kojim se pjena i membrane pričvršćuju na ranu (poliuretanski film ili ljepljive trake), ako pokrov već nema ljepljive rubove. Za duboke rane i rane s uvrnutim rubovima i džepovima (*Allevyn Cavity*) koriste se posebne obloge kojese napravljene u obliku kockica od poliuteranske pjene. Te su kockice povezane neljepljivom šupljikavom membranom. Omogućavaju veliki kapacitet upijanja, lako se postavljaju i kod zamjene obloga ne izazivaju bolove.

### **Hidrokapilarne obloge**

To su također obloge s visokim kapacitetom upijanja i ubrajaju se u primarne i/ili sekundarne obloge a napravljene su u obliku posebnih materijala sa zrnima. Vanjska površina je polupropusna, a odlikuje se velikim kapacitetom za upijanje tekućine (eksudata) iz rane. Zbog specifičnih struktura te obloge ne prelaze preko rubova rane i zahvaljujući tome ne maceriraju kožu u okolini rane. U rani obloge osiguravaju optimalnu vlažnu sredinu. Proizvedene su u različitim oblicima i veličinama, s ljepljivim rubovima ili bez ljepljivih rubova. Ta vrsta obloga se preporučuje za različite kronične i akutne rane s manjim ili velikim sekretima i prikladne su u svim fazama zarastanja rane. Obloge se zamjenjuju nakon nekoliko dana ovisno o natopljenosti sekretom (obično je to dva do tri dana). Sekundarna obloga nije potrebna, ali se koriste materijali koji pričvršćuju primarnu oblogu.

### **Hidrogel**

To su obloge načinjene od amorfnih kemijskih tvari u obliku gela i mogu se kombinirati s različitim dodacima (najčešće s alginatima), koji osiguravaju optimalnu vlažnost u rani i tako hidriraju suhe nekroze. Zbog

povišenog osmotskog tlaka lako upijaju suvišnu sekreciju u rani i na taj način pomažu endogenim mehanizmima u procesu i brzini zarastanja rane. Gelom se prekrivaju osjetljiva mjesta u blizini živčanih završetaka pa se tako smanjuje bol.

Hidrogelne obloge su namijenjene za rane s viškom suhih nekroza, jer ih hidriraju i tako omogućavaju autoliznu nekroktomiju. Upotrebljavaju se kod svih kroničnih rana sa suhim nekrozama, a mogu se primjenjivati i kao univerzalne primarne obloge za liječenje svih vrsta dubokih rana i to u svim fazama cijeljenja. Poslije primjene ove vrsta obloga potrebne su i sekundarne obloge (poliuretanski filmovi ili pjene) koje se zamjenjuju drugi ili treći dan. Važno je voditi računa o koži u okolini rane, jer kod nepravilne upotrebe tih obloga koža brzo macerira. Prilikom zamjene obloge okolinu rane treba ispirati fiziološkom otopinom kako bi isprale nekrotične mase. Prilikom zamjene hidrogelnih obloga korisno je kirurški odstraniti demarkirane nekrotične naslage, kada su prisutne u rani.

### *Alginati*

To su prirodne, primarne, sterilne, mekane obloge s visokim kapacitetom za upijanje tekućine. Napravljene su posebnih vrsta morskih algi. Sastoje se od vlakana koja se pretvaraju u gel kada stupe u kontakt sa ekskretima. U procesu pretvaranja vlakana u gel sudjeluju ioni kalcija i natrija. Viskozni gel se pripija za dno rane i tako održava optimalnu vlažnost u rani. Zbog takvih osobina ova vrsta pokrova omogućava brže zarastanje rane. Osim toga uočeno je da alginati imaju i hemostatsku ulogu. Ova vrsta obloge namijenjena je za površne i duboke rane s umjerenim i velikim eksudatima, kao i za inficirane rane, posebno one u kojima je prisutno kapilarno ili mikrocirkulatorno krvarenje (hemostatska uloga). Međutim, alginati nisu dobri za liječenje suhe rane. Obloge se tako postavljaju na ranu da ne prelaze preko rubova rane na kožu oko rane. Zamjenjuju se dva do tri dana nakon primjene odnosno onda kada se vlakna u cijelosti pretvore u gel. Potrebna je i sekundarna obloga - obično poliuretanski film jer se tako može kontrolirati učinak alginata. Odstranjivanje preostalog alginata i gela nije bolno, ali ranu treba uvijek isprati tekućom vodom i nakon toga se postavlja nova obloga. Sekundarna obloga može biti bilo koje vrste pod uvjetom da ima sposobnost upijanja tekućine.

### *Neljepljive kontaktne mrežice*

Neljepljive, dobro prijanjajuće mrežice se prave od različitih tkanih i netkanih materijala (poliamida), koji se ne lijepe za ranu, jer su impregnirane neutralnim kremama. Te se obloge sastoje od mrežaste i porozne

strukture pa zato omogućavaju izlazak sekreta iz rane. Sprječavaju neposredan kontakt upijajućeg sekundarnog pokrova s ranom.

Namijenjene su za zaštitu dna rane i granulacijskog tkiva. Te mrežice mogu ostati na rani do sedam dana. Po potrebi se zamjenjuju samo sekundarne obloge svaki drugi do treći dan. Mrežice se zamjenjuju samo onda kada nije moguća eksudacija iz rane kroz mrežicu.

### *Obloge s dodacima*

To su obloge za rane različitih kemijskih struktura i sadrže različite dodatke, koji se koriste za liječenje i cijeljenje kontaminiranih i inficiranih rana. Zato zahtijevaju posebni tretman. Dodaci oblogama su: povidon jodid, aktivni ugljen, hidrokoloidi, ionsko srebro, klorheksidin acetat, Ringerov laktat, med.

### *Obloge s mekanim silikonom*

To su primarne i sekundarne obloge koje imaju ljepljivu površinu prema rani koja je presvučena perforiranim mekim silikonskim slojem. Silikonski sloj je inertna, hidrofobna i selektivno ljepljiva površina, koja nježno prijanja na suhu neoštećenu kožu, a neprijanja na ranu i maceriranu vlažnu kožu.

Silikoni svojom nježnom i blagom strukturom minimalno oštećuju površinu kože pri zamjeni pokrova. Ima ih u različitim veličinama i oblicima i kombiniraju se s različitim materijalima – poliamidima i poliuretanskim pjenama.

Namijenjeni su cijeljenju različitih vrsta rana, posebno onih s umjerenim ili obilnim eksudatom i koriste se u svim fazama zarastanja. Posebno se često koriste za liječenje bolnih rana kao i za rane s dubokim oštećenjima i ugroženom kožom u okolini rane (macerirana koža, "modroljubičasta" koža).

Te obloge mogu biti na rani i do četrnaest dana, a da bi bolje prijanjale na željeno mjesto kombiniraju se sa sekundarnom upijajućom oblogom.

### *Kolageni*

To su upijajuće primarne obloge porozne strukture, napravljene od prirodnog, čistog kolagena. Zbog porozne strukture upijaju sekret iz rane, ubrzavajući nastajanje i rast granulacijskog tkiva, čime pomažu lakšem i bržem cijeljenju rane. Namijenjene su zbrinjavanju rane u svim fazama cijeljenja, a posebno kada je prethodno cijeljenje bilo usporeno i neadekvatno. Kod inficiranih rana mora se posebno pažljivo postupiti, pa se ove obloge kombiniraju i primjenom antibiotika. Te obloge ne treba kombinirati s antisepticima iz kojih se oslobađa klor kao ni s tvarima koje se vežu s bjelanjčevinama. Tim oblogama je potrebna pomoć

sekundarnih obloga i one se zamjenjuju treći ili četvrti dan nakon primjene.

### **Resorptivne terapijske obloge**

To su primarne terapijske obloge napravljene od oksidirane regenerirane celuloze i kolagena. Aktivno podstiču prirodne procese cijeljenja tako što na sebe vežu proteaze, enzime koji ometaju liječenje rana. Na taj način omogućavaju nesmetano djelovanje faktora rasta, koji učestvuju i ubrzavaju nastajanje granulacija, angiogenezu i stimuliraju migraciju i proliferaciju stanica. Te obloge se odlikuju i drugim svojstvima kao što su hemostatsko i resorptivno pa se preporučuju u zbrinjavanju svih kroničnih i akutnih rana, koje krvare (difuzno kapilarno krvarenje) ili teško zarastaju (smetnje u trećoj fazi zarastanja).

Mogu se primjenjivati i na mjestu infekcije ali se onda kombiniraju i sa srebrom. Obloge se u roku od dva ili tri dana resorbiraju i tada se zamjenjuju novom oblogom. Potrebno je da se preko tih primarnih postave i poliuretanski filmovi koji fiksiraju terapijsku oblogu na mjestu rane.

### **ZAKLJUČAK**

Savremene obloge za liječenje rane su u mnogočemu uspješno zamijenile klasično liječenje kroničnih rana, a također i akutnih inficiranih rana. Posebna prednost tih obloga je bolji učinak na patofiziološke čimbenike koji onemogućavaju pravilno cijeljenje rane. Osiguravaju optimalno vlažnu i toplu sredinu u rani, štite ranu od utjecaja vanjskih čimbenika i sprječavaju širenje

ekskreta iz rane na okolno zdravo tkivo. Obloge se odlikuju specifičnim svojstvima koja se mora poznavati jer se odabiru prema uzroku i patofiziološkim čimbenicima. Osim toga važno jer odabratu odgovarajuću oblogu ovisno o fazi cijeljenja rane. Idealna i univerzalna obloga još uvijek ne postoji. Liječenje rane suvremenim oblogama skraćuje vrijeme cijeljenja, smanjuje broj dolazaka pacijenta na previjanje, a to podrazumijeva manji angažman i opterećenje zdravstvenog osoblja. Istodobno je značajno popravljena kvaliteta življenja bolesnika a ukupni troškovi liječenja rane smanjeni. Primjena suvremenih obloga pri cijeljenju akutne inficirane i kronične rane uz medicinski ima i evidentni ekonomski učinak!

### **LITERATURA**

1. Turner TD. Hospital usage of absorbent dressings. Pharm J 1979; 222: 421-2.
2. Andriessen A, Gerodetsky R i sur. Measurement tools for scar evaluation applied in a clinical model. JEADV 2000; 14 suppl. 1: 138-9.
3. Sibbald RG i sur. Preparing the wound bed-debridement, bacterial balance and moisture balance. Ostomy Wound Manag 2000; 46: 14-35.
4. Smrke D. Klinične smernice za zdravljenje akutnih in kroničnih ran. U: Repše S, Tršinar B, ed. Kirurgija. Ljubljana: Sledi, 2003, 132-6.
5. Triller C. Klinična pot za oskrbo diabetičnega stopala. U: Repše S, Tršinar B, ed. Kirurgija. Ljubljana: Sledi, 2003, 138-43.
6. Parać Z, Triller C, Smrke D. Uporaba sodobnih oblog pri oskrbi kronične rane. 30. srečanje delovnih skupin – kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini. Zbornik predavanj, Ljubljana 28.-29. 5. 2004, 148-53.

## SUMMARY

### APPLICATION OF MODERN WOUND DRESSINGS IN THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

C. TRILLER, D. HULJEV<sup>1</sup> and D. M. SMRKE

*Ljubljana University Hospital Center, University Department of Surgery, Division of Surgical Infections, Ljubljana, Slovenia and <sup>1</sup>Sveti Duh University Hospital, University Department of Surgery, Center for Cosmetic and Reconstructive Surgery, Zagreb, Croatia*

Chronic and acute infected wounds can pose a major clinical problem because of associated complications and slow healing. In addition to classic preparations for wound treatment, an array of modern dressings for chronic wound care are currently available on the market. These dressings are intended for the wounds due to intralesional physiological, pathophysiological and pathological causes and which failed to heal as expected upon the use of standard procedures. Classic materials such as gauze and bandage are now considered obsolete and of just historical relevance because modern materials employed in wound treatment, such as moisture, warmth and appropriate pH are known to ensure optimal conditions for wound healing. Modern wound dressings absorb wound discharge, reduce bacterial contamination, while protecting wound surrounding from secondary infection and preventing transfer of infection from the surrounding area onto the wound surface. The use of modern wound dressings is only justified when the cause of wound development has been established or chronic wound due to the underlying disease has been diagnosed. Wound dressing is chosen according to wound characteristics and by experience. We believe that the main advantages of modern wound dressings *versus* classic materials include more efficient wound cleaning, simpler placement of the dressing, reduced pain to touch, decreased sticking to the wound surface, and increased capacity of absorbing wound exudate. Modern wound dressings accelerate the formation of granulation tissue, reduce the length of possible hospital stay and facilitate personnel work. Thus, the overall cost of treatment is reduced, although the price of modern wound dressings is higher than that of classic materials. All types of modern wound dressings, their characteristics and indications for use are described.

**KEY WORDS:** modern wound dressings, chronic wounds



# ATIPIČNI UZROČNICI INFEKCIJE RANE I CILJANI UZORCI

NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

*Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska*

Sve otvorene rane su primarno kontaminirane, zatim kolonizirane mikroorganizmima, dominantno bakterijama. Samo neke ~30% kroničnih rana je i inficirano. Čimbenici koji pogoduju razvoju infekcije su: velika količina bakterija, prisustvo čimbenika virulencije, te njihova količina i broj, sinergija djelovanja aerobnih i anaerobnih bakterija dominantno, stvaranje formacije biofilma. Uobičajeni uzročnici infekcije akutnih i kroničnih rana su: *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* spp, *Candida albicans*. Razlika između akutne i kronične rane je u dominaciji pojedinih uzročnika, s napomenom da *Staphylococcus aureus* u oba slučaja dominira. Atipični uzročnici infekcija kronične rane su rijetki, neuobičajeni, ne nalazimo ih na području na kojem živimo, ne dokazujemo ih klasičnim standardnim mikrobiološkim metodama, već su nužne molekularne metode. Dominantno su oportunisti, varijabilno iskazuju čimbenike virulencije, ili su izmijenili svoje fenotipske značajke i nisu uzročnici primarnih infekcija rana nego sekundarnih infekcija. Atipični uzročnici infekcija kroničnih rana su raznoliki; iz grupe anaeroba, *Peptoniphilus* spp, *Anaerococcus* spp, *Bacteroides ureolyticus*, *Fingoldia magma*, zatim grupa gram pozitivnih štapića roda *Corynebacterium*, grupa bakterija iz akvatične okoline *Mycobacterium fortuitum* kompleks, *Vibrio alginolyticus*. Ciljani uzorci su: bioplat - „Zlatni standard“ i/ili aspirat, pri prisustvu značajne količine eksudata. Ciljani uzorci obvezni su pri progresiji i raspadu ležišta rane, povećanju veličine, dubine rane, izolaciji višestruko otpornih mikroba, kada nema kliničkog odgovora na empirijsko antimikrobno liječenje.

Pri dijagnostici oportunističkih patogena ili atipičnih uzročnika infekcija kroničnih rana nužna je temeljitost, strpljenje, te revizija bolesnika, dijagnoza, liječenja i uzoraka. Ključno za otkrivanje uzročnika infekcija atipičnih rana je rasprava i dogovor s kliničkim mikrobiologom. Bitno za kvalitetnu dijagnostiku je dekontaminacija rane prije uzimanja ciljanih uzoraka. Ciljani uzorak je bioplat – zlatni standard, rjeđe aspirat što ovisi o količini i sadržaju rane. Obrisak kao uzorak se ne preporuča. Ako nema drugog izbora, iznimno se mogu uzeti i površinski obrisci, ali samo uz sljedeće uvjete: dekontaminacija rane uz primjenu Lavinove ili Z-tehnike uzimanja obriska.

**KLJUČNE RIJEČI:** oportunisti, fiziološka flora, bakterije iz okoliša, bioplat, aspirat

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Dr. sc. Nastja Kučišec-Tepeš, prim., dr. med.  
Šulekova 30  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: davorin.tepes@gmail.com

## UVOD

Akutne rane su uobičajeno posljedica trauma različitih etiologija, kirurških postupaka ili najrazličitijih vrsta ugriza – insekata, ljudi, zmija. Cijeljenje takvih rana odigrava se kroz specifično definirane faze. Svaka faza cijeljenja akutne rane može biti onemogućena brojnim čimbenicima. Neki od njih su: tip rane, mjesto ili lokalizacija, područje, dubina, ponovljene traume, endogene bolesti (1).

Rana koja ne cijeli u očekivanom razdoblju, perzistira ± 6 tjedana, prelazi u kroničnu ranu. Čimbenici ključni za kronicitet su:

- populacija mikroba u rani; broj, patogenitet, virulencija, sinergija
- medijatori upale
- inaktivni stadij neutrofila
- bakterijski i humani toksini (endo- i egzotoksini)

- hipoksija tkiva
- metabolički poremećaji (povišeni nivoi glukoze u serumu)
- hemoragično, krhko granulacijsko tkivo
- redukcija broja fibroblasta i produkcije kolagena (2)

## MIKROBNI STATUS RANE

Sve otvorene rane su primarno kontaminirane, zatim kolonizirane mikroorganizmima, dominantno bakterijama. Samo neke ~30% kroničnih rana je i inficirano (1).

Čimbenici koji pogoduju razvoju infekcije su:

- velika količina bakterija, izražena kao CFU (engl. *Colony Forming Units*) u gramu (g) tkiva ili mililitru (mL) eksudata  $\geq 10^5$  -  $> 10^6$  CFU g/mL. To su prediktivne vrijednosti za razvijenu infekciju.
- Prisustvo čimbenika virulencije, te njihova količina i broj, ovise od vrsti bakterije. To su egzoenzimi, egzotoksini, superantigeni, endotoksini, adhezini, kapsula i biofilm.
- Za patogeno djelovanje mikroba u rani bitna je sinergija djelovanja gram-pozitivnih, gram-negativnih aerobnih i anaerobnih bakterija dominantno, zatim gljiva i rijetko virusa.
- Stvaranje formacije biofilma u rani danas se smatra paradigmom za kroničnu inficiranu ranu (1).

## UZROČNICI INFEKCIJE

Uobičajeni uzročnici infekcije akutnih i kroničnih rana su:

*Staphylococcus aureus*, MRSA, *Streptococcus β-haemolyticus* (serogrupe A, B), *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* spp, *Candida albicans*. Razlika između akutne i kronične rane je u dominaciji pojedinih uzročnika, s napomenom da *Staphylococcus aureus* u oba slučaja dominira.

Atipični uzročnici infekcija kronične rane su rijetki, ne-ubičajeni, ne nalazimo ih na području na kojem živimo, ne dokazujemo ih klasičnim standardnim mikrobiološkim metodama, već su nužne molekularne. Dominantno su oportunisti, varijabilno iskazuju čimbenike virulencije, ili su izmijenili svoje fenotipske značajke (3).

Izvor i rezervoar uzročnika je endogena mikroflora čovjeka i egzogena iz okoliša, dominantno vodenog. Atipični uzročnici nisu uzročnici primarnih infekcija rana. Oni su uzročnici sekundarnih infekcija. To se može obrazložiti na više načina. Perzistiraju u rani i nakon primijenjene antimikrobne terapije, jer su na nju

otporni ili je rana eksponirana vanjskim utjecajima - vodenom okolišu, pa novi mikrobi prodiru u nju, ili je zbog primjene antibiotika eliminirana fiziološka flora domaćina. U prirodi nema „praznih“ površina, pa mjesto eliminiranih mikroba isto koloniziraju, a zatim i inficiraju mikrobi drugih karakteristika i otpornosti ili pripadnici fiziološke flore domaćina, životinja, okoline (4).

Uzročnici atipičnih infekcija kroničnih rana su raznoliki, te razlikujemo:

- Skupinu anaeroba:
  - Peptoniphilus* spp
  - Anaerococcus* spp
  - Bacteroides ureolyticus*
  - Finegoldia magna* (5)
- Skupinu gram pozitivnih štapića roda *Corynebacterium* (6)
- Skupinu bakterija iz akvatične okoline
  - Mycobacterium fortuitum* kompleks
  - Vibrio alginolyticus* (7, 8,9)
- Skupinu iz okoline (prašina)
  - Danas dobro definirani patogen *Acinetobacter anitratus* – *calcoaceticus* (8,9)

## ZNAČENJE ANAEROBNIH BAKTERIJA

Važnost djelovanja anaerobnih bakterija, osobito gram pozitivnih anaerobnih koka upućuje na nespecifičan mehanizam djelovanja, značajan za podržavanje infekcije i kronicitet rane. Sinergija djelovanja aeroba i anaeroba te obilje mikroorganizama u rani rezultira odgođenim cijeljenjem. Bowler i sur. prvi su upozorili na činjenicu da se premalo pozornosti obraća izolaciji anaerobne mikroflore iz rane (10). Isto su tako dokazali da se anaerobi nalaze u 80% inficiranih kroničnih rana. Značenje anaerobnih bakterija u rani koja ne cijeli je značajno, ali slabo detektirano. Česti anaerobi su *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp i veliki heterogeni rod *Peptostreptococcus*. Dominantni uzročnici su gram pozitivni anaerobni koki – GPAC (engl. *Gram-Positive Anaerobic Cocci*). Danas je poznato da su uzročnici i manje poznati članovi te heterogene skupine:

- *Peptoniphilus asaccharolyticus*
- *Finegoldia magna*
- *Micromonas micros*

Uz njih uz rjeđe anaerobe nalazimo i gram-negativne štapiće kao što je vrsta *Bacteroides ureolyticus* (4). Za populaciju anaeroba značajno je da se razlikuju po učestalosti i vrstama, u ovisnosti o vrsti kronične rane.

Tako se u vrijedu izoliraju u 1,5%, dijabetičkom stopalu u 65,0%, a u tlačnom vrijedu i u 90,0% slučajeva. Anaerobi, pa i GPAC posjeduju brojne čimbenike virulencije, a neki od njih su kapsularni polisaharidi, fimbrije, hemaglutinini, egzoenzimi i toksini, inhibitori imunoglobulina (3).

S obzirom na činjenicu da su infekcije dominantno polimikrobne, a rjeđe isključivo anaerobno-monomikrobne, bitno je sinergističko djelovanje aeroba i anaeroba (2). Ta činjenica je ključna za ciljanu dijagnostiku – uzorak/biopat, ali i za ciljano liječenje koje primarno mora razbiti sinergiju anaeroba i aeroba (5).

Patofiziološki procesi koje induciraju GPAC u rani su:

- učinci na imunosnu regulaciju
- izlučivanje izvanstaničnih produkata koji dovode do remodeliranja izvastaničnog matriksa
- stanična migracija i proliferacija
- sinergizam patogeniteta i rezistencije u biofilmu (11)

Rezultat je odgođeno cijeljenje i infekcija.

### ***Peptoniphilus* spp**

U *Peptoniphilus* spp ima nekoliko značajnih vrsta, koje se razlikuju temeljem genotipskih i fenotipskih osobitosti. To su: *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptoniphilus inodlicus*, *Peptoniphilus haeri* i *Peptoniphilus micros* (6,12).

Svi članovi roda pripadaju fiziološkoj endogenoj flori čovjeka s različitom zastupljenošću. S obzirom da su rijetki i kao članovi fiziološke flore, teško se dokazuju i identificiraju, a bez ciljanih uzoraka izolacija iz rane je nemoguća (6,12,13).

### ***Finegoldia magna***

Za razliku od *Peptoniphilus* spp, *Finegoldia magna* je izrazito patogeni gram-pozitivni anaerobni kok. Posjeduje brojne čimbenike virulencije, a osobitost je da se najčešće izolira u čistom uzgoju (14). Pri povoljnim uvjetima nalazimo je u velikom broju. Uzročnik je širokog dijapazona infekcija, od lokalnih infekcija rana do osteomijelitisa i za život opasnih abscesa mozga (15,16). Infekcija rane može se razviti u progresivnu sinergističku gangrenu, nekrotizirajući fasciitis ili krepitirajući celulitis (17). Navedene kliničke slike treba zbog ciljanog načina liječenja razlikovati od onih koje uzrokuju  $\beta$ -hemolitički streptokoki sa stafilokokima ili pak klostridije (6,13,18).

### ***Bacteroides ureolyticus* – *Campylobacter ureolyticus***

*Bacteroides ureolyticus* je gram-negativni anaerobni, asporogeni štapić ili kokobacil. Ne raste na diferencijalnoj podlozi Bacteroides-žuč-eskulin (BBE). Kolonije su mu

mukoidno-prozirne, za razliku od čestog izolata *Bacteroides fragilis*, od kojeg se bitno razlikuje u osjetljivosti na antibiotike ali i taksonomski. Ključni za identifikaciju su: karakterističan oblik u preparatima obojenima po Gramu, osobitosti rasta na specijalnoj podlozi koja sadrži formatom i fumarat, koja je ujedno i selektivna podloga za ostale anaerobe, te otpornosti na antibiotike. Po fenotipskim osobitostima sličan je *Campylobacter* spp, ali *Bacteroides ureolyticus* isključivo raste anaerobno. U reklasifikaciji iz 2010. godine pripao je u rod *Campylobacter* pod nazivom *Campylobacter ureolyticus* (19). Može biti član fiziološke flore čovjeka i životinja. Širi se endogeno i egzogeno (ugriz). Uzročnikom je infekcija mekih tkiva najčešće, ali i kosti, pluća, intraabdominalnih te urogenitalnih organa (6,10).

### **Značenje članova fiziološke flore**

Šarolika skupina gram pozitivnih štapića iz roda *Corynebacterium* zastupljena je sa tri značajnija predstavnika koji su uzročnici infekcije kronične rane. To su: *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Corynebacterium jeikeum* (grupa JK) i *Arcanobacterium (cory) haemolyticum*. Svi su članovi fiziološke flore čovjeka, koji je ujedno i rezervoar vrsta, a mogu biti i flora životinja – preživača. Uzrokuju široki dijapazon infekcija, pa i infekciju kronične rane u imunokompromitiranih bolesnika. Uzročnici su bolničkih infekcija, a mogu se javiti i u mješovitim infekcijama u kombinaciji s virusima. Uzročnici su oportunističkih infekcija – kao posljedica kontakta sa životinjama, pa je uz ciljani uzorak ključna dobra epidemiološka anamneza (20).

*Corynebacterium pseudotuberculosis*, primarno je uzročnik infekcija u konja, goveda, koza, srna. Prvo izvješće o izolatu potječe iz Australije (21). *Corynebacterium jeikeum* (skupina JK) član je fiziološke flore bolesnika, dominantno s neoplastičkim bolestima u kojih su prisutni brojni rizični čimbenici kao što su prolongirana neutropenija, primjena antibiotika, duga hospitalizacija. Smatra se i bolničkim patogenom. Osobitost mu je višestruka rezistencija na antibiotike (22). Uzročnik je infekcija rana u 25% slučajeva (23). *Arcanobacterium (cory) haemolyticum* također je član fiziološke flore čovjeka. Uzrokuje infekcije različitih lokalizacija u imunonekompetentnog domaćina i kronične vrijedove kože (24). Uobičajeno se javlja u mješovitim infekcijama, a osobitost mu je da sinergistički djeluje u kombinaciji sa Epstein-Barrovim virusom (25).

### **ZNAČENJE MIKROBA IZ OKOLINE**

#### ***Mycobacterium fortuitum* kompleks**

Tijekom proteklih godina intenzivno su se istraživale netuberkulozne mikobakterije (NTM – engl.

*NonTuberculosis Mycobacteria*) uključujući i brzo rastuće mikobakterije (RGM – engl. *Rapidly Growing Mycobacteria*) čije su brojne vrste i filogenetske skupine identificirane kao humani patogeni. To uključuje primarno grupe *Mycobacterium fortuitum*, te *Mycobacterium chelonae* – *Mycobacterium abscessus* (26). RGM vrste rastu brzo, nakon 7 dana na specifičnim podlogama. Nisu pigmentirane i posjeduju dugolančane masne kiseline, poznate kao mikolična kiselina. Identifikacija zahtijeva specifične molekularne metode testiranja i identifikacije. Za dijagnostiku je značajno da se pri sumnji na RGM, ciljani uzorak mora poslati u referentni laboratorij. Osobitosti RGM: svi su oportunistički patogeni, glavni rezervoar uzročnika je slatkovodna tekuća voda, ali mogu biti i bolesnici s kroničnim infekcijama pluća. Infekcije su uobičajeno sekundarne, često bolničke, a očituju se kao infekcije posttraumatskih rana, diseminirane kožne infekcije, diseminirani furunkuli kože (7,27). Razvoj infekcije je polagan, 4-6 tjedana nakon ozljede (28). Predispozicijski čimbenici za razvoj infekcije su: imunonekompetentni i imunokompromitirani bolesnici, te primjena kortikosteroida i citostatika. Osobitost je, ali i iznimka, da tijekom imunosupresije prilikom liječenja AIDS-a, liječenje nije značajni čimbenik akviriranja i razvoja infekcije s RGM (29).

Od eksponirajućih čimbenika značajni su kontaminirani bazeni pri pedikuri (6). Liječenje uključuje debridement i antimikobakterijsko liječenje tijekom  $\geq 6$  mjeseci (30). Ciljani uzorak je bioptat. Značajno za postavljanje pravilne dijagnoze je precizna epidemiološka, osobna anamneza i ciljani uzorak (31).

### ***Vibrio alginolyticus***

*Vibrio alginolyticus* pripada porodici *Vibrionaceae*. Osobitost svih pripadnika porodice je da su primarno akvatični rezidenti slatke ili slane vode. *Vibrio alginolyticus* nalazimo u najvećoj koncentraciji u toplim priobalnim morskim vodama. Količina ovisi o temperaturi vode, koncentraciji  $\text{Na}^+$  iona, koncentraciji organske otpadne tvari, a sve to čini osobit ekosistem. Značajno je da su ti mikrobi „održivi-vidljivi“, ali neuzgojivi na hranjivim podlogama pa se još nazivaju i „ozlijeđene bakterijske stanice“. *Vibrio alginolyticus* uzrokuje infekcije rana koje su eksponirane slanoj - morskoj vodi, ali i upale uha, sepsu u imunokompromitiranih bolesnika (32-35). Značajno je da nije crijevni patogen. Najčešće se izolira iz toplih priobalnih morskih voda u SAD-u, Tajlandu, ali i drugdje, ovisno o osobitostima ekosistema (36,37).

### **CILJANI UZORCI**

S obzirom da je rijetke, neuobičajene ili atipične uzročnike infekcija rana teško dokazati, ciljani uzorci su:

bioptat - „zlatni standard“ i/ili aspirat, pri prisustvu značajne količine eksudata.

#### *Kliničke indikacije za bioptat (1)*

- lokalni znaci infekcije u progresiji
- sistemski znaci infekcije
- leukocitoza
- povišene vrijednosti CRP-a i glukoze u serumu
- intenziviranje boli
- necijeljenje čiste rane uz optimalnu skrb  $\geq 14$  dana
- perzistiranje vrijeda  $\geq 3$  mjeseca
- vrijed ne cijeli uz ciljano liječenje

#### *Ciljani uzorci obvezni su pri (1):*

- progresiji i raspadu ležišta rane
- povećanju veličine, dubine rane
- izolaciji višestruko otpornih mikroba
- nepostojanju kliničkog odgovora na empirijsko antimikrobno liječenje

Pri sumnji na infekciju atipične kronične rane potrebno je navesti (38):

- preciznu povijest bolesti
- epidemiološku anamnezu
- fizikalni pregled
- kliničke podatke o rani:
  - tip i opis
  - lokalizacija
  - trajanje
  - pridružene bolesti
  - znaci infekcije
  - primijenjena antimikrobna terapija

### **POSTUPCI DEKONTAMINACIJE RANE**

Bez obzira na vrstu lezije, prije uzimanja uzorka ranu moramo dekontaminirati, jer treba ukloniti površinsku mikrobnu floru, krustu, nekrozu, obilan eskudat. Cilj je reducirati mikroorganizme koji koloniziraju ranu. Leziju se ne može potpuno „obesključiti“, ali se ukupna količina mikroflora može smanjiti do 20%. Ovisno o statusu i vrsti lezije, procjena o dekontaminaciji donosi se individualno.

Postupci su:

1. mehaničko čišćenje
2. dekontaminacija antiseptikom
3. debridement kirurški ili enzimatski

#### *Mehaničko čišćenje fiziološkom otopinom*

Najčešće primjenjivana metoda dekontaminacije rane jest mehaničko čišćenje kojim se uklanjaju nekroza,



debris, mikrobi, ostaci ovoja, biofilm, a izvodi se ispiranjem (irigacijom). Postupak čišćenja rane ispiranjem provodi se na temelju preporuka *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) iz 1998.; i to kako slijedi:

- za ispiranje rane primijeniti sterilnu, na 37°C zagrijanu, ne stariju od 24 sata fiziološku otopinu, u količini od 30 mL
- navući fiziološku otopinu u štrcaljku od 35 mL, te staviti iglu kalibra 19 ganga ili krvožilni kateter
- ukloniti zaštitne ovoje s rane
- vrh igle ili katetera udaljiti od površine rane 2,5-5,0 cm
- potiskom jakost 4-15 PSI (PSI, od engl. *Pounds Per Square Inch* ili težina od 435,59 grama na kvadrat veličine 2,54 cm) oprezno isprati površinu rane fiziološkom otopinom. Postupak treba ponoviti tri puta. Jakost mlaza može oštetiti tkivo i u njega instilirati bakterije ili dispergirati mikrobe u okolicu. Zbog toga treba postupak provoditi vrlo pažljivo.
- Čišćenje rane fiziološkom otopinom nema citostatički učinak na tkivo, ne dovodi do odgođena cijeljenja. Primjenjuje se u svim fazama cijeljenja, pri akutnim i kroničnim ranama, te nakon primjene antiseptika. Irigacija rane moguća je štrcaljkom, ali i tuširanjem. Umjesto fiziološke otopine, moguće je primijeniti i tekuću vodu – oprez! (40)

### **Dekontaminacija antiseptikom**

Dekontaminacija antiseptikom ovisi o vrsti rane i o fazi cijeljenja. Primjena je antiseptika ciljana, vremenski ograničena, a procjena s obzirom na bolesnika individualna:

- jedina prava indikacija za primjenu antiseptika jest akutna faza akutne rane, do početka stvaranja granulacija.
- sve su ostale indikacije dvojbene s obzirom na supresiju mikroflore ozljede i citotoksično djelovanje na stanice domaćina, te odgođeno cijeljenje rane, što rezultira nekontroliranom skrbi o rani.

Indikacije za primjenu antiseptika donose se s obzirom na individualnog bolesnika pri:

- inficiranoj akutnoj i kroničnoj rani uz prisutnost nekrotičnog tkiva
- akutnoj ozljedi nakon traume
- kroničnoj rani u dijabetičara i imunokompromitiranih neutropeničnih bolesnika Preporuke: FDA 1998, 2003; *American Medical Association* 2005; *Capital Care Group USA* 1997, 2005; *European Tissue Repair Society* 1997.

Nakon dekontaminacije rane antisepticima ranu treba isprati fiziološkom otopinom da bi se izbjeglo potencijalno citotoksično djelovanje antiseptika. Sigurna indikacija za primjenu antiseptika jest dekontaminacija okolice rane (koža) i kože iznad zatvorenog apscesa radi uklanjanja mikroflore iz okoline, te tako sprječavanja dodatne kontaminacije rane. To se čini pomoću sterilnog „tupfera“ natopljenog u antiseptiku, kružnim ili jednosmjernim pokretima, ponovljenim tri puta (39).

### **Debridement**

*Debridement* je aseptički postupak koji slijedi nakon mehaničkog čišćenja rane. Inicijalni ili kirurški debridement je „Zlatni standardni postupak“ za uzimanje bioptata, ali mogu se primijeniti i ostale vrste (enzimatski/obloge) (1).

### **CILJANI UZORCI**

Bez obzira na vrstu uzorka, svi ciljani uzorci uzimaju se nakon dekontaminacije rane.

Ciljani uzorci su:

- bioptat tkiva – „Zlatni standard“, i/ili
- aspirat eksudata

### **Bioptat tkiva**

Bioptat tkiva uzima se nakon dekontaminacije rane kada je uklonjeno devitalizirano tkivo i eksponira se zdravo ili granica zdravog i bolesnog tkiva. Bioptat se uzima „punch“ biopsijom sa 3-4 mjesta ili kirurškom biopsijom sa 2 mjesta, koja valja zabilježiti. Veličina bioptata iznosi  $\geq 1$  g tkiva. Uzorak se uzima na granici inficiranog i zdravog tkiva ili dio stijenke apscesa. Transportira se u mikrobiološki laboratorij u sterilnoj posudici odmah ili unutar 1-2 sata. Iznimno se uzorak može pohraniti u transportnu podlogu, do 12 sati pri sobnoj temperaturi 22-25°C. Takav ciljani uzorak uz precizne podatke dostatan je za klasičnu mikrobiološku obradu, ali i za molekularne metode (11,38,39).

### **Aspirat eksudata**

Aspirat eksudata također se uzima nakon dekontaminacije rane. Eksudat iz lezije aspirira se štrcaljkom, u količini  $\geq 1$  mL. Odmah nakon uzimanja na štrcaljku se stavlja „kapica“ (ne igla!!) ili se sadržaj stavlja u sterilnu posudicu s transportnom podlogom ili bez nje. Sadržaj treba aspirirati s dna lezije ili ispod rubova lezije koje smo prije aspiracije lagano pritisnuli, tako da izađe sadržaj. Uzorak treba transportirati u štrcaljki s „kapticom“ ili u sterilnoj posudici odmah ili unutar 1-2 sata. Ključno je za kvalitetan uzorka manipulaciju smanjiti na minimum (31).

## ZAKLJUČAK

Pri dijagnostici oportunističkih patogena ili atipičnih uzročnika infekcija kroničnih rana nužna je temeljitost, strpljenje, te revizija bolesnika, dijagnoza, liječenja i uzoraka. Ključno za otkrivanje uzročnika infekcija atipičnih rana je rasprava i dogovor s kliničkim mikrobiologom. Bitno za kvalitetnu dijagnostiku je dekontaminacija rane prije uzimanja ciljanih uzoraka pri čemu je kirurški debridement najkvalitetniji, ali nije uvijek i moguć. Ciljani uzorak je biopat – zlatni standard, rjeđe aspirat što ovisi o količini i sadržaju rane. Obrisak kao uzorak se ne preporuča. Ako nema drugog izbora, iznimno se mogu uzeti i površinski obrisci, ali samo uz sljedeće uvjete: dekontaminacija rane uz primjenu Lavinove ili Z-tehnike uzimanja obrisaka (31). Značajno je upamtiti da je i broj uzoraka ključan za dijagnostiku, pa je minimalan broj 2, a optimalan 4, s različitim dijelovima rane.

## LITERATURA

- Percival SL, Dowd SE. The Microbiology of Wounds. New York: CRC Press, 2010, 187-210.
- Anoun. Wound infection in clinical practice. An International Consensus. Int Wound J 2008; 5: 3-11.
- Rowlinson MC, Le Bourgeois P, Ward K, Song YL, Finegold SM, Bruckner DA. Isolation of a strictly anaerobic strain of *Staphylococcus epidermidis*. J Clin Microbiol 2006; 44: 857-60.
- Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE i sur. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. JAC 2005; 55: 143-9.
- Jiang W, Abrar S, Romagnoli M, Carroll KC. *Clostridium glycolicum* wound infection: case reports and review of the literature. J Clin Microbiol 2009; 47: 1599-601.
- Murray PR, Baron JE, Jorgenson JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of clinical microbiology. Vol. 1. 9th ed. Washington, DC: ASM Press, 2007.
- Verghese S, Madhusudhan B, Senthil MS i sur. Chronic post-operative wound infection caused by *Mycobacterium fortuitum* complex. J Commun Dis 2007; 39: 257-9.
- Sebeny PJ, Ridle MS, Peterson K. *Acinetobacter baumannii* skin and soft-tissue infection associated with war trauma. Clin Infect Dis 2008; 47: 444-9.
- Elston JW, Bannan CL, Chid DT, Boutlis CS. *Acinetobacter* spp in gunshot injuries. Emerg Infect Dis 2008; 14: 178-80.
- Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev 2001; 2: 244-69.
- Kučićec-Tepeš N. Mikrobiologija rane. U: Hančević J i sur. ABC kirurške svakidašnjice. II dio. Zagreb: Medicinska naklada, 2006, 240-301.
- Bourgault AM, Rosenblatt JE, Fitzgerald RH. *Peptococcus magnus*: a significant human pathogen. Ann Intern Med. 1980; 93: 244-8.
- Finegold SM. Anaerobic infections in humans: an overview. Anaerobe 1995; 1: 3-9.
- Karlsson C, Andersson ML, Collin M, Schmidtchen A, Björck L, Frick IM. SufA-a novel subtilisin-like sterine proteinase of *Finogoldia magna*. Microbiology 2007; 12: 4208-18.
- Martin J, Bemer P, Touchais S, Asseray N, Corvec S. Recurrent abscess due to *Finogoldia magna*, *Dermabacter hominis* and *Staphylococcus aureus* in an immunocompetent patient. Anaerobe 2009; 5: 201-3.
- Brook Y. Microbiology and management of joint and bone infections due to anaerobic bacteria. J Orthop Sci 2008; 13: 160-9.
- Levy PY, Fenollar F, Stein A, Borriero F, Raoult D. *Finogoldia magna*: a forgotten pathogen in prosthetic joint infection rediscovered by molecular biology. Clin Infect Dis 2009; 49: 1244-7.
- Song Y, Liu C, Mc Teague M, Finegold SM. 16 s ribosomal DNA sequence-based analysis of clinically significant gram-positive anaerobic cocci. J Clin Microbiol 2003; 41: 1363-9.
- Vandamme P, Debruyne L, De Brandt E, Falsen E. Reclassification of *Bacteroides ureolyticus* as *Campylobacter ureolyticus* comb.nov. and emended description of the genus *Campylobacter*. Int J Syst Evol Microbiol 2010; 60: 2016-22.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Vol. 2. Fifth Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.
- Peel MM, Palmer GG, Stacpoole AM i sur. Human lymphadenitis due to *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Clin Infect Dis 1996; 24: 185-91.
- Khabbaz RF, Kaper JB, Moody MR i sur. Molecular epidemiology of group JK *Corynebacterium* on a cancer ward. J Infect Dis 1986; 154: 95-9.
- Dan M, Somer I, Knobel B i sur. Cutaneous manifestations of infection with *Corynebacterium* JK. Rev Infect Dis 1988; 10: 1204-7.
- Esteban I, Zapardiel I, Soriano F. Two cases of soft-tissue infection caused by *Arcanobacterium haemolyticum*. Clin Infect Dis 1994; 18: 835-6.
- Givner LB. *Arcanobacterium haemolyticum* sepsis in *Epsstein-Barr virus* infection. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 417-8.
- Griffith DE, Aksamit T, Brow-Elliot BA i sur. An official ATS/IDSA Statement, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.
- Bhambri S, Bhambri A, Del Rosso IQ. Atypical mycobacterial cutaneous infections. Dermatol Clin 2009; 27: 63-73.
- Porat MD, Austin MS. Bilateral knee periprosthetic infection with *Mycobacterium fortuitum*. I Arthroplasty 2008; 23: 787-9.
- Wagner D, Young LS. Nontuberculous mycobacterial infections: a clinical review. Infection 2004; 32: 257-70.
- Esteban I, Ortis-Pérez A. Current treatment of atypical mycobacteriosis. Exp Opin Pharmacother 2009; 10: 2787-99.
- Kučićec-Tepeš N. Mikrobiološka obrada uzoraka i interpretacija nalaza. Acta Med Croatica 2010; 64 (Supl 1): 89-99.
- Holt H, Christensen II, Bruun B, Glismann S. Infections with seawater bacteria. 2010. <http://www.ssi.dk/english/News/Epi-News/>
- Reilly GD, Reilly CA, Smith EG, Baker-Austin C. *Vibrio alginolyticus* – associated wound infection asquired in Brit-

- ish waters, Guernsey, July 2011. Euro Surveill 2011; 16: pii:19994.
34. Barbarossa V, Kučišec-Tepeš N, Aldova E, Matek D, Stipoljev F. Ilizaron technique in the treatment of chronic osteomyelitis caused by *Vibrio alginolyticus*. CMJ 2002; 43: 365-8.
  35. Kučišec-Tepeš N, Barbarossa V, Hohnjec V, Bejuk D, Aldova E. *Vibrio alginolyticus* – causative agent of chronic osteomyelitis. Antiinfective drugs and chemotherapy 2000; 1: 68.
  36. Summary of notifiable diseases in United States 2009. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/mm5853.pdf>.
  37. Hiransuthikul N, Tantisiriwat W, Lertusahakul K, Vibhagool A, Boonma P. Skin and soft-tissue infections among tsunami survivors in Southern Thailand. Clin Infect Dis 2005; 41: 93-6.
  38. Brynt RA, Nix DP. Acute & Chronic Wounds. Current Management Concepts. III ed. USA: Mosby-Elsevier, 2007.
  39. Bowler PG, Duerden BJ, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 244.
  40. Flanagan M. Wound management. New York: Churchill Livingstone, 1997.

## SUMMARY

### ATYPICAL AGENTS OF WOUND INFECTION AND TARGETED SAMPLES

N. KUČIŠEC-TEPEŠ

*Croatian Academy of Medical Sciences, Zagreb, Croatia*

All open wounds are primarily contaminated and subsequently colonized by microorganisms, predominantly bacteria. Only about 30% of chronic wounds are also infected. Factors which favor the development of infection are the following: large quantity of bacteria, presence of virulence factors, their quantity and number, predominantly the synergy of aerobic and anaerobic bacteria, and formation of biofilm. Common agents of infection of acute and chronic wounds are *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* spp., and *Candida albicans*. Difference between acute and chronic wound is in the predominance of individual agents, with an observation that *Staphylococcus aureus* is predominant in both cases. Atypical agents of chronic wound infection are rare, unusual, not found in the area in which we live, not proven by standard microbiological methods, but molecular methods are needed instead. They are predominantly opportunists, varying in the expression of virulence factors, or they have changed their phenotype characteristics and are not the agents of primary wound infections. They are the agents of secondary infections. Atypical agents of the chronic wound infection are diverse, from the anaerobe group, *Peptoniphilus* spp., *Anaerococcus* spp., *Bacteroides ureolyticus*, *Fingoldia magma*, the group of gram positive rods of the *Corynebacterium* genus, the group of bacteria from aquatic environment *Mycobacterium fortuitum* complex, and *Vibrio alginolyticus*. The targeted samples are biopsy sample as the “gold standard” and/or aspirate, when a significant quantity of exudate is present. Targeted samples are obligatory when there is a progression and decomposition of the base of the wound, increase in the size or depth of the wound, isolation of multiresistant microbes, or absence of clinical response to empirical antimicrobial therapy. In the diagnosis of opportunistic pathogens or atypical agents of chronic wound infection, it is necessary to be thorough, meticulous, and conduct revision of the patient, diagnosis, treatment and samples. Crucial for the detection of the agents atypical wound infection is discussion and agreement with clinical microbiologist. Essential for the quality diagnosis is decontamination of the wound before taking targeted samples. The targeted sample is biopsy specimen as the “gold standard”, less frequently aspirate, depending on the quantity and content of the wound. Swab as a sample is not recommended. If there is no other choice, only exceptionally surface swabs may be taken, but only under the following conditions: decontamination of the wound with the application of Levine’s or Z-technique of taking of swabs.

**KEY WORDS:** opportunists, physiological flora, environmental bacteria, biopsy specimen, aspirate





# Uloga debridmana u liječenju kroničnih rana

DUBRAVKO HULJEV, ALEKSANDAR GAJIĆ<sup>1</sup>, CIRIL TRILLER<sup>2</sup> i NADA KECELJ LESKOVEC<sup>3</sup>

Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za kirurške bolesti, Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska,  
<sup>1</sup>Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, Centar za hiperbaričnu medicinu i tretman kroničnih rana,  
Banjaluka, Bosna i Hercegovina, <sup>2</sup>Kirurška klinika, Klinički odjel za kirurške infekcije i <sup>3</sup>Univerzitetski klinički centar Ljubljana,  
Dermatovenerološka klinika, Ljubljana, Slovenija

Debridement je proces uklanjanja mrtvog tkiva iz rane. Struktura, boja i neugodni mirisi devitaliziranog tkiva se razlikuju. Osim toga, devitalizirano tkivo može biti suho ili sa secernacijom. Devitalizirano tkivo usporava ili u potpunosti onemogućuje zarastanje rane te je indicirano da ga se u okviru liječenja rana mora odstraniti. Cilj debridmana je pretvaranje kronične rane u stanje akutne rane i iniciranje procesa zaraštavanja. Debridement je osnovni postupak u liječenju svake rane, ali i tretman koji se mora ponavljati u ovisnosti o stvaranju nekrotičnog tkiva. Postoji više načina debridmana. To su kirurški, autolitički, kemijski, enzimski, mehanički i biološki. Korištenjem ranijih znanja i napredovanjem tehnologije uvode se i novi oblici debridmana pa se pored standardnih metoda sve više uvode i metode debridiranja vodenim mlazom pod tlakom (hidrokirurgija, *water-jet*), te ultrazvučno asistirani tretman rana (UAW). Metoda debridmana za koji se liječnik odlučuje ovisi o količini nekrotičnog (devitaliziranog) tkiva prisutnog u rani, veličini i dubini rane, osnovnoj bolesti, te eventualnom komorbiditetu i ukupnom zdravstvenom stanju. Često se metode debridmana međusobno kombiniraju kako bi se postiglo što bolje uklanjanje devitaliziranog tkiva. Debridement također značajno smanjuje broj bakterija u rani. Nezavisno koju metodu debridmana izabrali, osnovno je svesti bol na najmanju razinu.

**KLJUČNE RIJEČI:** debridement, kronična rana, priprema dna rane

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Doc. dr. sc. Dubravko Huljev, prim., dr. med.  
Centar za plastičnu kirurgiju  
Klinika za kirurške bolesti  
Klinička bolnica „Sveti Duh“  
Sveti Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Cilj liječenja kronične rane je pretvoriti kroničnu ranu u ranu koja ima potencijal za cijeljenje (1). Postupak se naziva i priprema dna rane (*wound bed preparation*). Danas se primjenjuju principi koji osiguravaju sistematski pristup lokalnom tretmanu rane poznati pod akronimom TIME koncept.

T = *Tissue* (tkivo) – tkivo mora biti vitalno i insuficijentno – mora se odstraniti devitalizirano tkivo

I = *Infection or Inflammation* (infekcija ili upala) – potrebna je kontrola broja bakterija u rani i liječenje infekcije

M = *Moisture* (vlažnost) – potrebna je određena balansirana razina vlažnosti rane

E = *Epidermal margin* (rub rane) – rana ne smije biti podminirana i rubovi rane moraju biti u mogućnosti progresije rubne epitelizacije

Mnogobrojne su studije dokazale da prisustvo devitaliziranog tkiva (nekrotično tkivo i fibrinske naslage) u kroničnoj rani pogoduje razvoju i rastu bakterija, smanjuje rezistenciju prema infekciji, bitno reducira razvoj granulacijskog tkiva i sprječava nastanak i progresiju epitelizacije (2-6).

Uklanjanje nekrotičnog tkiva od velike je važnosti iz brojnih razloga. Prvo, nekroze prekrivaju ranu i time onemogućuju adekvatnu procjenu rane (kvalitetu tkiva u rani, dubinu, stanja rubova rane). Kao drugo,

devitalizirano tkivo je dobro stanište za bakterije i ujedno mehanička barijera koja ograničava fagocitnu aktivnost, a skriveni mrtvi prostor može uzgajati bakterije i povećati rizik lokalne infekcije. Kao treće, nekrotično tkivo može maskirati znakove lokalne infekcije. I na kraju, prisutnost nekrotičnog tkiva je fizička barijera liječenju i podržava značajan bakterijski rast (7,8). U cilju napredovanja cijeljenja rane neophodno je dakle odstraniti svo devitalizirano, teže oštećeno i inficirano tkivo iz rane. Međutim, treba i napomenuti da je ponekad bolje ne učiniti debridement. Naime kod krusta koje prekrivaju kompletnu ranu, ako nema znakova infekcije, bolje je ostaviti krustu na rani, koja predstavlja barijeru između rane i okoline, nego je odstraniti i time direktno eksponirati ranu prema okolini.

Postupak odstranjivanja takvog tkiva naziva se *debridement*. *Debridement* je najosnovniji postupak učinkovitog liječenja rane u cilju poboljšanog cijeljenja i smanjivanja mogućnosti infekcije. Dakle, radi se o postupku koji direktno utječe na TIM komponente suvremenih principa liječenja kroničnih rana.

Najnovija istraživanja ukazuju da je debridement važna komponenta u pripremi dna rane, i to iz sljedećih razloga (8-12).

- Smanjuje inflamatorne citokine, fibronektin i metaloproteinazu koji usporavaju cijeljenje rane, a nastaju kod kronično inficiranih rana s prisutnošću nekrotičnog tkiva
- Potiče sintezu DNA i porast keratinocita koji su inhibirani prije navedenim upalnim produktima
- Smanjuje količinu bakterija u rani

Također je važno naglasiti da se ne radi o jednokratnom postupku, već o višekratnim postupcima, odnosno postupku koji se mora provesti uvijek kod nastanka nekrotičnog tkiva ili razvoja fibrinskih naslaga u rani. Opće je prihvaćeno da je debridement jedan od osnovnih postupaka lokalnog liječenja kronične rane, međutim ne postoji baš opća suglasnost koji je postupak debridmana idealan. Odabir vrste debridmana ovisi o više čimbenika kao što su: tip i volumen rane, prisustvo infekcije i prisustvo biofilma, veličina rane, bolnost određene vrste debridmana, postojanje komorbiditeta, uključujući i sepsu, vaskularizacija rane i okolnog tkiva, hospitalizirani ili ambulantni bolesnik, preferiranje samog bolesnika i cijena postupka, kao i mogućnosti izvođenja postupka i znanje.

## BIOFILM

Zadnjih godina sve se više pridodaje značenje biofilma u rani. Bakterijski se biofilm sastoji od mikrokolonija

koje se razvijaju i organiziraju zajednice s funkcionalnom heterogenošću. Razumijevanje genske i molekularne osnove bakterijske zajednice u biofilmu bitno je za ciljano liječenje i kontrolu infekcija uzrokovanih biofilmom (13).

U protekla dva desetljeća definicija biofilma neprestano se mijenjala. Biofilm je danas definiran kao sesilna zajednica mikroorganizama čije su stanice ireverzibilno povezane sa supstratom i međusobno, te uklopljene u izvanstanični matriks polisaharidnih polimera koji su same stvorile i adheriraju na inertnu ili živu površinu, a ispoljavaju izmijenjeni fenotip zbog promijenjene brzine razmnožavanja i transkripcije gena koje ne uočavamo u planktonskih organizama (14). Na najjednostavniji način biofilm se može opisati kao skup bakterija unutar gustog, sluzavog omotača građenog od šećera i proteina koji štiti bakterije od vanjskih utjecaja. Struktura biofilma je vrlo kompleksna. Posjeduje kanale kojima cirkuliraju hranjivi produkti, dok stanice u različitim dijelovima biofilma iskazuju različita svojstva i ekspresiju gena, organiziraju bakterije pa se ta zajednica uspoređuje s tkivima viših organizama. Radi se o heterogenim zajednicama koje se kontinuirano mijenjaju (15-17). Mogu sadržavati samo jednu bakterijsku ili gljivičnu vrstu, a najčešće su polimikrobne, odnosno sadržavaju različite vrste mikroorganizama (18,19). Biofilm se vrlo često nalazi u kroničnim ranama i pretpostavlja se da kod pojedinih rana može biti jedan od vodećih čimbenika odgođenog cijeljenja rane. Smatra se da je biofilm vjerojatno najvažniji čimbenik koji doprinosi multiplim kroničnim inflamatornim promjenama. Istraživači američkog Centra za inženjering biofilma Sveučilišta u Montani dokazali su prisutnost biofilma u 60% kroničnih rana, za razliku od 6% kod akutnih rana (18). Pretpostavka je da gotovo sve kronične rane sadrže biofilm u barem jednom dijelu rane.

## VRSTE DEBRIDMANA

*Debridement* se može podijeliti na nekoliko vrsta: oštri ili kirurški, autolitički, enzimski, kemijski, biološki i mehanički.

### *Kirurški debridement*

Kirurškim ili oštrim (*sharp*) debridmanom uklanja se mrtvo tkivo kirurškim nožem ili drugim oštrim kirurškim instrumentom (škare, kireta), elektrokauterom ili laserom i to je standardni tretman pri uklanjanju mrtvog tkiva iz rane. Radi se o brzom, agresivnom i učinkovitom debridmanu, no ponekad je nemoguće točno odrediti granicu između vitalnog i devitaliziranog tkiva, tako da se često tijekom debridmana odstrani i tkivo

koje je vitalno, a također često zaostane dio tkiva koje je devitalizirano. Kao i kod svakog kirurškog zahvata, potrebna je dobra kirurška tehnika bez traumatiziranja okolnog (zdravog) tkiva. Nekada je bolje ostaviti dio nekrotičnog tkiva za kasniju eksciziju nego riskirati oštećenje zdravog tkivo. Debridement je dosta selektivan, budući da se radi pod kontrolom oka, te osoba koja obavlja debridement, ima potpunu kontrolu što i koliko će tkiva odstraniti. Najbolja indikacija za kirurški debridement je rana s velikom količinom devitaliziranog tkiva i rana u korelaciji s inficiranim tkivom.

#### *Prednosti:*

- Brzina i selektivnost
- Učinkovitost
- Mogućnost oslobađanja citokina koji sudjeluju u procesu cijeljenja rane

#### *Nedostaci:*

- Može biti bolan za bolesnika - ponekad je potrebna opća anestezija
- Nemogućnost točnog određivanja granice vitalnosti tkiva
- Mogućnost ozljeda važnih struktura (krvnih žila i živaca)
- Mogućnost krvarenja
- Mogućnost unošenja bakterija s površine u dubinu tkiva
- Anatomski nepristupačne i rizične lokacije (duboka rana u blizini krvnih žila ili živaca)
- Cijena, ako se mora učiniti u općoj anesteziji
- Dostupnost operacijske dvorane u slučaju potrebe opće anestezije i opsežnijeg zahvata
- Oprez kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji

#### **Autolitički debridement**

Autoliza je proces koji organizam poduzima kako bi uklonio mrtvo tkivo. Tijekom autolize, enzimi prisutni u rani (npr. matriks metaloproteinaza) imaju učinak likvefakcije mrtvog tkiva. Autolitički debridement koristi potencijale same rane – autolitičke enzime koji se stvaraju u rani – za odstranjivanje devitaliziranog tkiva. Dakle, radi se o debridmanu vlastitim biološkim mehanizmima u vlažnom miljeu rane koji omogućuje organizmu korištenje vlastitih procesa eliminacije devitaliziranog tkiva. To je selektivni debridement koji djeluje samo na devitalizirano tkivo i ne oštećuje vitalno tkivo. Sam se postupak postiže uz pomoć potpornih obloga (npr. hidrokolooidnih obloga i transparentnih biofilmova) uz po potrebi dodatnom aplikacijom

hidrogela. Indiciran je kod rana s fibrinskim naslagama i slabom ili umjerenom sekrecijom.

#### *Prednosti:*

- Selektivnost, bez oštećivanja okolnog tkiva
- Sigurnost (koriste se vlastiti biološki mehanizmi)
- Praktički bezbolan postupak
- Jednostavnost provođenja postupka
- Kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji kada je kirurški debridement kontraindiciran

#### *Nedostaci:*

- Sporost
- Učestale kontrole zbog mogućnosti razvoja infekcije
- Može doći do porasta anaeroba ako se koriste okluzivne hidrokolooidne obloge

#### **Enzimski debridement**

Izvodi se kao samostalni postupak ili u kombinaciji s drugim postupcima (npr. kirurškim). Za postupak debridmana koriste se egzogeni enzimi (kombinacija streptokinaze i streptodornaze, kolagenaza, kombinacija papain/ureja i fibrinolizin) za odstranjivanje devitaliziranog tkiva. Preparati se moraju injicirati ciljano na nekrotično tkivo, u nekrotično tkivo ili neposredno ispod nekrotičnog tkiva. Ne smije se nanositi na zdravo tkivo. Indiciran je kod rana s velikom količinom devitaliziranog tkiva i kod eshara. Preparati se apliciraju jednom do dva puta/dan (ovisno o vrsti preparata).

#### *Prednosti:*

- Brzina djelovanja
- Ne oštećuje vitalno tkivo ako se pravilno aplicira
- Kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji, kada je kirurški debridement kontraindiciran

#### *Nedostaci:*

- Postupak je skup
- Potrebno iskustvo u primjeni preparata
- Moguće upalne reakcije

#### **Kemijski debridement**

Debridement pomoću preparata kao što su slabe kiseline (mliječna, octena, jabučna), klorheksidin, kalijev permanganat, preparati koji sadrže bakar. Može se koristiti kod rana s minimalnom količinom fibrinskih naslaga.

#### *Prednosti:*

- Jednostavnost uporabe

#### *Nedostaci:*

- Slaba učinkovitost
- Neselektivnost (moguće oštećenje i novonastalih granulacija)

#### **Biološki debridement**

Debridement pomoću larva – ličinka muhe (*Lucilia sericata*) ("maggot therapy"). Debridement larvama je odavno poznat način liječenja (korišten i u Građanskom ratu u SAD). Larve se hrane „trulim“ tkivom, dok izbjegavaju zdravo tkivo. Indiciran je kod gnojnih rana i rana s većom količinom nekrotičnog tkiva. Mogu biti korisne i kod inficiranih rana – „dezinficiraju“ ranu uništavanjem prisutnih bakterija.

#### *Prednosti:*

- Selektivnost
- Bezbolnost

#### *Nedostaci:*

- Psihološki učinak na bolesnika

#### **Mehanički debridement**

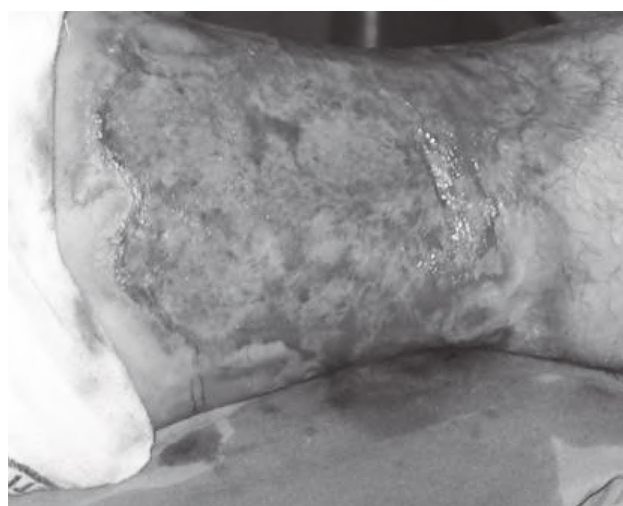
Iako se i kirurški debridement može prema načinu izvođenja svrstati u vrstu mehaničkog debridmana, mehanički debridman je odvojen u samostalni tip debridmana, dok je izraz „mehanički debridement“ sada rezerviran za vrste debridmana koje koriste određenu aparaturu u postupku odstranjivanja devitaliziranog tkiva. Za sada postoje dvije vrste mehaničkog debridmana, i to vodeni debridement, odnosno hidrokirurški debridement i ultrazvučni debridement.

#### **Vodeni debridement**

Radi se o kirurškoj aparaturi (Versajet™ *Hydrosurgery System*, Smith & Nephew, Hull, UK) koja koristi vodeni mlaz pod visokim tlakom za postupak debridmana. Koristi se fiziološka otopina koja pod pritiskom stvara učinak kirurškog noža. Podešavanjem snage mlaza debridement ima raspon djelovanja od usisavanja do rezanja tkiva. Mlaz je usmjeren paralelno s ranom – tangencijalna ekscizija. Korištenjem Venturijeveg efekta stvara se lokalizirani vakuum koji usisava tkivo koje se reže, te tako uklanja odstranjeno tkivo. Aparat pojednostavljuje rad kirurga jer je sonda jednostavna za upravljanje, štedi okolno zdravo tkivo, kao i vrijeme potrebno za debridiranje i cijeljenje (20-22). Rezultat vodenog debridmana prikazan je na sl. 1 i 2.



Sl. 1. Stanje prije debridmana



Sl. 2. Stanje nakon vodenog debridmana Versajet-om

#### *Prednosti:*

- Selektivnost
- Vrlo mala bol
- Idealno za pripremu dna rane za sekundarni zahvat (kožni transplantat)
- Značajno smanjenje broja bakterija
- Mogućnost ambulantne i stacionarne uporabe

#### *Nedostaci:*

- Cijena postupka (uređaj + sonde)

#### **Ultrazvučni debridement**

U tehničkom smislu aparat posjeduje ultrazvučni generator koji putem preciznog piezoelektričnog kristala pretvara električnu energiju u mehaničke vibracije. Aparat koristi ultrazvuk niske snage, a kao medij za irigaciju koristi se fiziološka ili Ringerova otopina. Debridement se zasniva na predaji mehaničke energije i stvaranju vibracija visoke frekvencije (25KHz). Promjenama tlaka stvaraju se i nestaju kavitacije (mjehurići)



koje se prenose stalnim pomicanjem sonde preko rane. Turbulencijama i izmjenama pravca odvaja se nekrotično tkivo i fibrinski sloj u rani. Granulacijsko tkivo je pošteđeno, jer je otpornije na promjene pritiska. Stvorene kavitacije ujedno i perforiraju bakterijsku membranu, tako da je ultrazvučni debridement učinkovit i kod bakterija koje formiraju biofilm. Takav način debridmana pogodan je za teže pristupačne regije, kao što su interdigitalni prostori, fistule, duge kosti (osteomijelitis) ili kod prisutnog stranog tijela kod opekline (23,24). Rezultati debridmana prikazani su na sl. 3 i 4.



Sl. 3. Stanje prije debridmana



Sl. 4. Stanje nakon debridmana ultrazvukom

Upotreba aparata je jednostavna. Debridement nije bezbolan, ali je razina boli značajno manja nego kod konvencionalnog debridmana.

#### *Prednosti:*

- Selektivnost
- Ponekad relativno bolan postupak
- Mogućnost ambulantne i stacionarne uporabe

- Kratkotrajnost postupka

- Nema krvarenja

#### *Nedostaci:*

- Cijena uređaja

### ZAKLJUČAK

Debridement je osnovni kirurški postupak kod svih vrsta kroničnih rana kojim se uklanja devitalizirano i strano tkivo, te smanjuje količinu bakterija u rani. Međutim, praktički niti jedan debridement ne može u potpunosti odstraniti biofilm i sve bakterije iz kronične rane. Najbolje rezultate daju vodeni i ultrazvučni debridement. U radu prezentiranom na EWMA konferenciji 2009. godine prikazali smo 12 bolesnika kod kojih je verificiran broj bakterija (CFU/gm ili mL) prije i poslije vodenog i ultrazvučnog debridmana. Broj bakterija nakon debridmana značajno je smanjen (u 35% uzetog materijala nije bilo dokazanih bakterija, a u preostalim uzorcima broj bakterija i kolonije su smanjeni u prosjeku za 75%) (23). Debridement se MORA učiniti kako bi se omogućilo i ubrzalo cijeljenje rane. Debridman je postupak koji se MORA ponavljati budući da se nekrotično tkivo stalno stvara. Smanjivanjem nekrotičnog tkiva smanjuje se daljnje uništavanje zdravog tkiva te sprječava daljnji bakterijski rast te time smanjuje i mogućnost infekcije rane. Načini debridmana u tijeku liječenja mogu se kombinirati, a ponekad moraju i mijenjati. Neophodno je bol pri debridiranju svesti na razinu podnošljivosti. Moderne tehnike debridmana omogućuju brži i bezbolniji tretman, te skraćuju vrijeme hospitalizacije.

### LITERATURA

1. Huljev D. Tipizacija vrste tkiva u kroničnim ranama na temelju digitalne fotografije (doktorska disertacija) Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2011.
2. Clark RAF. Cutaneous tissue repair: Basic biologic considerations. I. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 701-25
3. Rodeheaver G, Baharestani MM, Brabec ME i sur. Wound healing and wound management: Focus on debridement. Adv Wound Care 1994; 7: 22
4. Hellgren L, Vincent J. Debridement: An essential step in wound healing. U: Westerhoff W, ed. Leg Ulcers: Diagnosis and Treatment. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science, 1993, 305-12.
5. Haury B, Rodeheaver G, Vensko J i sur. Debridement: An essential component of traumatic wound care. Am J Surg 1978; 135: 238.
6. Fowler E, van Rijswijk L. Using wound debridement to help achieve the goals of care. Ost/Wound Manag 1995; 41: 23-35.
7. Huljev D, Gajić A, Triller C, Smrke D. Mehanički debridement. Acta Med Croatica 2010; 64: 57-62.

8. Gajić A. Debridement. Acta Med Croatica 2009; 63: 55-7.
9. Loo WT, Sasano H, Chow LW. Pro-inflammatory cytokine, matrix metalloproteinases and TIMP-1 are involved in wound healing after mastectomy in invasive breast cancer patients. Biomed Pharmacother 2007; 61: 548-52.
10. Lu S, Xiang J, Qing C, Jin S, Liao Z, Shi J. Effect of necrotic tissue on progressive injury in deep partial thickness burn wounds. Chin Med J 2002; 115: 323-5.
11. Mekkes JR, Le Poole IC, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Efficient debridement of necrotic wounds using proteolytic enzymes derived from Antarctic krill: a double-blind, placebo-controlled study in a standardized animal wound model. Wound Repair Regen 1998; 6: 50-7.
12. Bucalo B, Eaglstein W, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. Wound Repair Regen 1993; 1: 181-6.
13. Rogers AA, Burnett S, Moore JC, Shakespeare PG, Chen WYJ. Involvement of proteolytic enzymes, plasminogen activators, and matrix metalloproteinases levels in the pathology of pressure ulcers. Wound Repair Regen 1995; 3: 273-83.
14. Kučičec Tepeš N. Mikrobiologija rane. U: Hančević J i sur. ABC kirurške svakidašnjice. 2. dio. Zagreb: Medicinska naklada, 2006, 270-5.
15. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. Annu Rev Microbiol 2002; 56: 187-209.
16. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. Cell Microbiol 2009; 11: 1034-43.
17. Trengove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. J Wound Care 1996; 5: 277-80.
18. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999; 284: 1318-22.
19. James GA, Swogger E, Wolcott R i sur. Biofilms in chronic wounds. Wound Repair Regen 2008; 16: 37-44.
20. Cubison CS, Pape SA, Jeffery SL. Dermal preservation using the VERSAJET Hydrosurgery System for debridement of pediatric burns". Burns 2006; 32: 714-20.
21. Mosti G i sur. The Debridement of Chronic Leg Ulcers by Means of a New, Fluidjet - Based Device. Wounds 2006; 18: 227-37.
22. Caputo W i sur. A prospective randomised controlled trial comparing hydrosurgery with conventional surgical debridement in lower extremity ulcers. Int Wound J 2008; 5:288-94.
23. Huljev D, Gajić A, Pintar M. Effects of ultrasonic and wetsayt hydrosurgery debridement on bacterial burden Acta Chirurg Austriaca 2010; 42: 29-32.
24. Stanics M. M i sur. Wound debridement with 25kHz ultrasound. Advances in wound & skin care 2007;18: 484-90.
25. Breuning KH, Bayer L, Neuwalder J, Orgill DP. Early Experience Using Low-Frequency Ultrasound in Chronic Wounds. Ann Plast Surg 2005; 55: 183-7.

## SUMMARY

### ROLE OF DEBRIDEMENT IN TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

D. HULJEV, A. GAJIĆ<sup>1</sup>, C. TRILLER<sup>2</sup> and N. KECELJ LESKOVEC<sup>3</sup>

*Center for Cosmetic and Reconstructive Surgery, University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia, <sup>1</sup>Dr. Miroslav Zotović Institute of Physical Medicine and Rehabilitation, Center for Hyperbaric Medicine and Treatment of Chronic Wounds, Banjaluka, Bosnia and Herzegovina, <sup>2</sup>University Department of Surgery, Department of Surgical Infections, and <sup>3</sup>University Department of Dermatovenereology, Ljubljana University Hospital Center, Ljubljana, Slovenia*

Debridement is the process of removing dead tissue from the wound bed. Since devitalized tissue can obstruct or completely stop healing of the wound, it is indicated to debride wound bed as part of the treatment process. The aim of debridement is to transform a chronic wound into an acute wound and to initiate the process of healing. Debridement is the foundation of each wound treatment and it has to be repeated, depending on the necrotic tissue formation. There are several types of debridement: surgical, autolytic, chemical, enzymatic, mechanical, and biological. Using previous knowledge and advances in technology, new types of debridement have been introduced. Besides standard methods, methods of pulsed lavage debridement (hydro-surgery, water-jet) and ultrasound-assisted wound treatment (UAW) are ever more widely introduced. The method of debridement the clinician will choose depends on the amount of necrotic (devitalized) tissue in the wound bed, the size and depth of the wound, the underlying disease, the possible comorbidity, as well as on the general condition of the patient. Frequently, the methods of debridement are combined in order to achieve better removal of devitalized tissue. Debridement in addition significantly reduces bacterial burden. Regardless of the method of debridement, it is essential to take pain to the lowest point.

**KEY WORDS:** debridement, chronic wounds, wound bed preparation

# LIJEČENJE KOŽE U OKOLINI RANE

NADA KECELJ LESKOVEC i DUBRAVKO HULJEV<sup>1</sup>

Univerziteti klinički centar Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Ljubljana, Slovenija i<sup>1</sup>Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za kirurške bolesti, Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska

Obrambena funkcija kože u okolini rane je u pravilu smanjena. Uz to, koža može biti atrofična, stanjena, bez kožnih adneksa i elastičnih vlakana, suha s tendencijom stvaranja kalusa. Obrambenu funkciju kože možemo poboljšati redovitom uporabom krema za kožu. Značajno je razlučiti je li crvenilo u okolini rane, koje nastaje zbog hipostatskog dermatitisa u sklopu kronične rane, od bakterijske infekcije kao što su erizipel ili celulitis, te kontaktne toksične, odnosno alergijske reakcije ili kroničnog ekcema, budući da je liječenje potpuno drugačije.

**KLJUČNE RIJEČI:** obrambena funkcija kože, hipostatski dermatitis, celulitis, obični ekcem

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Doc. dr. sc. Nada Kecelj Leskovec, dr. med.  
Dermatovenerološka klinika  
UKC Ljubljana  
Zaloška 2  
1000 Ljubljana, Slovenija

## KOŽA U OKOLINI RANE

Budući da su vrijedovi češći kod starijih bolesnika, obrambena funkcija kože u okolini vrijeda je u pravilu smanjena. Okolna koža može biti atrofična, stanjena i bez kožnih adneksa i elastičnih vlakana zbog cijeljenja vrijeda *per secundam*. Poremećaji cirkulacije i neuropatija razlog su da je koža suha i da ima tendenciju stvaranja kalusa. Koža u okolini vrijeda može biti macerirana zbog preobilnog eksudata iz rane ili crvena zbog nebakterijske kronične upale (hipostatski dermatitis), bakterijske infekcije (erizipel, celulitis) ili zbog kontaktne toksične ili alergijske reakcije na koži.

## ERITEM U OKOLINI VRIJEDA

Značajno je da razlikujemo okolni eritem, koji je posljedica hipostatskog dermatitisa zbog kronične bolesti vena od bakterijske infekcije kao što su erizipel ili celulitis (tablica 1)(1). U prvom slučaju je uspješna terapija lokalno liječenje kortikosteroidnim kremama tijekom jednog do dva tjedna uz dobru kompresiju, a u drugom slučaju bolesniku je potreban sistemski antibiotik. Učestale kontaktne alergijske reakcije na okolnoj koži ulkusa opažamo kod bolesnika zbog uporabe raznih prirodnih pripravaka (kantaron - šentjanževka/ *Hypericum perforatum*/, neven-ognjič/ *Calendula*

*officinalis*), mirisa i konzervansa u kremama, kao i kod lokalne uporabe antibiotika (Byvacin mast). Uspješno liječenje je prekid uporabe tih pripravaka za lokalno liječenje.

Tablica 1.

*Razlika između hipostatskog dermatitisa i celulitisa.*

	Hipostatski dermatitis	Celulitis
Tjelesna temperatura	normalna	povišena
Serološki upalni parametri	normalni	povišeni
Ograničenost eritema	neoštra	oštra
Limfadenopatija	ne	da

## OBRAMBENA FUNKCIJA KOŽE

Obrambena funkcija kože je poremećena zbog različitih vanjskih čimbenika, starenja ili nekih kožnih bolesti. Takva koža sadrži manje epidermalnih lipida (kolesterol, esencijalne masne kiseline, ceramid), manje žlijezda lojnica i ima veću propusnost za alergene, bakterije, viruse i nadražujuće čimbenike iz okoline. Koža je suha, perutava i svrbi (2,3).

Kožna barijera je rožnati sloj epidermisa. Normalna je koža prekrivena zaštitnim uljnim ogrtačem, ima

normalan sadržaj lipida i vlage, stanice rožnatog sloja sadrže veliku količinu keratina i do 20% vode, priljubljene su usko jedna do druge i dijelom se prekrivaju. Stanice sadrže prirodne ovlaživače kao što su ureja, amino kiseline i mliječna kiselina, a koji na sebe vežu vodu. Dobru obrambenu funkciju omogućava također i dvoslojni lipidni sloj između njih. Sve zajedno možemo usporediti sa zidom. Stanice predstavljaju opeku, a lipidi mort. Takva je koža elastična i neoštećena (3). Obrambena funkcija kože u okolini rane je poremećena zbog smanjene količine vlage, smanjene razine lipida u koži ili zbog oštećenja stanica rožnatog sloja. Najčešći razlozi da je koža s poremećenom obrambenom funkcijom po zimi još više suha su vjetar, mraz i suhi zrak u stanovima zbog centralnog grijanja koje pospešuje gubitak vlage iz kože. Smanjena sinteza lipida, pretjerano pranje sapunima, omekšivačima i prašcima koji se slabo isperu iz odjeće, još dodatno snižavaju razinu lipida u koži. Stanice rožnatog sloja se zbog gubitka vode stisnu, lipidni se dvosloj između njih raspadne i nastaju pukotine kroz koje ulaze alergeni i mikrobi koji aktiviraju imunološki sustav (4). Obrambenu funkciju kože možemo poboljšati uporabom krema i redukcijom čimbenika koji utječu na smanjenu obrambenu funkciju kože.

### NJEGA KOŽE U UKOLINI VRIJEDA

Prije svake promjene obloge, tijekom prevoja rane, ranu najprije operemo neutralnim sapunom i istuširamo tekućom vodom. Na taj način mehanički očistimo dno ulkusa i okolnu kožu, a s druge strane koži dodamo vlagu. Nakon pranja kožu nježno obrišemo. Po potrebi ljuskice i kalus dodatno smekšamo uljnim oblozima te ih odstranimo mehanički pomoću kohleje ili tupim dijelom skalpela. U suprotnom slučaju mogu biti razlogom nastanka nove rane ili bakterijske infekcije (5). Koža je macerirana kada je eksudat iz vrijeda povećan, ili se obloge za rane predugo nalaze na rani. Kompresijskim liječenjem i učestalijim prevojima možemo kontrolirati količinu sekreta iz rane. Okolnu kožu možemo zaštititi mekanom cinkovom pastom ili zaštitnim neakloholnim filmom u obliku spreja.

### KREME

Prije nego prekrijemo ranu, okolnu kožu namažemo kremom. Kreme, koje su primjerene za poboljšanje obrambene funkcije kože, moraju sadržavati kako uljnu, tako i vodenu fazu, budući da suhoj koži moramo nadomjestiti i vodu i lipide. Savjetujemo kreme s dodatkom vode ili masne kreme u obliku emulzije vode u ulju. Amfifilne i vlažne kreme mogu suhu kožu još

dodatno isušiti pa im zbog toga uvijek dodajemo i ulje. Međutim, primjerene su za ugradnju ljekovitih sastojaka ili za žarišta iz kojih istjeća seroza. Hidrogelovi su primjereni za mjesta koja su obrasla dlakama (5).

Kreme zadržavaju vodu u koži tako da djeluju okluzivno i sprječavaju njeno hlapljenje na taj način da vodu dodaju koži neposredno, ako je voda sastavni dio kreme ili tako da sadrže prirodne ovlaživače, kao što su ureja, masne kiseline i mliječna kiselina, koji vodu dodatno vežu na sebe. Kreme s dodatkom parafina su za okolnu kožu vrijeda manje primjerene, budući da je odstranjivanje kožnih ljusaka i odumrlih kožnih stanica s kože otežano (6). Kada popravimo obrambenu funkciju kože, smanjuje se oslobađanje upalnih medijatora i s time osjećaj svrbeža u koži. Tako je začaran krug grebanja i oštećivanja kože prekinut (7).

Kreme moraju biti jednostavne za nanošenje, kemijski stabilne, bez mirisa, netoksične i nealergogene. Prilikom odabira odgovarajuće kreme uvijek uzimamo u obzir i bolesnikovo mišljenje.

### LITERATURA

1. Heinrichs EL, Llewellyn M, Harding K. Assessment of a patients with a wound U: Wound healing: a systematic approach to advanced wound healing and management; Wounds UK 2005; 5: 1-27.
2. Kansky A. Zgradba in funkcija kože U: Kansky A, Miljković J. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2009, 335-46.
3. Ramos-E-Silva M, Boza JC, Cestari TF Effects of age (neonates and elderly) on skin barrier function. Clin Dermatol 2012; 30: 274-6.
4. Wolf R, Parish LC. Effect of soaps and detergents on epidermal barrier function. Clin Dermatol 2012; 30: 297-300.
5. Ručigaj Planinšek T, Kecelj-Leskovec N. Bolezni ven spodnjih udov. U: Kansy A, Miljković J. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2009, 335-46.
6. Moffat C. Skin and wound bed preparation with compression therapy. U: Moffat C. Compression therapy in practice. Wounds UK 2007; 74-86.
7. Kristl J. Lokalno zdravljenje. U: Kansky A, Miljković J. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2009, 29-43.



SUMMARY

TREATMENT OF THE WOUND SURROUNDING SKIN

N. KECELJ LESKOVEC and D. HULJEV<sup>1</sup>

*University Department of Dermatovenereology, Ljubljana University Hospital Center, Ljubljana, Slovenia and <sup>1</sup>Sveti Duh University Hospital, University Department of Surgery, Center for Plastic and Reconstructive Therapy, Zagreb, Croatia*

Skin barrier function around the ulcer is usually impaired. Additionally, the skin can be atrophic, thinned, without skin adnexa and elastic fibers, dry and prone to callus formation. Skin barrier function can be improved with regular use of emollients. It is important to differentiate erythema around the ulcer induced by hypostatic eczema from cellulitis or erysipelas and from allergic or toxic contact dermatitis or eczema vulgaris because therapy is completely different.

**KEY WORDS:** skin barrier function, hypostatic dermatitis, cellulitis, eczema vulgaris



# Mjerenje gležanjskog indeksa (ABPI)

SANDRA MARINOVIĆ KULIŠIĆ

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatovenerologiju  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

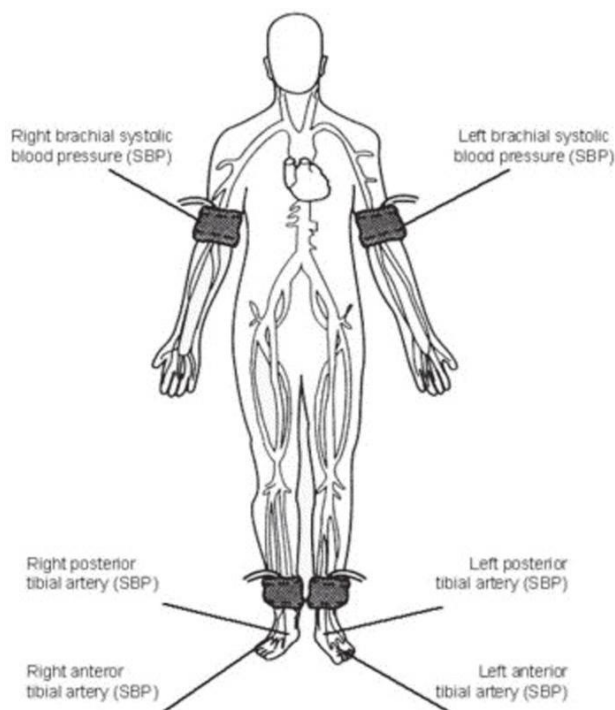
Mjerenje gležanskog indeksa (ABPI), poznatog kao omjer indeksa potkoljenice i nadlaktice, je odnos krvnog tlaka potkoljenice i nadlaktice koji se jednostavno izvodi, a omogućuje daljnju dijagnozu određivanja ozbiljnosti periferne arterijske bolesti s osjetljivošću od 90%, a specifičnosti od 98%. Test mjerenja gležanjskog indeksa nije dostatno pouzdan za blage arterijske promjene komorbiditeta. Njegov cilj je utvrđivanje bolesnika s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti.

**KLJUČNE RIJEČI:** mjerenje gležanjskog indeksa, periferna arterijska bolest

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Dr. sc. Sandra Marinović Kulišić, dr.med.  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za dermatovenerologiju  
Šalata 4  
Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: [sandra.marinovic@zg.htnet.hr](mailto:sandra.marinovic@zg.htnet.hr)

Gležanjski indeks (engl. *Ankle-Brachial Pressure Index*, ABPI) je omjer najvišeg tlaka izmjenjenog na gležnju u odnosu na sistolički krvni tlak izmjenjen na nadlaktici. Test se izvodi jednostavno, ekonomski je opravdan i korisna je metoda za rano otkrivanje periferne arterijske okluzivne bolesti (engl. *Peripheral Arterial occlusive Disease*, PAD). Važeće smjernice koje je objavilo Američko udruženje za srce (*American Heart Association*) definiraju ABPI kao kvocijent višeg izmjenjenog sistoličkog tlaka (engl. *Systolic Blood Pressures*, SBPs) na dvjema arterijama kod gležnja (prednjoj ili stražnjoj tibijalnoj arteriji) i višeg izmjenjenog SBP na nadlaktici (brahijalna arterija) (1-3).

ABPI indeks viši od 0,9 smatra se normalnim (osoba nema značajnu PAD). Međutim, vrijednost ABPI viša od 1,3 smatra se patološkom i upućuje na kalcifikaciju stijenki arterija, što ukazuje na ozbiljnu perifernu vaskularnu bolest (engl. *Peripheral Vascular Disease*, PVD) (1,4,5). Vrijednosti ABPI između 1,0 i 1,2 je uredan nalaz uz indicaciju za primjenu kompresivne terapije u bolesnika s venskim vrijedom kao i u bolesnika s vrijednostima ABPI 0,9-1,0. Vrijednosti ABPI između 0,5 i 0,8 ukazuju na srednje prisutne arterijske promjene. U tom slučaju treba primijeniti reduciranu kompresivnu terapiju i o daljnjem liječenju konzultirati vaskularnog



Sl. 1. Mjerenje ABPI indeksa prema važećem protokolu, HAP metoda: ABPI indeks na desnoj strani = viši od SBP na arteriji desnog gležnja (mm Hg)/viši od dva izmjerena SBP na nadlaktici (mm Hg). AB indeks na lijevoj strani = viši od SBP na arteriji lijevog zgloba (mm Hg)/viši od dva izmjerena SBP na nadlaktici (mm Hg).

Tablica 1.

Vrijednosti ABPI, tumačenje njihova značenja, dijagnostički postupak koji treba primijeniti i priroda vrijeda, ako je prisutan

Vrijednost ABPI	Tumačenje	Dijagnostički postupak	Priroda vrijeda, ako je prisutan
Iznad 1,2	Periferna vaskularna bolest	Cw dopler dupleks arterija i vena Pletizmografija	Venski vrijed Indikacija za primjenu dugoelastičnih ili kratkoelastičnih zavoja
1,0-1,2	Normalne vrijednosti		
0,9-1,0			
0,8-0,9	Blaga periferna arterijska okluzivna bolest	Cw dopler dupleks arterija i vena	Venski i arterijski vrijed Umjerena kompresija kratkoelastičnih zavoja
0,5-0,8	Umjerena periferna arterijska bolest	Cw dopler dupleks arterija i vena	
Ispod 0,5	Teška periferna arterijska bolest	Cw dopler dupleks arterija i vena Arteriografija	Arterijski vrijed Kontraindikacija za primjenu kompresivne terapije

kirurga i radiologa. Vrijednosti ABPI 0,5 i niže nedvojbeno ukazuju na teško oštećenje arterijske cirkulacije, kompresivna terapija nije indicirana, a bolesnik se upućuje vaskularnom kirurgu i radiologu zbog daljnje obrade i liječenja (2,4). U tablici 1. su prikazane vrijednosti ABPI koje ukazuju na težinu oblika PAD, primjereni terapijski oblik za različite oblike potkoljeničnog vrijeda (venski, arterijski, ili kombinirani).

#### INDIKACIJE ZA PRIMJENU MJERENJA GLEŽANJSKOG INDEKSA

- varikoziteti donjih ekstremiteta
- ulceracije na donjim ekstremitetima
- periferna vaskularna bolest
- periferna arterijska bolest

#### RELATIVNE KONTRAIKACIJE ZA PRIMJENU MJERENJA GLEŽANJSKOG INDEKSA

- fibrilacija atrija (moguće da će se sistolički tlak teško izmjeriti, budući da vrijednosti mogu značajno varirati kod svakog otkucaja srca)
- kalcifikacija arterija (mogući lažno visoki rezultati očitavanja testa)
- bolesnici s dijabetesom, aterosklerozom ili stanjima praćenima edemom potkoljenica (mogući lažno visoki rezultati očitavanja testa)
- bolesnici s reumatoidnim artilisom (postoji visoki rizik od bolesti na razini mikrocirkulacije).

#### KONTRAIKACIJE ZA PRIMJENU MJERENJA GLEŽANJSKOG INDEKSA

- celulitis
- duboka venska tromboza
- bolne ulceracije na gležnju

#### ZAKLJUČAK

U usporedbi krvnog tlaka potkoljenica i nadlaktica (ABPI), niži tlak potkoljenica je indikacija okluzivnih promjena arterija (periferna arterijska okluzivna bolest). ABPI se izračunava dijeljenjem sistoličkog tlaka potkoljenice sa sistoličkim krvnim tlakom nadlaktice.

#### LITERATURA

1. Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. J Am Geriatr Soc 1998; 46: 706-11.
2. Jeelani NU, Braithwaite BD, Tomlin C, MacSweeney ST. Variation of method for measurement of brachial artery pressure significantly affects ankle-brachial pressure index values. Eur J Vasc Endovasc Surg 2000; 20: 25-8.
3. Caruana MF, Bradbury AW, Adam DJ. The validity, reliability and extended utility of ankle to brachial pressure index in current vascular surgical practice. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 29: 443-51.
4. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. J Vasc Med 2006; 11: 29-33.
5. Aboyans V, Denenberg JO, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and non-diabetic subjects. J Vasc Surg 2008; 48: 1197-203.



SUMMARY

MEASUREMENT OF THE ANKLE-BRACHIAL PRESSURE INDEX (ABPI)

S. MARINOVIĆ KULIŠIĆ

*Zagreb University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology,  
School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Measurement of the ankle-brachial pressure index, also known as ankle-brachial index or ankle-arm index is a ratio of the ankle blood pressure and brachial blood pressure. It is easy to perform and allows for diagnosis and further definition of the severity of peripheral arterial disease with sensitivity 90% and specificity 98%. The test is not appropriate for mild arterial changes as in case of comorbidity. Its further objectives are to identify patients at an higher risk of cardiovascular events.

**KEY WORDS:** ankle-brachial pressure index, peripheral arterial disease



# RANE KOD VASKULARNIH I METABOLIČKIH BOLESTI

NADA KECELJ LESKOVEC, DUBRAVKO HULJEV<sup>1</sup> i MARIJETKA MATOH

*Univerziteti klinički centar Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Ljubljana, Slovenija i <sup>1</sup>Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za kirurgiju, Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska*

Uzroci nastanka vrijeda na donjim ekstremitetima su različiti, ali najčešće je uzrok vaskularne prirode - 80% potkoljeničnih vrijedova uzrokovani su venskom odnosno limfnom insuficijencijom. Arterijski vrijedovi, zajedno s miješanim arterijsko-venskim vrijedovima predstavljaju 20-25% vrijedova donjih ekstremiteta odrasle populacije. S godinama života njihova se učestalost povećava, budući da se nakon 45. godine života značajno povećava periferna arterijska bolest (PAB). Među metaboličkim uzročnicima je najčešći razlog nastanka ulkusa dijabetes, a vrlo rijetko i kalcifilaksija. Uz opća načela lokalnog liječenja ulkusa potrebno je i dodatno liječenje, koje posredno ili neposredno utječe na uzrok nastanka ulkusa. Liječenje je često interdisciplinarno (dermatolog, internist, kirurg, interventni radiolog, specijalist opće medicine).

**KLJUČNE RIJEČI:** vrijed, bolesti krvnih žila, metaboličke bolesti, dijagnoza, liječenje

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Doc. dr. Nada Kecelj Leskovec, dr. med.  
Dermatovenerološka klinika  
UKC Ljubljana  
Zaloška 2  
1000 Ljubljana, Slovenija  
E-pošta: [nada.kecelj@mf.uni-lj.si](mailto:nada.kecelj@mf.uni-lj.si)

## RANE KOD VASKULARNIH BOLESTI

Uzroci nastanka vrijeda na donjim ekstremitetima su različiti, ali najčešći je razlog insuficijencija krvožilnog sustava. Po podacima iz literature, 80% vrijedova na donjim ekstremitetima kod odrasle populacije je venskog odnosno vensko-limfnog podrijetla. Arterijski vrijedovi na potkoljenicama i stopalima su rjeđi, a zajedno s miješanim, arterijsko-venskim vrijedovima čine oko 20-25% vrijedova donjih ekstremiteta kod odrasle populacije (1). Venski potkoljenični vrijed (VPV) nastaje kod 0,1 do 0,2% odraslih osoba. Proširenost zacijeljenih i prisutnih venskih vrijedova iznosi oko 1%. Starošću se taj postotak povećava na oko 2,4%, kada su učestaliji i arterijsko-venski vrijedovi, koji nastaju zbog istodobne prisutnosti kronične venske insuficijencije (KVI) i periferne arterijske bolesti (PAB) (1). PAB se značajno povećava nakon 45. godine života, prije kod muškaraca (nakon 45. godine) nego kod žena (nakon 55. godine), a njena učestalost se godinama povećava (2,3). PAB s intermitentnim klaudikacijama prisutna je kod 0,6% odraslih osoba između 45 i 55 godina života i povećava se na 8,8% kod odrasle populacije između

65. i 74. godine života (3). Uz to je PAB u mlađoj dobnoj skupini značajni prognostički čimbenik za druge kardiovaskularne događaje, koji mogu uzrokovati smrt u narednih 15 godina, za razliku od starije populacije (4). VPV nastaje u zadnjem stadiju neliječene KVI. VPV može biti posljedica primarnih, sekundarnih i kongenitalnih varikoziteta. Varikoziteti nastaju zbog povišenog venskog tlaka koji se, usprkos djelovanju potkoljenične mišićne pumpe tijekom hoda ne smanjuje na normalnu razinu. Najčešći razlog je nepravilno djelovanje venskih zalistaka, što dovodi do obrnutog toka krvi (refluks), a rjeđe nastaju zbog zapreke krvotoka proksimalne vene (opstrukcija). Primarni varikoziteti nastaju zbog neodređenih uzroka, sekundarni najčešće zbog venske tromboze (VT). Kongenitalni varikoziteti nastaju zbog prirođenih nepravilnosti venskog sustava (5). Prema podacima iz literature 20% do 38% VPV nastaje zbog posttrombotskog sindroma po GVT (6). Venski su vrijedovi plitki, lokalizirani na donjoj trećini potkoljenice, obično medijalno, nazubljenih rubova, dno je prekriveno fibrinskim naslagama, sekret je obilan.

Okolna koža je topla, vidljivi su varikoziteti, moguć je i edem, eritem i hiperpigmentacije. Simptomi KVI su teške, umorne noge, grčevi i bolovi (7).

Arterijski vrijedovi nastaju zbog ateroskleroze arterija na donjim ekstremitetima i posljedičnog smanjenja prokrvljenosti tkiva (2). Čimbenici rizika za nastanak ateroskleroze su šećerna bolest, povišen arterijski pritisak, povišene masti u krvi, pušenje i prekomjerna tjelesna težina (2,8). PAB sa smanjenim gležanjanskim indeksom (GI) može biti u početnoj fazi asimptomatska, a kako napreduje, tako se javljaju bolovi najprije prigodom fizičkog opterećenja (intermitentna klaudikacija), a kod kritične ishemije i u mirovanju, kada je također prisutna gangrena ili vrijed (4). Prisutne su i parestezije. Arterijski su vrijedovi dublji, imaju oštre rubove, okruglog su ili ovalnog oblika sa slaninastim dnom ili nekrozama. Sekret iz vrijeda je oskudan. Najčešće se vide na prstima, peti, iznad koštanih izbočenja na stopalima ili bilo gdje na potkoljenici. Obično ih ima više. Okolna koža je hladnija, atrofična i lividna kada je noga podignuta, a crvena (reaktivna hiperemija) kada je noga spuštena. Dlake mogu biti odsutne kao i pulzacije na stopalu. U uznapređovalom stadiju mogu se javiti gangrene (2,9,10).

Učestalost se arterijsko-venskih ulkusa povećava nakon dobi od 45 godina. To su vrlo često venski vrijedovi koji se zbog nastanka i pogoršanja PBA pretvaraju u arterijsko-venske vrijedove koji su jako bolni i lokalizirani na lateralnoj strani ili obje strane potkoljenice. Dno je blijedo i nakon kiretaže ne krvari. Često su ekspanirane tetive i kosti. Noge mogu biti hladne, pulzacije na stopalu slabe ili odsutne. Niti tople noge s palpabilnim pulzacijama na stopalu ne isključuju arterijske poremećaje, osobito ako su vrijedovi na anteriornoj ili lateralnoj strani potkoljenice. Arterijsko-venski vrijedovi slabo cijele (1).

Drugi vaskularni uzroci nastanka vrijedova su još trombangitis obliterans, embolije različitih uzroka i limfodem (11).

### RANE KOD METABOLIČKIH BOLESTI

Najčešći metabolički uzrok nastanka ulkusa na donjim ekstremitetima je šećerna bolest, a rjeđe kalcifilaksija i manjak enzima prolidaze (11). Dijabetički vrijed nastaje zbog metaboličkih razloga koji utječu na velike krvne žile (makroangiopatija), male krvne žile (mikroangiopatija) i periferni živčani sustav (neuropatija). PAB je učestalija u bolesnika sa šećernom bolesti, posebice ako su pridruženi i drugi čimbenici rizika kao što su debljina, pušenje, hiperlipidemija i povišeni krvni tlak. Kod bolesnika sa šećernom bolesti se javlja

između 20% i 40%. Vrijedovi se u tih bolesnika pojavljuju više distalno na potkoljenici ili na stopalu. U okviru neuropatije mogu biti zahvaćeni motorni, senzorni i autonomni živci. Nakon 60. godine života neuropatiju ima 50% bolesnika sa šećernom bolesti. Vrijed se obično pojavljuje na stopalu; zbog zahvaćenog autonomnog živčanog sustava koža je u okolini vrijeda suha s tendencijom stvaranja kalusa, te je usprkos smanjenoj prokrvljenosti topla i crvena. Zbog smetnje senzibiliteta vrijedove u početku ne zamjećujemo i liječimo prekasno. Bolesnici sa šećernom bolesti su češće izloženi bakterijskoj infekciji. Zbog neuropatije dolazi do destrukcije zglobova stopala i deformacije (Charcotovo stopalo), koji zbog nefiziološkog opterećenja na stopalo povećava mogućnost nastanka kalusa i vrijeda. Kod uznapređovale šećerne bolesti nastaje zbog mikroangiopatije hipoksija kože, dodatna neuropatija, oštećenje bubrega i očne pozadine. Klasični dijabetički vrijed najčešće nastaje na stopalu zbog neuropatije, uz pridruženu makroangiopatiju i mikroangiopatiju te smanjenom otpornosti na bakterijsku infekciju, pa se može naći bilo gdje na potkoljenici, gležnju ili stopalu (11).

Kalcifilaksija klinički započinje lividnom pjegom, krvavim mjehurima, zvjezdastom nekrozom kože i potkožnog tkiva i konačno vrijedom, najčešće na donjim ekstremitetima, ali također i drugdje na tijelu. Procjenjuje se da oboli 1% bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom koji se dijaliziraju. Smrtnost, koja je vrlo visoka (80%), posljedica je sepse. Uzrok nije potpuno jasan, ali znamo da bolesnici boluju od sekundarnog hiperparatireoidizma i da su manje krvne žile kalcificirane i dovode do tkivne nekroze. Češće se javlja kod debljih ženskih osoba koje su pod sistemskom kortikosteroidnom ili drugom imunosupresivnom terapijom (12).

### DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI KOD VRIJEDA NA DONJIM EKSTREMITETIMA

U cilju potvrde dijagnoze uz anamnezu i klinički pregled obavljaju se po potrebi još i neinvazivne i invazivne pretrage. Tako se lakše i brže odlučimo za primjereno liječenje.

Prokrvljenost donjih ekstremiteta možemo procijeniti mjerenjem sistoličkih tlakova na arterijama donjih i gornjih ekstremiteta pomoću ručnog CW doplera i izračunom gležanjanskog indeksa (GI) koji predstavlja njihov omjer. Pretraga je sigurna ako ne postoji mediokalcinoza arterija i edema tkiva. Mediokalcinoza nastaje na arterijama kod bolesnika sa šećernom bolesti ili kroničnom bubrežnom bolesti. U tom je slučaju GI

Tablica 1.

Osnovna načela lokalnog liječenja vrijeda s obzirom na karakteristike dna ulkusa.

	Nekroza	Fibrin	Granulacije	Epitelizacija	Inficirana rana
Kirurški zahvati	nekrektomija	Djelomična nekrektomija			nekrektomija
Negativni tlak		VAC® VISTA® VIVANO®	VAC® VISTA® VIVANO®		
Enzimski fibrinoliza		Novuxol® Iruvoxol®, Fibrolan®			
Biološka nekrektomija	larve	larve			larve
Suvremene obloge za rane - autoliza	hidrogeli	alginati	hidrokoloide, pjene, terapijske obloge	tanki hidrokoloide, tanke pjene, filmovi	hidrogeli, alginati
Suvremene obloge za rane s dodatcima					srebro, med, jod

moguće lažno povišen. Mjerenjem indeksa na palcu stopala ili mjerenjem parcijalnog tlaka kisika na neotičenoj potkoljenici moguće je izbjeći takvu pogrešku (3). Budući da se PBI godina života povećava, povećava se i vjerojatnost da se venski vrijed godinama promijeni u arterijsko-venski. Kontrole GI nisu značajne samo za postavljanje pravilne dijagnoze i za prilagođavanje terapije. Bez obzira na kliničke simptome PAB, sniženi GI znak je hemodinamskih smetnji arterijske opskrbe donjih ekstremiteta. A to je jako povezano s generaliziranom aterosklerozom i znači povećanje rizika akutnog koronarnog sindroma, ishemični moždani udar i kardiovaskularnu smrtnost kod svih bolesnika s PAB, budući da svako smanjenje GI za 0,1 povećava mogućnost kardiovaskularnih zbiljanja koja mogu dovesti do smrtnog ishoda u narednih 15 godina za 30% (4). Obojenim ultrazvukom dobivamo dodatne podatke o suženju ili zaprekama u određenim segmentima arterija. Zlatni standard za dokazivanje perfuzijskih smetnji na donjim ekstremitetima još je uvijek angiografija, koju sve više istiskuje MR angiografija (2).

Kroničnu vensku insuficijenciju u većini slučajeva potvrđujemo pregledom i ručnim CW doplerom, a kod nejasnih slučajeva učinimo još i pretragu obojenim doplerom (15).

Kod bolesnika sa šećernom bolesti, uz redovne kontrole razine šećera u krvi, provjerimo senzibilitet, gibljivost i oblik stopala. Kada se posumnja na bakterijsku infekciju vrijeda, uzima se obrisak na patogene bakterije.

Kod kalcifikacije je uz histološku analizu i rentgensku sliku zahvaćenog ekstremiteta značajno i određivanje elektrolita i parathormona u serumu (12).

## LIJEČENJE VRIJEDOVA NA DONJIM EKSTREMITETIMA NASTALIH ZBOG VASKULARNIH I METABOLIČKIH UZROKA

Liječenje vrijeda je optimalno ako se postavi točna dijagnoza vrijeda. Uz opće principe lokalnog liječenja vrijedova nužno je također i dodatno liječenje, koje posredno ili neposredno utječe na uzrok nastanka vrijeda. Liječenje bolesnika s ulkusima je često interdisciplinarno (dermatolog, internist, kirurg, interventni radiolog, specijalist opće medicine) (9,10,16).

### Lokalno liječenje

Osnovni principi liječenja vrijeda su isti kao i za sve kronične rane (tablica 1). Raznim postupcima i suvremenim potpornim oblogama za rane pokušavamo najprije odstraniti devitalizirano tkivo i fibrinske naslage, potom pobuditi rast granulacijskog tkiva i na kraju pospješiti epitelizaciju vrijeda (16,17). Kod dijabetičkog vrijeda savjetujemo svakodnevne prevoje zbog poremećaja senzibiliteta kože te ortopedsku obuču za rasterećenje povećanih pritisaka na stopalu.

### Sistemska liječenje

Bolesnicima savjetujemo bolje liječenje popratnih bolesti (šećerna bolest, povišen krvni tlak i povišene masti u krvi) (2). Svim bolesnicima s PBA savjetujemo antiagregacijsko liječenje (aspirin ili klopidogrel) (13). Pojedinačno liječenje antiagregacijskim lijekovima (acetylsalicilna kiselina), antidijabeticima i antihipertenzivima, gdje savjetujemo prije svega inhibitore enzima angiotenzin konvertaze (ramipril ili perindopril), smanjuje rizik kardiovaskularne smrtnosti za 20% (4,14). Za smanjenje upale venske stijenke kod kronične venske insuficijencije savjetujemo i flavonide (3).



Sistemska antibiotska liječenje savjetujemo kod inficiranih vrijedova, odnosno kada dođe do razvoja bakterijske infekcije kože (ŠEN), potkožja (celulitis) ili čak i kosti (osteomijelitis). Uvijek liječimo dokazanu infekciju  $\beta$ -hemolitičnim streptokokom sa sistemskim antibiotikom, čak i kada nema prisutnih svih kliničkih znakova infekcije (9). Kod jakih bolova propisujemo analgetike.

### Kompresijsko liječenje

Kod venskog ulkusa savjetujemo kompresijske zavojice ili kompresijske potkoljenične nogavice koje postižu u predjelu gležnja visoku kompresiju (između 30-40 mm Hg). Pri tom bolesnik mora čim više hodati ili vježbati nogama. Kod arterijsko-venskih vrijedova s početnom ishemijom (GI između 0,5 i 0,8) savjetujemo uz hodaње i kompresijsko liječenje s nižim pritiscima (oko 20 mm Hg) u predjelu gležnja. Niže pritiske možemo postići u mirovanju s kratkoelastičnim kompresijskim zavojima ili dugaelastičnim zavojima koje laganije zavijemo (17). Kompresijsko liječenje je kod bolesnika starije životne dobi doživotno. Kod kritične ishemije je kompresivno liječenje zavojima kontraindicirano, ali možemo provesti liječenje intermitentnom kompresijskom pumpom s kratkim pulsevima visokih pritisaka (18).

### Dodatno liječenje

Kod kritične ishemije nužan je revaskularizacijski zahvat, jer će napredovanje ishemije i nekroze tkiva dovesti do amputacije ekstremiteta. Razina amputacije ovisi o segmentu zahvaćene arterije. Revaskularizaciju možemo učiniti kirurškim zahvatom ili endovaskularnim postupkom (balonska angioplastika i postavljanje stentova). Druge indikacije za ravaskularizacijski zahvat su još arterijski i arterijsko-venski vrijed koji ne cijeli i bolovi u mirovanju (2).

Liječenje kisikom pod tlakom u hiperbaričnoj komori savjetujemo bolesnicima s arterijskim vrijedovima kod kojih su revaskularizacijski kirurški zahvati kontraindicirani, te bolesnicima s dijabetičkim stopalom. Ustanovljeno je da se broj amputacija nakon takvog tretmana statistički značajno smanjuje (19). U liječenju arterijsko-venskog vrijeda u zadnje vrijeme puno očekujemo od lokalnog tretmana 100% kisikom. Bolje cijeljenje je povezano s većom ekspresijom vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) na rubu vrijeda s posljedičnom većom angiogenezom (20).

Kalcifilaksiju liječimo dijetom bez kalcija i fosfata i dijalizom sa smanjenom koncentracijom kalcija. Bolesnicima s hiperparatireoidizmom kirurški se odstranjuju paratireoidne žlijezde. S antikoagulantima

smanjujemo stvaranje krvnih ugrušaka, varfarin zamjenjujemo heparinom. Vrijed održavamo čistim, kirurški odstranimo nekrozu, savjetujemo sistemske antibiotike (12).

### LITERATURA

1. Ramelet AA, Perrin M, Kern P i sur. Active ulcer (C6). U: Ramelet AA, Perrin M, Kern P i sur. Phlebology. Paris: Elsevier Masson, 2008, 130-42.
2. Grey JE, Enoch S, Harding KG. ABC of wound healing. Venous and arterial leg ulcers. BMJ 2006; 332: 347-50.
3. Ouriel K. Peripheral arterial disease. Lancet 2001; 358: 1257-64.
4. Mlačak B, Blinc A, Pohar M i sur. Peripheral Arterial Disease and Ankle-Brachial Pressure Index as Predictors of Mortality in Residents of Metlika County, Slovenia. Croat Med J 2006; 47: 327-34.
5. Nicolaides AN, Bergan JJ, Eklof B i sur. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: A consensus statement. Phlebology 1995; 10: 42-5.
6. Levy E, Levy P. Clinical and sociodemographic profile of venous ulcer patients in France. Medicographia 2000; 22: 153-6.
7. Belcaro G, Nicolaides AN, Veller M. Venous disorders. London: W.B. Saunders; 1995, 1-51.
8. Marston WA, Davies SW i sur. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. J Vasc Surg 2006; 44: 108-14.
9. Sumpio BE. Foot ulcers. Primary Care 2000; 343: 787-93.
10. Grey JE, Harding KG, Enoch S. Venous and arterial leg ulcers. BMJ 2006; 332: 347-50.
11. Shau A, Maibach HI. Etiology and mechanisms of cutaneous ulcer formation U: Shau A, Maibach HI. Wound healing and ulcers of the skin. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2005, 31-52.
12. Bhambrri A, Del Rosso J. Q. Calciphylaxis. J Clin Aesthet Dermatol 2008; 1: 38-41.
13. Blinc A, Poredoš P. Pharmacological prevention of atherothrombotic events in patients with peripheral arterial disease. Eur J Clin Invest 2007; 37: 157-64.
14. Blinc A, Kozak M, Šabovič M i sur. Preprečevanje ishemičnih dogodkov pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo. U: Kozak M, Blinc A. Pogoste bolezni žil. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva, 2008, 129-44.
15. Nicolaides AN. Investigation of chronic venous insufficiency: a consensus statement. Circulation 2000; 102: 2.
16. Eming SA, Smola H, Krieg T. Treatment of chronic wounds: state of the art and future concepts. Cells Tissues Organs. 2002; 172: 105-17.
17. Ručigaj Planinšek T, Kecelj-Leskovec N. Bolezni ven spodnjih udov U: Kinsky A, Miljković J. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov 2009, 335-346.
18. Montori VM, Kavros SJ, Walsh EE, Rooke TW. Intermittent compression pump for nonhealing wounds in patients with limb ischemia. The Mayo clinical experience (1998-2000). Int Angiol 2002; 21: 360-6.

19. Chandan KS. Wound Healing Essentials: Let There Be Oxygen. Wound Repair Regen. Author manuscript; available in PMC 2010 January 1.

20. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med 1996; 334: 1642-8.

## SUMMARY

### WOUNDS IN VASCULAR AND METABOLIC DISEASES

N. KECELJ LESKOVEC, D. HULJEV<sup>1</sup> and M. MATOH

*University Department of Dermatovenereology, Ljubljana University Hospital Center, Ljubljana, Slovenia, and<sup>1</sup>Sveti Duh University Hospital, University Department of Surgery, Center for Plastic and Reconstructive Surgery, Zagreb, Croatia*

There are many causes of leg ulcer development; however, vascular etiology is most commonly involved. Venous or lymphatic causes underlay 80% and arterial or arteriovenous causes 20%-25% of cases. Over years, the prevalence of arteriovenous ulcers has increased due to the increased prevalence of peripheral arterial disease. Concerning metabolic reasons, diabetes is the most common underlying disease leading to ulcer formation, whereas calciphylaxis is a very rare one. In addition to the general principles of local ulcer therapy, additional therapy treating the cause of ulcer is necessary. Therapy of leg ulcers is mainly interdisciplinary and should include a dermatologist, surgeon, internal medicine specialist, radiologist, general practitioner.

**KEY WORDS:** ulcer, vascular diseases, metabolic diseases, diagnosis, therapy



# RANE KOD HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA

INGA MANDAC ROGULJ<sup>1</sup>, ANA PLANINC PERAICA<sup>1,2</sup> i SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur i <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Kod hematološkog bolesnika rane mogu biti dio kliničke slike u trenutku postavljanja dijagnoze, posljedica infekcije, nuspojave terapije ili napredovanja tumorske bolesti s kožnim infiltratima. Liječenje rana kod hematoloških bolesnika zahtijeva multidisciplinarni pristup hematologa, kirurga, dermatologa, mikrobiologa i ostalog medicinskog osoblja koje je uključeno u svakodnevnu brigu o bolesniku. Kako se radi o onkološkim imunosuprimiranim bolesnicima, iznimno je važno pridržavati se mjera asepsa te spriječiti infekcije rana zbog kojih bi se zakomplicirao ionako dugotrajan oporavak i zaliječenje. Važno je na vrijeme prepoznati ranu s malignom infiltracijom jer je pravodobna kemoterapija u takvom slučaju kurativna mjera.

**KLJUČNE RIJEČI:** hematološki bolesnik, rane

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, dr. med.  
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti  
Klinička bolnica Merkur  
Zajčeva 19  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: ananas2907@gmail.com

## ULOGA HEMATOPOETSkih ČIMBENIKA U CIJELJENJU RANE

Nakon svakog prekida kontinuiteta kože i nastanka rane dolazi do procesa cijeljenja koji je ovisan o brojnim parametrima hematopoetskog sustava.

Cijeljenje rane se dijeli u 4 faze:

1. Hemostaza
2. Upala
3. Proliferacija
4. Remodeliranje i rezolucija.

U hemostatskoj fazi trombociti prijanjaju uz izvanstanični matriks čime se razvija primarna hemostaza i otpuštaju čimbenici rasta (čimbenik rasta trombocita, transformirajući čimbenik rasta beta). Aktivirani trombociti pomažu stvoriti površinu za aktiviranje prokoagulantnih enzima, stvaranje trombina i fibrinskog ugruška (1). Proces hemostaze je značajan i zbog aktiviranja molekula koje utječu na cijeljenje i upalni odgovor (2).

Upalna faza počinje nekoliko minuta nakon oštećenja kože, a obilježava je infiltracija neutrofilnih granulocita i monocita koji u tkivu prelaze u makrofage. Makrofagi nisu nužni za cijeljenje rane, ali fibrinogeneza i angiogeneza ovise o čimbenicima povezanim s

makrofagima, dok limfociti imaju ulogu u imunološkom odgovoru.

U proliferativnoj fazi dolazi do obnavljanja epidermisa, angiogeneze, proliferacije fibroblasta i stvaranja granulacijskog tkiva. Kod nedostatka čimbenika VIII (hemofilija A) i čimbenika XIX (hemofilija B), poremećeno je stvaranje trombina i ugruška, oštećena je aktivnost trombocita, stvaranje fibrina i aktivacija čimbenika XIII (1-3).

U slučaju krvarenja u rani, hemoglobin se iz eritrocita veže na haptoglobin, a kompleks hemoglobin/haptoglobin pronalazi receptor CD163 na makrofagu. Internalizacijom kompleksa povećava se proizvodnja hemooksigenaze koja razgrađuje porfirinske prstenove i otpušta željezo. Višak željeza u oštećenom tkivu može usporiti proces cijeljenja, povećati angiogenezu i fibrozu u upalnom sustavu (4).

## RANE KOD HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA

Kod hematoloških bolesnika cijeljenje rane može biti usporeno zbog više razloga. Tako rane sporo cijele kod nekontrolirane infekcije, hematoma, slabije

opskrbljenosti krvlju, hemoglobinopatija, imunopresivnih lijekova, lokalne ili sistemske aktivnosti hematološkog poremećaja, izloženosti radioterapiji i potranjenosti. Često ih je prisutno više istodobno.

Ako se kod hematološkog bolesnika uočava rana koja ne cijeli duže vrijeme, potrebno je napraviti biopsiju. Druge indikacije za biopsiju takvih rana su sumnja na infekciju, kronične rane refraktorne na standardne mjere liječenja, rane koje se povećavaju u promjeru unatoč terapiji, bolne rane, rane s viškom granulacijskog tkiva koje prelazi rubove, rane s nepravilnom bazom ili rubovima rane koji krvare ili pokazuju egzofitičan rast (5).

Kada se kod hematoloških bolesnika planira biopsija rane, potreban je oprez ako imaju trombocitopeniju ili se liječe antikoagulantnim lijekovima. Prije takvog zahvata valja primijeniti mjere koje se provode u bolesnika s poremećajem hemostaze. Kod rana koje ne cijele duže od tri mjeseca potrebno je isključiti malignu transformaciju iz kronične upale ili primarni maligni poremećaj.

Veliku sumnju za malignost pobudit će rana koja se pojavi na atipičnom mjestu, a bez prethodne etiologije (ozljede ili infekcije), asimetrične rane, rane egzofitičnog („gljivastog“) rasta i rane koje se pojave nakon radioterapije.

Kod bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom, ne-Hodgkinovim limfomom ili nakon alogenične transplantacije perifernih matičnih stanica, veća je incidencija karcinoma kože.

Bazocelularni i planocelularni karcinomi se očituju kao ulcerirajuće rane koje rastu iznad razine kože i ne cijele. Kod takvih kožnih promjena potrebno je učiniti biopsiju. Kožni limfomi se češće očituju kao kožne lezije, a rjeđe kao vrijedovi. Kožni limfomi fenotipa limfocita B i T koji se očituju kao vrijedovi, povezani su s lošijom prognozom (6).

Terapijskim postupcima imunokompromitirani hematološki bolesnik prijemčiv je za brojne infektivne komplikacije od kojih se neke prezentiraju kao kožne promjene. Aktinomikoza, kao posljedica infekcije gram pozitivnim anaerobnim štapićem, može imati klinički sliku bezbolnog oticanja mekog tkiva koje postaje indurirano. Preporučuje se kirurška ekscizija u cijelosti, uklanjanje nekrotičnog tkiva te antibiotska terapija penicilinom (ampicilin) tijekom 6 mjeseci. Tuberkulozi su sklони imunokompromitirani hematološki bolesnici. Kod tuberkulozne infekcije kože može nastati apsces, kronični ulkus, skrofuloderma, milijarne lezije kože ili nodozni eritem (5-6).

Maligne rane nastaju infiltracijom epidermisa primarnim ili metastatskim tumorom, limfogenom ili

hematogenom diseminacijom tumorskih stanica u kožu ili izravnom invazijom iz primarne lezije. Brzim rastom tumorske tvorbe mijenja se prokrvljenost tkiva pri čemu tumorske stanice u središtu postanu hipoksične pa dolazi do tumorske nekroze.

Bolesnici liječeni radioterapijom mogu dva do tri tjedna nakon početka liječenja primijetiti kožne promjene. Koža je nadražena uz crvenilo i bol. Oštećenja kože nakon radioterapije mogu potrajati i do 4 tjedna nakon završetka radioterapije. Neki citostatici također mogu inducirati pojavu rana (npr. L-asparaginaza) (5). Kožni T-stanični limfomi daju kliničku sliku ekcema, psorijaze, lihena planusa ili venskog vrijeda. Difuzni B-velikostanični ne-Hodgkinov limfom može se očitovati kao defekt kože na ekstremitetima ili manje tipičnim mjestima (npr. leđima ili prsnom košu). Klinički se uočiti lividna lezija s progresivnim rastom. Ako se tvorba ekscidira, postoperativni oporavak može biti kompliciran sporijim cijeljenjem rane. Patohistološki nalaz je dijagnostički, a limfom često infiltrira podležeću muskulaturu i dopire do resekcijskih rubova. Često je rana inficirana pa je uz kemoterapiju potrebna i dugotrajna primjena antimikrobnih lijekova (7).

## ZAKLJUČAK

Terapija rana kod hematoloških bolesnika zahtijeva multidisciplinarni pristup hematologa, kirurga, dermatologa, mikrobiologa i ostalog medicinskog osoblja koje je uključeno u svakodnevnu brigu o bolesniku. Kako se radi o onkološkim imunosuprimiranim bolesnicima, iznimno je važno pridržavati se mjera asepse te spriječiti infekcije rana zbog kojih bi se zakomplicirao ionako dugotrajan oporavak i zaliječenje.

Ranu s malignom infiltracijom važno je prepoznati na vrijeme, jer je pravodobna kemoterapija u takvom slučaju kurativna mjera.

## LITERATURA

1. Di Pietro LA. Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells. *Shock* 1995; 4: 233-40.
2. Dawes KE, Gray AJ, Laurent GJ. Thrombin stimulates fibroblast chemotaxis and replication. *Eur J Cell Biol* 1993; 61: 126-30.
3. Schaffer M, Barbal A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Br J Surg* 1998; 85: 444-60.
4. Yeah-Ellerton S, Stacey MC. Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 918-25.
5. Barton P, Parslow N. Malignant wounds: holistic assessment and management. U: Krasner DL, Rodeheaver DT, Sibbald RG, eds. *Chronic Wound Care*. Third Edition. HMP Communications Inc, 2001, 699-710.



6. Bello YM, Rohrer T, Phillips TJ. Diagnostic dilemmas. Wounds 2000; 12: 139-40.
7. Perrotto J, Glick B. Lower extremity malignancies masquerading as ulcers. Ostomy/Wound Manage 2006; 52: 46-52

## SUMMARY

### WOUNDS IN HEMATOLOGY PATIENTS

I. MANDAC ROGULJ<sup>1</sup>, A. PLANINC PERAICA<sup>1,2</sup> and S. OSTOJIĆ KOLONIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, <sup>2</sup>Merkur University Hospital, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Hematology patients can have wounds as part of the initial presentation of the disease, as a result of infection or therapy. Wound therapy is very important and requires multidisciplinary approach of the hematologist, surgeon, dermatologist, and all other medical staff involved in the patient's care. It is very important to provide aseptic care and prevent infections that could complicate the patient's recovery and cure. It is very important to recognize the wound with malignant infiltration because an appropriate chemotherapy can be curative.

**KEY WORDS:** hematology patient, wounds



# MALIGNNE RANE

MIRNA ŠITUM i MAJA KOLIĆ

*Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska*

Maligne rane su atipične rane nastale kao posljedica maligne bolesti, bilo da je rana klinička prezentacija osnovnog malignog procesa, posljedica metastaza na koži ili u sklopu paraneoplastičnog sindroma. Maligni kožni tumori koji se mogu klinički prikazati ranom su melanom, planocelularni karcinom, bazocelularni karcinom i Kaposijev sarkom. Najčešći zloćudni tumor kože je bazocelularni karcinom i njegova je incidencija u stalnom porastu. Brojni su maligni tumori koji mogu metastazirati u kožu, a najčešće kožne metastaze daje melanom (40% kožnih metastaza). U diferencijalnoj dijagnozi kronične rane koja perzistira i ne pokazuje tendenciju cijeljenja potrebno je biopsijom vrijeda i patohistološkom analizom isključiti malignu bolest (bazocelularni karcinom, planocelularni karcinom, melanom, a osobito akrolentiginozni melanom na distalnim dijelovima ekstremiteta koji češće ulcerira i često je amelanotičan, te Kaposijev sarkom). Nepravodobno postavljena dijagnoza može imati kao posljedicu lošiju prognozu, pojavu metastaza ili eventualno amputaciju zahvaćenog ekstremiteta.

**KLJUČNE RIJEČI:** melanom, planocelularni karcinom, bazocelularni karcinom, paraneoplastički sindrom, kožne metastaze

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prof. dr. sc. Mirna Šitum, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Maligne rane su atipične rane nastale kao posljedica maligne bolesti, bilo da je rana klinička prezentacija osnovnog malignog procesa, posljedica metastaza na koži ili u sklopu paraneoplastičnog sindroma. Maligni kožni tumori koji se mogu klinički prezentirati ranom su melanom, planocelularni karcinom i bazocelularni karcinom.

### **CARCINOMA BASOCELLULARE (BAZALIOMA, BCC)**

Bazocelularni karcinom je najčešći zloćudni tumor, a time i najčešći zloćudni tumor kože i njegova je incidencija u stalnom porastu. Karakteristike bazocelularnog karcinoma su spori rast, lokalna agresivnost, česti recidivi i bezbolan je (1). BCC je češći kod muškaraca nego kod žena i uglavnom se javlja nakon 60. godine života. Najčešće je lokaliziran na fotoeksponiranim mjestima, u 80% slučajeva javlja se u području glave i vrata i to uglavnom iznad linije koja spaja usni kut i donji rub uške. BCC nastaje proliferacijom nediferenciranih stanica epidermisa ili iz epidermalnih stanica dlačnih

folikula (2). Rizični čimbenici za nastanak BCC su kronična izloženost UV zračenju (pogotovo UVB zrake), upotreba solarija, genetski čimbenici (mutacija PTCH gena), tip kože I i II, ionizirajuće zračenje, kemijski karcinogeni (anorganski arsen), imunosupresija (2). Ovisno o kliničkoj slici razlikuje se nekoliko oblika bazocelularnog karcinoma: nodularni, ulcerozni, sklerozirajući (morfeiformni), pigmentirani, superficialni i Pinkusov fibroepiteliom (3). Ulcerirati mogu nodularni BCC i ulcerozni BCC. Nodularni BCC je najčešći klinički oblik, prezentira se papulom ili nodusom boje mesa, u promjeru od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara, s perlastim rubom i površinskim telegiaktazijama. Ako se ne liječi, tumor raste i centralno ulcerira. Lokaliziran je na fotoeksponiranim mjestima, najčešće na glavi i vratu, a rjeđe na ramenima ili gornjem dijelu leđa. Ulcerozni BCC obuhvaća *ulcus rodens* i *ulcus terebrans*. *Ulcus rodens* se klinički prikazuje kao velika papulo-nodozna promjena za središnjom ulceracijom i uzdignutim rubovima. Ulkus je bezbolan i često može spontano krvariti (1). Rjeđe je lokaliziran na

donjim ekstremitetima i tada se često pogrešno dijagnosticira kao venski vrijed ili traumatski vrijed. *Ulcus terebrans* karakterizira vertikalno širenje tako da osim potkožnog masnog tkiva mogu biti destruirani i kost i hrskavica. Usprkos impresivnoj kliničkoj slici ulcerozni BCC rijetko metastazira. Superficialni BCC pokazuje najmanju lokalnu agresivnost, klinički se prikazuje kao multipli oštro ograničeni eritematozni plosnati plakovi diskretno uzdignutog ruba. Najčešće je lokaliziran na trupu i ekstremitetima. Kao ni superficialni BCC, ni sklerozirajući, pigmentirani i Pinkusov fibroepiteliom ne ulceriraju. Dijagnoza se postavlja na temelju biopsije i patohistološke analize. Histološki se vidi proliferacija stanica sličnih stanicama bazalnog sloja epidermisa, a na rubu tumorskih proliferacija nalaze se cilindrične palisadno poredane stanice (3). Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti Bowenovu bolest, melanom, planocelularni karcinom, a kod lokalizacije ulkusa na potkoljenici i venski ulkus. Terapija prvog izbora je kirurška ekscizija. Ostale terapijske mogućnosti su: krioterapija, kiretaža i elektrodisekcija, radioterapija, fotodinamska terapija, lokalna primjena citostatika i imunomodulatora (4).

#### **CARCINOMA PLANOCELLULARE (SPINALIOMA, SCC)**

Planocelularni karcinom je maligni tumor kože koji nastaje iz keratinocita kao *carcinoma in situ*, a nakon određenog vremena prodire kroz bazalnu membranu i postaje invazivni tumor. Za razliku od bazocelularnog karcinoma može se pojaviti i na sluznicama, a osobito na prijelazu kože u sluznicu, te ima sposobnost metastaziranja. Udio planocelularnog karcinoma u kožnim tumorima je oko 20% (6). Čimbenici rizika za razvoj planocelularnog karcinoma su izloženost ultraljubičastom zračenju (UVB, te dugotrajna PUVA terapija), starija životna dob (60-80 godina), fototip kože I i II, kemijski karcinogeni (arsen, kemijski spojevi u preradi nafte, sastojci duhana i katrani), ionizirajuće zračenje, kronična izloženost toplini, kronične ulceracije, ožiljci, imunosupresija, HPV infekcije, pozitivna osobna i obiteljska anamneza nemelanomskih tumora kože, kronične upalne bolesti (diskoidni lupus eritematozus, lihen sklerozus, lihen planus i dr) (6). Najčešće nastaje iz prekanceroza i to osobito iz aktiničke keratoze. Druge prekanceroze koje mogu progredirati u planocelularni karcinom su Bowenoidna papuloza i *epidermodysplasia verruciformis*. Najčešći oblici planocelularnog karcinoma *in situ* koji mogu progredirati u invazivni planocelularni karcinom su Bowenova bolest i *erythroplasia Queyrat*. Najčešće je lokaliziran u području glave i vrata, zatim na trupu (7). Klinička slika

je karakterizirana pojavom eritematoznih, keratotičnih papula ili nodula, poligonalnog, ovalnog ili okruglog oblika, koji mogu biti ulcerirani. Rast tumora je egzofitičan ili endofitičan, a infiltrat se otkriva palpacijom (3). Tumori su obično solitarni, ali mogu biti i multipli. Uz tumorske infiltrate prisutni su i drugi znakovi kroničnog aktiničkog oštećenja kože u obliku suhe, atrofične kože uz pojavu malih hipopigmentiranih makula. Dijagnoza se postavlja na temelju biopsije i patohistološke analize. Planocelularni karcinom ima znatan metastatski potencijal koji ovisi o diferenciranosti tumorskih stanica. Dobro diferencirane tumorske stanice imaju vidljivu keratinizaciju, za razliku od slabo diferenciranih stanica koje pokazuju znakove atipije, nema keratinizacije i gube se međustanične sveze. Slabo diferencirani tumori su klinički agresivni. Uz diferenciranost tumorskih stanica prognostički je važna i dubina prodora i debljina tumora te zahvaćenost folikula dlaka. Diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze bazocelularni karcinom, opekline (kemijske), *pyoderma gangrenosum*, melanom (amelanotični), neuroendokrini karcinom, adneksalni tumori, prurigo nodularis, iritirana seboroička keratoza. Terapija izbora je kirurška ekscizija. Tim se postiže potpuno izlječenje u 95% slučajeva. Kod tumora koji su manji od 1 cm u promjeru dolaze u obzir i druge terapijske metode poput krioterapije, kiretaže, elektrodisekcije i RTG terapija primjenom mekih zraka (8).

#### **MARJOLIN ULKUS**

Marjolin ulkus je invazivni planocelularni karcinom koji nastaje na mjestu traume, kronične upale ili ožiljka (9). Kod diferencijalne dijagnoze etiologije kronične rane treba na njega pomišljati, jer se javlja u okviru ožiljka nakon opekline (10), venskih ulkusa, postradijacijskih ožiljaka i dr. U 40% slučajeva javlja se na donjim ekstremitetima, karakterizira ga spori rast uz lokalnu agresivnost. Do maligne transformacije dolazi nakon uglavnom više od 10 god. nakon inicijalne traume. Od planocelularnih karcinoma najveću sklonost metastaziranju imaju oni koji nastaju na mjestu ožiljka ili upale. Dijagnoza se postavlja na temelju biopsije ulkusa i patohistološke analize. Terapija je kirurška.

#### **MELANOM**

Maligni melanom (MM) zloćudni je tumor melanocita i spada među najzloćudnije tumore kože i sluznica. Karakterizira ga izrazita sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju, dok lokalna agresivnost nije toliko izražena. U muškaraca melanom češće nastaje na trupu, a u žena na donjim ekstremitetima. S

obzirom na kliničke značajke i kliničku sliku razlikuje se nekoliko kliničkih tipova MM-a.

Površinsko šireći MM - *superficial spreading melanoma* (SSM)- najčešći je oblik MM-a (70%) i najčešće je lokaliziran na trupu i nogama. U početku je SSM ravna lezija svijetlosmeđe do crne boje, nepravilnih, nazubljenih rubova (horizontalna faza rasta). U vertikalnoj fazi rasta površina SSM-a je neravna i bradavičasta, nejednoliko pigmentirana, a površina može i ulcerirati (1). Nodularni melanom (NM) drugi je po redu prema učestalosti i obuhvaća 15-30% svih MM-a. Najčešće lokalizacije su trup, glava i vrat. Može nastati iz prethodnog pigmentnog nevusa ili *de novo*, na prethodno nepromijenjenoj koži. Agresivniji je od SSM-a i često se razvija brzo. NM tamniji je od SSM-a, dobro ograničen prema okolnoj koži i većinom jednoliko obojen. Klinički se razlikuju čvorasti i ravno rastući oblik. Kod čvorastog oblika nastaje crno žarište koje se pretvara u čvor jednolike boje (vertikalna faza rasta), a ravno rastući tip čini crno plosnato žarište (horizontalan rast). *Lentigo maligna melanoma* (LMM) čini oko 5% svih MM-a. Nastaje u starijoj životnoj dobi, nakon 65. godine. Uglavnom je lokaliziran na fotoekspoziranim mjestima (ponajprije na nosu i obrazima). Prekursorska promjena je lentigo maligna (LM).

*Melanoma malignum acrolentiginosum* (ALM) obuhvaća 2-8% svih MM-a. Najčešće nastaje nakon 65. godine života, češće u muškaraca. Uglavnom je lokaliziran na dlanovima, tabanima, ispod noktiju. U početku je svijetlosmeđa makula nepravilna ruba koja kasnije tamni, veličine najčešće do 3 cm. Subungvalni ALM često je varijanta ALM-a, najčešće u predjelu nožnog palca. ALM često destruiira ležište nokta, uzrokuje distrofiju nokta i kasnije ulceraciju. ALM se često ne dijagnosticira, odnosno čak u 40% slučajeva postavlja se kriva dijagnoza (12). Razlozi nepravodobno postavljene dijagnoze su što ALM češće ulcerira i češće je amelanotičan.

U diferencijalnu dijagnozu ulceriranog melanoma ulaze Pagetova bolest, ekstramamarni oblik Pagetove bolesti, pigmentirane epidermotropne metastaze karcinoma dojke, Bowenova bolest, pigmentirani bazocelularni karcinom, pigmentirana aktinička keratoza, piogeni granulom, Kaposijev sarkom. Terapija je kirurška, a opsežnost zahvata ovisi o stadiju bolesti.

### **SARCOMA KAPOSI**

Kaposijev sarkom je multifokalni tumor vretenastih stanica podrijetla endotela. Javlja se u četiri oblika: klasični tip, endemijski (afrički koji se očituje kao benigni nodularni, agresivni i floridni tip kod odraslih te

kao limfadenopatski oblik kod djece), jatrogeni (jatrogena imunosupresija), epidemijski (povezan sa HIV/AIDS) (13). Točna etiopatogeneza bolesti nije poznata, uzročnik je najvjerojatnije herpes simpleks virus tip 8 koji se može dokazati kod svih tipova Kaposijeva sarkoma (14).

Klasični tip češći je kod muškaraca starije životne dobi. Klinički se prezentira pojavom lividnih te zatim crvenkasto-smeđih makula lokaliziranih na stopalima i potkoljenicama. Promjene su često udružene s edemom. Promjene sporo progrediraju, konfluiraju i induriraju te nastaju nodusi i plakovi koji mogu ulcerirati. Sluznice su rijetko zahvaćene, a od visceralnih organa najčešće može biti zahvaćen gastrointestinalni sustav. Endemijski tip najčešći je tumor ekvatorijalne Afrike. Nodularni oblik klinički je sličan klasičnom obliku bolesti, ali promjene brže progrediraju. Limfadenopatski oblik završava letalno. Jatrogeni tip klinički se prezentira generaliziranim makuloznim promjenama koje regrediraju nakon sniženja doze imunosupresivne terapije (13). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje se histološki. Klasični tip Kaposijeva sarkoma lokaliziran na potkoljenicama može davati klinički sliku periferne vaskularne bolesti (15). U diferencijalnu dijagnozu ulaze i bacilarna angiomatoza, angiosarkom, benigne vaskularne lezije (npr. hemangiomi). U terapiji se koriste ekscizija, krioterapija, intralezionalna primjena citostatika, radioterapija, fotodinamska terapija ili ablacija laserom, te sistemska mono- ili polikemoterapija, HAART.

### **MORBUS PAGET**

#### **MB PAGET – MAMARNI OBLIK**

Pagetova bolest je rijetki maligni tumor kože koji se javlja uglavnom u žena starijih od 40 god, a zahvaća unilaterano bradavicu ili areolu dojke. Mamarni oblik Pagetove bolesti predstavlja kožnu metastazu intraduktalnog karcinoma dojke. U rijetkim slučajevima podrijetlo tumorskih stanica nije intraduktalni karcinom dojke već adenokarcinom apokrinih žlijezda znojnice kao što je to slučaj kod ekstramamarnog oblika. Klinički se najčešće vidi solitarni oštro ograničeni eritematozni areal ili plak koji zahvaća bradavicu s kasnijim širenjem i na areolu dojke, uz erozije, ljuskanje, kruste i maceraciju na površini (16). U kasnijim stadijima mogu biti vidljivi nodusi i ulceracije. Mamilu može biti uvučena. Uglavnom je prisutan subjektivni osjećaj svrbeža. Dijagnoza se postavlja na temelju biopsije i patohistološke analize. U slučaju potvrde biopsijom potrebna je daljnja evaluacija podliježećeg tumora (mamografija,



UZV) (17). Histološki se vide Pagetove stanice (velike stanice svijetle citoplazme s velikim ovalnim jezgrama) u epidermisu, ali i u i u adneksalnim strukturama. Pagetove stanice su PAS pozitivne te CK7 i CAM5.2 pozitivne. Diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze dermatitis mamile, skabijes, psorijaza, superficijalni bazocelularni karcinom, Bowenova bolest i pagetoidni melanom. Terapija je kirurška i onkološka.

### MB PAGET – EKSTRAMAMARNI OBLIK

Ekstramamarni oblik Pagetove bolesti je rijetka maligna neoplazma koja se također češće javlja kod žena starijih od 40. god. života. Najčešće se pojavljuje na stidnici i anogenitalnoj regiji, a može se javiti i u ostalim predjelima s apokrinim žlijezdama znojnicama poput aksila, periumbilikalno, u preponama ili čak u vanjskom zvukovodu. Bolest može biti primarna (primarni adenokarcinom kože) ili sekundarna, kada postoji podliježeći tumor (adenokarcinom rektuma, prostate, mokraćnog mjehura ili cerviksa) ili adneksalni adenokarcinom (18). Klinički se bolest prezentira oštro ograničenim eritematoznim žarištem s erozijama, ljuskanjem i krustama na površini (16). Promjene mogu biti multilokularne i češće se vide ulceracije i nodusi nego kod mamarnog oblika Pagetove bolesti. Dijagnoza se postavlja na temelju biopsije i patohistološke analize. Histološka slika ista je kao kod mamarnog oblika Pagetove bolesti (karakteristične su Pagetove stanice u epidermisu). Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti kandidozu, kontaktni dermatitis, lihen planus i inverznu psorijazu. Terapija je kirurška.

### SYNDROMA PARANEOPLASTICUM

Paraneoplastični sindrom čini skup simptoma koji nastaju kao posljedica izmijenjenog imunološkog odgovora na neoplazmu. Osim promjena na koži, paraneoplastični sindrom se može javiti i na gotovo svim unutarnjim organima. Da bi neku dermatozu verificirali kao paraneoplastičnu moraju biti zadovoljeni sljedeći kriteriji: postojanje maligne bolesti, rezistencija kožnih promjena na uobičajenu terapiju, regresija kožnih promjena s regresijom osnovne bolesti. Paraneoplastične kožne bolesti mogu se podijeliti u dvije skupine; obligatne bolesti, koje su u više od 95% slučajeva povezane s malignom bolesti, i fakultativne koje mogu biti povezane s malignom bolesti ali znatno rjeđe. U sklopu paraneoplastičnog sindroma mogu biti *Acanthosis nigricans*, *Erythema giratum repens*, *Acrokeratosis Bazex*, *Necrolytic migratory erythema*, *Hypertrichosis lanuginosa acquisita*, *Pemphigus paraneoplasticus* (obligatne), te razne dermatoze koje ulaze u diferencijalnu dijagnozu atipičnih rana (bulozni pemfigoid,

dermatomiozitis, *pyoderma gangrenosum*, krioglobulinemije i dr.) (19).

### METASTAZE NA KOŽI

Metastaze na koži nisu česte i uvijek su loš prognostički znak. Najčešće se javljaju od petog do sedmog desetljeća života. Brojni su maligni tumori koji mogu metastazirati u kožu, a najčešće kožne metastaze daje melanom (40% kožnih metastaza). Kod muškaraca kožne metastaze najčešće daju melanom, adenokarcinom pluća i kolona, a rjeđe planocelularni karcinom usne šupljine, adenokarcinom bubrega i želuca. Kod žena na kožu najčešće metastaziraju karcinom dojke i zatim melanom, a rjeđe karcinom jajnika, pluća, usne šupljine i kolona (20). Karcinom na kožu može metastazirati hematogeno, limfogeno, direktnim širenjem ili ev. jatrogenom implantacijom. U trenutku nastanka kožnih metastaza uglavnom su prisutne i visceralne metastaze.

Kožne metastaze najčešće nastaju u blizini primarnog tumora i klinički se prezentiraju kao tvrde, bezbolne, pomične papule i nodusi koji mogu ulcerirati (21). Boja morfi varira od boje kože, eritematozne, lividne, smeđe, crno-plavkaste, ovisno o primarnom tumoru. Postoje neke tipične kliničke slike kod pojedinih malignih tumora. *Carcinoma en cuirasse* vidi se kod metastaza karcinoma dojke na torakalnu stjenku, klinički se prikazuje induracijom kože nalik na morfeu, uz eventualno teleangiektazije i proširene limfne žile koje mogu ulcerirati. *Carcinoma erysipeloides* vidi se uglavnom kod karcinoma dojke koji je limfogeno metastazirao na kožu. Klinički se prezentira eritematoznim arealima nepravilnog oblika nalik na erizipel. Karcinom dojke može metastazirati i u područje vlasišta gdje se javlja blago indurirano alopecično žarište. „*Sister Mary Joseph*“ nodus je kožna metastaza karcinoma abdominalnih organa, klinički se prikazuje kao ružičasta do crvenkasto-smeđa papula u području umbilikusa. Adenokarcinom bubrega najčešće metastazira na kožu vlasišta i klinički se očituje vaskularnom morfom nalik na hemangiom ili piogeni granulom. Kožne metastaze melanoma se prikazuju kao smeđe do crno-plave papule i nodusi. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, biopsije i patohistološke analize. U trenutku nastanka kožnih metastaza uglavnom je već poznat primarni tumor. Kožne metastaze histološki su slične primarnom tumoru, ali ovisno o stupnju diferencijacije stanica ponekad je potrebna dodatna imunohistokemijska analiza.

Mnoge su dermatološke bolesti koje se mogu prikazivati papulama i nodusima. Metastatski karcinom dojke

može nalikovati morfeji, erizipelu, radijacijskom dermatitisu, alopeciji areati ili cikatricijskoj alopeciji. U terapiji se primjenjuje ekscizija solitarnih ili pojedinačnih kožnih metastaza, radioterapija, kemoterapija (22).

## ZAKLJUČAK

U diferencijalnoj dijagnozi kronične rane koja perzistira i ne pokazuje tendenciju cijeljenja potrebno je biopsijom ulkusa i patohistološkom analizom isključiti malignu bolest [bazocelularni karcinom (1), planocelularni karcinom (6), melanom (11), a osobito akrolentiginozni melanom na distalnim dijelovima ekstremiteta koji češće ulcerira i često je amelanotičan (12), te Kaposijev sarkom]. Nepravodobno postavljena dijagnoza može završiti lošijom prognozom, pojavom metastaza ili eventualno amputacijom zahvaćenog ekstremiteta.

## LITERATURA

1. Buljan M, Bulat V, Šitum M, Lugović Mihić L, Stanić-Duktaj S. Variations in clinical presentation of basal cell carcinoma. *Acta Clin Croat* 2008; 47: 25-30.
2. Reifemberger J, Ruzicka T. Basal cell carcinoma. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's *Dermatology*. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1348-56.
3. Dobrić I, Radoš J. Maligni epitelni tumori, prognostički nedovoljno jasne promjene koje se (ponegdje) klasificiraju kao verukozni karcinom te rijedi oblici karcinoma kože i metastatski karcinomi u koži. U: Dobrić I i sur., ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Grafoplast, 2005, 395-402.
4. Wong CSM, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ* 2003; 327: 794-8.
5. Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 1-26.
6. Alam M, Ratner D. Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344: 975-83.
7. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 467-84.
8. Sterry W, Stockfleth E. Malignant epithelial tumors. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's *Dermatology*. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1357-76.
9. Rigel DS, Cockerell CJ, Carucci J, Wharton J. Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. *Dermatology*. Second edition. Edinburgh: Mosby, 2008, 1641-59.
10. Pavlovic S, Wiley E, Guzman G, Morris D, Braniewski M. Marjolin ulcer: an overlooked entity. *Int Wound J* 2011; 8(4):419-24.
11. Roesch A, Volkenandt M. Melanoma. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's *Dermatology*. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1416-32.
12. Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G. Extent and consequences of physician delay in diagnosis of acral melanoma. *Melanoma Res* 1998; 8: 181-6.
13. Dobrić I, Pašić A, Lončarić D. Maligni tumori mekih tkiva i krvnih žila te fibromatoze. U: Dobrić I i sur., ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Grafoplast, 2005, 403-6.
14. Kutzner H. Vascular tumors. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's *Dermatology*. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1457-72.
15. Caminiti M, Clerici G, Quarantiello A, Curci V, Faglia E. Kaposi's sarcoma misdiagnosed as a diabetic plantar foot ulcer. *Int J Low Extrem Wounds* 2009; 8: 120-2.
16. Calonje E. Tumours of the Skin Appendages. U: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, ur. *Rook's Textbook of Dermatology*. Eighth edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010, 1059-73.
17. Sabel MS, Weaver DL. Paget disease of the breast. UpToDate. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/paget-disease-of-the-breast...> Datum pristupa informaciji 9.1.2012.
18. Susan M, Cooper SM, Wojnarowska F. Anogenital (non-venereal) disease. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. *Dermatology*. Second edition. Edinburgh: Mosby, 2008, 1059-73.
19. Wolff H. Paraneoplastic disorders. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's *Dermatology*. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1534-9.
20. Sterry W, Stockfleth E. Malignant epithelial tumors. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's *Dermatology*. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1357-76.
21. Cox NH, Coulson IH. Systemic disease and the skin. U: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, ur. *Rook's Textbook of Dermatology*. Eighth edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010, 10.
22. Davis D, Pellowski D. Cutaneous metastases. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. *Dermatology*. Second edition. Edinburgh: Mosby, 2008, 1897-901.

SUMMARY

MALIGNANT WOUNDS

M. ŠITUM and M. KOLIĆ

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology Zagreb, Croatia*

Malignant wounds are atypical wounds that are the result of malignant tumor itself, cutaneous metastases of remote malignant process, or are part of the paraneoplastic syndrome. Malignant skin tumors that can result in ulcer are melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. Basal cell carcinoma is the most common malignant skin tumor with an increasing incidence. Numerous malignant tumors can metastasize to the skin, with melanoma being the leading cause of cutaneous metastases (40 percent of all skin metastases). When treating persisting chronic wound without expecting healing progress, it is obligatory to perform biopsy with histopathologic analysis in order to exclude malignant process (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, melanoma, especially acral-lentiginous melanoma on distal parts of extremities, which often ulcerates and is amelanotic, or Kaposi sarcoma). Delay in the diagnosis of a malignant wound may result in poorer prognosis, loss of the affected limb or the occurrence of metastases.

**KEY WORDS:** melanoma, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, paraneoplastic syndrome, cutaneous metastases

# RANE U GENITALNOJ I ORALNOJ REGIJI

VEDRANA BULAT, MIRNA ŠITUM, IVANA LJUBIČIĆ I DORA MADIRACA

*Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska*

Prema definiciji, rana je prekid kontinuiteta tkiva. Ulceracije označavaju duboki defekt tkiva i sežu duboko u dermis. Erozije su oštećenja epidermisa i sežu do epidermodermalne granice. Erozije i ulceracije su česta pojava u orogenitalnoj regiji. Iako većina rana u orogenitalnoj regiji ima sličnu kliničku sliku, uzroci nastanka mogu biti vrlo raznoliki poput različitih vrsta ozljeda, bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija, autoimunih buloznih dermatosa, imunoloških i sistemnih bolesti, te neoplazmi. Veliki broj lijekova poput nesteroidnih antireumatika, sulfonamida, tetraciklina, penicilina, antiepileptika i antimalarika mogu biti uzrok erozija na sluznici orogenitalne regije. Za utvrđivanje etiologije rane, osim detaljne anamneze i kliničke slike, potrebni su i drugi dijagnostički postupci poput biokemijskih, imunoloških i seroloških pretraga, bakterioloških briseva, mikološke obrade, te Tzanckovog testa. U slučaju kronične ulceracije potrebno je učiniti biopsiju promjene uz patohistološku verifikaciju i kulturu tkiva na infektivne uzročnike, te direktnu i indirektnu imunofluorescenciju perilezionalne sluznice u svrhu isključenja autoimunih buloznih dermatosa. Unatoč činjenici da je sluznica orogenitalne regije dostupna inspekciji i palpaciji, dijagnosticiranje, a samim time i liječenje neoplazmi orogenitalne regije, u velikom broju slučajeva je odgođeno.

**KLJUČNE RIJEČI:** kompleksna aftoza, Behçetova bolest, Reiterov sindrom, Crohnova bolest

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Vedrana Bulat, dr. med.  
Klinika za kože i spolne bolesti  
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska

Prema definiciji, rana je prekid anatomskog i funkcionalnog kontinuiteta tkiva. Erozija je oštećenje epidermisa i seže do epidermodermalne granice, te redovito zacjeljuje bez ožiljka, dok ulceracija označava dublji defekt tkiva i seže dublje od epidermodermalne granice, pa može dopirati i do kosti. Redovito zacjeljuje ožiljkom. Erozije i ulceracije su česta pojava u orogenitalnoj regiji, a uzroci nastanka mogu biti vrlo raznoliki poput različitih vrsta ozljeda, virusnih, bakterijskih i gljivičnih infekcija, autoimunih buloznih dermatosa, imunoloških i sistemnih bolesti i neoplazmi (1).

## OZLJEDE

Mehaničke ozljede su česta pojava u orogenitalnoj regiji. Uzroci nastanka mehaničke ozljede u usnoj šupljini i genitalnoj regiji mogu biti različiti poput oštarih stranih tijela nakon orogenitalnog odnosa, silovanja i nakon samoozljeđivanja (namjerno izazvane ozljede u sklopu psihijatrijskih poremećaja) (2).

Mehaničke ozljede mogu se pojaviti bilo gdje u orogenitalnoj regiji, ali su najčešće na postraničnim rubovima jezika, bukalnoj sluznici, usnama, u labioalveolarnim i bukoalveolarnim žlijebovima, korpusu penisa, stražnjoj komisuri stidnice, perineumu i stražnjoj stijenci rodnice (3,4).

Veličina rane može biti različita, od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru.

Ovisno o trajanju podražaja mogu biti akutne i kronične. Akutna erozija je najčešće solitarna, bolna lezija, crvene ili bijelo-žute boje zbog dna erozije koje je ispunjeno neutrofilima i fibrinom, glatke površine i tankog eritematoznog ruba. Akutna erozija cijeli bez ožiljka tijekom 6-10 dana, spontano ili nakon uklanjanja uzroka (3,4).

Kronična rana ne cijeli unutar 4-8 tjedana. Površina ulceracije je neravna, s vegetacijama, dno je ispunjeno makrofagima, rubovi su uzdignuti. U tom slučaju rana može klinički nalikovati karcinomu zbog čega

Tablica 1.

## Rane u genitalnoj i oralnoj regiji

OZLJEDE
Mehaničke ozljede
Kemijske ozljede
Toplinske ozljede
Namjerno izazvane (psihijatrijski poremećaji)
INFEKCIJE
Virusne infekcije
Herpes simplex virus 1 i 2
Varicella zoster virus
Epstein-Barr virus
Cytomegalovirus
Bakterijske infekcije
<i>Treponema pallidum</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Gljivične infekcije
<i>Candida</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>
IMUNOLOŠKE BOLESTI
<i>Aphthae recidivans</i>
<i>Aphthosis complexa</i>
<i>Morbus Behçet</i>
<i>Syndroma Reiter</i>
<i>Erythema exsudativum multiforme maior</i>
<i>Syndroma Stevens-Johnson</i>
<i>Exanthema medicamentosum fixum</i>
<i>Lichen planus</i>
AUTOIMUNE BULOZNE DERMATOZE
<i>Pemphigus vulgaris</i>
Pemfigoid sluznica
HEMATOLOŠKE BOLESTI
Leukemija
Ciklična neutropenija
BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA
<i>Morbus Crohn</i>
VASKULITIS
<i>Syndroma Sweet</i>
NEOPLAZME
<i>Carcinoma planocellulare</i>
<i>Lymphoma</i>
OSTALO
Histiocitoza Langerhansovih stanica
<i>Acrodermatitis enteropathica</i>

je potrebno dijagnozu potvrditi histološki. Uklanjanje mehaničkog čimbenika dovodi do izlječenja (3,4).

## INFEKCIJE

**Virusne infekcije**

Infekcije virusom herpesa simpleksa 1 i 2

Infekcija virusom *Herpes simplex* (HSV) je najčešća virusna bolest. Infekcije HSV-om uzrokuju dva različita

tipa virusa, HSV1 i HSV2. HSV1 je udružen s infekcijama usne šupljine, dok je HSV2 češće udružen s genitalnim infekcijama, premda rezultati epidemioloških istraživanja škotskih autora (5) ukazuju na sve veći broj slučajeva genitalnog herpesa uzrokovanih HSV-om tipa 1 u posljednjih 20 godina. Stoga je moguć prijenos orogenitalnim spolnim odnosom. Razlikujemo primarnu infekciju u ljudi koji nemaju protutijela na HSV u krvi i sekundarnu u ljudi koji imaju takva protutijela. Primarna je infekcija obilježena pojavom općih simptoma i limfadenopatijom za razliku od sekundarne infekcije, te izraženim lokalnim simptomima. Tijekom primarne infekcije promjene su najčešće lokalizirane bilateralno (za razliku od recidivirajućeg herpesa gdje su promjene najčešće lokalizirane unilateralno). Oba tipa stvaraju istu kliničku sliku (6). Na sluznici, kao i na graničnom dijelu kože i sluznice orogenitalne regije, vide se vezikule, pustule, a potom multiple bolne, male erozije do veličine 5 mm sa širokim bjelkastim rubom. Zbog tropizma HSV-a za orožnjelu sluznicu, erozije se vide na pričvršćenim dijelovima sluznice usne šupljine (tvrdo nepce i gingiva). Za razliku od infekcije HSV-om, male afte vrlo rijetko zahvaćaju gingivu, te bolesnici nemaju općih simptoma, a pojavi erozija ne prethodi vezikularni stadij (7). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Citološka pretraga materijala s dna erozije (Tzanckov test), iako indirektna metoda, može biti vrlo korisna. U slučaju serološke pretrage seruma bolesnika, koja ima veću epidemiološku nego dijagnostičku vrijednost, važna je dinamika titra tzv. "parnog" seruma (dva uzorka seruma istog bolesnika u razmaku od 14 dana). Liječenje se provodi primjenom specifičnog inhibitora virusne timidin kinaze - aciklovira *per os* 5x200 mg/dan tijekom 10 dana, dok je danas lokalna primjena aciklovira kod herpes infekcije potpuno napuštena zbog slabe učinkovitosti kod labijalnog herpesa i nikakve učinkovitosti kod genitalnog herpesa, a može uzrokovati kontaktni alergijski dermatitis. Lokalno se mogu primijeniti antiseptici, pripravci s visokim sadržajem bakra i cinka, te u slučaju superinfekcije lokalni antibiotski pripravci. U slučaju rezistencije na aciklovir u obzir dolazi valaciclovir (*per os* 2x1 g/dan tijekom 10 dana), famciklovir (*per os* 3x250 mg/dan tijekom 10 dana), te u slučajevima izražene kliničke slike u imunokompromitiranih bolesnika, i foskarnet (40 mg/kg iv. svakih 8-12 sati tijekom 2-3 tjedna). Poseban terapijski problem predstavlja kronično recidivirajući herpes (>6 infekcija godišnje), kod kojeg je indicirana dugotrajna supresivna terapija aciklovikom (2-3x200 mg/dan), valaciclovikom ili famciklovikom u trajanju od 6 do 12 mjeseci (8).



## Varicella

Varičela (vodene kozice) je akutna infektivna bolest uzrokovana primarnom infekcijom virusom varicella-zoster. Nakon 1-3 dana prodromalnih simptoma dolazi do pojave makulopapuloznog egzantema na koži trupa, lica i vlasišta, koji ubrzo prelazi u vezikule, pustule i kruste. Prisutnost lezija u različitim stadijima znakovita je klinička karakteristika bolesti.

Na orožnjeljoj sluznici orogenitalne regije vidi se po koja mala vezikula veličine do 5 mm koja ubrzo puca, ostavljajući bolne erozije s bjelkastom površinom i crvenim rubom. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a liječenje je simptomatsko (7).

## Mononucleosis infectiosa

Infekciозна mononukleoza je akutna infektivna bolest uzrokovana Epstein-Barrovim virusom. Virus pokazuje tropizam za B limfocite, te pločaste epitelne stanice orofaringealne i nazofaringealne sluznice. Generalizirana limfadenopatija je glavno kliničko obilježje bolesti. Očitovanje u usnoj šupljini i genitalnoj regiji je često i javlja se rano u obliku petehija i eritema, međutim rijetko u obliku erozija. Dijagnoza se potvrđuje serološkim testovima, a liječenje je simptomatsko (7).

## BAKTERIJSKE INFEKCIJE

### Sifilis

Sifilis (lues) je kronična zarazna, spolno prenosiva bolest uzrokovana tkivnim parazitom, spirohetom *Treponema pallidum* (*T. pallidum*). Prenosi se direktnim spolnim odnosom s osobom u ranom stadiju bolesti kroz nevidljiva oštećenja na koži ili sluznicama. Nakon samo jednog kontakta s osobom koja ima rani stadij sifilisa vjerojatnost infekcije kreće se od 10% do 60%. Ulceracije orogenitalne regije mogu se vidjeti u sva tri stadija sifilisa (9).



Sl. 1. Primarni stadij sifilisa

Primarni stadij započinje nakon inkubacije od prosječno 3 tjedna. Na mjestu ulaska uzročnika nastaje makula, potom eritematozna papula, te konačno solitarna, bezbolna ulceracija veličine od nekoliko milimetara do 3 cm, uzdignutih, induriranih, pravilnih rubova, tvrde konzistencije (*ulcus durum*).

Dno ulceracije je glatko, sjajno, slatinastog izgleda s podražajnim serumom. Okolna koža je nepromijenjena. U istom tjednu kada nastane ulceracija vidi se i unilateralna, bezbolna regionalna limfadenopatija. Limfni čvorovi su tvrde konzistencije, pomični od podloge, ne apscediraju niti fistuliraju (9,10).

*Ulcus durum* najčešće je lokaliziran u muškaraca na glansu penisa i koronarnom sulkusu, a u žena na velikim i malim usnama stdnice. Ulkus se vidi ekstrapenitalno i to najčešće u usnoj šupljini kod 2-5% bolesnika. U muškaraca se *ulcus durum* vidi na gornjoj, a u žena na donjoj usni. Sljedeća sijela po učestalosti su jezik, nepce i krajnici. *Ulcus durum* potrebno je razlikovati od *aphthae maiores* koje također zahvaćaju usne, jezik i meko nepce; veličina ulceracije je veća od 5 mm, no za razliku od *ulcus durum*, izuzetno su bolne na dodir (9,10).

Ako se ne liječi, ulceracija spontano regredira nakon 6 tjedana, dok uz jednokratnu primjenu benzatin penicilina 2,4 mil. i.j. i.m. dolazi do epitelizacije ulceracije za tjedan dana. Sekundarni stadij nastaje 6-7 tjedana nakon primarnog stadija kao posljedica hematogenog i limfogenog rasapa *T. pallidum*. Sifilidi su specifični egzantemi i enantemi sekundarnog stadija sifilisa. Maligni sifilid (lues maligna, *rupia syphilitica*) je rijedak oblik sekundarnog sifilisa kod imunokompromitiranih bolesnika, a obilježen je pojavom dubokog ulkusa s opsežnom krustom i rubovima meke konzistencije. Bolne, multiple, ovalne erozije veličine 3-10 mm vide se u 30% oboljelih u sekundarnom stadiju sifilisa na sluznici mekog nepca, resica, krajnika, lukova i stražnje stijenke ždrijela (9,10).

Manifestacije tercijarnog sifilisa mogu se pojaviti nakon latencije od 4 do 7 godina. Teško kliničko očitovanje kasnog sifilisa uključuje pojavu guma u orogenitalnoj regiji. Guma na početku izgleda kao bezbolni, elastični tumor koji nekrotizira, stvarajući ulceraciju ispunjenu žilavom masom. Veličina ulceracije varira od 1 do 10 cm. Gume su često smještene na tvrdom nepcu, koje mogu razoriti. Mogu zahvatiti meko nepce, a rijetko i druga područja u usnoj šupljini (9,10).

Dijagnoza sifilisa postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, a potvrđuje direktnim i indirektnim metodama za dokazivanje *T. pallidum*. U direktne metode ubrajaju se patohistološka pretraga (u submukozi

opsežan infiltrat limfocita i plazma stanica), detekcija živih *T. pallidum* tehnikom mikroskopiranja u tamnom polju, te identifikacija gena *T. pallidum* metodom PCR (engl. *Polymerase Chain Reaction*). U indirektno metode ubrajaju se serološke pretrage koje se dijele na netreponemske (VDRL, RPR) i treponemske (TPHA, FTA-ABS IgM i IgG, 19S-IgM-FTA-ABS) (9,10). Prema smjernicama Centra za kontrolu bolesti SAD-a u ranom stadiju preporuča se intramuskularna primjena 2,4 mil. i.j. benzatin-penicilina jednokratno. U slučaju preosjetljivosti na penicilin potrebno je primijeniti doksiciklin 2x100 mg/dan tijekom 2 tjedna ili eritromicin 4x500 mg dnevno tijekom 2 tjedna.

U kasnom stadiju preporuča se intramuskularna primjena 2,4 mil. i.j. benzatin-penicilina jednom tjednom tijekom 3 tjedna. U slučaju preosjetljivosti na penicilin potrebno je primijeniti doksiciklin 2x200 mg/dan tijekom 28 dana ili eritromicin intravenski u dozi od 2 g/dan tijekom 2 tjedna (11).

### *Ulcus molle*

*Ulcus molle* (chancroid, meki čankir) je tropska spolno prenosiva bolest uzrokovana gram-negativnom bakterijom *Haemophilus ducreyi*. Posljednja dva slučaja ove bolesti u Republici Hrvatskoj opisana su 1998. godine. Muškarci češće obolijevaju od žena. Žene mogu biti nosioci zaraze, a da pritom nemaju kliničkih simptoma. Ulceracija nastaje nakon kratke inkubacije od 2 do 4 dana. U muškaraca ulceracija je u većini slučajeva solitarna, dok se u žena vide multiple ulceracije. Ulceracija je za razliku od ulkusa duruma meke konzistencije i podrovanih, nepravilnih rubova, te izrazito bolna na dodir. Dno ulceracije je neravno, prekriveno gnojnim sadržajem. Oko ulkusa se vidi eritematozna i edematozna uska zona. Autoinokulacijom može nastati novi ulkus na zdravoj koži nasuprot primarnom ulkusu (tzv. *kissing ulcers*) (12,13). *Ulcus molle* najčešće je lokaliziran u muškaraca na glansu penisa i skrotumu, a u žena na velikim i malim usnama stidnice, te stražnjoj komisuri. Ulceracije usne šupljine, nakon orogenitalnog dodira, izuzetno su rijetke. Upravo kao i *ulcus durum*, ulceracija u muškaraca se vidi na gornjoj usni veličine 1 mm do 2 cm. *Ulcus molle* potrebno je razlikovati i od *aphthae maiores* koje također zahvaćaju usne, veličina ulceracije je veća od 5 mm i izuzetno su bolne (12,13). Jedan do dva tjedna, pa i nekoliko tjedana i mjeseci nakon kontakta s uzročnikom vidi se unilaterala regionalna limfadenopatija koja je za razliku od sifilisa bolna. Limfni čvorovi su inflamirani, srasli za kožu i podlogu, fistuliraju i cijele ožiljkom. Dijagnoza se postavlja dokazom uzročnika u materijalu s dna ulkusa bojenim metilenskim modrilom ili po Gramu. Nalaz

uzročnika uspoređuje se sa slikom "jata riba". U terapiji se primjenjuje *per os* azitromicin 1 g jednokratno ili ceftriakson 250 mg intramuskularno (13).

### *Tuberculosis miliaris cutis*

Milijarna tuberkuloza nastaje hematogenim rasapom mikobakterija iz nekog žarišta u organizmu kod imunokompromitiranih bolesnika. Svega 1% oboljelih od tuberkuloze ima kroničnu, bezbolnu ulceraciju orogenitalne regije. Rub ulceracije je subminiran i meke konzistencije zbog histološkog nalaza kazeozne nekroze. Središnji dio ulceracije je često prekriven gnojem (14). Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti egzulcerirani karcinom, tercijarni sifilis, aktinomikozu i histoplazmozu. Dijagnoza se postavlja na temelju izravnog dokaza uzročnika iz bioptata tkiva bojanjem po Ziehl-Neelsenu i PCR metodom, u kulturi po Löwensteinu, te tuberkulinskim i Quantiferonskim testom. S obzirom da su bolesnici imunodeficientni i imaju oslabljenu staničnu imunost koja je potrebna za suzbijanje *M. tuberculosis*, u tih se bolesnika histološki ne nalaze karakteristični granulomi, a preparat je bogat mikobakterijama. Terapija izbora je antituberkulozna polikemoterapija uz lokalnu primjenu antiseptika (14,15).

## GLJIVIČNE INFEKCIJE

### *Candidosis*

Najčešća gljivična infekcija orogenitalne regije, a uzrokuje ju *Candida albicans*. Čimbenici koji pogoduju razvoju kandidijaze su kserostomija, loša higijena orogenitalne regije, starija životna dob, šećerna bolest, sideropenična anemija, kronične i zloćudne bolesti, primjena antibiotika i kortikosteroida, zračenje, te stanična imunodeficijencija (16). Kandidijaza orogenitalne regije ima širok spektar kliničkih očitovanja. Eritem i erozije, uz bjelkaste naslage vide se na bukalnoj sluznici, jeziku, nepcu, malim i velikim usnama vulve, a u muškaraca na glansu penisa. Diferencijalno-dijagnostički treba isključiti lihen sklerozus, inverznu psorijazu, kontaktni dermatitis, gonoreju, te trihomonijazu. U terapiji se koriste lokalni animikotici, te *per os* fluconazol 150 mg jednokratno. Potrebno je ukloniti predisponirajuće čimbenike (16).

### *Histoplasmosis*

Histoplazmoza je sistemna mikoza uzrokovana gljivom *Histoplasma capsulatum*. Ulceracije orogenitalne regije pojavljuje se u oko 5% oboljelih. U oboljelih vidi se kronična, bolna, solitarna ulceracija čiji rub je nepravilan, induriran i tvrde konzistencije. Najčešće sjelo su nepce, jezik, bukalna sluznica, gingiva, usne i

genitalna regija (17). Za postavljanje dijagnoze potrebno je učiniti histopatološki pregled i bojanje Gomori metenamin srebrom uzorka biopsije ulceracije, te se u citoplazmi makrofaga vidi gljiva *Histoplasma capsulatum*. Histoplazmozu je potrebno razlikovati od aktinomikoze (ulceracija je bezbolna), tuberkuloze, terciarnog stadija sifilisa, te egzulceriranog planocelularnog karcinoma. Sistemna primjena antimikotika amfotericina B je učinkovita u liječenju histoplazmoze (17).

## IMUNOLOŠKE BOLESTI

### *Aphthae recidivans*

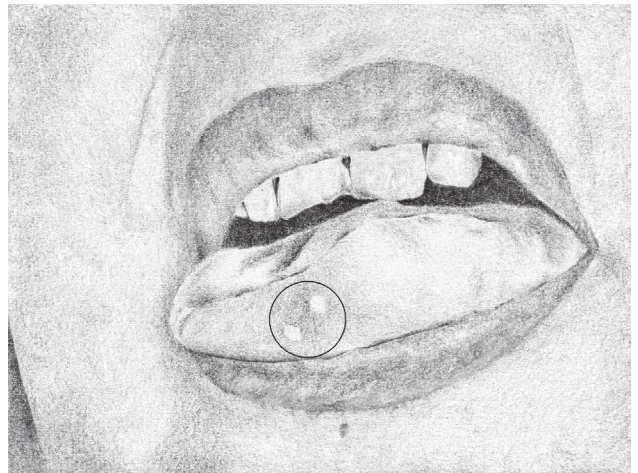
Recidivirajuće afte su najčešće promjene sluznice usne šupljine koje se javljaju u 25% opće populacije, dok se iznimno rijetko vide u genitalnoj regiji. Novija istraživanja podržavaju mišljenje da ulogu u patogenezi recidivirajućih afta ima stanična i humoralna imunost na antigene sluznice usne šupljine. Recidivirajuće afte su na temelju kliničkih kriterija podijeljene u tri inačice: male (minor), velike (maior) i herpetiformne afte, te se razlikuju prema veličini, broju erozija i intervalima recidiva. Klinički, erozije su izuzetno bolne, ovalnog izgleda, prekrivene sivo-bijelom membranom. Oštro su ograničene i okružene tankim eritematoznim rubom. Za razliku od herpesa, pojavi afta ne prethodi vezikularni stadij, te ne zahvaćaju gingivu, već neurožnjelu sluznicu usne šupljine (bukalnu sluznicu, usne, jezik). Bolest nije udružena sa sistemnim bolestima (18).

### *Aphthosis complexa*

Za postavljanje dijagnoze ove bolesti moraju biti prisutne najmanje tri kronične ulceracije u usnoj šupljini ili recidivirajuće ulceracije orogenitalne regije, bez ostalih dijagnostičkih kriterija za Behçetovu bolest. Budući da nema patognomoničnog laboratorijskog testa dijagnoza se postavlja temeljem anamneze i kliničke slike. Nešto su češće dokazani antigeni HLA-B51 kod oboljelih od Behçetove bolesti. U svrhu isključenja Behçetove bolesti potrebno je provoditi periodične sistematske preglede tih bolesnika (19).

### *Morbus Behçet*

*Morbus Behçet* je kronična progresivna multisistemna bolest, nepoznate etiologije. Na imunogenetsku podlogu bolesti upućuje povećana prevalencija HLA-B51, B5, B27 i B12. Sluznica usne šupljine je uvijek zahvaćena kod oboljelih od *Morbus Behçet*, te često lezije u usnoj šupljini prethode ostalim kliničkim očitovanjima. Akutne, bolne, multiple (>6 istodobno) erozije, često recidiviraju, te se mogu razviti bilo gdje u ustima, najčešće na mekom nepcu i orofarinksu.



Sl. 2. Erozije lateralne strane jezika u oboljelog od Behçetove bolesti

Istodobno je zabilježena pojava malih (veličina <5 mm), velikih (veličina >5 mm) i herpetiformnih afta (20). Međunarodna istraživačka skupina za Behçetovu bolest predložila je pet ključnih dijagnostičkih kriterija: recidivirajuće erozije usne šupljine (najmanje tri puta godišnje), recidivirajuće erozije genitalne regije (najčešće na skrotumu, glansu penisa i velikim usnama), uveitis, promjene kože i pozitivan test patergije (21). Za postavljanje dijagnoze moraju biti prisutne ulceracije u usnoj šupljini i još dva od preostalih četiri glavnih kliničkih kriterija. Ulceracije u genitalnoj regiji vide se u 57-93% oboljelih od Behçetove bolesti, a vrlo rijetko prethode ostalim kliničkim očitovanjima. Pojavi genitalne ulceracije može prethoditi papula ili pustula, rijetko recidiviraju i cijele ožiljkom. Budući da nema patognomoničnog laboratorijskog testa dijagnoza se postavlja temeljem anamneze i kliničke slike tijekom nekoliko godina. Erozije u usnoj šupljini kod *Morbus Behçet* potrebno je razlikovati od recidivirajućih afta (22,23). Liječenje nije etiološko. Može se pokušati lokalna primjena kortikosteroida (1% triamcinolon u Orobazi), lokalni anestetici, 0,2% klorheksidin i suspenzija sukralfata 1 g/5 mL na erozije orogenitalne regije, a u teškim slučajevima kortikosteroidi (30-60 mg/dan tijekom tjedan dana uz postupno snižavanje doze), talidomid (50-200 mg/dan), dapson (100 mg/dan), azatioprin (1-2,5 mg/kg), interferon-alfa-2a (6 mil. i.j./tjedan), antagonisti TNF-alfa (etanercept 25 mg s.c. 2x tjedno do dvije godine) (24).

### *Syndroma Reiter*

Reiterov je sindrom obilježen seronegativnim artritismom (obično oligoarthritis), konjunktivitisom, gonokoknim uretritisom, te promjenama kože i sluznica orogenitalne regije. Javlja se uz jaku povezanost sa antigenom HLA-B27. Promjene usne šupljine vide se u 20-40% bolesnika u vidu multiplih, bolnih, erozija



do veličine 5 mm na bukalnoj sluznici, gingivi, nepcu i usnama. Na sluznici spolovila muškaraca vide se oštro ograničene, anularne erozije na čijem se rubu vide sivkastobjelkaste papule. Promjene se prvo vide u koronarnom sulkusu, a kasnije na glansu i unutarnjem listu prepucija. Promjene na koži imponiraju psorijaziformno. Promjene kože i sluznica vrlo brzo regresiraju na primjenu niskopotentnih kortikosteroidnih pripravaka. Bolest katkada traje nekoliko mjeseci, no dugoročna je prognoza dobra, recidivi su rijetki (25).

### *Erythema exsudativum multiforme maior*

*Erythema exsudativum multiforme* je akutna dermatosa obilježena pojavom posebne eflorescencije *erythema exsudativum* koja nalikuje šarenici. Smatra se da je riječ o IV. obliku reakcije preosjetljivosti na neki provokirajući čimbenik. To mogu biti virusne (najčešće *Herpes simplex*), bakterijske (najčešće streptokokne infekcije, rjeđe *Mycoplasma pneumoniae* i lijekove (najčešće sulfonamidi, penicilini, tetraciklini, nesteroidni antireumatici, antiepileptici, antimalarici). Redovito se vide erozije na sluznici usne šupljine, često je zahvaćena sluznica genitalne regije i oka. Liječenje ovisi o provokirajućem čimbeniku i težini bolesti (26).

### *Syndroma Stevens-Johnson*

Lijekovi su u većini slučajeva glavni uzročni čimbenik ovog sindroma. Od lijekova najčešće se navode nesteroidni antireumatici, sulfonamidi, tetraciklin, barbiturati, ketokonazol, indometacin, retinoidi, klorpromazin, meprobumat, azatioprin, hidroksiureja, penicilamin, antimalarici i soli zlata. Sluznica orogenitalne regije je uvijek zahvaćena, s izuzetno bolnim, velikim erozijama prekrivenim sivkasto-bijelim ili hemoragičnim pseudomembranama na bukalnoj sluznici, gingivi, vermilionu, glansu penisa i malim usnama. U nekim slučajevima dolazi do fimoze ili ožiljkavanja rodnice.

U neliječenih bolesnika smrtnost iznosi 5-15%. Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkoj slici.

Učinkovito je hitno obustaviti daljnje uzimanje lijeka. Kod erozija u orogenitalnoj regiji u obzir dolazi lokalna primjena kortikosteroida i tekućine ili gela s ksilokainom. Potrebne su visoke doze sistemnih kortikosteroida (prednizon 60-100 mg) (26).

### *Exanthema medicamentosum fixum*

Fiksni medikamentni egzantem čini 6% svih reakcija na lijekove. Jedan do dva tjedna nakon prve ekspozicije lijeku dolazi do pojave solitarnog, oštro ograničenog, crvenkastoljubičastog plaka s bulom ili erozijom u središnjem dijelu eflorescencije. Erozijske se najčešće vide na usnama, licu, dorzumu šaka i stopala,

te genitalnoj regiji. Nakon erozije zaostaje rezidualna hiperpigmentacija. Erozijska ponovno nastaje na istom mjestu nakon ponovnog uzimanja istog lijeka (sulfonamidi, nesteroidni antireumatici, barbiturati, fenitoin, tetraciklini, karbamazepin). Epikutani test na prethodno zahvaćenoj regiji je koristan u postavljanju dijagnoze za pojedine lijekove, npr. karbamazepin (27,28). Infekcija virusom herpesa simpleksa jedina je bolest kod koje kao i kod fiksnog medikamentnog egzantema dolazi do pojave eflorescencija uvijek na istom mjestu. Potrebno je obustaviti daljnje uzimanje lijeka. Indicirana je lokalna primjena kortikosteroida i sistemna primjena antihistaminika.

### *Lichen planus*

*Lichen planus* je kronična, nezarazna, pruritička upalna bolest kože i sluznica. *Lichen planus* se prema nekoliko kriterija može svrstati u autoimune bolesti: jaka povezanost s HLA sustavom (kod 80% bolesnika zabilježena je prevalencija HLA-A3 i HLA-A28), značenje infektivnih čimbenika kao poticatelja bolesti, uloga T limfocita u nastanku kliničkih manifestacija bolesti, te klinička, histološka i imunološka sličnost s kroničnim oblikom reakcije transplantata protiv primaoca (nakon transplantacije koštane srži, *Graft-versus-Host-Disease* – GvHD).

Postoji nekoliko oblika lihen planusa koji zahvaća sluznicu orogenitalne regije. Najčešće se bolest očituje pojavom bjelkaste mrežice poput čipke (Wickhamove strije) koja je sastavljena od tankih, pravilnih, simetričnih, bilateralnih, blago eleviranih i uglavnom asimptomatskih bijelih linija. Promjene na sluznici orogenitalne regije mogu perzistirati bez udruženosti s promjenama kože. Osim retikularnog oblika Wickhamovih strija, kao najčešćeg kliničkog oblika lihen planusa, bolest se može manifestirati i kao erozivni i ulcerozni lihen (29). Erozivni lihen obilježava pojava nepravilnih erozija najčešće na bukalnoj sluznici, gingivi i vermilionu koje perzistiraju tjednima i mjesecima za razliku od afta koje regresiraju za 10 dana do dva tjedna i gotovo nikada ne zahvaćaju gingivu.

U muškaraca se erozije vide najčešće na glansu penisa, dok se promjene u žena vide na malim usnama stidnice. Bolesnici navode osjećaj bolnosti različitog intenziteta kod erozivnog i ulceroznog lihen planusa. Promjene su u većini slučajeva simetrične i dinamične (moguć je prijelaz iz jednog kliničkog oblika u drugi, npr. iz retikularnog oblika u erozivni). Dijagnosticiranje bolesti olakšava ostatak Wickhamove mrežice na rubu erozije (30). Za razliku od lihen planusa na koži, tijekom lihen planusa u orogenitalnoj regiji je kroničan i rezistentan na terapiju. Kronični ulcerozni oblik ima značajan rizik

za razvoj planocelularnog karcinoma. Oralni *lichen planus* je potrebno razlikovati od *lupus erythematosus discoides*. U gotovo 25% oboljelih od lupusa vidimo kroničnu solitarnu ulceraciju na bukalnoj sluznici. Dijagnoza lihena se postavlja na temelju histološke slike (hiperkeratoza, hipergranuloza, akantozu u obliku zubaca pile, trakasti infiltrat limfocita duž epidermodermalne granice) (31). Terapija izbora kod lihena planusa su lokalni kortikosteroidni pripravci. Lokalna primjena imunomodulatora - takrolimusa pokazala se učinkovitom u liječenju erozivnog lihena planusa. U slučaju opsežnih orogenitalnih promjena terapija izbora je ciklosporin 2,5 do 5 mg/kg/dan (31,32).

## AUTOIMUNE BULOZNE DERMATOZE

### *Pemphigus vulgaris*

Vulgarni pemfigus je recidivirajuća, kronična bulozna dermatozna karakterizirana pojavom mjehura i erozija na koži i sluznicama. Nastanak mjehura kod pemfigusa je rezultat stvaranja protutijela prema dezmosomima, što dovodi do destrukcije dezmosoma i akantolize, odnosno gubitka međustaničnih veza (dezmosoma) koji povezuju keratinocite i nastanka intraepidermalnog mjehura. U svih bolesnika s vulgarnim pemfigusom protutijela su usmjerena prema dezmozogleinu 3 (intracelularni i transmembranski dio dezmosoma), a u nekih bolesnika postoje protutijela usmjerena prema dezmozogleinu 1. Stvaranje protutijela može se izazvati i primjenom nekih lijekova (npr. izoniazid, penicilin, rifampicin, etambutol, D-penicilamin) i izlaganjem ultraljubičastom svjetlu (33). U 50% bolesnika bolest započinje na sluznicama. Javlja se iznenada na klinički nepromijenjenoj koži i/ili sluznici stidnice u obliku fragilnih mjehura različite veličine koji su ispunjeni bistrim ili hemoragičnim sadržajem. Pokrov mjehura je tanak i ubrzo puca te nastaju erozije koje cijele bez ožiljaka, jer mjehur nastaje iznad epidermodermalne granice. Epitelizacija erozija počinje od ruba. Bolesnici subjektivno osjećaju bol i pečenje (34). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, citološkom analizom brisa dna mjehura (Tzanckov test), patohistološkom analizom biopata manjeg mjehura (intraepidermalni suprabazalni mjehur), direktnom i indirektnom imunofluorescencijom (DIF) (u međustaničnim prostorima epidermisa depoziti IgG i C3) (35,36). Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti bulozni pemfigoid, medikamentni egzantem i herpetiformni dermatitis. Terapija izbora je sistemna primjena kortikosteroida prednizolona u kombinaciji s imunosupresivima (azatioprin, ciklofosamid, mifenolat-mofetil). Početnu dozu kortikosteroida od 1-2

mg/kg potrebno je održavati do prvih znakova remisije bolesti, kada se može postupno snižavati do doze održavanja od 5 do 15 mg na dan. U lokalnoj terapiji se primjenjuju pripravci koji pospješuju epitelizaciju (35,36).

### *Pemphigoid sluznica*

Radi se o kroničnoj buloznoj dermatozni uzrokovanoj cirkulirajućim autoantitijelima usmjerenim prema BPAG 2, lamininu 5 ili prema integrinima  $\alpha 6$  i  $\beta 4$ . Bolest zahvaća ponajprije sluznicu usta te spojnicu oka, dok su promjene na sluznici genitalne regije znatno rjeđe. Klinički su promjene na sluznicama istovjetne onima kod vulgarnog pemfigusa, ali uz stvaranje ožiljaka. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Histološki je bolest karakterizirana subepidermalnim mjehurom s gustim upalnim infiltratom eozinofila i neutrofila u dermisu i submukozi. U kasnijoj fazi nastaje fibroza, vaskularna proliferacija i ožiljak. Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti linearnu IgA dermatozu, vulgarni pemfigus, stečenu buloznu epidermolizu i erozivni oblik lihena planusa. Osnovni terapijski cilj je sprječavanje nastanka ožiljaka. U terapiji se upotrebljavaju sistemni kortikosteroidi, imunosupresivi i dapson. Dolazi u obzir intralezijsko davanje triamcinolon-acetonida u ulceracije (35,36).

## HEMATOLOŠKE BOLESTI

### *Ciklična neutropenija*

Ciklična neutropenija obilježena je smanjivanjem broja neutrofila i pojavom bolnih erozija orogenitalne regije u pravilnim razmacima od 3 tjedna. Erozijske zahvaćaju gingivu za razliku od malih afta i većeg su promjera. Veličina erozija kreće se od nekoliko milimetara do 1, prekrivene bjelkastom membranom i okružene blagim eritemom. U postavljanju dijagnoze korisna su ciklička određivanja vrijednosti neutrofila u perifernoj krvi. Liječenje je simptomatsko. Ponekad je korisna sistemna primjena kortikosteroida i splenektomija.

## BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA

### *Morbus Crohn*

Crohnova bolest je kronična granulomatozna upala koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, od usta do anusa. Promjene u usnoj šupljini klinički nalikuju malim aftama. Lezije usne šupljine pronađene su u 10-20% bolesnika s Crohnovom bolešću, a promjene genitalne regije u oko 50% oboljelih, te mogu prethoditi pojavi enteritisa (37). Često se vide multiple,



recidivirajuće, bolne erozije veličine do 5 mm na bukalnoj sluznici i mukobukalnom žlijebu, te tvrdokorne analne fisure i fistule. Ulceracije na genitalnoj regiji su subminiranih rubova sa sinusima, fistulama i cijele ožiljkom (37).

Danas je za dijagnozu bolesti nužan nalaz rektosigmoidoskopije praćen patohistološkim nalazom granuloma u submukozi. Promjene orogenitalne regije regrediraju tijekom remisije enteritisa. Mogu se primijeniti lokalni kortikosteroidi.

## VASKULITISI

### *Syndroma Sweet*

Sweetov sindrom je akutna dermatoza praćena vrućicom, leukocitozom i sukulentnim, bolnim, eritematозnim plakovima na koži lica i ekstremiteta. Uzrok bolesti je nepoznat, ali u nekim slučajevima uočena je reakcija preosjetljivosti na virusne ili bakterijske čimbenike, lijekove (osobito G-CSF), te hematološke neoplazme (akutna mijeloična leukemija). Lezije usne šupljine pronađene su u oko 20% bolesnika sa Sweetovim sindromom. Često se vide multiple, recidivirajuće, bolne erozije veličine do 5 mm na bukalnoj sluznici, gingivi i genitalnoj regiji. Odličan je terapijski odgovor na parenteralnu primjenu kortikosteroida (prednison 0,5-1 mg/kg/dan tijekom 4-6 tjedana uz postupno snižavanje doze) (38).

## NEOPLAZME

### *Carcinoma planocellulare*

Planocelularni karcinom najčešća je zloćudna novotvorina i čini gotovo 90% svih zloćudnih tumora orogenitalne regije. Češći je u muškaraca koji su stariji od 40 godina nego u žena. Iako je orogenitalna regija dostupna inspekciji, lezija je često bezbolna, te se dijagnoza bolesti često kasno postavlja. Procjenjuje se da približno 50% bolesnika s planocelularnim karcinomom ima lokalne ili udaljene metastaze (39). Klinički, planocelularni karcinom može oponašati brojne bolesti, stvarajući tako dijagnostički problem. U ranoj fazi karcinom može izgledati kao asimptomatska eritematozna makula koja prerasta u eroziju, a u poodmakloj fazi u duboku ulceraciju s nepravilnom vegetirajućom površinom, uzdignutih, infiltriranih rubova. Najčešće su zahvaćeni donja usna, posteriorna trećina, lateralni rubovi, te ventralna površina jezika i dno usne šupljine. U muškaraca je ulceracija smještena na dorzalnoj strani glansa, te u koronarnom sulkusu i postoji visok rizik za pojavu metastaza. U žena planocelularni

karcinom se opaža najčešće u prijelaznoj zoni između velikih i malih usana stidnice (39).

Prognostički čimbenici karcinoma stidnice su zahvaćenost limfnih čvorova, veličina primarnog tumora, dubina invazije i lokalizacija tumora. Status limfnih čvorova je prognostički najvažniji pokazatelj. Negativni limfni čvorovi značajno reduciraju rizik povrata bolesti i smrtnost bolesnika. Veličina primarnog tumora, dubina prodora i lokalizacija tumora koreliraju s udjelom limfnih metastaza i preživljenjem. Standardni terapijski postupak kod karcinoma orogenitalne regije je radikalni kirurški zahvat (39,40).

## LITERATURA

1. McKee PH, Calonje JE, Granter S. Pathology of the Skin with Clinical Correlations. Philadelphia: Mosby, 2005.
2. Hein R. Psychiatric and neurologic diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1191-9.
3. Laskaris G. Mehaničke ozljede. U: Laskaris G, ur. Atlas oralnih bolesti. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003, 54-76.
4. Wollina U. Disorders caused by physical and chemical damage. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 598-616.
5. Stary A. Sexually Transmitted Infection. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. Dermatology. Edinburgh: Mosby, 2008, 1239-61.
6. Skerlev M. Herpes genitalis. U: Lipozenčić J i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 636-7.
7. Laskaris G. Virusne infekcije. U: Laskaris G, ur. Atlas oralnih bolesti. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003, 144-74.
8. Corey L. Challenges in genital herpes simplex virus management. J Infect Dis 2002; 186 (Supl 1): 29-33.
9. Marinović B, Lipozenčić J. Where does syphilis stand in Croatia? Clin Dermatol 2002; 20: 141-6.
10. Marinović B. Sifilis. U: Lipozenčić J i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 608-19.
11. Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Diseases Surveillance, 1995. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
12. Marasović D, Anđelinović D, Basta-Juzbašić A. Chancroid - A case report. Acta Dermatovenerol Croat 2000; 8: 69-71.
13. Ramos-e-Silva M. Facial and oral aspects of some venereal and tropical diseases. Acta Dermatovenerol Croat 2003; 11 (Supl 1): 43-7.
14. Sehgal VN, Sehgal R, Bajaj P. Tuberculosis verrucosa cutis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14: 319-21.
15. Skerlev M. Infektivne granulomatozne bolesti kože. U: Lipozenčić J i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 104-11.
16. Henseler T. Mucocutaneous candidiasis in patients with skin diseases. Mycoses 1995; 38: 7-13.

17. Skerlev M, Čajkovac V. Temeljni podaci o ostalim (rjeđim) i sistemskim mikozama. U: Dobrić I i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 111-13.
18. Scully C. Aphthous ulceration. N Engl J Med 2006; 355: 165-72.
19. Letsinger JA, McCarthy MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 500-8.
20. Marshall SE. Behçet's disease. Clin Rheum 2004; 18: 291-311.
21. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335: 1078-80.
22. Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. Clin Exp Immunol 2009; 156: 1-11.
23. Lin P, Liang G. Behçet disease. Recommendations for clinical management of mucocutaneous lesions. J Clin Rheumatol 2006; 12: 282-6.
24. Gul A. Standard and novel therapeutic approaches to Behçet's disease. Drugs 2007; 67: 2013-22.
25. Laskaris G. Reiterov sindrom. U: Laskaris G, ur. Atlas oralnih bolesti. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003, 226-8.
26. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D. Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dis Child 2000; 83: 347-52.
27. Kauppinen K, Stubb S. Fixed eruptions: causative drugs and challenge tests. Br J Dermatol 1985; 112: 575-8.
28. Stubb S, Alanko K, Reitamo S. Fixed drug eruptions: 77 cases from 1981 to 1985. Br J Dermatol. 1989; 120: 583.
29. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. Dermatol Ther 2010; 23: 523-32.
30. Helgesen AL, Gjersvik P, Jebsen P, Kirschner R, Tanbo T. Vulvar involvement in genital erosive lichen planus. Acta Obstet Gynecol Scand 2010; 89: 966-70.
31. Cooper SM, Wojnarowska F. Anogenital (Non-venereal) Disease. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. Dermatology. Edinburgh: Mosby, 2008, 1059-73.
32. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. Arch Dermatol 2006; 142: 289-94.
33. Amagai M. Pemphigus. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. Dermatology. Edinburgh: Mosby, 2008, 417-29.
34. Malik M, Ahmed AR. Involvement of the female genital tract in pemphigus vulgaris. Obstet Gynecol 2005; 106: 1005-12.
35. Marinović B, Lakoš Jukić I. Autoimune bulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i sur., ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 315-25.
36. Dobrić I, Marinović B, Murat-Sušić S, Kostović K. Vezikulozne, bulozne i pustulozne dermatoze. U: Dobrić I i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 181-99.
37. Gonzalez-Guerra E, Angulo J, Vargas-Machuca I, Farina C, Martin L, Requena L. Cutaneous Crohn's disease causing deformity of the penis and scrotum. Acta Derm Venereol 2006; 86: 179-80.
38. Su WPD, Liu HNH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. Cutis 1986; 37: 167-74.
39. Frenk GF, Karnell LH, Robinson RA i sur. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A National Cancer Data report. Head Neck 2011; 24: 165-80.
40. Alam M, Ratner D. Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2001; 344: 975-83.

## SUMMARY

### WOUNDS IN THE GENITAL AND ORAL REGION

V. BULAT, M. ŠITUM, I. LJUBIČIĆ and D. MADIRACA

*Department of Dermatovenerology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Wounds mean disruption of normal continuity of structures. Ulcers are excavations of the skin that reach at least to the depth of the dermis. More superficial defects are called erosions. Erosions and ulcerations are seen in a wide variety of conditions. Although many urogenital wounds have similar clinical appearances, their etiologies encompass many disorders. General categories of the causes of wounds are different types of trauma, viral, bacterial and fungal infections, neoplasms, autoimmune blistering diseases, immune and systemic diseases, and neoplasms. Many drugs are capable of causing erosions of the mucosal surfaces, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, sulfonamides, penicillins, tetracyclines, antiepileptics and antimalarials. To determine the cause of erosions and ulcerations, it is essential to take careful history and perform full examination of the mucosal surfaces and skin. Swabs for bacterial and fungal culture are often necessary. Biopsies of lesional mucosal surfaces for light microscopy and perilesional mucosal surfaces for direct immunofluorescence are indicated if an autoimmune blistering disorder is suspected. Although orogenital region is an accessible site for examination, unfortunately, many health care providers are not aggressive in clinical examination. This, coupled with the fact that orogenital cancers are usually asymptomatic, often delays diagnosis.

**KEY WORDS:** complex aphthosis, Behçet's disease, Reiter's syndrome, Crohn's disease



# RANE KOD DJECE I BULOZNA EPIDERMOLIZA

NIVES PUSTIŠEK, IRENA BABIĆ<sup>1</sup>, ANTUN KLJENAK<sup>1</sup>, NEDA STRIBER<sup>1</sup>,  
STJEPAN VIŠNJIĆ<sup>1</sup> i MAJA KARAMAN ILIĆ<sup>2</sup>

*Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za pedijatriju,  
<sup>1</sup>Klinika za dječju kirurgiju i <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Bulozne epidermolize skupina su nasljednih bolesti karakteriziranih pojavom mjehura na koži i sluznicama kao posljedicom genetskih defekata u strukturnim proteinima kože. Klinička slika pojedinih oblika i podoblika bolesti može bitno varirati. Terapijski pristup ovisi o obliku bolesti, jačini kožnog i sistemnog zahvaćanja i sastoji se od suportivne terapije kutanih i ekstrakutanih manifestacija, te zahvaća multidisciplinarni pristup stručnjaka različitih specijalnosti. Njega kože uključuje zaštitu od potencijalnih trauma, pravilnu njegu i liječenje mjehura i rana te redovite dermatološke kontrole zbog ranog otkrivanja kožnih tumora.

**KLJUČNE RIJEČI:** bulozne epidermolize, njega kože, liječenje

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Nives Pustišek, dr. med.  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"  
Klinika za pedijatriju,  
Klaićeva 16  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: [nives.pustisek@kbcsm.hr](mailto:nives.pustisek@kbcsm.hr)

Bulozne epidermolize (EB) skupina su nasljednih bolesti karakteriziranih pojavom mjehura na koži i sluznicama kao posljedica genetskih defekata u strukturnim proteinima kože. Najčešće se manifestiraju već pri porodu ili u ranom djetinjstvu, vrlo rijetko kasnije. Mjehuri mogu nastati spontano, ali češće djelovanjem već blagih mehaničkih trauma (1). Nasljeđivanje može biti autosomno dominantno i autosomno recesivno, a klinička slika pojedinih oblika i podoblika EB može bitno varirati. Glavni klinički problem jesu sekundarno inficirane erozije koje cijele vrlo polako, te pojava kožnih i sluzničkih karcinoma. Često su uz promjene na koži i sluznicama zahvaćene i druge ektodermalne strukture, kao nokti, kosa i zubi. Neki od podoblika bolesti imaju vrlo izražene ekstrakutane manifestacije kao promjene na očima, orofarinksu, larinksu, gastrointestinalne, genitourinarne, muskuloskeletne, te kardiovaskularne simptome (1-3). Prvi je naziv *epidermolysis bullosa* opisao Koebner 1886. godine (4).

## DIJAGNOZA BULOZNIH EPIDERMOLIZA

Razlikujemo četiri glavna tipa EB, ovisno o lokalizaciji zahvaćenog proteina te mjestu separacije kože:

simpleks EB (epidermolitička), junkcijska EB (lucidolitička), distrofična EB (dermolitička) i Kindlerov sindrom (5,6). Svaki od tipova razlikuje više podtipova bolesti (5,6). Rano postavljanje točne dijagnoze omogućuje pravodobno liječenje, sprječavanje odnosno odgađanje mogućih komplikacija. Dijagnoza nasljednih buloznih bolesti je kompleksna i uključuje kliničku i laboratorijsku evaluaciju bolesti (7).

Anamneza uključuje dob nastanka prvih promjena, detaljnju obiteljsku i osobnu anamnezu, trajanje, tijek, veličinu, učestalost i lokalizaciju mjehura, prisutnost drugih simptoma (svrbež, bol) i zahvaćanje drugih organskih sustava (gastrointestinalni, lokomotorni, genitourinarni, zahvaćanje očiju itd.). Svakako je potrebno navesti sve dosadašnje dijagnostičke postupke i terapiju. Nakon anamneze slijedi somatski i dermatološki status. Dermatološki status uključuje detaljan pregled cijele kože, svih vidljivih sluznica, zahvaćenost adneksa: nokti, kosa, zubi (7,8). Osobito je važno u dermatološkom statusu opisati lokalizaciju i karakter bula i rana uz fotografsku dokumentaciju tzv. *body mapping* (7,8). Intraepidermalni mjehuri su obično mlitavi i šire se na pritisak, mjehuri unutar lamine lucide su

napeti i cijele atrofijom, ali bez ožiljavanja, dok mjehuri subbazalne lamine cijele ožiljavanjem i formiranjem milija (9). Važno je dakle, registrirati i promjene karakteristične za pojedine tipove bolesti (milije, ožiljci, granulacijsko tkivo, promjene pigmentacije itd.) (9). Za postavljanje točne dijagnoze te određivanje podtipova nasljednih EB potrebno je učiniti indirektnu imunofluorescentnu pretragu, elektronsku mikroskopiju kože, analizu monoklonalnim protutijelima, a nekada i gensku analizu (9). Patohistološkom pretragom kože ne može se utvrditi razina separacije, ali je ona nužna zbog isključenja nekih drugih bolesti kože. Indirektna imunofluorescentna pretraga i elektronska mikroskopija mogu precizno utvrditi visinu separacije. Elektronskom mikroskopijom kože mogu se vidjeti ultrastrukturne promjene pojedinih dijelova bazalne membrane, dok su monoklonalna protutijela usmjerena prema strukturnim proteinima ili antigenima u koži koji su promijenjeni ili nedostaju u bolesnika s buloznim epidermolizama (9).

## TERAPIJSKI PRISTUP

Terapija je simptomatska, ali podiže kvalitetu života i odgađa komplikacije. Terapijski pristup ovisi svakako o obliku i podobliku bolesti, jačini kožnog i sistemnog zahvaćanja, te uključuje multidisciplinarni pristup stručnjaka različitih specijalnosti.

### *Njega kože*

Njega kože uključuje zaštitu od potencijalnih trauma, pravilnu njegu mjehura i rana, te redovite dermatološke kontrole zbog ranog otkrivanja kožnih tumora. Koža novorođenčeta i malog djeteta s EB obično je izrazito osjetljiva, čak i na uobičajene postupke kao nošenje, kupanje, oblačenje i previjanje. Svaka manipulacija kožom, npr. trljanje ručnikom ili pelenom, može izazvati stvaranje mjehura. Nerijetko se događa da djeca imaju po pet mjehura postranično na trupu kao posljedica prstiju osobe koja nosi dijete. Idealno je novorođeno dijete s majkom odmah nakon rođenja uputiti u medicinski centar za djecu oboljelu od EB gdje će, uz što raniju potrebnu dijagnostiku i određivanje točnog oblika i podoblika bolesti, educirano osoblje majci dati sve informacije potrebne za svakodnevni život i educirati je kako da se brine za dijete. Kod nošenja djece nikada ne stavljati ruke ispod pazuha i podizati dijete. Kod nošenja novorođenčeta ili dojenčeta treba uvijek biti posebno pažljiv, dijete nježno odići od podloge, jednu ruku staviti ispod glave, drugu ruku ispod donjeg dijela trupa i tako nositi. Kako rastu, djeca postaju sve izloženija traumama, npr. puzanje, hodanje,

trčanje, igranje u parku i slično. U djece s distrofičnim oblikom EB, nakon cijeljenja rana zaostaju ožiljci i ona su još osjetljivija na nove traume. Posebno su osjetljivi laktovi, ručni zglobovi, šake, koljena, potkoljenice, stopala. Roditelje i djecu je potrebno educirati kako da izbjegniju nepotrebne traume. Često je potrebna i stručna pomoć da nauči roditelje da dijete ne odgajaju previše zaštitnički te da mu omoguće koliko je moguće normalan rast i razvoj, te uključenje u kolektiv (vrtić, školu). Na najizloženija područja se mogu staviti protektivni oblozi da ih dodatno zaštite.

Posebnu pozornost treba obratiti odabiru odjeće, jer šavovi na odjeći ili pregruba obuća mogu također dovesti do stvaranja mjehura. Odjeća mora biti od prirodnih, što mekših materijala. Kod najmanjih se bodići često oblače naopako da se izbjegne iritacija šavovima. Treba uvijek paziti na izbor obuće. Obuća mora biti od mekane kože, sa što manje šavova iznutra, dovoljno komotna, da ima mjesta za prste, odnosno palac. Čarape moraju biti pamučne, bez gumica. Nekada se preporuča obući i dva para čarapa da se smanji trenje. Uobičajena njega kože djeteta s EB uključuje pranje i toaletu mjehura i rana. Preporuča se kupanje 2-3 puta tjedno. Voda ne smije biti pretopla već lagano ispod tjelesne temperature uz uporabu blagih sindeta za kožu šaka, pazuha, spolovila i tabana. Budući da je koža oboljelih često kolonizirana zlatnim stafilokokom za kupanje se može pripremiti i antiseptička kupka od blage otopine kalijevog permanganata. Kupanjem je potrebno ukloniti stare naslage krema, razmočiti i nježno ukloniti kraste, zalijepljene zavoje i gaze. U djece koja imaju suhu kožu i izražen svrbež u vodu za kupanje se može staviti i medicinsko ulje za kupanje. Za brisanje treba upotrebljavati mekani pamučni ručnik (opran i ako je moguće osušen u sušilici da bi bio mekši). Dijete nikada ne trljati ručnikom već nježno nježno tapkati.

Mjehure treba nježno probiti sterilnom iglom, ali pokrov mjehura ne dirati jer je on zaštita od prodora infekcije. Uporabu lokalnih antibiotskih i kortikosteroidnih masti smanjiti na najmanju moguću mjeru zbog mogućeg razvoja bakterijske rezistencije i senzibilizacije. Naime, prva rezistencija na mupirocin opisana je upravo kod bolesnika s EB (3). Ako se antibiotske ili kortikosteroidne masti nanose na veliku površinu moguća je, naročito kod male djece, apsorpcija aktivne komponente te izazivanje neželjenih sistemnih reakcija npr. ototoksičnost na bacitracin ili neomicin, neurotoksičnost na antiseptike poput klorheksidina i slično. Lokalna kortikosteroidna terapija se često primjenjuje u oboljelih zbog svrbeža koji prati neke oblike bolesti. Ovdje je potrebno educirati roditelje i djecu kako da



vode dnevnik uporabe i potrošnje kortikosteroida da se izbjegnu njihove ozbiljne neželjene reakcije.

Nakon kupanja rane se pokriju vazelinskim gazama, slikonskim mrežicama ili drugim suvremenim zavojnim materijalima koji se ne lijepe na ranu, apsorbiraju sekrete, ubrzavaju cijeljenje rana i mogu ostati na rani nekoliko dana te se lagano uklanjaju. Suvremeni oblozi, načinjeni su od materijala koji mogu apsorbirati veću količinu sekreta, pa su posebne varijante načinjene za izrazito vlažna područja. Ne preporučuje se nanošenje krema ili masti ispod primarnih obloga jer kreme smanjuju njihovu učinkovitost. Ako je potrebno, kremu ili mast treba nanijeti preko primarnog obloga. Preko primarnih obloga mogu se nanijeti sekundarni oblozi koji dodatno prekrivaju zahvaćeno područje, dodatno apsorbiraju sekrete, manje su bolni kod mijenjanja te se mogu češće mijenjati. Preko posebno osjetljivih područja mogu se nanijeti čvršći protektivni oblozi koji dodatno štite zahvaćeno područje od traume.

Redovite dermatološke kontrole zahtijevaju detaljan pregled čitave kože i svih vidljivih sluznica uz fotografsku dokumentaciju. Posebnu pozornost treba posvetiti ranama koje sporo cijele, obvezni su praćenje i ope-tovane biopsije suspektne promjene. Malignomi kože i sluznica značajne su komplikacije EB pacijenata. Najčešće se javljaju u pacijenata s distrofičnim oblikom EB i to nakon puberteta. Obično se javljaju između 20. i 30. godine u pacijenata s generaliziranom recisivnom distrofičnom EB, u više lokaliziranih oblika EB javljaju se u 50-tim godinama. Histološki se najčešće radi o spinocelularnim karcinomima, koji su izrazito agresivni, rano metastaziraju i često su multipli. Rjeđe se spominje pojava bazocelularnih karcinoma, gigantskih keratoakantoma, Morbus Bowen i Kaposijev sarkom (10). Spinocelularni karcinomi kože i sluznica glavni su uzrok smrti u pacijenata s distrofičnom EB. Najučinkovitija terapija je rano prepoznavanje suspektne lezije te kirurška ekscizija.

### ***Multidisciplinarni pristup bolesnicima s buloznom epidermolizom***

Prehrani bolesnika s EB treba obratiti posebnu pozornost te povećati unos hranjivih tvari, osobito bjelancevina, jer su bjelancevine, vitamini i elementi u tragovima važni za rast i razvoj, cijeljenje rana i otpornost protiv sekundarnih bakterijskih infekcija (11). Važno je kontrolirati i korigirati razinu željeza, vitamina D, kalcija, vitamina B6 i B12, vitamina C, cinka, selena i karnitina. Niske razine željeza i cinka svakako usporuju proces cijeljenja rana; niske razine vitamina D i kalcija stvaraju predispoziciju za razvoj osteopenije i osteoporoze (12), a deficit selena i karnitina smatra se jednim

od uzroka dilatativne kardiomiopatije koja se opisuje u pacijenata s EB (13). Bolne orofaringealne ulceracije, sraščivanje jezika za dno usne šupljine, otežano otvaranje usta (progresivne kontrakcije usta), bolni kariozni zubi i manjak zubi, poremećaj motiliteta jednjaka, strikture jednjaka, disfagija i gastroezofagealni refluks otežavaju uzimanje hrane. Potrebe za unosom kalorija u djece s EB veće su za 15-50%, a potrebe za unosom proteina veće su i do 100% u odnosu na potrebe zdrave djece iste dobi. Zbog toga se preporuča prehranu povremeno pojačati dijetetskim nadomjesnim pripravcima te enteralnim pripravcima bogatim kalorijama i bjelancevinama (11,14). Ponavljane erozije i ožiljavanje jednjaka dovode do striktura za što su potrebne ponavljane balonaste dilatacije jednjaka ili rjeđe kirurško premoštenje ezofagealne strikture interpozicijom kolona. U situacijama kada je uzimanje hrane otežano, da bi se postigao zadovoljavajući rast i razvoj djece s EB preporuča se rano uvođenje gastrostome (14,15). Sklonost opstipaciji u nekih oblika EB svakako treba pokušati korigirati dijetetskim režimom, a po potrebi i uporabom laksativa.

Zahvaćanje lokomotornog sustava očituje se kontrakturama pojedinih zglobova, sraščivanjem prstiju ruku i nogu, te otežanim hodom. Sraščivanje prstiju i deformacije šaka koje se javljaju u distrofičnim EB mogu se učinkovito ispraviti jedino kirurškim zahvatima, koji se najčešće moraju ponavljati. Redovita fizikalna terapija potrebna je također za održavanje funkcije šake, preveniranje kontraktura i održavanje pokretljivosti zglobova. Slabija uhranjenost, nedostatak vitamina D, te slabija pokretljivost bolesnika dovodi do osteopenije i osteoporoze. Zbog toga se savjetuje primjena vitamina D, kalcija, periodične denzitometrije, te po potrebi provođenje terapije osteoporoze (12).

Anemija je redoviti nalaz kod pacijenata s EB. Potrebne su redovite kontrole krvne slike i željeza, te kontinuirana primjena peroralnih, ponekad i.v. pripravaka željeza, te ope-tovanih transfuzija.

Bol zbog stalno prisutnih rana na koži i sluznicama terapijski je problem. Savjetuje se uporaba lijekova iz skupine antidepresiva za sedaciju, te nesteroidnih antireumatika (paracetamola, ibuprofena) za akutnu bol. Mjehuri i ožiljavanje konjunktive i korneje oka, obliteracija suznog kanalića, kronični blefaritis uz ožiljasti ektropion zahtijevaju redovite kontrole oftalmologa, primjenu zaštitnih masti i gelova za oči, po potrebi primjenu lokalnih kortikosteroidnih i antibiotskih pripravaka, redovito kontrolu očnog tlaka, te kirurške korekcije (16).

Respiratorne komplikacije, zbog pojave mjehura i erozija nastalih na sluznici larinksa i gornjih dišnih

putova, mogu se naći u junkcijskih i nekih simpleks oblika EB, naročito u novorođenačko i dojenačko doba. Genitourinarne komplikacije poput fimoze i strikture uretre zahtijevaju kirurške korekcije, a zbog mogućnosti razvoja amiloidoze bubrega potrebne su redovite kontrole bubrežne funkcije.

## ZAKLJUČAK

Pristup pacijentu s EB zahtijeva timski rad stručnjaka različitih specijalnosti. Terapija je još uvijek suportivna, sprječava ili uklanja nastale komplikacije, ovisi o obliku i podobliku bolesti, intenzitetu zahvaćanja kože i drugih organa i organskih sustava. Njega kože uključuje zaštitu od potencijalnih trauma, pravilnu njegu mjehura i rana te redovite dermatološke kontrole zbog ranog otkrivanja kožnih tumora. Temelj terapije oboljelih od bulozne epidermolize je dobra edukacija oboljelih i članova njihovih obitelji.

## LITERATURA

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Blistering diseases. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, eds. *Dermatology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000, 649-95.
2. Marinkovich MP. Update on inherited bullous dermatoses. *Dermatol Clin* 1999; 17: 473-85.
3. Atherton DJ, Mellerio JE, Denyer JE. Epidermolysis bullosa. U: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of pediatric dermatology*. Second edition. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2006, 1271-303.
4. Koebner H. Hereditäre Anlage zur Blasenbildung. *Dtsch Med Wochenschr* 1886; 12: 21-2.
5. Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications. *Am J Med Genet* 2004; 131C: 61-74.
6. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA i sur. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Concensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 931-50.
7. Pustišek N, Kljenak A, Karaman Ilić M i sur. Novosti u klasifikaciji, dijagnostici i terapiji nasljednih buloznih epidermoliza. *Paediatr Croat* 2005; 49: 113-7.
8. Lipozenčić J, Ljubojević S, Pustišek N. Postupnik za dijagnozu buloznih i vezikuloznih dermatoza. *Lijec Vjesn* 2003; 125: 281-4.
9. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol* 2012; 30: 70-7.
10. McGrath JA, Schofield OMV, Mayou BJ, McKee PH, Eady RAJ. Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 116-23.
11. Allman SA, Haynes L, Atherton DJ. Nutrition in dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 231-8.
12. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Osteoporosis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1999; 141: 934-5.
13. Melville C, Atherton D, Burch M i sur. Fatal Cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1996; 135: 603-6.
14. Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N, Wheeler R, Kiely EM. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1996; 134: 872-9.
15. Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L. Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2004; 18: 649-55.
16. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J i sur. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 323-6.

## SUMMARY

### WOUNDS IN CHILDREN AND EPIDERMOLYSIS BULLOSA

N. PUSTIŠEK, I. BABIĆ<sup>1</sup>, A. KLJENAK<sup>1</sup>, N. STRIBER<sup>1</sup>, S. VIŠNJIĆ<sup>1</sup> and M. KARAMAN ILIĆ<sup>2</sup>

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Pediatrics, <sup>1</sup>Department of Pediatric Surgery, and <sup>2</sup>Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Epidermolysis bullosa is a group of inherited disorders characterized by blister formation on the skin and mucous membrane as the result of molecular defects in genes coding for different structural proteins. They present with a wide clinical spectrum of manifestations because of a variety of molecular defects. Therapy depends on the form of the disease, severity and extent of skin involvement and extracutaneous manifestations, and consists of supportive skin care and supportive care for other organ systems. Skin care includes protection against trauma, proper skin care, treatment of blisters and erosions, and regular dermatological controls for early detection of skin cancer.

**KEY WORDS:** epidermolysis bullosa, skin care, treatment

# PLANOCELULARNI KARCINOM – PRIKAZ BOLESNIKA

SANJA PODUJE, DUBRAVKO HULJEV<sup>1</sup>, ŽELJKICA ČUBRILOVIĆ I JOSIPA BOŠNJAK

*Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti  
i<sup>1</sup> Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za kirurgiju, Zagreb, Hrvatska*

Pojava karcinoma u području ožiljka nakon opeklina, zračenja, kroničnih vrijedova, rana ili fistula naziva se još i Marjolinov ulkus. Najčešće se manifestira kao planocelularni, a rjeđe kao bazocelularni karcinom. Marjolinov ulkus se nalazi u 2-5% svih planocelularnih karcinoma kože. Prikazujemo pacijenta u dobi od 60 god. s većom ulceracijom u području potkoljenice koja perzistira niz godina, a nastala je u području ožiljka od opeklina, provocirano udarcem. Promjena je u početku liječena konzervativno, a nakon naglog širenja napravljena je biopsija kojom je potvrđena dijagnoza planocelularnog karcinoma. U trenutku postavljenja dijagnoze UZV-om i MSCT-om posumnjalo se na metastazu u regionalnim limfnim čvorovima. Napravljena je ekscizija tumora u cijelosti te disekcija ingvinuma s potvrdom metastaze u limfnim čvorovima, a pacijent se dalje redovito kontrolira i liječi kod kirurga i onkologa zbog recidiviranja tumora. Slučaj ovog pacijenta ukazuje na potrebu biopsiranja svih ulceracija koje ne zacjeljuju duže vrijeme i/ili ako nedostaju provocirajući faktori za stvaranje kroničnog ulkusa da bi se izbjeglo kašnjenje u postavljanju dijagnoze, a time i komplikacije osnovne bolesti.

**KLJUČNE RIJEČI:** planocelularni karcinom, Marjolinov ulkus, kronični ulkus, metastaza

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Sanja Poduje, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: sanja.poduje@kbcsml.hr

Nemelanomski tumori kože najčešći su karcinomi u ljudi, od čega 75-80% otpada na bazocelularni, a do 25% na planocelularni karcinom (1). Planocelularni karcinom češći je u osoba s fototipom I i II, najčešće se javlja na fotoekspoziranim dijelovima kože poput glave, vrata i gornjih ekstremiteta s najvišom incidencijom je u području ekvatora, a 3 puta je češći u muškaraca. Zadnjih 30-ak godina prati se stalan porast incidencije tih tumora što se direktno povezuje s povećanim izlaganjem UV zrakama. i to kroničnog, dugotrajnog tipa, naročito u djetinjstvu (2). Češće se uočava u osoba koje su odrasle u području pojačane insolacije, nego u osoba koje su u takve krajeve doselile nakon desete godine života. Osim prirodne insolacije povećani rizik se javlja u osoba koje koriste umjetne izvore UV zračenja bilo u estetske ili terapijske svrhe (liječenje psorijaze, atopijskog dermatitisa). Osim UV zračenja u patogenezi planocelularnog karcinoma važnu ulogu ima ionizirajuće zračenje, s razdobljem latencije od 20-ak godina, a rizik je proporcionalan kumulativnoj dozi zračenja.

Različite kemikalije poput pesticida, policikličkih aromatskih ugljikovodika, katrana, asfalta, te arsena također mogu potencirati pojavu planocelularnog karcinoma kože.

Planocelularni karcinom javlja se također češće u osoba oboljelih od genodermatoza poput *Xeroderma pigmentosum*, a 4 je puta češći od bazalioma u osoba na imunosupresivnoj terapiji nakon transplantacije solidnih organa (1).

U novije se vrijeme sve više istražuje povezanost planocelularnog karcinoma kože i HPV virusa, naročito tip 16 i 18 u području anogenitalne regije te periungvalno. Pojava planocelularnog karcinoma kože u području kroničnih vrijedova, rana, ožiljaka od opeklina ili fistula naziva se još i Marjolinov ulkus na koji otpada 2-5% svih planocelularnih karcinoma kože (3).

Razvoj karcinoma u ožiljku ili kroničnim ranama je spor proces koji nastaje s latencijom od 20 do 30 godina, a može se pojaviti na bilo kojem dijelu kože iako najčešće na ekstremitetima i vlasištu (4).

Općenito, u etiopatogenezi planocelularnog karcinoma kože važnu ulogu ima mutacija tumor supresor gena p53 zbog čega dolazi do nekontroliranog rasta malignog klona stanica (5). Sama mutacija može biti provocirana UV zrakama, virusima, nasljednim mutacijama gena ili kemikalijama. Etiopatogeneza maligne transformacije ožiljka ili kronične rane nije u potpunosti jasna. Neke od teorija smatraju da je ožiljno tkivo osjetljivije na mutaciju onkogeni, druge da obliteracija limfe na mjestu ožiljka ili kronične rane uzrokuje odgođenu prezentaciju tumor specifičnog antigena u regionalnim limfnim čvorovima što ima za posljedicu kašnjenje imunog odgovora domaćina i nekontrolirani rast tumora (6). Najčešće, kao što se radi i u našem prikazu, takvi su tumori duže vrijeme tretirani kao kronični venski vrijedovi, a u trenutku postavljanja dijagnoze većina tumora je metastazirala. Zbog toga je preporuka da se svaki vrijed koji ne zacjeljuje na standardnu terapiju biopтира, a nakon postavljanja dijagnoze preporuča se kirurško liječenje te široka obrada radi isključenja metastaza što zahtijeva timski rad dermatologa, kirurga i onkologa.

#### PRIKAZ BOLESNIKA

Muškarac u dobi od 60 godina upućen je na Kliniku zbog ulceracije u području desne potkoljenice (sl.1). Ulceracija zahvaća distalni i središnji dio anteromedijalne strane potkoljenice, većim je dijelom prekrivena opsežnim fibrinskim naslagama uz jaki fetor. Ulkus je dijelom u razini kože, a rubno egzofitičan. Na desnoj natkoljenici i potkoljenici u gotovoj čitavoj cirkumferenciji vidljiv je atrofičan ožiljak nakon opeklina zadobivene u djetinjstvu. Na potkoljenicama se ne nalaze promjene tipične za hipostatski dermatitis, a pulzacije perifernih arterija su održane. Ulceracija nastaje unazad 15-ak godina na mjestu ožiljka nakon opeklina, a potencirana je mehaničkim udarcem u to područje. Nakon udarca pojavljuje se manja ranica koja ne zacjeljuje i tijekom godina progredira. Četiri mjeseca prije prijma dolazi do naglog pogoršanja u obliku širenja i inflamacije.



Sl. 1. Klinička slika prije kirurškog liječenja

Višekratno je zbog nalaza bakterija u brisu ulkusa provedena antibiotska terapija, a lokalno su na ulceraciju aplicirane hidrokolidne obloge uz kiruršku nekrekto-miju. Dopler vena i arterija pokazuje urednu arterijsku i vensku cirkulaciju. Neposredno prije prijma napravljena je biopsija s ruba ulkusa (s dvije lokalizacije) kojom je potvrđena dijagnoza planocelularnog karcinoma. Tijekom hospitalizacije na našoj je Klinici napravljena opsežna obrada (rtg srca i pluća, rtg potkoljenice, CT desne potkoljenice, CT abdomena i toraksa, UZV limfnih čvorova ingvinalnih regija i citopunkcija suspektnog čvora u desnom ingvinumu). Nalaz punkcije limfnog čvora u desnom ingvinumu bio je nespecifičan, ali na CT-u se desno uz vanjske ilijačne krvne žile prikaže veći nodus promjera 3,5 cm koji je ponajprije odgovarao povećanom limfnom čvoru. Rtg desne potkoljenice i CT ne pokazuje koštane destrukcije. Na CT-u toraksa u plućima uočeni su multipli sitni nodusi do veličine 4 mm, otvorene etiologije te je preporučeno daljnje praćenje. Pacijent je nakon završene obrade upućen kirurgu te je napravljena ekscizija tumora u cijelosti uz zatvaranje defekta slobodnim kožnim transplantatom po Thierschu te disekcija desnog ingvinuma uz potvrdu metastaze u limfnom čvoru desno ingvinalno. U periodu praćenja došlo je pojave recidiva na koži u području transplantata i u limfnim čvorovima desno ingvinalno te je kirurško liječenje ponovljeno. PET CT-om nisu dokazane udaljene metastaze, a pacijent je dalje pod redovitom kontrolom onkologa.

#### RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Planocelularni karcinom kože kao drugi po učestalosti maligni tumor kože česti je entitet u svakodnevnom radu dermatologa. Klinička slika tumora ovisi o dubini invazije tumora te o lokalizaciji, a manifestira se kao eritematozna hiperkeratotična papula ili plak uglavnom lokaliziran na fotoekspoziranim dijelovima kože. Kod uznapredovalih karcinoma često na površini nastaje ulceracija, a subjektivni simptomi su svrbež i bolnost (7).

O malignoj transformaciji kroničnog ulkusa ili ožiljka treba misliti kod svake promjene koja ne zacjeljuje na klasično konzervativno liječenje, kod naglog porasta vrijeda, krvarenja ili bolova.

Terapija invazivnog planocelularnog karcinoma ovisi o lokalizaciji, veličini i diferencijaciji tumora. Osnovna terapija je kirurška ekscizija. *In situ* i dobro diferencirani planocelularni karcinomi manji od 1 cm mogu se ekskoleirati uz elektrokoagulaciju, a rjeđe se tretiraju smrzavanjem tekućim dušikom. Kod površinskih, nisko rizičnih tumora dolazi u obzir i lokalna terapija



5-fluorouracilom ili 5%-tnom imiquimod kremom te fotodinamska terapija, a kod tumora lokaliziranih u području glave i vrata bez dokazanih metastaza i rtg terapija.

Visokorizičnima planocelularnim karcinomima smatraju se oni na usnama i uškama, vlasištu, nosu, sluznicama, dorzumu šake i spolovilu, tvorbe veće od 2 cm na trupu ili veće od 1 cm na obrazima, vratu i vlasištu (7,8). Lošiju prognozu imaju slabo diferencirani tumori, tumori s perineuralnom invazijom, tumori nastali na mjestu ožiljaka od zračenja ili opekline, ulkusa ili drugih kroničnih rana, te kod imunosuprimiranih osoba (1,8,9). Kod visokorizičnih karcinoma nakon ekscizije dolazi u obzir zračenje kao adjuvantna terapija (10), a većinom se preporuča i biopsija sentinel limfnog čvora čak i kod tumora kod kojih metastaze nisu evidentne, iako je korist te metode još u fazi dokazivanja (5). Terapija karcinoma nastalih u području ožiljaka uglavnom je široka ekscizija te po potrebi prekrivanje defekta slobodnim kožnim transplantatom. U slučajevima recidiviranja tumora ili zahvaćanja kosti i/ili osteomijelitisa indicirana je amputacija. Iako je maligna transformacija kroničnih rana ili ožiljaka rijetka pojava, u trenutku postavljenja dijagnoze većina je takvih tumora metastazirala, što znači i lošiju prognozu. Da bi takvih slučajeva bilo što manje, preporuka je liječnicima da svaku kroničnu ranu koja ne cijeli na uobičajenu terapiju te ako se takva promjena javlja u osoba koje nemaju drugih rizičnih faktora za stvaranje vriedova poput poremećene venske i arterijske cirkulacije ili dijabetesa, tretiraju s oprezom. Kod svih nejasnih

stanja treba napraviti biopsiju s ruba ulkusa čime će se u konačnici smanjiti morbiditet i mortalitet.

## LITERATURA

1. Kovach BT, Stasko T. Skin cancer after transplantation. *Transplantation* 2009; 23: 178-89.
2. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 129-32.
3. Hensel KS, Ono CM, Doukas WC. Squamous cell carcinoma in chronic ulcerative lesion: a case report and literature review. *Am J Orthop* 1999; 4: 235-56.
4. Stanford R, Lowell D, Raju R, Arya S. Marjolin s ulcer of the leg secondary to nonhealing chronic venous stasis ulcer. *J Foot Ankle Surg* 2012; 51: 475-8.
5. Ziegler A, Jonason AS, Lefell DJ i sur. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994; 372: 773-6.
6. Visuthikosol V, Boonpucknavig V, Nitiganant P. Squamous carcinoma in scars: clinicopathological correlations. *Ann Plast Surg* 1986; 16: 42-8.
7. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous cell carcinoma. *N Eng J Med* 2001; 13: 975-83.
8. LeBoeuf NR, Schmultz CD. Update on the management of high risk squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 26-34.
9. Kwon S, Dong ZM, Wu PC. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 80.
10. Rigel DS, Cockerell CJ, Carucci J, Wharton J. Actinic Keratoses, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ed. *Dermatology*. 2nd ed. St Louis, MO: Elsevier Limited, 2008, 1641-59.



SUMMARY

SQUAMOUS CELL CARCINOMA - CASE REPORT

S. PODUJE, D. HULJEV<sup>1</sup>, Ž. ČUBRILLOVIĆ and J. BOŠNJAK

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology and<sup>1</sup>Sveti Duh University Hospital, University Department of Surgery, Zagreb, Croatia*

Carcinoma that develops in chronic ulcers, wounds, burn scars and fistulas is known as Marjolin's ulcer. It occurs primarily as a squamous cell carcinoma and rarely as basal cell carcinoma. Marjolin's ulcer represents 2% to 5% of all squamous cell carcinomas of the skin. We present a 60-year-old male patient with chronic ulceration on the right leg. The ulceration appeared 15 years before at the localization of the burn scar following an injury and was treated for years as a chronic venous ulcer. After sudden enlargement of the ulcer, biopsy confirmed it to be invasive squamous cell carcinoma. Ultrasound and computed tomography revealed a metastatic squamous cell carcinoma in the inguinal lymph node. After complete excision of the tumor and inguinal lymph node dissection, the patient was under supervision of the surgeon and oncologist because of tumor relapse on the skin and lymph node. This case should serve as a reminder to practitioners to perform biopsy of every ulcer that fails to heal or when other risk factors for venous ulcers are missing, in order to avoid delay in diagnosis and complications.

**KEY WORDS:** squamous cell carcinoma, Marjolin's ulcer, chronic ulcer, metastasis

# KALCIFILAKSIJA

CIRIL TRILLER, DUBRAVKO HULJEV<sup>1</sup> i DRAGICA MAJA SMRKE

*Univerzitetni klinički centar Ljubljana, Kirurška klinika, Kirurški odjel za infekcije, Ljubljana, Slovenija  
i<sup>1</sup> Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za kirurgiju, Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska*

Kalcifilaksija je jedan oblik vanskeletne kalcifikacije koju karakteriziraju odlaganje kalcija u tuniku mediju arterija i vaskularna tromboza, a što vodi u ishemiju tkiva uključujući i ishemiju kože s njenom posljedičnom nekrozom. Nekroze se također mogu razviti i u potkožnom masnom tkivu i skeletnim mišićima. Uzrok nije poznat. Tu su bolest prvi put opisali Bryant i White već 1898. godine u svezi s uremijom, i sve do 1976. godine taj sindrom nije bio klinički dovoljno prepoznatljiv. Tada je Gipstein sa suradnicima podrobnije opisao tu bolest i od tada pa nadalje pojavljuje se veliki broj opisa slučajeva kalcifilaksije s podacima o morbiditetu i terapijskim dilemama. Opisana je povezanost bolesti s insuficijencijom jetre, debljinom i šećernom bolešću. U radu je prikazan klinički tijek prepoznavanja i liječenja većih ulceracija na obje potkoljenice kod polimorbidnog bolesnika s prepoznatom kalcifilaksijom koja je bila uzrokom nastanka nekroza kože s posljedičnim kroničnim potkoljeničnim vriedovima.

**KLJUČNE RIJEČI:** kalcifilaksija, kalcinirajuća uremička arteriolopatija, bubrežna insuficijencija i hemodijaliza

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Ciril Triller, prim., dr. med.  
Univerzitetni klinički center Ljubljana  
Kirurška klinika  
Zaloška 2  
1000 Ljubljana, Slovenija

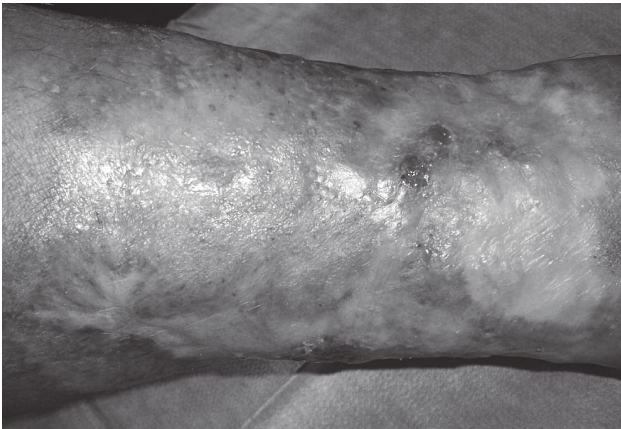
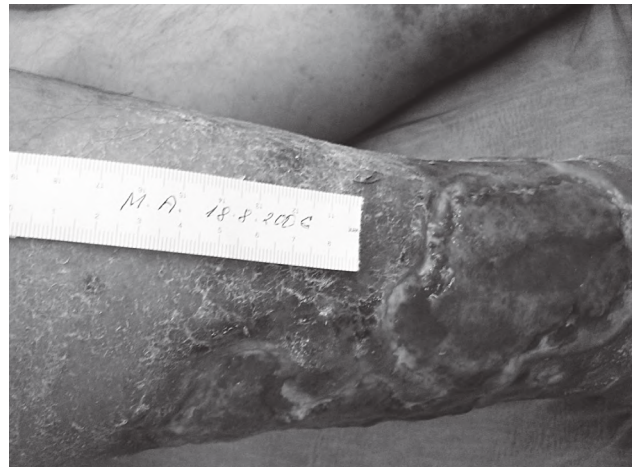
## UVOD

Kalcifilaksija je vaskulopatija malih krvnih žila za koju je karakteristično odlaganje kalcijevih depozita u intimu arteriola s posljedičnom proliferacijom intime, fibrozom i trombozom. Sindrom se u većini slučajeva javlja u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili zatajenjem rada bubrega i u bolesnika sa šećernom bolešću. Opisana je i povezanost s pretilosti, alkoholnom cirozom jetre, karcinomom dojke liječenim kemoterapijom, Crohnovom bolesti, kolangiokarcinomom, reumatoidnim artritismom i sistemskim lupusom eritematosusom. Najčešće se kalcifilaksija javlja tijekom prve godine nakon početka hemodijalize. Zahvaća 1%-4% bolesnika s kroničnim stadijem bubrežne insuficijencije. Opisana je 60%-80%-tna smrtnost sa sepsom kao posljedicom inficiranih i nekrotičnih kožnih lezija i multiorganskog otkazivanja. Žene češće obolijevaju od tog sindroma, i isti se učestalije javlja kod bijelaca nego kod drugih rasa. Javlja se u svim dobnim skupinama, od 6 mjeseci do 83 godine (srednja dob 48±16 godina).

Većina bolesnika ima dugogodišnju anamnezu kroničnih bubrežnih smetnji, hemodijalize, ili imaju transplantiran bubreg. Obično imaju i koju od prethodno navedenih konkomitantnih bolesti.

Intenzivna bol, većinom u predjelu potkoljenice, vodeći je simptom za rano prepoznavanje bolesti. Bol je ishemičkog karaktera i zbog toga se ubrzo na koži zahvaćenog dijela tijela pojavljuju i promjene u obliku plavkastih, a kasnije smečkastih mrlja. U potkoži se palpiraju manji, neoštro ograničeni tvrđi infiltrati. Na tim se područjima kasnije javljaju serozni mjehuri i potom na tom mjestu slijedi nekroza kože i potkožnog tkiva. Nastaje kronična rana koja je izuzetno bolna. Obično nastaje više manjih rana na potkoljenici a kasnije se, zbog širenja, spajaju u jednu veću, koja može zahvatiti cijelu cirkumferenciju noge.

Nema sigurnog dijagnostičkog testa za kalcifilaksiju. Ponekad se na rtg snimci zahvaćenog ekstremiteta vide u potkožju depoziti kalcija nepravilnog oblika.



Scintigrafija skeleta ponekad pokaže nakupljanje biljega u mekim tkivima. Dijagnostički je najsigurnija patohistološka dijagnoza dijela ekscidirane kože s potkožnim tkivom s ruba rane. Potrebno je isključiti ostale uzročnike ishemije, posebice perifernu arterijsku okluzivnu bolest (također i u sklopu šećerne bolesti) kao i vensku insuficijenciju.

#### PRIKAZ BOLESNIKA

Muškarac u dobi od 60 godina, došao je na prvi pregled u našu ambulantu zbog vrlo bolnih rana na obje

potkoljenice. Od prije se liječi kod flebologa zbog venske insuficijencije i ima postavljenu kompresijsku terapiju. Rane su se nakon višemjesečnog liječenja i uz primjenu mnogobrojnih suvremenih potpornih obloga i povećale i produbile.

Bolesnik boluje i od šećerne bolesti koja se regulira inzulinom, a ima i povišeni krvni tlak i sarkoidozu, te je na terapiji Medrolom. U više je navrata pregledan od nefrologa zbog bubrežne insuficijencije. Izražena je i prekomjerna tjelesna težina.

Prilikom pregleda verificirali smo na obje potkoljenice u distalnoj trećini za dlan velike i do 1 cm duboke



rane s podminiranim rubovima i vrlo nježnim granulacijama na dnu rane. Između granulacija nalazili su se pojedinačni otočići nekroze, posebice u području potkožnog masnog tkiva. Na okolnoj koži nalazile su se obilne hiperkeratotične ljuskice i okrugli, do nekoliko centimetara u promjeru, predjeli hiperpigmentirane tamnosmeđe kože. Bio je izražen pretibijalno tjestasti edem na obje potkoljenice uz crvenilo okolne kože rane u širini od nekoliko centimetara (sl. 1-6). Distalni pulsevi, na dorzumu stopala i ispod medijalnog maleola, bili su palpabilni. U potkožju obih potkoljenica palpirale su se 0,5–1 cm veliki plosnate, fiksirane za podlogu, tvrde rezistencije neravne površine. Promjene nisu bile bolne na palpaciju. Kada su rane bile odmotane bile su jako bolne, a bol je bila još veća prilikom ispiranja rana s mlakom fiziološkom otopinom. Učinili smo osnovne laboratorijske krvne pretrage, koje su pokazale normalnu vrijednost hemograma uz blagu leukocitozu i lagano povišeni CRP. Povišene su bile vrijednosti ureje, kreatinina i glukoze, dok je ostali elektrolitski status bio u granicama normale.

Odlučili smo se za nekrektomiju u općoj anesteziji i tijekom operativnog zahvata uzeli smo materijale za mikrobiološku analizu. Uvedena je dvostruka antibiotska terapija klindamicinom i ciprofloksacinom. Na ranu smo nakon kirurškog zahvata postavili kalcijev alginat zbog izraženog difuznog krvarenja. Bolesnik je hospitaliziran na našem odjelu. Zbog jakih bolova postoperativno je provedena analgezija po preporuci anesteziologa, i to dipidolor u kontinuiranoj infuziji. Rane smo previjali svaki drugi do treći dan. Tijekom hospitalizacije pregledan je i od angiologa koji je isključio smetnje arterijske cirkulacije na donjim ekstremitetima. Rane su se i dalje povećavale i na rubovima su se javljale nove nekroze, a u okolini rane pojavljivale su se i nove manje ulceracije. Mikrobiološka pretraga pokazala je da se radi o infekciji rane uzročnicima *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Uvedena je intravenska ciljane antibiotska terapija ceftazidinom u razdoblju od 14 dana. Dva tjedna smo rane liječili i negativnim tlakom (*VAC therapy*), ali smo liječenje zbog jakih bolova morali prekinuti. Ponovno smo se odlučili na nekrektomiju i tom smo prilikom uzeli dijelove kože i potkožja s rubova vrijeda kao i jednu od tumefakcija iz potkožja. Patohistološki nalaz ukazao je da se radi o kalcifilaksiji i isključio je vaskulitis. Zbog sumnje da je upalni proces progredirao u dubinu i zahvatio kost potkoljenice učinili smo rtg obradu obje potkoljenice koja je pokazala u potkožju brojne kalcifikate nepravilnog plosnatog oblika. I potkoljenične su arterije bile jako kalcificirane.

Bolesnik je zbog jakih bolova, unatoč visokim dozama centralnih analgetika, tražio da mu se učini natkoljenična amputacija. Odlučili smo se za liječenje u hiperbaričnoj komori i nakon 30 ulazaka u barokomoru rane su se počele ispunjavati granulacijskim tkivom. Smanjili su se i bolovi, a započela je i rubna epitelizacija. Nakon godinu dana ambulantnog liječenja obje su rane zarasle. Nakon dvije godine ponovno se javila rana na lijevoj potkoljenici i bolesnik je trenutno na liječenju u hiperbaričnoj komori.

## ZAKLJUČAK

Kalcifilaksija je rijetka bolest koja se javlja u bolesnika s teškim bubrežnim poremećajima, posebice u bolesnika koji se zbog potpunog zastoja rada bubrega liječe hemodijalizom ili imaju transplantiran bubreg. Obično svi bolesnici s kalcifikacijom imaju još jednu prateću bolest: šećernu bolest, reumatoidni artritis, lupus eritematodes, pretilost ili neku drugu sistemsku bolest. Dijagnoza je teška, jer ne postoji siguran dijagnostički test. Točna se dijagnoza može postaviti jedino patohistološkom pretragom. Liječenje je dugotrajno i cijelo vrijeme je bolesnik u opasnosti razvoja teške infekcije rane koja lako može završiti sepsom i posljedičnim multiorganskim otkazivanjem funkcija.

Kirurško liječenje s ponavljajućim nekrektomijama nije liječenje izbora. Preporuča se poticanje autolitičke nekrektomije ili biološki debridement larvama mušice *Lucilliae serricate*. Apsolutna je preporuka primijeniti hiperbaričnu oksigenaciju uz analgeziju i primjenu suvremenih potpornih obloga za rane, po mogućnosti s antisepticima, pogotovo srebrom.

## LITERATURA

- Gipster RM, Coburn JW, Adam DA i sur. Calciphylaxis in man. A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. Arch Intern Med 1976; 136: 1273-80.
- Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systemic review. Clin Am Soc Nephrol 2008; 3: 1139-43.
- Mehta RL, Scott G, Sloand JA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. Am J Med 1990; 88: 252-7.
- Soni S, Leslie WD. Bone scan findings in metastatic calcification from calciphylaxis. Clin Nucl Med 2008; 33: 502-4.
- Biedunkiewicz B, Tylicki L, Lichodziejewska-Niemierko M, Liberek T, Rutkowski B. Ozone therapy in a dialyzed patient with calcific uremic arteriopathy. Kidney Int 2003; 64: 367-8.
- Vassa N, Twardowski ZJ, Campbell J. Hyperbaric oxygen therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in a peritoneal dialysis patient. Am J Kidney Dis 1994; 23: 878-81.

7. Massry SG, Gordon A, Coburn JW i sur. Vascular calcification and peripheral necrosis in a renal transplant recipient. Reversal of lesions following subtotal parathyroidectomy. *Am J Med* 1970; 49: 416-22.
8. Emohare O, Kowal-Vern A, Wiley D, Latenser B. Vacuum-assisted closure use in calciphylaxis. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 161-4.
9. Dear J, Brookes J, Manselle M, Laing C. Calciphylaxis. *Lancet* 2003; 362: 1707.
10. Goldsmith DJ. Calcifying panniculitis or »simple« inflammation? Biopsy is better than a bone scan. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2463-4.
11. Naik BJ, Lynck DJ, Slavcheva EG, Beissner R. Calciphylaxis: medical and surgical management of chronic extensive wounds in a renal dialysis population. *Plastic Reconstr Surg* 2004; 113: 304-12.

## SUMMARY

### CALCIPHYLAXIS

C. TRILLER, D. HULJEV<sup>1</sup> and D. M. SMRKE

*Ljubljana University Hospital Center, University Department of Surgery, Division of Surgical Infections, Ljubljana, Slovenia and <sup>1</sup>Sveti Duh University Hospital, University Department of Surgery, Center for Plastic and Reconstructive Surgery, Zagreb, Croatia*

Calciphylaxis is a form of extra-skeletal calcification characterized by calcium deposits in arterial tunica media and vascular thrombosis, which leads to tissue ischemia including skin ischemia with consequential skin necrosis. Necroses may also develop in the subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle. The cause of this disorder remains unknown. It was first described by Bryant and White as early as 1989 in association with uremia, and the syndrome remained clinically inadequately recognizable until 1976. Then, Gipstein and coworkers described the disorder in more detail, followed by a great number of calciphylaxis case reports since then, including data on morbidity and therapeutic dilemmas. Calciphylaxis has been reported in association with hepatic insufficiency, obesity, and diabetes mellitus. The authors present the clinical procedure of identifying and treating major ulcerations on both lower legs in a patient with polymorbidity and recognized calciphylaxis, which caused skin necroses with consequential chronic leg ulcers.

KEY WORDS: calciphylaxis, calcific uremic arteriopathy, renal insufficiency, hemodialysis



# ARTEFAKTNI DERMATITIS – PSIHIJATRIJSKI UZROCI

MAJA VURNEK ŽIVKOVIĆ i MIRNA ŠITUM

*Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska*

Artefaktni dermatitis relativno je česta psihodermatološka bolest kod koje bolesnik oštećuje vlastitu kožu. Promjene na koži mogu biti različitog izgleda i oblika, a vrlo često izgledaju poput atipične rane. Bolesnici uglavnom niječu oštećivanje kože, a direktno suočavanje bolesnika s dijagnozom dovodi do njegovog povlačenja i traženja pomoći kod drugog liječnika. Bolest se javlja u 0,2% do 0,5% dermatoloških bolesnika, a češća je u žena nego u muškaraca i to najviše u kasnoj adolescenciji i ranoj odrasloj dobi. U podlozi se najčešće nalazi psihijatrijski poremećaj: kod najvećeg broja bolesnika radi se o graničnom poremećaju ličnosti, izražene su crte traženja pozornosti, kao i opsesije i prisilne radnje. Bolesnici mogu patiti i od depresije, anksioznosti i somatoformnog poremećaja, a čest je i komorbiditet s poremećajima prehrane. Većina bolesnika ima slabo razvijene mehanizme suočavanja sa stresom pa se bolest može javiti kao odgovor na neku stresnu situaciju. Liječenje artefaktnog dermatitisa vrlo je teško. Kako bi se postigao potpuni oporavak nužna je pomoć dermatologa i psihijatra, ali, nažalost, psihijatrijsko liječenje često izostaje budući da bolesnik ne priznaje što čini i odbija psihijatrijsku pomoć.

**KLJUČNE RIJEČI:** artefaktni dermatitis, psihijatrijski poremećaji, stres

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Maja Vurnek Živković, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: maja\_vurnek@yahoo.com

Artefaktni dermatitis relativno je česta psihodermatološka bolest kod koje bolesnik oštećuje vlastitu kožu. Promjene na koži mogu biti različitog izgleda i oblika, a vrlo često izgledaju poput atipične rane. Takve promjene služe kao iznimno snažne neverbalne poruke, te su gotovo uvijek posljedica ili manifestacija u podlozi nekog psihološkog problema (1). Bolesnici uglavnom niječu oštećivanje kože, a direktno suočavanje bolesnika s dijagnozom dovodi do njegovog povlačenja i traženja pomoći kod drugog liječnika (2). Većina bolesnika pati od graničnog poremećaja ličnosti, a ponekad se bolest javlja kao odgovor na stres s kojim se osoba ne može drugačije suočiti.

## *Epidemiologija*

Dijagnozu je iznimno teško postaviti, pa se mnogi slučajevi i ne registriraju pod tom dijagnozom, ali pretpostavlja se da se ta bolest javlja u 0,2% do 0,5% dermatoloških bolesnika (3). Bolest je češća u žena nego

u muškaraca. Istraživanja pokazuju da je omjer od 3:1, pa sve do 20:1 (4). U literaturi se navodi da se bolest najčešće javlja u kasnoj adolescenciji i ranoj odrasloj dobi (1), dok naši klinički podaci pokazuju da se bolest najčešće javlja u kasnoj odrasloj dobi. Zanimljiv je podatak da je relativno velik broj žena koje boluju od te bolesti zaposlen u zdravstvu, što može objasniti dobro poznavanje mehanizma nastanka promjena.

## *Klinička slika*

Na artefaktni dermatitis najčešće se posumnja kada klinička slika ne odgovara niti jednoj poznatoj bolesti, kada nije u skladu s nalazima učinjenih pretraga ili kada liječenje ne daje očekivane rezultate (1). Promjene u sklopu artefaktnog dermatitisa mogu biti rane bizarnog oblika, vrlo često geometrijske, oštro ograničenih rubova (2). Promjene se uglavnom nalaze na dijelovima tijela dostupnima bolesniku: najčešće lokacije su lice (45%), donji ekstremiteti (31%), gornji

ekstremiteti (24%) i trup (24%). Promjene se češće nalaze na nedominantnoj strani tijela. Ozljede su posljedica različitih radnji poput primjene kemikalija, kiselina, injektiranja urina, mlijeka i brojne druge. Najveći broj promjena izgleda poput površinskih erozija (čak 50%), dok oko 20% promjena izgleda poput dubokih ulceracija (1). Kada se bolesnika upita o nastanku promjena, odgovori su često neodređeni i nejasni. Bolesnici izvještavaju da se bolest javlja naglo, a mnogi od njih imaju mogućnost predvidjeti gdje će se pojaviti promjene na osnovi subjektivnog doživljaja svrbeža, topline, peckanja i slično.

### **Uzroci**

Uzrok artefaktnog dermatitisa je multifaktorski. U podlozi se najčešće nalazi psihijatrijski poremećaj, a velik broj tih poremećaja je genetski uvjetovan (1). Kod najvećeg broja bolesnika radi se o graničnom poremećaju ličnosti, izražene su crte traženja pažnje, kao i opsesije i prisilne radnje. Bolesnici mogu patiti i od depresije, anksioznosti i somatoformnog poremećaja, a čest je i komorbiditet s poremećajima prehrane. Procjenjuje se da jedna trećina bolesnika s anoreksijom i bulimijom boluje i od artefaktnog dermatitisa. Većina bolesnika ima slabo razvijene mehanizme suočavanja sa stresom i/ili lošu socijalnu podršku. Bolest se može javiti kao odgovor na neku stresnu situaciju za koju bolesnik nema dobro razvijene metode suočavanja, pa se tako često prva pojava i/ili recidiv bolesti može povezati s nekom visoko stresnom situacijom u životu bolesnika (5). Artefaktni dermatitis može se javiti i kod bolesnika s različitim kroničnim bolestima, od dermatoloških poput akni, alopecije ili psorijaze do kroničnih bolnih sindroma, kao reakcija na nemogućnost nošenja s dugotrajnom iscrpljujućom bolesti.

### **Postavljanje dijagnoze**

Postavljanje dijagnoze artefaktnog dermatitisa često je vrlo teško, budući da ne postoji nikakav specifični test ili pretraga koja bi mogla potvrditi o čemu je riječ, a sam bolesnik u velikoj većini slučajeva negira vlastitu manipulaciju promjena. Biopsija se uglavnom radi kako bi se isključile druge dermatološke bolesti, a nalazi su najčešće nespecifični te ovise o načinu nanošenja ozljeda. Najčešći dokaz artefaktnog dermatitisa je brzo cijeljenje rana pod okluzijom.

### **Diferencijalna dijagnoza**

Treba isključiti bilo kakve organske uzroke bolesti, promjene mogu podsjećati na gotovo sve dermatološke bolesti, uključujući vrijed, bazocelularni karcinom i piogeni granulom. Treba u obzir uzeti i simulaciju gdje bolesnik svjesno i namjerno ozljeđuje svoju kožu zbog neke vrste dobiti poput bolovanja ili naknade.

### **Liječenje**

Liječenje artefaktnog dermatitisa vrlo je teško. Kako bi se postigao potpuni oporavak nužno je liječenje i od strane dermatologa i od strane psihijatra (1). Psihijatrijsko liječenje, nažalost, često izostaje budući da bolesnik ne priznaje što čini i odbija psihijatrijsku pomoć. Ako se bolesnika suoči s pravim objašnjenjem njegove bolesti, on se vrlo često povlači i traži pomoć drugog liječnika, pa se preporuča izbjegavati takav direktan razgovor. Često praćenje bolesnika i simptomatsko liječenje promjena može pomoći da se razvije dobar odnos između bolesnika i liječnika pa se kasnije, kada se uspostavi povjerenje, može pokušati razgovarati o psihološkoj podlozi problema. Hospitalizacija bolesnika s artefaktnim dermatitisom, te stalna njega primjenom zavoja, masti, placebo lijekova, te briga o bolesniku od strane sestara i liječnika na odjelu može djelovati terapijski na bolesnika, a liječniku će podatak o cijeljenju rana pod zavojima pružiti dodatan dokaz o dijagnozi artefaktnog dermatitisa. Psihijatrijsko liječenje mora biti usmjereno na problem u podlozi pa mogu biti od koristi antidepresivi i antipsihotici.

### **LITERATURA**

1. Koo JYM. Dermatitis artefacta. eMedicine 2007. Dostupno na URL adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/1121933-overview#a0101>
2. Kobleznar CS. The current management of delusional parasitosis and dermatitis artefacta. *Skin Therapy Lett* 2010; 19: 1-3.
3. Buljan D, Šitum M, Buljan M. Dijagnostika i klasifikacija psihodermatoloških poremećaja. U: Buljan D, Šitum M, Buljan M, Vurnek Živković M. *Psihodermatologija*. Jastrebarsko: Slap, 2005..
4. Ehsani AH, Toosi S, Shahshahani MM I sur. Psychocutaneous disorders: an epidemiologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 945-7.
5. Cohen AD, Vardy DA. Dermatitis artefacta in soldiers. *Mil Med* 2006; 171: 497-9.

SUMMARY

DERMATITIS ARTIFACTA – PSYCHIATRIC CAUSES

M. VURNEK ŽIVKOVIĆ and M. ŠITUM

*University Department of Dermatovenereology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Dermatitis artifacta is a psychodermatological condition in which skin lesions are produced or inflicted by the patient's own actions. Patients present with lesions of various forms and bizarre shapes, which are difficult to recognize. Lesions can mimic many different dermatological diseases, but they mostly resemble superficial erosion, hyperpigmented maculae, excoriation or ulcerations. Patients often deny responsibility, so the direct confrontation will mostly lead to withdrawal and seeking help somewhere else. An effective therapeutic relationship requires a nonjudgemental, empathic and supportive environment in order to encourage return to follow up, and eventually talk about the possible psychological basis of the disease. Dermatitis artifacta is difficult to diagnose and is rarely recognized, but it is estimated that 0.2%-0.5% of dermatological patients suffer from this disease. There is generally considered to be a female preponderance, but estimates vary from 1:3 to 1:20 male to female ratio. Most affected patients are in their teens or early adulthood. Many patients suffer from a psychiatric illness, mostly borderline personality disorder. Patients may suffer from anxiety, depression or somatoform disorders. There is strong association with eating disorders; it is estimated that dermatitis artifacta occurs in approximately one-third of patients with anorexia or bulimia. Patients may have subconscious compulsion based on psychological or emotional need to elicit care; the illness often serves as an extreme form of nonverbal communication. Dermatitis artifacta occurs in patients with poor coping skills and often represents a maladaptive response to psychological stressor. Treatment is very difficult and with variable outcomes. Dermatitis artifacta is a challenging condition that requires both dermatological and psychiatric expertise, but unfortunately psychiatric treatment is rarely conducted since patients deny their responsibility and refuse psychiatric help.

**KEY WORDS:** artifacts in dermatology, psychiatry



# SAMOOZLJEĐIVANJE – ARTEFAKTI - PRIKAZ BOLESNIKA

IVANA VRANJKOVIĆ, NEVENKA ŠTOK<sup>1</sup>, DIJANA SEDMAK<sup>1</sup>,  
BRANKICA GRGURIĆ<sup>1</sup> i DUBRAVKO HULJEV<sup>1</sup>

Ordinacija za kožne bolesti „Prim. mr. sc. Željko Pavičić“, Zagreb i <sup>1</sup>Klinička bolnica „Sveti Duh“,  
Klinika za kirurške bolesti. Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska

Mnogi kliničari se unatoč znanju i razvoju sofisticiranih postupaka u liječenju rana i danas susreću s ranama koje teško cijele ili uopće ne zacjeljuju. Unatoč ponovnom preispitivanju strategije liječenja i usmjeravanja pozornosti na biološke čimbenike još uvijek se relativno malo pozornosti usmjerava na psihosocijalne čimbenike koji su navedeni kao jedan od uzroka koji dovode do nastajanja atipičnih rana. Jedan od čimbenika je i tendencija samoozljeđivanju prouzrokovan psihološkim poremećajem nazvanim „*hospital addiction syndrome*“ ili „Munchausenov sindrom“ koji pripada skupini stanja koji nazivamo umišljeni poremećaj u kojem se netko s velikom potrebom za pažnjom pretvara da je bolestan ili se namjerno ozljeđuje. Osobe s „*hospital addiction syndrome*“ i kada su suočene s dokazom kako su simptomi umišljeni ili su posljedica samoozljeđivanja uglavnom negiraju te tvrdnje, pa često odlaze iz bolnice unatoč savjetima liječnika te su često u potrazi za drugim liječnikom i bolnicom.

**KLJUČNE RIJEČI:** samoozljeđivanje, *hospital addiction syndrome*, kronična rana, atipična rana

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Ivana Vranjković, m.s.  
Klinička bolnica „Sveti Duh“  
Klinika za kirurške bolesti  
Sveti Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

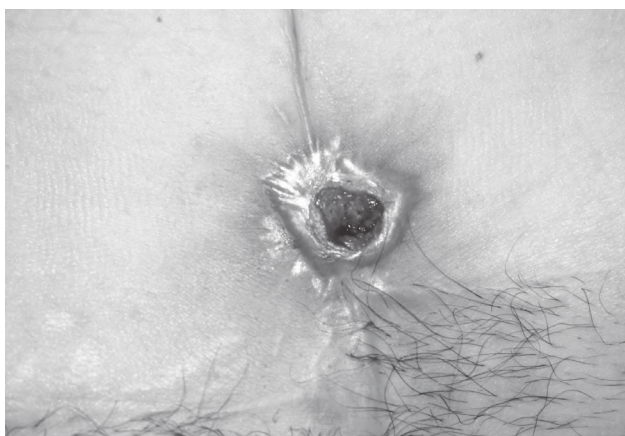
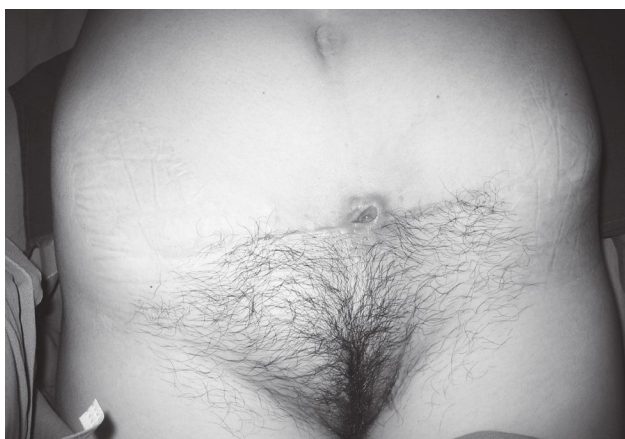
Mnogi kliničari se unatoč znanju i razvoju sofisticiranih postupaka u liječenju rana i danas susreću s ranama koje teško cijele ili uopće ne zacjeljuju. *Hospital addiction syndrome* (Munchausenov sindrom), pripada skupini stanja koje nazivamo umišljeni poremećaji u kojem se netko s velikom potrebom za pažnjom pretvara da je bolestan ili se namjerno ozlijedi. Radi se o rijetkom fenomenu u kojem su osobe sklone samoozljeđivanju kako bi privukle pažnju i simpatije u cilju produženja svog boravka u bolnici zbog užitka koje im pruža okruženje u kojem se nalaze, te ulozi „pacijenta“.

Za tu vrstu poremećaja možemo bez imalo patetike reći da je vrlo ozbiljan, jer osoba hini svoju bolest ili traumu koja može imati i kobne posljedice izazivanjem infekcije, a u ekstremnim slučajevima indicirati i nepotrebne operacije kao što je i slučaj u našem prikazu bolesnika.

## PRIKAZ BOLESNIKA I TIJEK LIJEČENJA

Bolesnica M.M., rođena 1962. g. hospitalizirana je zbog gnojnog vrijeda u području suprapubičnog postoperativnog ožiljka koji je prisutan od travnja 2002. g. nakon učinjene ekstripcije ciste lijevog jajnika (PHD nalaz *Cystis follicularis ovarii biloculare*). Nakon otpusta iz bolnice rana je secernirala, te u razdoblju od 4 mjeseca nakon operacije uz redovito previjanje ne cijeli. Iz obriska rane izolira se *Staphylococcus aureus* zbog čega se pacijentica stavlja na peroralnu i parenteralnu terapiju antibioticima. Unatoč antiobotskoj terapiji kod pacijentice je dalje prisutna upala i erozija u području postoperativnog reza, te se od 27.08.-04.09.2002. hospitalizira. Ponavlja se obrisak rane i izolira *Staphylococcus epidermidis* MRSE. Pacijentica je na vankomicinu i Rimactanu; dolazi do poboljšanja te se otpušta iz bolnice. Dne 25.09.2002. bolesnica se hospitalizira zbog ponovne erozije i kronične upale. Ponovno se ordiniraju peroralni antibiotici, a na ranu se lokalno apliciraju





antiseptici uz redovno previjanje rane te se ponavlja obrisak koji ukazuje na normalnu floru kože.

Za daljnju obradu u 11. mjesecu 2002. bolesnica se upućuje na Kliniku za kožne i spolne bolesti KBC "Šalata" gdje se kao terapija preporučuje ispiranje rane s  $H_2O_2$  te aplikacija antibiotskog gela Klimicin T-gel 2x dnevno i upućuje se kirurgu na kontrolni pregled.

Bolesnica se ponovno hospitalizira od 18.12.2002. do 31.01.2003. kada je učinjena ekscizija ožiljka sa širokom ekscizijom gnojnog mjesta. U postoperativnom tijeku rubovi rane uredno zacjeljuju, dok središnji dio s obilnom gnojnom sekrecijom te povišenom temperaturom i terapiju antibioticima ne zacjeljuje. Početkom

siječnja 2003. razvija anafilaktički šok na primijenjene  $\beta$ -laktamske antibiotike te se od tada previja bez antibiotске terapije.

Bolesnica se u nekoliko navrata nanovno hospitalizira zbog rane u području reza, još se dva puta radi ekscizija ožiljka i granuloma gdje PHD nalaz pokazuje nespecifičnu upalu s fibroznim primjesama, te se u narednom razdoblju više puta uzima i obrisak rane, te se provodi ciljana antibiotска terapija prema testu osjetljivosti, ali i dalje ne dolazi do poboljšanja.

God. 2003. učinjena je i lapizacija, ali bez rezultata, te se u rujnu 2003. konzultiraju liječnici KBC-a Zagreb i uzima se uzorak tkiva za analizu gdje PHD ukazuje na nespecifičnu granulomatoznu inflamatornu tvorbu, te se još tri puta učini radikalna ekscizija i ukloni se tumor s pripadajućom kožom i fistuloznim kanalom do zdravog tkiva. Međutim, stanje nakon nekoliko tjedana odgovara predoperativnom (granulomatozna inflamatorna tvorba s fistuloznim otvorom); tumorski biljezi su negativni.

Nakon treće radikalne ekscizije zatražena je PH obrada od Virovitičkog zavoda za patologiju i Zavoda za patologiju KB Sestre milosrdnice. PHD nalaz ukazuje na fibromatozu i zaključuje se da tvorba nije u cijelosti odstranjena.

U 11. mjesecu se ponavlja obrisak rane te se ponovno izolira *Staphylococcus aureus*.

Pacijentica je od 26.11.2003. do 02.02.2004. hospitalizirana na Klinici za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ pod dijagnozom *Phlegmona tegmenti abdominis (St. aureus)*. Od ostalih nalaza se učini i UZV abdomena koji je bez osobitosti, te CT zdjelice na kojem se 3-4 cm iznad simfize nađe ekspanzivno infiltrativna lezija veličine 10x4 cm koja pokazuje znakove raspada u centralnom dijelu i neoštro je ograničena prema okolnom masnom tkivu i dijelom se širi na kožu, te se premješta na Kirurški odjel KB Sveti Duh na daljnje liječenje. Tamo se u dva navrata ponovno uradi ekscizija (u veljači 2004. i srpnju 2005.) u cijelosti. U PHD nalazu navodi se granulacijsko tkivo prožeto mononuklearima. Na ranu se aplicira Aquacel Ag, ali bez učinka. Nakon urađenih ekscizija ponovno dolazi do dehiscencije rane te se napravi eksplorativna laparotomija i opsežna ekscizija do makroskopski zdravog tkiva s resekcijom prednje vagine rektusa i rekonstrukcija prednje trbušne stijenke. U postoperativnom tijeku ponovno dolazi do razvoja iste kliničke slike, a budući da se na histološkim nalazima u nekoliko preparata verificira minimalna kolekcija eozinofila postavi se sumnja na vaskulitis, te se u dogovoru s alergologom započne terapija kortikosteroidima. Klinička slika se ne mijenja te se

učini još jedna ekscizija i kirurg utvrđuje da nema više indikacije za aktivni kirurški pristup. Kao jedini preostali mogući pokušaj daljnjeg liječenja preporuča se terapija negativnim tlakom koji se aplicira u prosincu 2006. Nakon toga uočava se kratkotrajno poboljšanje, ali ne dolazi do potpunog zatvaranja rane.

Na pregled u KB „Sestre milosrdnice“ upućena je 2007. godine i tom se prilikom postavlja sumnja na spinaliom te se ponovno učini biopsija. PHD nalaz odgovara pseudoepiteliomatoznoj (pseudokarcinomatoznoj) hiperplaziji. Nakon pregleda u flebološkoj ambulanti pacijentica se hospitalizira radi daljnje obrade.

Tijekom hospitalizacije kod bolesnice je učinjena opsežna kliničko-laboratorijska obrada. Pregledana i od strane psihijatra. Bolesnici je uzet obrisak promjene kože umbilikalno, te obrisak s ulceracije suprapubično iz kojih se izoliraju aerobne bakterije *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativni *Staphylococcus*, te je u terapiju uveden peroralni antibiotik (Sulotrim forte 2x1 tbl/dan tijekom 11 dana), a lokalno su na promjene kože aplicirane Biatain obloge i Kaltostat (hidroapsorbirajuće obloge za rane s jakom sekrecijom) uz bandažu. Na primijenjenu terapiju dolazi do postupne epitelizacije ulceracije, te se postavi sumnja na artefakt zbog čega je konzultiran psihijatar koji navodi da je bolesnica negativistička prema pregledu i razgovoru, te da disimulira. Učinjeno je i psihološko testiranje. Rezultati psihologijske obrade ukazuju na osobu s prosječnim kognitivnim sposobnostima. Na planu osobnosti prisutni su anksioznodepresivni simptomi uz naglašenu zabrinutost za zdravlje. Nakon psihološkog testiranja postavlja se dg. *Sy. depressivoanxiosa*. Otpušta se iz bolnice pod dijagnozom *Ulcus cicatrix reg. abdominis (artefacta suspecta)*.

Od zadnje hospitalizacije bolesnica se redovito kontrolira u flebološkoj ambulanti. U terapiji je koristila hidrokolooidnu oblogu. U posljednjem obrisku vrijeme izolirani su *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus*. AST-O je bio pozitivan.

Bolesnica je u 11. mjesecu 2007. ponovno hospitalizirana na Klinici za kožne i spolne bolesti zbog vrijeda koji još uvijek nije epitelizirao. Na koži suprapubično u području postoperativnog ožiljka vidljiv je vrijed veličine 1x1 cm, oštih rubova, dok je okolno vidljiv eritematozan hipertrofičan ožiljak veličine 5x3 cm. Infraumbilikalno je vidljiv vertikalno postavljen postoperativni ožiljak veličine 4 cm. Na distalnoj falangi srednjeg prsta desne šake vidljiva je ekzorijacija u području opekline veličine 7x7 mm. Učinjen je obrisak vrijeda te su izolirani *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* grupe A. Tijekom hospitalizacije bolesnici su na

vrijed stavljanje Aquacel Ag obloge uz prethodno ispiranje fiziološkom otopinom. Promjena nije u potpunosti epitelizirala. Bolesnica je otpuštena kući uz preporuku apliciranja Aquacel Ag obloga na vrijed uz mićenjanje svaki 2. do 3. dan i prethodno ispiranje F.O. do epitelizacije vrijeda.

## ZAKLJUČAK

Unatoč hospitalizaciji, kompletnoj obradi, kirurškim zahvatima, adekvatnoj primjeni potpornih obloga i psihijatrijskoj evaluaciji i podršci pacijentica nije izliječena. Osobe s „*hospital addiction syndrome*“ i kada su suočene s dokazom kako su simptomi umišljeni ili su posljedica samoozljeđivanja uglavnom negiraju te tvrdnje, pa odlaze iz bolnice unatoč savjetima liječnika te su često u potrazi za drugim liječnikom i bolnicom. Razlog za samoozljeđivanje često je duboko ukorijenjen osjećaj slabosti, zatočenosti ili bespomoćnosti, koji može nastati iz nesretnog iskustva ili traumatičnog događaja. Samoozljeđivanje je znak da postoji problem, a istodobno i pokušaj njegova rješavanja. U takvom slučaju se pacijenti teško suočavaju sa samim sobom i svojim potrebama za tuđom njegom, pažnjom ili bliskoću pa su im psihoterapeuti najbolji vodiči, ako prihvate pomoć.

## LITERATURA

1. Koić E. Psihijatrija i mentalna higijena. Nastavni predmet za srednje medicinske škole.
2. Louis D, Lamp M, Greene T. The upper extremity and psychiatric illness. *J Hand Surg* 1985;10A: 687-93.
3. Stein DJ, Zohar J, Simeon D. Compulsive and impulsive aspect of self-injurious behavior. U: Davis KL, Nemeroff C, Coyle J, Charney D. *Psychopharmacology*. New York: Lippincott, 2002.
4. Moffat C, Vowden K, Price P, Vowden P. Psychosocial factors and delayed healing. EWMA. Position document: Hard to heal wounds: holistic approach. London: MEP Ltd, 2008, 10-14.
5. Cole-King A, Harding KG. Psychological factors and delayed healing in chronic wounds. *Psychosom Med* 2000; 63: 216-20.
6. Reddy M, Kohr R, Queen D i sur. Practical treatment of wound pain and trauma: a patient centred approach. An overview. *Ostomy Wound Manage*. Sa: <http://o-wm.com/article/1571> (kolovoz 2011).
7. Vowden P, Apelquist J, Moffat C. Wound complexity and healing. EWMA. Position document: Hard to heal wounds: a holistic approach. London: MEP Ltd. 2008, 2-9.
8. Kučićec-Tepeš N. Mikrobiologija rane. U: Hančević J i sur. *ABC kirurške svakidašnjice*. 2 dio. Zagreb: Medicinska naklada, 2006, 240-301.
9. Huljev D. Uloga terapije negativnim tlakom u liječenju potkoljeničnog vrijeda. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 91-6.

10. Huljev D, Kučišec-Tepeš N. Necrotizing fasciitis of the abdominal wall as a postoperative surgical complication: a case report. Wounds 2005; 17: 169-77.
11. European Wound Management Association. Pain at wound dressing changes, 2002.
12. Huljev D, Gajić A, Triller C, Smrke D. Mehanički debridement. Acta Med Croatica 2010; 64: 57-62.
13. Bucalo B, Eaglstein W, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wounds fluid. Wound Repair Regen 1993; 1: 181-6.
14. Huljev D, Budi S, Gverić T. Reconstructive surgery in the treatment of decubitus ulcers. Acta Med Croatica 2008; 62: 39-41.
15. Moore Z. Local wound assesement. World Irish Nursing. 1997, br. 1-10.
16. Martin P. Wound healing – Aiming for Perfect Skin Rege-neration. Science 1997; 276: 75-81.
17. Šitum M, Kolić M, Škerija M. Skin changes in diabetes – from non-ulcerative changes to gangrene. Acta Med Croatica 2010; 64: 43-9.

## SUMMARY

### SELF-MUTILATION – ARTIFACTS - CASE REPORT

I. VRANJKOVIĆ, N. ŠTOK<sup>1</sup>, D. SEDMAK<sup>1</sup>, B. GRGURIĆ<sup>1</sup> and D. HULJEV

*Sveti Duh University Hospital and <sup>1</sup>Head Doctor Željko Pavičić Outpatient Clinic, Zagreb, Croatia*

Despite the knowledge and the development of sophisticated procedures in the treatment of wounds, many clinicians are faced with the wounds that heal very slowly or they do not heal at all. In spite of repeated reconsideration of the treatment strategies and focusing on the biological factors, we still pay little attention to the psychosocial factors that are listed as one of the causes of atypical wounds. One factor is self-mutilation caused by psychological disorder called hospital addiction syndrome or Munchausen syndrome, which belongs to a group of the states called imaginary disorder where someone with great need for attention turns to disease or injury. In people with “hospital addiction syndrome“, we are confronted with evidence for the symptoms to be imaginary or consequential to self-inflicted injuries; they usually deny these claims and often leave the hospital despite advice but in search for other physicians and hospitals.

**KEY WORDS:** self-mutilation, hospital addiction syndrome, chronic wound, atypical wound

# Kirurški pristup atipičnim ranama (klinički primjeri) Supkutana ishemička arterioloskleroza (Martorellov vrijed, kalcifikacija, eutrofikacija)

TOMISLAV NOVINŠČAK, MARINKO FILIPOVIĆ, EDITA JOZINOVIĆ,  
MARIJAN ŽVORC, MARINA GRADIŠER<sup>1</sup> i SLAVKO GAŠPAROV<sup>2</sup>

*Opća bolnica Čakovec, Odjel kirurgije, Vaskularni odsjek, <sup>1</sup>Odjel interne medicine, Endokrinološki odsjek, Čakovec i <sup>2</sup>Klinička bolnica „Mercur“, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Zagreb, Hrvatska*

U suvremenoj se kirurgiji liječenje atipičnih rana postavlja kao jedan od najdelikatnijih zahtjeva. Prikazujemo dva recentna klinička slučaja iz naše ustanove kao rijedak primjer vaskularnih atipičnih rana - posljedice akutne supkutane ishemičke arterioloskleroze. S obzirom na iznimno sličnu patofiziološku podlogu, pristup i liječenje Martorellovog hipertenzivnog vrijeda i kalcifikacije su slični. Dodatnu težinu bolesti zbog u jednom dijelu vrlo slične kliničke slike drugim atipičnim ranama, daje činjenica da se pogrešnim liječenjem mogu uzrokovati teške lokalne i sistemske infekcije s nerijetko tragičnim ishodom. Na temelju tipičnih lokalizacija, nekrotičnih i vrlo bolnih nekroza/eshara, progresivnog deteriorirajućeg tijeka i često sekundarne teške infekcije zajedno s anamnezom dugotrajne hipertenzivne bolesti i dijabetesa – može se pobuditi sumnja na ishemičku supkutanu arterioloskleroza. Ciljana patohistološka analiza, anamneza, laboratorijske pretrage i lokalni status mandatorni su za pravilno dijagnosticiranje i moguće potpuno izliječenje. Osim sistemskog liječenja, agresivan i minuciozan redoviti kirurški debridement, zajedno s terapijom negativnim tlakom i transplantacijom kože omogućuje rapidno zacjeljenje tih atipičnih ulceracija.

**KLJUČNE RIJEČI:** atipične rane, Martorellov hipertenzivski vrijed, kalcifikacija, supkutana ishemička arterioloskleroza

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Dr. sc. Tomislav Novinščak, dr. med.  
Odjel kirurgije  
Opća bolnica Čakovec  
40000 Čakovec, Hrvatska  
E-pošta: tnovinscak@gmail.com

## UVOD

Kronične, teško cijeljujuće rane predstavljaju sve češću patologiju svakodnevne kirurške rutine. Iako konzervativna struja kirurške struke teško prihvaća suvremene trendove, svakodnevni pritisak sve učestalijih kroničnih ulceracija u polikliničkom radu, porast životne dobi (dekubitusi) i porast prevalencije komplikacija učestalih bolesti nezaobilazno nameće evoluciju vaskularne i plastične kirurgije. Komplikacije sindroma kronične venske insuficijencije (KVI), periferne arterijske bolesti (PAB), dijabetesa melitusa (DM) zajedno s rastućim trendom racionalizacije i usavršavanja

zdravstvenog sustava nameće subspcijalnost tretmana kroničnih i teško cijeljujućih (atipičnih) rana kao potrebni entitet. Multidisciplinarni i interdisciplinarni te suvremeni holistički pristup u liječenju, napose atipičnih rana, zahtijeva dodatno kirurško usavršavanje i specifičnost kirurškog tretmana s iznimnim odmakom od arhaičnog poimanja kirurgije kao grane medicine koja samo koristi skalpel. Liječenje spomenutih rana je s ekonomskog aspekta često nevjerojatnih financijskih razmjera, a posljedice tretmana nerijetko su neuspješan i poguban ishod ili invaliditet.



Uobičajeno se navode četiri najčešća tipa rana koje se redovno susreću u kirurškoj praksi. Daleko najčešća kronična rana je I) dekubitalni vrijed (1), predominantan uzrok kronične rane nogu je 2) vrijed zbog venske insuficijencije koji je 4 puta češći od 3) vrijeda uzrokovanog arterijskom insuficijencijom (2). Miješani ulkus je posljedica arterijsko-venskih sinkronih insuficijencija i zastupljeniji je nego što se to općenito smatra. Ulceracije stopala su obično posljedica 4) neuropatskog vrijeda u oboljelih od dijabetesa s perifernom arterijskom bolesti ili bez nje (3). Za većinu je medicinar koji se bave tretmanom rane opće poznat klinički pristup, dijagnostika i tretman spomenutih, najčešćih kroničnih rana. No, dok je kod većine rana prevaga na jednom od gore spomenutih uzroka, bitno je, ponajviše zbog izrazite štetnosti, respektirati i razumijeti te pravilno pristupiti i rjeđoj skupini kroničnih rana – atipičnim ranama.

S kirurškog aspekta atipična je rana ona koja ne reagira na standardno liječenje ili se prezentira neuobičajenim lokalnim statusom i kliničkim tijekom. Može biti akutna i kronična. Većina tih atipičnih rana posljedica je infekcije, upale (*vasculitis*, *pyoderma gangrenosum*), vaskulopatije i neoplastičnih uzroka (4-9). Neke atipične rane su već standardne i od ranije poznate (poput vaskulitisa i pioderme gangrenozum), ali vrlo je malo iskustva s inače ne tako rijetkim kliničkim stanjima poput npr. Martorellovog hipertenzivnog ishemičnog vrijeda (HYTILU) i kalcifilaksije. Iako se kod „uobičajenih“ atipičnih rana primarno ne radi o kirurškoj bolesti, liječenje ulceracija nerijetko zahtijeva suvremeno kirurško zbrinjavanje. Kod HITYLU i kalcifilaksije, bolestima iznimno slične kliničke slike, kao posljedicama supkutane stenotske arterioloskleroze (10), kontinuirana kirurška skrb i tretman od ključne su važnosti za izlječenje. Izrazito dramatičan akutno/subakutni tijek bolesti je najčešće posljedica jatrogenog tretmana pogrešno dijagnosticiranih upalnih bolesti (gangrenozne piodermije ili leukocitoklastičnog vaskulitisa). Cilj ovoga rada je da originalnim recentnim prikazima slučajeva iz naše ustanove istakne rijetke kliničke entitete - Martorellov ishemični vrijed i kalcifilaksiju.

## 1. PRIKAZ

Bolesnica V. Č., 52-godišnjakinja, umirovljenica, prosječnog socijalnog statusa. Mnogo godina boluje od dijabetesa, hipertenzije i teškog oblika poliartritisa zbog čega je na kroničnoj medikamentnoj peroralnoj terapiji: antidijabetikom, antihipertenzivima, analgeticima i kortikosteroidom niskih doza održavanja.

Pacijentica je bila zaprimljena na naš odjel u hitnoj službi poradi kliničke (adinamična, febrilna, orošena, oligurična, hipotenzivna, tahikardna, tupog izraza) i laboratorijske (CRP 224, L 22,8, E 3,2, Hgb 89, Tr 230) slike kompenziranog septičkog šoka s lokalnim nalezom: apscesa lijevog stopala s nekrotičnim promjenama šireg areala dorzuma metatarzo-tarzusa stopala i bolnim ulceracijama fibularnog maleola (gr. III) i dorzolateralno u srednjoj trećini potkoljenice (gr. II), ulceracija promjera 3 cm. Desno sanirana ulceracija dorzolateralne strane distalne potkoljenice, fibularnog maleola i lateralne strane stopala. Kod prijma pacijentica je bez znakova periferne arterijske bolesti, bez znakova kronične venske insuficijencije.

Prema anamnezi se unatrag 2 tjedna radilo o manjoj kontuzijskoj traumi fibularne strane lijevog gležnja, kojoj je neposredno prethodio sezonski relaps jake poliartralije zbog čega je samostalno umjereno povisila uobičajenu NSAR terapiju. Kontuzija se tijekom 1-2 dana pretvorila u isprva plitku, a kasnije dublju nekrotičnu ulceraciju te se na srednjem dijelu dorzolateralne strane iste potkoljenice pojavljuje spontana plića ulceracija. Liječila se kod kuće laički s kućnim priborom (gaze, dezinficijensi, hidrokolooidne obloge). Nakon 2 tjedna terapije i pogoršanja lokalnog statusa javlja se na pregled u vaskularnu ambulantu, u dobrom općem stanju, nekrotičnih bolnih ulceracija koje rubno vlaže i s prisutnom diskretnom supkutanom piodermijom rubova, parcijalno ekspaniranim tetivama peroneusa brevis i longusa na mjestu vrijeda te bolnim edemom dorzuma stopala. Indiciranu hospitalnu dijagnostičku obradu i tretman odbija. Zbog atipične slike (anamneza i lokalni status) postavljena je sumnja na gangrenoznu piodermiju (PG) te je uključen metilprednizolon peroralno u jednokratnoj dnevnoj dozi od 32 mg, lokalno je ordinirana antiflogistička terapija oblogama, a empirijski uključen peroralno antibiotik širokog spektra. Bila je naručena na sljedeću kontrolu za 4 dana s napomenom hitnog pregleda u slučaju pogoršanja. Nakon 24 h od pregleda nastaje iznenadno učestalo povraćanje (uremični sindrom?), a nakon 48 h od pregleda se, kao što je ranije spomenuto, javlja u hitnu kiruršku ambulantu u teškom općem stanju i rapidno pogoršanog lokalnog statusa.

Na odjelu je zbog slike septičkog šoka u suradnji s anesteziologom/intenzivistom započeto infuzijsko, široko antibiotsko (penicilin, gentamicin, metronidazol) i analgetsko parenteralno liječenje, stimulirana je diureza i započeta korekcija elektrolita uz parenteralnu kontrolu glikemije. Nakon kraće resuscitacije podvrgnuta je hitnom kirurškom zahvatu u kraćoj općoj anesteziji. Napravljena je izdašna nekrektomija kože dorzuma





Sl. 1. Stanje nakon nekrektomije i evakuacije apscesa dorzuma stopala. Atipični vrijedovi srednje i distalne trećine potkoljenice



Sl. 2. Razvijeni stadij supkutane ishemičke arterioloskleroze

stopala s evakuacijom obilnog gnojnog sadržaja interosealnih i tendovaginalnih prostora digitalnih ekstenzora. Uzet je obrisak za bakterilošku obradu (dobro osjetljivi: *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* i *Bacteroides* spp). Sutradan je poboljšano općeg stanja, a nastavi se započetim liječenjem uz dodatnu izdašnu korekciju hipokalcemije (!) i hipokalemije. Prvih se nekoliko dana više puta na dan previje rana, no lokalni se status usprkos primijenjenoj terapiji ne mijenja. Rubovi rane dorzuma stopala nekrotiziraju, supkutano se pojavljuje gnojenje duž rubova rane, a plići dijelovi potkoljeničnih ulceracija nastavljaju nekrotizirati šireći areal rane (sl. 1 i 2). Postavljena je sumnja na PG te je uključen kortikosteroid (metilprednizolon 80 mg iv./d). Dodatno se zbog gnojne kolekcije napravi incizija i toaleta medialne strane stopala. Na redovnim prevojima se uočava daljnje propadanje rubova rane, koji su nekrotičnog dermisa i sukulentnog supkutisa bez prisutnog odora. Na potkoljenici nekroze konfluiraju (sl. 3). Redovito se radi debridement, a vidno upadna je izrazita bolnost



Sl. 3. Kalcifikacija

plitkih nekrektomija (?). U kontrolnom obrisku rane izolirani su *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus faecalis* te je ciljano prema testu osjetljivosti nastavljena antibiotska terapija s ceftazidimom + gentamicinom. Lokalno se nastavlja nekrotiziranje rubova rane na dorzumu stopala, javlja se osteomijelitis metatarzalnih kostiju, dok se na potkoljenici širi nekrotični areal. Nastupa relaps febriliteta i ponovno je indiciran hitni kirurški zahvat. Pacijentica ne pristaje na predloženu amputaciju stopala te se napravi trepanacija kostiju, izdašna toaleta, terapija negativnim tlakom, ali zbog nemogućnosti kontrole vitalnosti i infekcije se naposljetku odlučuje dozvoliti segmentalnu amputaciju stopala (Chopar). Zahvat protječe uredno, a 1. i 2. postoperativni dan je bataljak urednog lokalnog statusa. 3. postoperacijski dan vitalnost bataljka i preostalog dijela potkoljenice se ponovno rapidno pogoršava. S obzirom na predisponirajuće faktore, anamnezu, tijekom bolesti i kliničku sliku je postavljena sumnja na rijetki entitet kalcifikacije uremičnog tipa te se pacijentici hitno obustavi izdašna parenteralna korekcija kalcija i kortikosteroidna terapija, a pojača analgezija odnosno produži davanje ciljanih antibiotika. Dodatno se u terapiju uključi bifosfonat i antioksidans (tioktatne i askorbinske kiseline), napravi dodatna nekrektomija (ad PHD) i postavi kontinuirana terapija negativnim tlakom. PHD nalaz ukazuje u prilog supkutanoj stenotskoj arteriolosklerozi, koja se uklapa u pretpostavljenu dijagnozu. Primijenjenim je liječenjem nastupilo rapidno lokalno poboljšanje s postupnim prihvaćanjem bataljka i urednim granulacijama. Indicirana je transplantacija kože defekata, za mjesec dana rane su sanirale u potpunosti, a pacijentici je pokrenut rehabilitacijski protetički program.

## 2. PRIKAZ

K. D., 50-godišnjak, dijabetičar, kardijalno teško dekompenziran bolesnik, etilične anamneze i niskog socijalnog statusa, prezentiran je u hitnoj kirurškoj ambulanti s plitkim multiplim ulceracijama dorzolateralne polovine cirkumferencije srednje trećine lijeve potkoljenice (sl. 4) i sitnim makulopapuloznim vaskulitičnim morfama proksimalne natkoljenice i distalne potkoljenice sa stopalom, oboje ventromedijalno i dorzalno. Opće stanje izrazito narušeno (navodno u postupku za stavljanje na listu za transplantaciju srca). Iz anamneze se ne uspije razaznati ev. predisponirajući događaj. Navodno su se na potkoljenici pojavili crvenkasto lividni areali, koji su postupno ulcerirali.



Sl. 4. Vaskulitične konfluirajuće morfe distalne potkoljenice s plitkim atipičnim ulceracijama

Odjelno je indiciran konzervativni tretman: obloge (acidi borici 3%), parenteralno rehidracijska-kalorijska potpora i antihipertenzivi i kardiotonici od ranije. Zbog kliničke sumnje na leukocitoklastični vaskulitis ordiniran je (u suradnji s kardiologom) parenteralno kortikosteroid u umjerenim dozama (metilprednizolon 80 mg iv.) i preventivno antibiotici. Naprave se kompletne laboratorijske pretrage (CRP 186, L21, Ca<sup>++</sup> 1,92, kreatinin 120, ureja 9,2, patološki hepatogram, CKS b.o, ostalo u granicama), kompletna imunološka obrada negativna (Klin. lab. KBC-a Zagreb). Nakon 24 h i napose nakon 48 h nastaje potpuna nekroza kože nepravilnog oblika, oštro ograničenih rubova od okolne zdrave kože, a diskoloracije noge se u potpunosti povlače (sl. 5). Napravi se nekrektomija, materijal uputi na PHD (kompletna nekroza kože i potkožja do intaktne facije s intravaskularnim trombozama arteriola; vaskulitis je isključen) i mikrobiološkom obradom (dobro osjetljivi *Staphylococcus aureus* i  $\beta$ -hemolitički streptokok serogrupe A). Rana se nakon smirenja upale prekrije gelom i hidrokoloidnim oblogama. U nastavku su rubovi rane i dalje sukulentni, gnojni, sa širenjem



Sl. 5. Razvijeni Morterellov vrijed

nekrotičnog ruba i supkutanim gnojenjem do 1-2 cm radijarno (sl. 6). Lokalnim tretmanom se ne uspije zaustaviti rubno napredovanje



Sl. 6. Terminalna faza Morterellovog vrijeda s poljima rubne nekroze i početnom reparacijom dna vrijeda

nevroza. Zbog sumnje na PG, a nakon patohistološkog isključenja vaskulitisa, povise se doze kortikosteroida (160 mg iv.) uz kardiološku kontrolu i suglasnost. Rana se tretira terapijom negativnim tlakom i debridmanima rane te se nakon pojave granulacija i čistih rubova rane postupno smanjuje doza kortikosteroida. Nastupa potpuno poboljšanje i popunjavanje defekta rane u cijelosti, ukinu se antibiotici, dalje reduciraju kortikosteroidi na manje peroralne doze te se pacijent u bitno poboljšanom kardijalnom, općem i lokalnom stanju otpušta na kućno liječenje. Na redovnim kontrolnim pregledima vidljivo je daljnje poboljšanje granularanja, ukinu se kortikosteroidi, a rana se tijekom 2 mjeseca u potpunosti ispuni granulacijama i kontrahira za 10-ak %. Planira se transplantacija kože, ali se zbog kardijalnog statusa i veličine rane ne dođe do apsolutne indikacije i nastavi se tretman vlažnim prevojima



s oblogama. Nakon dva mjeseca rana intezivno rubno epitelizira i reducira se u površini. Pacijentu se kod kuće rapidno pogorša kardijalna dekompenzacija i nakon par dana doživi iznenadni fatalni kardijalni arrest.

## RASPRAVA

U oba se primjera radi o teškim kroničnim pacijentima opterećenima u prvom slučaju dijabetesom i poliartralgijom podržanom imunokompromitiranošću, a u drugom dijabetesom i teškom kardijalnom bolešću na podlozi kroničnog etilizma sa subakutnim kardiohepatorenalnim sindromom. U oba su slučaja prisutni kronična hipertenzivna bolest i dijabetes. Nastup bolesti je nagla pojava potkoljenične atipične ulceracije, nejasne geneze, refraktorne na uobičajeni pristup i tretman. Patognomoničan lokalni status je plitka ili srednje duboka, izrazito bolna nekrotična ulceracija ili eshara, na dorzolateralnom dijelu srednjeg ili distalnog djela potkoljenice. Ispod nekroze/eshare nalazi se destruirani supkutis sukulentno-purulentnog izgleda. Općenito lokalni status i tijek bolesti vrlo nalikuju gangrenoznoj piodermiji. Liječenje kao PG jatrogeno pogoršava lokalni status i opće stanje s vjerojatnim nastupom sepse.

Konzistentan klinički nalaz je sušenje i nekroza rubova rane sa širenjem ili bez širenja u okolinu. U laboratorijskim nalazima se konzistentno nalaze izrazito elevirani upalni biljezi, blaža akutna renalna insuficijencija sa značajnijom uremijom ili bez nje, negativnim reumatskim faktorima i mikrobiološke pozitivne sekundarno uzrokovane infekcije rane. Ultrazvučni nalaz ne pokazuje značajne periferne arterijske bolesti na magistralnim krvnim žilama i njihovim ograncima. Patohistološki materijal upućuje na supkutanu arterioloskrozu s posljedičnom ishemijom supkutisa i suhom nekrozom kože. Ukidanjem postojeće terapije, aktivnim kirurškim debridmanom, terapijom negativnim tlakom, antibiotskom i analgetskom potporom, antioksidansima i konačno dresinzima i/ili transplantacijom kože može nastupiti gotovo potpuna rezolucija bolesti. Vodeći parametar u tim je slučajevima patohistološka slika ishemične supkutane arterioskleroze, osnovne značajke rijetkih atipičnih ulceroznih bolesti: Martorellov hipertenzivni ishemični ulkus (HYTILU) i kalcifilaksija uremičnog i neuremičnog tipa (10). Martorellov HYTILU pokazuje nevjerovatnu kliničku i histopatološku sličnost s kalcifilaksijom (kalcificirajućom uremičnom arteriolopatijom) (11,12) i eutrofikacijom u pretilih (13,14). Dodatno Martorellov HYTILU se vrlo lako zamjenjuje s PG, što može biti kobno, budući da se te dvije bolesti liječe na gotovo potpuno drugačiji način (10).

Recentna sugestija prema objedinjenim patofiziološkim osobinama smještava ove atipične ulceracije u 4 skupine: 1) Martorellov HYTILLU, 2) kalcifilaksija (distalnog tipa), 3) kalcifilaksija (proksimalnog tipa) i 4) eutrofikacija u pretilih (non-uremička, normorenalna i normoparatireoidna kalcifilaksija). Karakteristika im je patološka osobina krajnje periferne ateroskleroze povezane s dva glavna kardiovaskularna rizika: dugotrajnom hipertenzijom (100% slučajeva) i dijabetesom (učestalo) (10).

Martorellov HYTILU je distalni oblik neuremične kalcifilaksije (15,16). Klinički se definira kao brzo progresivna, izrazito bolna eshara na dorzolateralnom dijelu potkoljenice ili regiji Ahilove tetive. Hipertenzija i histološki dokazana supkutana arterioloskleroza su mandatorne za postavljanje dijagnoze. Imunosupresija u terapiji zbog zamjene entiteta s PG može dovesti do fatalne septikemije.

Eutrofikacija je proksimalni oblik neuremične kalcifilaksije (14). Klinički se definira kao ekstenzivna, rapidno napredujuća i ekstremno bolna eshara trupa i/ili proksimalnog dijela ekstremiteta, naročito na proksimalnim i unutarnjim stranama natkoljenice, abdomenu i dojka (13). Iako se teško razlikuje od kalcifilaksije proksimalnog tipa, obično se može razlučiti po ekstremnoj pretilosti i teškim komorbiditetima (rak, ciroza jetre). Objavljeno je i do 60% smrtnosti od tog teškog kliničkog stanja (13,14).

Kalcifilaksija je slabo istraženi, vrlo težak vaskularni sindrom kalcifikacije medije arteriola koje stenoziraju s posljedičnom nekrozom kože. Dugotrajna hipertenzija, dijabetes i akutna uremija, zajedno s patološkom verifikacijom mandatorni su za postavljanje dijagnoze. Nerijetko se tumači kao stanje nastalo zbog povišenih vrijednosti produkata kalcijeva fosfata zbog sekundarnog hiperparatireoidizma (10,11). No, isto tako se kao precipitirajući čimbenici opisuju: aluminij, kortikosteroidi, terminalna bolest bubrega (ESRD), uremija, terapija varfarinom, parenteralni vitamin D, željezo-dekstrani, alkoholna bolest jetre i proupalne reumatske bolesti. Iako se javlja u 1-4% ESRD, klinički je važniji podatak da oko 40-60% slučajeva završi fatalno (ponajviše zbog promašene dijagnoze).

## ZAKLJUČAK

Ovim prikazom bolesnika, koji su shodno skromnim mogućnostima županijske bolnice, zasigurno u znanstvene svrhe nedovoljno i nepotpuno obrađeni, ipak se nedvojbeno ukazuje na nekoliko važnih činjenica. U kliničkoj praksi liječenje atipičnih rana, zbog svoje kriptogenosti, stavlja pred specijaliste možda jedan od

najdelikatnijih problema u suvremenoj medicini. Specifični patofiziološki entiteti Morterellovog vrijeda, kalcifilaksije i eutrofikacije otkrivaju u posljednje vrijeme sve češću problematiku terminalne ishemičke supkutane arterioloskleroze kao uzroka teških atipičnih ulceracija. Jatrogeni propusti, zbog velike sličnosti s drugim atipičnim ulceracijama, mogu dovesti do teških pa i tragičnih posljedica. S obzirom na težinu bolesti i ne tako rijetku incidenciju ostaje otvoreno pitanje artikuliranja pravilnog pristupa liječenju tih bolesti. Iako još nepotpuno poznatog patofiziološkog zbivanja i precipitirajućih faktora, u recentnoj se literaturi navodi da se pravilno i na vrijeme postavljenom dijagnozom i agresivnim kirurškim i sistemskim tretmanom mogu postići visoke stope izlječenja.

Tipičnih lokalizacija, nekrotične, vrlo bolne i progresivne atipične ulceracije, rapidnog pogoršanja i često sekundarne teške infekcije s anamnestičkom podlogom dugotrajne hipertenzivne bolesti i dijabetesa mogu pobuditi sumnju na ishemičku supkutanu arterioloskleroza. Ciljanom patohistološkom analizom, anamnezom, laboratorijski i na temelju lokalnog statusa može se postaviti dijagnoza jedne od gore navedenih bolesti. Liječenje zahtijeva izdašan i kontrolirani tretman; ukidanje mogućeg precipitirajućeg čimbenika (npr. parenteralna ekstenzivna nadoknada kalcija kod hipokalcemije, kortikosteroida, varfarina), dijetetski režim, kontrola hipertenzije i glikemije, izdašna analgezija, antibiotska terapija, LMWH, antioksidansi i minuciozan kirurški tretman (redovni debridmani, vlažne obloge nakon smirivanja upale). Čini se da prema osobnim iskustvima i literaturnim referencama terapija negativnim tlakom pokazuje izniman lokalni učinak, a stimulira se što agresivnija transplantacija kože kojom se postiže analgezija i vrlo dobar sancijski rezultat.

## LITERATURA

1. Dharmarajan TS, Ahmed S. The growing problem of pressure ulcers: evaluation and management for an aging population. *Postgrad Med* 2003;113: 77-8, 81-4, 88-90.
2. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 401-24.
3. Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice: neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004; 351: 48-55.
4. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002; 347: 1412-18.
5. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 71-92.
6. Dean SM. Atypical ischemic lower extremity ulcerations: a differential diagnosis. *Vasc Med* 2008; 13: 47-54.
7. Charles CA, Bialy TL, Falabella AF, Eaglstein WH, Kerdel FA, Kirsner RS. Poor prognosis of arthritis-associated pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2004; 140: 861-4.
8. de Araju T, Kirsner RS, Atypical wounds. U: Baranoski S, Ayello EA, eds. *Wound Care Essentials*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
9. Kim JM, Su WP, Kurtin PJ, Ziesmer S. Marjolin's ulcer: immunohistochemical study of 17 cases and comparison with common squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 278-85.
10. Hafner J, Nobbe S, Partsch H i sur. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriosclerosis. *Arch Dermatol* 2010; 146: 961-8.
11. Llach F. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 514-18.
12. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 569-79.
13. Ramsey-Stewart G. Eutrophication: spontaneous progressive dermatoliponecrosis: a fatal complication of gross morbid obesity. *Obes Surg* 1992; 2: 263-4.
14. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1139-43.
15. Henderson CA, Highet AS, Lane SA, Hall R. Arterial hypertension causing leg ulcers. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 107-14.
16. Graves JW, Morris JC, Sheps SG. Martorell's hypertensive leg ulcer: case report and concise review of the literature. *J Hum Hypertens* 2001;15: 279-83.
17. <http://emedicine.medscape.com/article/1095481-clinical#a0217>.

## SUMMARY

### SURGICAL APPROACH TO ATYPICAL WOUNDS (CLINICAL CASES). SUBCUTANEOUS ISCHEMIC ARTERIOLOSCLEROSIS (MARTORELL ULCER, CALCIPHYLAXIS, EUTROPHICATION)

T. NOVINŠČAK, M. FILIPOVIĆ, E. JOZINOVIĆ, M. ŽVORC, M. GRADIŠER<sup>1</sup> and S. GAŠPAROV<sup>2</sup>

*Čakovec General Hospital, Department of Surgery, Vascular Division, <sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Endocrinology, Čakovec and <sup>2</sup>Merkur University Hospital, Clinical Department of Pathology and Cytology, Zagreb, Croatia*

Atypical wounds are probably the most delicate modern medicine topics as well as the most demanding surgical issue. Recently, we submitted an original report of two similar atypical vascular cases at our surgery department. Both presented a rare type of atypical, potentially fatal, vascular illness due to acute ischemic subcutaneous arteriolosclerosis. Because of the strikingly similar common pathophysiological features, Martorell hypertensive ischemic leg ulcer (HYTILU) and calciphylaxis require identical approach and therapy, both systemic and surgical. Even an experienced clinician can easily confuse it with other atypical wounds, namely pyoderma gangrenosum, which due to the corticosteroid induced immunodeficiency can be detrimental, since the two different approach strategies are required. Based on typical localization, necrotic painful skin necroses, progressive local deterioration, often difficult secondary infections along with long term hypertension and diabetes history could elucidate suspicion of ischemic subcutaneous arteriosclerosis. Hypertension (and often diabetes), local findings and histologically proven subcutaneous arteriolosclerosis are mandatory to make the diagnosis. Rapid local amelioration following correct treatment approach additionally confirms the presumed diagnosis. Besides the minutely repetitive surgical debridement, negative wound pressure therapy and split skin transplantation, one should consider systemic medication (analgesics, antioxidants, LMWH, sodium thiosulfate and antibiotics). Considering the cases presented, opportune decisions along with moderate aggressive and modern holistic surgical approach should inevitably resolve hard to heal atypical wounds.

**KEY WORDS:** atypical wound, Martorell hypertensive ischemic leg ulcer, calciphylaxis, subcutaneous ischemic arteriolosclerosis





# Understanding Data; An introduction to critical appraisal

GEORGINA GETHIN

*Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland*

Some basic information on how to help clinicians in understanding the results of papers are presented. Evidence based medicine is discussed and accepted concept of hierarchy of evidence presented in figure. Randomized control trial (RTC) is stressed as gold standard for evaluating the effectiveness of interventions. The examples of exercises (descriptive and inferential statistics) for understanding results are given. It is concluded that once one has a grasp of the basic steps outlined in presented text, the way to developing knowledge around evidence based practice is achieved.

**KEY WORDS:** data, statistics, critical appraisal

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Dr. Georgina Gethin  
Director of Research and Professional Development  
Lecturer Wound Science and EBP  
Royal College of Surgeons in Ireland  
Dublin, Ireland  
E-mail: ggethin@rcsi.ie

## INTRODUCTION

In addressing the many challenges in everyday practice, the clinician relies on a variety of sources including personal experience, communication with other colleagues, knowledge gained via education and training and through a search of the literature. However, the volume of literature published on a daily basis means that the busy clinician must develop some of the skills which are necessary to identify the relevant literature, appraise it, and determine how applicable this is to their own practice setting. Unfortunately, anecdotal evidence would suggest that many people rely on the conclusion and abstract from a paper to inform them of the outcomes of a study as they do not have the necessary skills to interpret the statistical analysis. This paper will provide some basic information which any clinician can apply to a paper and help them in understanding the results. The type of studies used as examples are limited to randomized controlled trials of interventions as these are one of the highest levels of evidence.

## WHAT IS EVIDENCE BASED MEDICINE?

Evidence based medicine (EBM) is defined as 'the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values' (1). This is a process of life-long self-directed learning and allows the integration of good quality published literature with clinical expertise and the opinions and values of patients and their families or carers (2). Indeed it is argued that EBM should also incorporate expertise in performing clinical history and physical examination (2). EBM is important to improving the quality of patient care, as it contributes to identifying those interventions that work and the elimination of those that are ineffective or do not work. There is an accepted concept of a hierarchy of evidence (Fig. 1). The hierarchy has an order, advancing from the simple case studies and opinions, literature reviews through to more advanced methodologies such as the randomised controlled trial (RCT), systematic reviews and meta-analysis. The RCT is considered the gold standard for evaluating the effectiveness of interventions. It is defined as a quantitative, comparative,

controlled experiment in which a group of investigators study two or more interventions in a series of individuals who receive them in a random order (3) while the intention is to make the research objective, the results will only really apply to the limits set within the trial or to the specific population being studied (4).

The population in a research study is the entire group of people with the specific problem, for example all people with venous leg ulcers. However, it would not be possible to study an entire population unless a condition is extremely rare. Therefore, a study tries to obtain a 'sample' of that population. By stating the inclusion criteria such as those with open venous leg ulcers and the exclusion criteria such as patients taking steroids, the researcher sets the limits to which the results of the study will apply. The essential feature is to make patients in the trial representative of all future patients who are liable to benefit from the trial's findings (5).

In the randomised controlled trial (RCT) the study 'sample' is then randomly allocated to one or other intervention and followed up for a specific period of time. The two groups are usually referred to as the 'intervention' and 'control'. The intervention group receives the treatment or intervention of interest which is being investigated. This is then compared to the control group which is often similar in some way to usual or standard care. For example, in a study by Gethin and Cowman (6) they compared honey (intervention group) with hydrogel (control group) to determine debriding efficacy in venous leg ulcers. The results therefore can be applied to those patients with sloughy venous ulcers.

### WHAT DO THE RESULTS SAY?

When reading the trial results there are a few simple steps that the individual can take to gain an understanding of the results. This is not a definitive guide to understanding trial results and there are some excellent text and on-line resources available. There are two

types of statistics: descriptive and inferential. Descriptive statistics simply summarise and describe the results. These include the mean; median and mode. Inferential statistics are used to make inferences about a situation that has not yet been observed.

Interpretation; In this example the average age of people attending the clinic is 70 years but the median age is 74 years. The median tells us that half of all the people attending are older than 74 and half are younger. The median tells us more about the people attending and is not as influenced by those which are very different from the rest of the group (called outliers). In this case, one person is 33 years which is much younger than the rest of the group – the inclusion of this person changes the mean but it does not influence the median as much. In wound care studies you should take note of the median wound size and median duration of a wound rather than the mean.

The data can also be displayed in quartiles [quarters]. In this set of data, if we broke up all the ages into quarters we can see that one quarter of all people are less than 63 years; one quarter are over 82 years and half of all people are between the ages of 63 and 82. This type of information helps you to understand the characteristics of your group in greater detail than if you simply said the mean age, which happens in so many reports. This also helps you in interpreting results and you can see if the characteristics of the study group are similar to those in your practice.

### APPRAISING AN RCT

The Graphic Appraisal Tool for Epidemiological Studies (GATE) framework is an excellent tool for displaying the results and helping to understand the results of an RCT. Available on-line at [www.cebm.net](http://www.cebm.net) To appraise the results of one RCT we will refer to the study by Gethin and Cowman (6).

Population: in this study the population of interest are persons with sloughy venous ulcers. 108 people were

Exercise 1: mean, median and mode:

Sample: age profile of 21 people attending a wound clinic.

86,75,76,75,82,68,85,83,82,75,63,69,54,58,33,70,74,67,63,64,84

Mean: this is the average age of people attending the clinic. Add all 21 ages together and divide by the number of people. Answer: 70 years.

Median: this is the mid-point. In this set of ages, you should arrange all the ages in order from the youngest to the oldest. Answer: 74 years

33,54,58,63,63,64,67,68,69,70,74,75,75,75,76,82,82,83,84,85,86

Mode: this is the most frequently occurring number. Answer: 75 years.

**Exercise 2: healing outcomes and relative risk**

Intervention group outcome: 24 out of 54 people healed:  $24 \div 54 = 0.44$  or 44%

Control group outcome: 18 healed out of 54 people:  $18 \div 54 = 0.33$  or 33%.

Your first questions should be: is this clinically meaningful; am I impressed with this result? Would this percentage of healing in either group be important to me?

Relative Risk (RR): calculated by dividing the intervention group outcome by the control group outcome:  $0.44 \div 0.33 = 1.33$ .

Interpretation: How many times more likely it is that healing will occur in the intervention group (honey) relative to the control group (hydrogel). An RR of 1 means that there is no difference between the two groups, thus the intervention had no effect. An RR of  $< 1$  means that the treatment decreases the risk of the outcome (healing). An RR  $> 1$  means that the treatment increased the risk of the outcome (healing). Since the RR is  $> 1$  we can say that honey increased the risk of healing.

included in the study and randomised to two groups of 54 and followed-up for 12 weeks.

The intervention group received Manuka honey (n=54); the control group received Hydrogel therapy (n=54).

There are a few outcomes but for now let's look at healing at 12 weeks as an outcome. This is plotted on a 2 x 2 table. You can use this type of table for each outcome of interest.

Intervention Group	Control Group
A) numbers healed = 24	B) numbers healed = 18
C) numbers not-healed = 30	D) numbers not-healed = 36

**P-VALUES AND CONFIDENCE INTERVALS**

When we pick a sample, they should be similar in some way to the entire population of people with that condition. By knowing the characteristics of the sample in a study we can see if they would represent those with the condition or if they are representative of those in our practice. For example; are the ages similar to those with venous ulcers; are they being treated in the same setting as I would expect, do they have the same problems such as hypertension. This is important not only for your understanding of the study but also for whether or not you would apply the results to your practice. It is also important for understanding confidence intervals (CI).

When we see the results of a study, these are in fact the results from this sample alone. How confident are we that if we got another sample from the population with the problem that we would get similar results? In the case of Gethin and Cowman (6) we see the confidence interval for healing at 12 weeks is presented as 1.02 to 1.88. This means that we are 95% confident that the true result for the entire population lies somewhere between 1.02 and 1.88. For this study, the CI is narrow

which is good. If we see a study with a very wide CI this means that while the results lies somewhere between these two points it is so wide that it might be meaningless.

In our study the p-value for healing at 12 weeks is  $p = 0.03$ . Now let's convert that to percentages;  $0.03 = 3\%$ . Thus, we are saying that the likelihood of this result happening by chance is around 3%. In statistical terms, the level of significance is usually set at 0.05 or 5%. By stating the level of significance we are proposing that any result that is higher than that is not statistically meaningful as these results could have occurred by chance. For example: a p value of 0.08 means that there is an 8% likelihood that this result could have occurred by chance. So, in our example of Gethin and Cowman (6) we can interpret  $p = 0.03$  as likelihood of healing at 12 weeks having occurred by chance is only 3%. When the level is 0.05 or less we say that it is statistically significant. Importantly this does not mean it is clinically significant – that is up to you.

**FINALLY: INTENTION TO TREAT ANALYSIS**

The data analysis section of a study will indicate whether analysis was done on a 'per protocol' or an 'intention to treat' (ITT) basis. The first thing to look for is, are all the people who entered the study accounted for at the end. Do not assume that they are. In the case of ITT, all people who enter the study are analysed at the end, regardless of whether they complied with the treatment regime or not. In that way, it is argued, that this type of analysis represents routine practice whereby some people will not comply with a treatment or simply do not complete the treatment. In per protocol analysis the results are analysed only on those that complete the study. The danger with per protocol analysis is that the treatment effect may be overstated. Some studies will provide both scenarios.



## STUDY REPORT

In most cases the only information that the practitioner has to interpret a trial is the published report. To improve the quality of reports of trials and standardise information, an international group of epidemiologists, bio statisticians and journal editors published a statement called CONSORT (Consolidation of the standards of reporting trials), (7). This is updated frequently and the most up to date version can be accessed on-line <http://www.consort-statement.org/home/>

The CONSORT statement comprises a 25-item checklist and a flow diagram. The intention is to make the study process clearer. This format ensures information regarding all aspects of a trial are reported on. However, this does not overcome publication bias. Some evidence shows a propensity for investigators and sponsors to write and submit and for peer-reviewers and editors to accept, manuscripts for publication, depending on the direction of the findings (3). This tendency, which appears to favour trials with positive results, has been called publication bias.

Publication bias is a major problem in professional literature, positive results being more likely to get submitted and published (8). In the absence of reports of studies with 'negative' results, readers can draw conclusions (often incorrect) from a skewed and incomplete database. Provided the methodology is robust, all research results offer valuable information and knowledge to the field and should be published. In addition, the Declaration of Helsinki (1964) states that negative as well as positive results of research should be published or otherwise publicly available (9).

This short paper should provide enough information for the novice to make some interpretation of the results of an RCT. Other factors to be considered are: how subjects were recruited, how they were allocated, who assessed the outcomes, if the assessor knew which treatment the patient received, how outcomes were assessed, the duration of follow-up of the study, the number and type of adverse events and the number and reasons for withdrawals. It is beyond the scope of this paper to address all of these but they are important factors which should not be ignored.

## CONCLUSION

The conduct of simply analysis on the report of an RCT is within the capacity of most clinicians. The advantage of performing these simple tests is that it allows one to make a better interpretation of the results and help determine if these results apply to one's own area

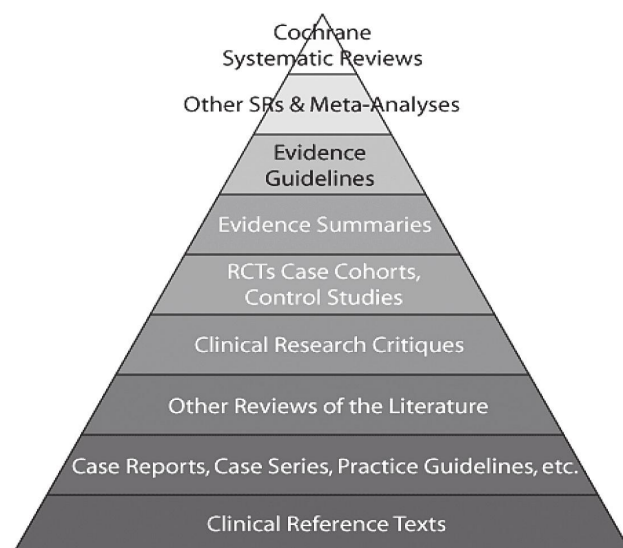


Fig. 1: Hierarchy of evidence

of practice. There are many excellent text and on-line resources that can assist with a more detailed understanding of statistics and once you have a grasp of the basic steps outlined here, you are on the way to developing your knowledge around evidence based practice.

### Frequently used Terminology

- Odds Ratio: the odds of the outcome occurring in experimental group compared to the odds of it occurring in the control. (May be used more appropriately in case control and cohort studies).
- Confidence Intervals: 95%; the range in which we can be approximately 95% certain that the true population value lies.
- PValue: probability that a difference between groups would have occurred if the null hypothesis was true.
- Relative Risk: RR: How many times more likely it is that an event will occur in the treatment group relative to the control group.
- ARR: Absolute risk reduction; the absolute difference in the rate of events between two groups. Gives an indication of baseline risk and treatment effect. ARR of 0 = no effect.
- RRR: Relative risk reduction. The reduction in the rate of the outcome in the treatment group relative to the control.
- NNT: The number need to treat in the experimental group to prevent 1 bad outcome.
- ITT: A method of analysis in RCT in which all patients randomised are analysed, regardless of whether or not they completed or received the treatment.
- Per-Protocol Analysis: A method of analysis in which only those patients who completed the treatment to which they were originally allocated are analysed.

## REFERENCES

1. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. London: Harcourt, 2000.
2. Akobeng A. Principles of evidence based medicine. Arch Dis Child 2005; 90: 837-40.
3. Jadad A. Randomised Controlled Trials. London: British Medical Journal Books, 1998.
4. Gethin G. Understanding research. Wounds UK 2009; 5: 86.
5. Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. London: John Wiley & sons, 1983.
6. Gethin G, Cowman S. Manuka honey vs. hydrogel - a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. J Clin Nursing 2009; 18: 466-74.
7. Begg C, Cho M, Eastwood S. Improving the quality of reporting of randomised controlled trials. JAMA 1996; 276: 637-9.
8. Machin D. General Issues. In Machin D, Day S, Green S, eds. Textbook of Clinical Trials Wiley, England, 2004.
9. WMA. Declaration of Helsinki, ethical principles for medical research involving human subjects. In: 52nd WMA General Assembly (Assembly, W M, ed. Edinburgh, Scotland, 2000.

## SAŽETAK

### RAZUMIJEVANJE PODATAKA; UVOD U KRITIČKU PROCJENU

G. GETHIN

*Kraljevski kirurški zbor u Irskoj, Dublin, Irska*

Prikazani su neki osnovni podaci kako pomoći kliničarima u razumijevanju rezultata radova. Raspravlja se o medicini temeljenoj na dokazima i o prihvaćenom konceptu hijerarhije dokaza, što je izneseno u slikovnom prikazu. Naglašeno je da je randomizirani kontrolirani pokus (RTC - *Randomised Control Trial*) zlatni standard za evaluaciju učinkovitosti intervencije. Izneseni su primjeri vježbi deskriptivne i inferentne (prosuđivačke) statistike za razumijevanje rezultata. Naglašeno je da je razumijevanje temeljnih koraka koji su naglašeni u ovom radu put prema stvaranju vlastitog znanja o praktičnom radu temeljenom na dokazu. Na kraju su dane definicije često upotrebljivanih statističkih termina.

**KLJUČNE RIJEČI:** podaci, prosuđivačka statistika, kritička procjena



# The impact of test medium on silver release and antimicrobial effect of silver-containing wound dressings *in vitro*

KRISTINA HAMBERG

**Aim:** Silver is a broad-spectrum antimicrobial and recent advances in technology have enabled silver to be included in the range of wound dressings. The aim of the present project was to study the impact of test medium on silver release and antimicrobial effect of silver-containing dressings *in vitro*.

**Methods:** The release of silver and antimicrobial effect of silver-containing dressings was determined in four different test media: distilled water, saline, saline with albumin, and simulated wound fluid. The test model consisted of 6 plates test medium in the well and dressing pieces placed in an insert. All test media except for distilled water were inoculated with *Staphylococcus aureus*. Viable bacterial counts, silver concentration and inductively coupled plasma were determined after incubation at 35 °C for 24 hours.

**Results:** Silver release was found to depend on the test fluid used. In distilled water, silver release varied greatly between different dressings, whereas in saline all dressings showed similar low release. The addition of albumin increased the release for all dressings compared with saline alone, however, varying according to the type of dressing. In simulated wound fluid, silver release was comparable to that recorded in saline with albumin. In protein containing test media, the high release resulted in low viable counts, and *vice versa*, indicating a correlation between silver release and antimicrobial effect. The antimicrobial effect also increased with a decreased test medium complexity; very low inactivation or growth was observed in simulated wound fluid, whereas all dressings were able to considerably reduce bacteria in saline. There was no correlation between total silver content in dressings and the release or antimicrobial effect in any of the test media.

**Discussion/Conclusion:** Since silver release and antimicrobial effect vary depending on the test medium and test method, it was erroneously concluded that they do not correlate. In the present study, these two factors were measured in the same test system and were found to correlate. As the presence of proteins significantly affects silver release, they should be included in the test media for silver release.

## UTJECAJ MEDIJA ZA TESTIRANJE *IN VITRO* NA OTPUŠTANJE SREBRA I ANTIMIKROBNI UČINAK OBLOGA ZA RANE KOJE SADRŽE SREBRO

KRISTINA HAMBERG

**Cilj:** Srebro je antimikrobno sredstvo širokog spektra i najnovija tehnološka dostignuća su omogućila da se srebro ugradi u niz obloga za rane. Cilj ove studije bio je ispitati djelovanje medija za testiranje *in vitro* na otpuštanje srebra i antimikrobnog učinka obloga koje sadrže srebro.

**Metode:** Otpuštanje srebra i antimikrobni učinak obloga koje sadrže srebro određivani su za četiri različita testna medija: destiliranu vodu, fiziološku otopinu, fiziološku otopinu s albuminom i umjetni ekskret iz rane (Simulated Wound Fluid, SWF). Testni model se sastojao od 6 ploča s udubinama s medijem za testiranje u udubini i komadima obloga stavljenima u inserciju. U sve je testne medije osim onog s destiliranom vodom inokuliran *Staphylococcus aureus*. Nakon 24-satne inkubacije na 35 °C određivao se broj vijabilnih bakterija, koncentracija srebra te induktivno spregnuta plazma.

**Rezultati:** Otpuštanje srebra ovisilo je o uporabljenom testnoj tekućini. U destiliranoj vodi otpuštanje se jako razlikovalo između obloga, dok su u fiziološkoj otopini sve obloge imale slično nisko otpuštanje. Dodatak albumina povećao je otpuštanje iz svih obloga u usporedbi sa samom fiziološkom otopinom, s varijacijama ovisno o tipu obloge. Otpuštanje u SWF bilo je slično onom u fiziološkoj otopini s albuminom.

U testnim medijima sa sadržajem proteina jako otpuštanje dovelo je do niskog broja vijabilnih bakterija i obrnuto,

što pokazuje da postoji korelacija između otpuštanja srebra i antimikrobnog učinka. Antimikrobni učinak se također povećao sa smanjenom kompleksnošću testnog medija; u SWF je opažena vrlo niska inaktivacija ili rast, dok su sve obloge mogle u znatnoj mjeri smanjiti bakterije u fiziološkoj otopini. Nije opažena korelacija između ukupnog sadržaja srebra u oblogama i otpuštanja ili antimikrobnog učinka ni u jednom testnom mediju. Rasprava/Zaključak: Kako otpuštanje srebra i antimikrobni učinak variraju u ovisnosti o testnom mediju i o metodi testiranja, krivo se zaključilo da ne koreliraju. U ovoj studiji su se ova dva čimbenika mjerila u istom testnom sustavu i nađena je korelacija. Prisutnost proteina značajno utječe na otpuštanje srebra pa ih je stoga važno uključiti u testne medije za otpuštanje srebra.



# Importance of compression therapy

HUGO PARTSCH

*Emeritus Head of the Department of Dermatology, Wilhelminenspital, Vienna, Austria*

In clinical practice, swelling and congestion in the legs is a very common problem. In the vast majority of these cases, compression therapy has a positive effect and must be regarded as a basic therapy for these conditions. In clinical routine, however, this therapy approach is often used as a mere pro-forma measure which is frequently delegated to nursing staff, or even to the patients themselves without any specific training. Only in the rarest of cases has the caregiver actually learned the accurate, indication-specific techniques of compression therapy by frequent exercise under the supervision of a qualified professional. The proper application of compression bandages cannot be learned from observation or from textbooks, but only by systematic exercise on a regular basis.

I cannot really teach a beginner to apply an adequately firm permanent bandage without any practical training. There are various types of compression bandages, whose proponents often attack each other violently, or safeguard their own techniques like doctrine of salvation. The bandaging techniques presented here are not meant to be the best or the only effective techniques; they merely represent the methods that have been used with good success in daily practice over a period of 20 years. (More advanced users will realize that I have learned bandaging from Dr. Haid-Fischer in Stuttgart, Germany).

In recent years, some concepts of compression therapy that were based primarily on empirical findings have been grounded on a sound scientific basis. By use of special instruments, some essential physical effects of compression devices can now be measured not only in the laboratory but also directly in the affected limb, which has laid some important groundwork for future clinical comparisons of different materials ([www.ICC-compressionclub.com](http://www.ICC-compressionclub.com)). Certain key clinical indicators for compression therapy have been substantiated by randomized clinical trials, while other well-established areas of application cannot be backed up by the type of conclusive evidence required by most payers.

In particular, the implementation of the current state of knowledge into actual daily practice is still lagging behind. More often than not, the „wrapping of the legs“, or the donning of compression stockings, is still done without much consideration of the patient's specific needs. The special focus is on compression bandaging, which still represents a highly effective and indispensable form of therapy. Its correct application, which must be adapted to the specific underlying clinical situation, requires a good deal of expertise and personal commitment. May the revised version of the brochure “Contributions towards compression therapy“ and printed by Lohmann&Rauscher GmbH & Co. KG. help not only deepen the understanding of this often neglected therapy option, but also improve its practical application.

**KEY WORDS:** compression therapy, dressings

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Prof. Hugo Partsch, MD, PhD, Vienna, Austria  
E-mail: [Hugo.Partsch@meduniwien.ac.at](mailto:Hugo.Partsch@meduniwien.ac.at)

## VAŽNOST KOMPRESIJSKE TERAPIJE

HUGO PARTSCH

*Wilhelminenspital, Beč, Austrija*

U kliničkoj su praksi vrlo čest problem oticanje i kongestija u nogama. U velikoj većini takvih slučajeva pozitivni učinak ima kompresijska terapija pa je treba smatrati osnovnom terapijom za takva stanja. Međutim, u kliničkom rutinskom radu taj se terapijski pristup često koristi kao posve formalnu mjeru koju se često prepušta medicinskim sestrama ili čak samim pacijentima bez ikakve specifične izobrazbe. Samo u vrlo rijetkim slučajevima je davatelj skrbi je zapravo naučio ispravne specifične tehnike u odnosu na indikaciju kompresijske terapije čestim prakticiranjem pod nadzorom kvalificiranog stručnjaka. Ispravnu primjenu kompresijskih zavoja ne može se naučiti promatranjem ili iz knjiga, nego samo sistematskim vježbanjem na redovitoj bazi. Zaista ne mogu podučiti početnika o primjeni odgovarajuće čvrstog trajnog zavoja bez ikakve praktičke izobrazbe.

Postoje različite vrste kompresijskih zavoja predlagači kojih često snažno napadaju jedni druge ili štite svoje vlastite tehnike poput doktrine spašavanja. Ne smatra se da su tehnike stavljanja zavoja koje su ovdje prikazane najbolje ili jedino učinkovite tehnike; one tek prikazuju metode koje su korištene s dobrim uspjehom u svakodnevnoj praksi tijekom 20-godišnjeg razdoblja. (Napredniji korisnici uzet će u obzir da sam ja učio stavljanje zavoja od dr. Haid-Fischera u Stuttgartu, Njemačka).

Posljednjih su godina neki koncepti kompresijske terapije, koji su temeljeni ponajprije na empirijskim nalazima, postavljeni na naglašeno znanstvenoj bazi. Uporabom specijalnih instrumenata neki bitni fizikalni učinci kompresijskih sredstava mogu se danas mjeriti ne samo u laboratoriju nego i direktno u zahvaćenoj okrajini što je postavilo neke važne temelje za buduće kliničke usporedbe različitih materijala ([www.ICC-compressionclub.com](http://www.ICC-compressionclub.com)). Neki ključni klinički pokazatelji kompresijske terapije postali su stvarni randomiziranim kliničkim pokusima, dok druga dobro utvrđena područja primjene ne mogu biti poduprta konačnim dokazom koji traži većina onih koji je plaćaju. Posebice još uvijek zaostaje implementacija današnjeg stanja znanja u aktualnu dnevnu praksu. Češće da nego ne „omatanje nogu“ ili davanje kompresijskih čarapa se još uvijek primijenjuje bez mnogo razmišljanja o pacijentovim specifičnim potrebama. Posebno se naglašava kompresijsko stavljanje zavoja koje je uvijek vrlo učinkovit i neophodan oblik terapije. Njegova ispravna primjena, koja mora biti usklađena sa specifičnom predležecom kliničkom situacijom, zahtijeva i te kakvu stručnost i osobnu obvezu. Neka revidirana verzija knjižice „Prilozi kompresijskoj terapiji“, koju je tiskao Lohmann & Rauscher GmbH & Co, pomogne ne samo u produbljivanju razumijevanja te često zanemarivane terapijske opcije nego i u poboljšanju njene praktičke primjene.

**KLJUČNE RIJEČI:** kompresijska terapija, obloge

**ADRESA ZA DIOPISIVANJE:** Prof. Dr. H. Partsch  
Emeritus Head of the  
Department of Dermatology  
Wilhelminenspital, Vienna, Austria  
E-mail: [Hugo.Partsch@meduniwien.ac.at](mailto:Hugo.Partsch@meduniwien.ac.at)

# POPIS PREDAVAČA

1. Prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, dr. med. - internist hematolog, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zagreb (*Hrvatska*)
2. Prof. dr. sc. Asja Stipić-Marković, dr. med. - internist imunolog, voditelj Odjela za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Sveti Duh, Zagreb (*Hrvatska*)
3. Prof. dr. sc. Branka Marinović, dr. med. - dermatolog, predstojnica Klinike za dermatovenerologiju, KBC Zagreb (*Hrvatska*)
4. Prof. dr. sc. Mirna Šitum, dr. med. - onkodermatolog, predstojnica Klinike za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
5. Prof. dr. sc. Hugo Partsch, dr. med. - dermatolog, flebolog (*Austrija*)
6. Doc. dr. sc. Dubravko Huljev, prim., dr. med. - plastični kirurg, pročelnik Centra za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb (*Hrvatska*)
7. Doc. dr. sc. Nada Kecelj Leskovec, dr. med. - dermatolog, predstojnica flebološke djelatnosti na Dermatovenerološkoj Klinici, UKC Ljubljana (*Slovenija*)
8. Asist. Tanja Planinšek-Ručigaj, dr. med. - dermatolog, v.d. predstojnica Dermatovenerološke klinike; predstojnica djelatnosti za limfologiju, a Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana (*Slovenija*)
9. Asist. prim. Ciril Triller, dr. med. - kirurg, Klinički odjel za kirurške infekcije, UKC Ljubljana (*Slovenija*)
10. Dr. sc. Nastja Kučičec-Tepeš, prim., dr. med. - klinički mikrobiolog, AMZH, Zagreb (*Hrvatska*)
11. Dr. Georgina Gethin, PhD, RGN, FFMRCISI, HE Dip wound care, Dip Anatomy, Dip Applied Physiology, Faculty of Nursing and Midwifery, Royal College of Surgeons in Ireland (*Irska*)
12. Dr. sc. Sandra Marinović Kulišić, dr. med. - dermatolog, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Zagreb (*Hrvatska*)
13. Dr. sc. Tomislav Novinščak, dr. med. - spec. kirurg, Odjel kirurgije, Županijska bolnica Čakovec (*Hrvatska*)
14. Dr. sc. Maja Vurnek Živković, prof. - klinički psiholog, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
15. Aleksandar Gajić, dr. med. - ortoped, načelnik Centra za hiperbaričnu medicinu, Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Dr. Miroslav Zotović, Banja Luka (*Bosna i Hercegovina*)
16. Ida Oreb, dr. med., Abbott Laboratories d.o.o. (*Hrvatska*)
17. Inga Mandac Rogulj, dr. med. - internist hematolog, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zagreb (*Hrvatska*)
18. Nives Pustišek, dr. med. - dermatolog, Klinika za dječje bolesti KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
19. Sanja Poduje, dr. med. - dermatolog, Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
20. Sanja Špoljar, dr. med. - dermatolog, Klinika za kožne i spolne bolesti KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
21. Suzana Ožanić Bulić, dr. med. - dermatolog, Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
22. Vedrana Bulat, dr. med. - dermatolog, Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
23. Vlatka Čavka, dr. med. - dermatolog, Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
24. Kristina Hamberg, mikrobiolog (*Švedska*)
25. Adrijana Debelak, dipl. m. s., uni. dipl. org., Klinički odjel za kirurške infekcije, UKC Ljubljana (*Slovenija*)
26. Anamarija Tvorčić, bacc. med. techn. - Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
27. Anđela Novokmet, bacc. med. techn. - glavna med. sestra, Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb (*Hrvatska*)
28. Anđelka Brtan, bacc. med. techn. - Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
29. Brankica Grgurić, bacc. med. techn. - med. sestra za bolničke infekcije, KB Sveti Duh, Zagreb (*Hrvatska*)
30. Josipa Bošnjak, bacc. med. techn. - Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
31. Justina Somrak, v. m. s. - Diafit d.o.o. (*Slovenija*)
32. Marijetka Matoš, v. m. s. - SB Novo Mesto, Odjel za vaskularnu kirurgiju (*Slovenija*)
33. Mirica Koluder, bacc. med. lab. diagn. - glavni inženjer, Zavod za kliničku mikrobiologiju i hospitalne infekcije, KB „Sveti Duh“, Zagreb (*Hrvatska*)
34. Mirna Žulec, dipl. med. techn., Coloplast A/S (*Hrvatska*)
35. Nikolina Mandušić, bacc. med. techn. - Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
36. Zdenko Koščak, bacc. therap. occup. - Paul Hartmann d.o.o. (*Hrvatska*)
37. Željka Čubrilo, bacc. med. teh. - Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
38. Dijana Sedmak, m. s. - glavna med. sestra Centar za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb (*Hrvatska*)
39. Ivana Vranjković, m. s. - Ordinacija za kožne bolesti „Prim. mr. sc. dr. Željko Pavičić“, Zagreb (*Hrvatska*)
40. Marina Valentič, s. m. s., Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana (*Slovenija*)
41. Mira Čavka, m. s. - Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb (*Hrvatska*)
42. Nevenka Štok, m. s. - Ambulanta za plastičnu i vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb (*Hrvatska*)

ODRŽAVANJE SIMPOZIJA I TISKANJE  
SUPLEMENTA POTPOMOGLI SU:

**Abbott Laboratories d.o.o.**

**Coloplast A/S**

**Lohmann & Rauscher d.o.o.**

**Mölnlycke Health Care AB**

**Oktal Pharma d.o.o.**

**Poliklinika za baromedicinu OXY**

**Paul Hartmann d.o.o.**

**Rozi Step d.o.o.**

**Stoma Medical d.o.o.**

**Tosama d.o.o.**

**Uriho**

# UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrte, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gosta-urednika. Prihvatanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstom International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

## Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjerka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim proredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada. Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada.

Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslov. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

## Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus.

Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautora o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa.

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

## Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

## Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

## Poglavlje u knjizi:

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

## Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

## Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu

### Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/material-medical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emrg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www/cdcd/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999.

### Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROMu]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

### Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu.

Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se na vraćaju.



# NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/publication elsewhere.

## Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per* page).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper.

Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest.

*Article in the journal* (if there are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «et al.» should be added.

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

## Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

## Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983

## Chapter (of a book)

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

## Disertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

*Citation of literature published in electronic format* Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program) Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or amendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.

# acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia  
Acta Med Croatica • Vol. 66 Supl. 1 • pp 1-160 Zagreb, October 2012

## Table of Contents

- 4 **Word of introduction**  
*N. Kučičec-Tepes*
- 5 **Atypical wounds: definition and classification**  
*M. Šitum, M. Kolić*
- 13 **Wounds in autoimmune bullous dermatoses and systemic connective tissue diseases**  
*B. Marinović, I. Lakoš Jukić, J. Lipozenčić*
- 19 **Vasculitis and vasculopathy**  
*A. Štapić Marković*
- 25 ***Pyoderma gangrenosum* – case report**  
*V. Čavka, M. Šitum, S. Poduje, A. Brtan, N. Mandušić, Ž. Čubrilović*
- 29 **Wounds and dermatoses**  
*S. Ožanić Bulić, L. Kotrulja, I. Sjerobabski-Masneć*
- 37 **Current wound care in patients with elephantiasis – third stage lymphedema**  
*T. Planinšek Ručigaj, A. Slana, N. Kecelj Leskovec*
- 41 ***Pemphigus chronicus vulgaris* - case report**  
*S. Špoljar, M. Čavka, A. Tvorčić*
- 49 **The role of short-stretch bandage in therapy of lymphedema**  
*T. Planinšek Ručigaj, D. Huljev*
- 53 **Complications of inappropriate compression therapy**  
*J. Somrak*
- 59 **Role of negative pressure therapy in the treatment of chronic wounds**  
*D. Huljev, A. Gajić, T. Gverić, N. Kecelj Leskovec, C. Triller*
- 65 **Application of modern dressings in the treatment of chronic wounds**  
*C. Triller, D. Huljev, D. M. Smrke*
- 71 **Atypical agents of the wound infection and targeted samples**  
*N. Kučičec-Tepes*
- 79 **Role of debridement in treatment of chronic wounds**  
*D. Huljev, A. Gajić, C. Triller, N. Kecelj Leskovec*
- 85 **Treatment of wound surrounding skin**  
*N. Kecelj Leskovec, D. Huljev*
- 89 **Measurement of the ankle-brachial pressure index (ABPI)**  
*S. Marinović Kulišić*
- 93 **Wounds in vascular and metabolic diseases**  
*N. Kecelj Leskovec, D. Huljev, M. Matoh*
- 99 **Wounds in hematology patients**  
*I. Mandac Rogulj, A. Planinc Peraica, S. Ostojić Kolonić*
- 103 **Malignant wounds**  
*M. Šitum, M. Kolić*
- 109 **Wounds in genital and oral region**  
*V. Bulat, M. Šitum, I. Ljubičić, D. Madiraca*
- 119 **Wounds in children and *epidermolysis bullosa***  
*N. Pustišek, I. Babić, A. Kljenak, N. Striber, S. Višnjčić, M. Karaman Ilić*
- 123 **Squamous cell carcinoma – case report**  
*S. Poduje, D. Huljev, Ž. Čubrilović, J. Bošnjak*
- 127 **Calciphylaxis**  
*C. Triller, D. Huljev, D. M. Smrke*
- 131 **Dermatitis artifacta – psychiatric causes**  
*M. Vurnek Živković, M. Šitum*
- 135 **Self-mutilation – artifacts - case report**  
*I. Vranjković, N. Štok, D. Sedmak, B. Grgurić, D. Huljev*
- 139 **Surgical approach to atypical wounds (clinical cases). Subcutaneous ischemic arteriolosclerosis (Martorell ulcer, calciphylaxis, eutrophication)**  
*T. Novinščak, M. Filipović, E. Jozinović, M. Žvorc, M. Gradišer, S. Gašparov*
- 147 **Understanding data; an introduction to critical appraisal**  
*G. Gethin*
- 153 **The impact of test medium on silver release and antimicrobial effect of silver-containing wound dressings in vitro**  
*K. Hamberg*
- 155 **Importance of compression therapy**  
*H. Partsch*
- 157 **List of lecturers**
- 160 **Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 66 (Supl. 1) • Str. 1-160 Zagreb, listopad 2012.

## Sadržaj

- 3 **Uvodna riječ**  
*N. Kučičec-Tepeš*
- 5 **Definicija i podjela atipičnih rana**  
*M. Šitum, M. Kolić*
- 13 **Rane kod autoimunih buloznih dermatoza i sistemskih bolesti vezivnog tkiva**  
*B. Marinović, I. Lakoš Jukić, J. Lipozenčić*
- 19 **Vaskulitis i vaskulopatija**  
*A. Stipičić Marković*
- 25 **Pyoderma gangrenosum – prikaz bolesnika**  
*V. Čavka, M. Šitum, S. Poduje, A. Brtan, N. Mandušić, Ž. Čubrilović*
- 29 **Rane kod dermatoloških bolesti**  
*S. Ožanić Bulić, L. Kotrulja, I. Sjerobabski-Masneć*
- 37 **Suvremeno liječenje rana kod bolesnika s elefantijazom – trećim stadijem limfedema**  
*T. Planinšek Ručigaj, A. Slana, N. Kecelj Leskovec*
- 41 **Pemphigus chronicus vulgaris – prikaz bolesnika**  
*S. Špoljar, M. Čavka, A. Tvorčić*
- 49 **Uloga kratkoelastičnih zavoja u terapiji limfedema**  
*T. Planinšek Ručigaj, D. Huljev*
- 53 **Komplikacije kod nepravilne kompresijske terapije**  
*J. Somrak*
- 59 **Uloga terapije negativnim tlakom u tretmanu kroničnih rana**  
*D. Huljev, A. Gajić, T. Gverić, N. Kecelj Leskovec, C. Triller*
- 65 **Primjena suvremenih obloga u liječenju kroničnih rana**  
*C. Triller, D. Huljev, D. M. Smrke*
- 71 **Atipični uzročnici infekcije rane i ciljani uzorci**  
*N. Kučičec-Tepeš*
- 79 **Uloga debridmana u liječenju kroničnih rana**  
*D. Huljev, A. Gajić, C. Triller, N. Kecelj Leskovec*
- 85 **Liječenje kože u okolini rane**  
*N. Kecelj Leskovec, D. Huljev*
- 89 **Mjerenje gležnanskog indeksa (ABPI)**  
*S. Marinović Kulišić*
- 93 **Rane kod vaskularnih i metaboličkih bolesti**  
*N. Kecelj Leskovec, D. Huljev, M. Matoh*
- 99 **Rane kod hematoloških bolesnika**  
*I. Mandac Rogulj, A. Planinc Peraica, S. Ostojić Kolonić*
- 103 **Maligne rane**  
*M. Šitum, M. Kolić*
- 109 **Rane u genitalnoj i oralnoj regiji**  
*V. Bulat, M. Šitum, I. Ljubičić, D. Madiraca*
- 119 **Rane kod djece i bulozna epidermoliza**  
*N. Pustišek, I. Babić, A. Kljenak, N. Striber, S. Višnjčić, M. Karaman Ilić*
- 123 **Planocelularni karcinom – prikaz bolesnika**  
*S. Poduje, D. Huljev, Ž. Čubrilović, J. Bošnjak*
- 127 **Kalcifikacija**  
*C. Triller, D. Huljev, D. M. Smrke*
- 131 **Artefaktni dermatitis – psihijatrijski uzroci**  
*M. Vurnek Živković, M. Šitum*
- 135 **Samoozljeđivanje – artefakti – prikaz bolesnika**  
*I. Vranjković, N. Štok, D. Sedmak, B. Grgurić, D. Huljev*
- 139 **Kirurški pristup atipičnim ranama (klinički primjeri). Supkutana ishemička arterioskleroza (Martorellov vrijed, kalcifikacija, eutrofikacija)**  
*T. Novinščak, M. Filipović, E. Jozinović, M. Žvorc, M. Gradišer, S. Gašparov*
- 147 **Razumijevanje podataka: uvod u kritičku procjenu**  
*G. Gethin*
- 153 **Utjecaj medija za testiranje *in vitro* na otpuštanje srebra i antimikrobni učinak obloga za rane koje sadrže srebro**  
*K. Hamberg*
- 155 **Važnost kompresijske terapije**  
*H. Partsch*
- 157 **Popis predavača**
- 159 **Upute autorima**