



Suvremeni praktični pristup liječenju akne u pedijatrijskoj dobi

Modern practical approach to the treatment of pediatric acne

Anamaria Balić¹ , Karmela Husar¹, Mihael Skerlev¹, Ivana Martinac Ciglar¹, Slobodna Murat Sušić¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

PEDIJATRIJSKA AKNE; AKNE DJEČJE DOBI;
ADOLESCENTNA AKNE; PEDIJATRIJSKA DERMATOLOGIJA;
LIJEČENJE

SAŽETAK. Akne u pedijatrijskoj dobi česta je upalna bolest kože koja pogađa djecu i adolescente. Karakterizira je prisutnost otvorenih i zatvorenih komedona, upalnih papula, papulopusta te nodusa i cističnih lezija na licu, vratu i drugim dijelovima tijela. Iako točan uzrok pedijatrijske akne nije u potpunosti razjašnjen zbog multifaktorijalne etiologije, hormonalne promjene, genetska predispozicija i određeni životni čimbenici mogu doprinijeti njezinom razvoju. Liječenje pedijatrijske akne uključuje kombinaciju pravilne njege kože i primjenu lijekova. Važno je uspostaviti dnevnu rutinu njege kože koja uključuje nježno čišćenje, hidratizaciju i korištenje nekomedogenih proizvoda. Topikalni lijekovi poput benzoil peroksida i retinoida mogu pomoći u smanjenju upale te preveniraju nastanak novih komedona. U težim slučajevima mogu se propisati oralni antibiotici, isotretinoin ili hormonalna terapija u određenim indikacijama. Roditelji i skrbnici imaju važnu ulogu u podršci djeci i adolescentima s akne. Važno je pružiti emocionalnu podršku i educirati djecu o pravilnoj njezi kože te ispravnom provođenju propisane terapije kao i nužnosti provođenja terapije održavanja po izliječenju. Poticanje zdravog načina života, uključujući uravnoteženu prehranu, redovitu tjelesnu aktivnost i smanjenje stresa, također može doprinijeti boljem terapijskom ishodu. Iako je akne često frustrirajuća bolest i utječe na samopouzdanje, bitno je naglasiti da je to stanje koje se može liječiti. Pravilnim pristupom većina slučajeva pedijatrijske akne može se na vrijeme prepoznati i liječiti te time omogućiti djeci čistu i zdravu kožu bez popratnih komplikacija i posljedica poput ožiljkavanja. Važno je na vrijeme konzultirati dermatologa radi postavljanja točne dijagnoze i uspostavljanja personaliziranog plana liječenja pedijatrijske akne. U slučajevima vrlo teških oblika akne koji slabo reagiraju na terapiju te prisutnih drugih znakova i simptoma popratnoga sistemskog zbivanja, hormonalnog poremećaja ili sumnje na rijetke autoinflamatorne sindrome nužno je pacijente multidisciplinarno liječiti, što uključuje suradnju s endokrinolozima, ginekolozima, imunolozima i drugima užim pedijatrijskim subspecialistima.

Keywords

PEDIATRIC ACNE; CHILDHOOD ACNE;
ADOLESCENT ACNE; PEDIATRIC DERMATOLOGY;
TREATMENT

SUMMARY. Pediatric acne is a common inflammatory skin disease that affects children and adolescents. It is characterized by the presence of blackheads, whiteheads, inflammatory papules, papulopustules, nodules and cysts on the face, neck, and other body areas. While the exact cause of pediatric acne is not fully understood because of its multifactorial etiology, hormonal changes, genetics, and certain lifestyle factors can contribute to its development. Treating pediatric acne involves a combination of skincare practices and medications. It is important to establish a daily skincare routine that includes gentle cleansing, moisturizing, and the use of non-comedogenic products. Topical medications, such as benzoyl peroxide and retinoids, can help reduce inflammation and prevent formation of comedones. In more severe cases, oral antibiotics, isotretinoin or hormonal therapy in certain indications, may be prescribed. Parents and caregivers play a crucial role in supporting children with pediatric acne. It is important to provide emotional support and educate children about proper skincare practices. Encouraging a healthy lifestyle, including a balanced diet, regular exercise, and stress management, can also contribute to better management and treatment outcome of pediatric acne. While pediatric acne can be frustrating and impact a child's self-esteem, it is important to emphasize that this is a treatable condition. With the right approach, most cases of pediatric acne can be correctly diagnosed in time and effectively managed, allowing children to have clear and healthy skin without accompanying complications and sequelae such as scarring. It is important to consult a dermatologist timely for an accurate diagnosis and personalized treatment plan. In cases of very severe forms of acne that respond poorly to therapy, and in cases where other signs and symptoms of accompanying systemic disorder or hormonal disorder are present, as well as where there is a suspicion of a rare autoinflammatory syndrome, it is necessary to treat patients multidisciplinary, which includes cooperation with endocrinologists, gynecologists, immunologists, and other pediatric subspecialists.

Akne vulgaris (AV), uz ekcem i psorijazu, jedna je od najčešćih kroničnih upalnih bolesti kože karakterizirana upalom u predjelu pilosebacealne jedinice. To je multifaktorijalna i kompleksna bolest u čijoj su etiopa-

Adresa za dopisivanje:

Anamaria Balić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-2673-8113>
Klinika za dermatovenerologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: abalic@kbc-zagreb.hr

TABLICA 1. AKNE U PEDIJATRIJSKOJ DOBI, MODIFICIRANO PREMA¹⁸
TABLE 1. PEDIATRIC ACNE, ADAPTED FROM¹⁸

Vrijeme nastanka / Age at onset	Neonatalna akne / Neonatal acne	Dojenačka akne / Infantile acne	Akne rane dječje dobi / Midchildhood acne	Preadolescentne akne / Preadolescent acne	Adolescentne akne / Adolescent acne
Klinička slika / Clinical presentation	Od rođenja do 6 tjedana / Birth to 6 weeks of age Komedoni, upalne papule, pustule, nodusi i ciste na čelu, nosu, obrazima, rjeđe na vratu, prsima i leđima; Ožiljkavanje kao posljedica jače upale / Comedones, inflammatory papules, pustules, nodules and cysts distributed on the forehead, nose, cheeks, less commonly on the neck, chest, back Scarring as a result of severe inflammation	6 tjedana do 1 godinu / 6 weeks to 1 year of age Komedoni, upalne papule, pustule, nodusi i ciste na licu, najčešće obrazima, rjeđe na prsima i leđima / Comedones, inflammatory papules, pustules, rarely nodulocystic lesions on the face, chest and back	1 – 7 godina / 1 to 7 years of age Komedoni, upalne papule, pustule, rijetko nodulocistične lezije na licu, prsima i leđima / Comedones, inflammatory papules, pustules, rarely nodulocystic lesions on the face, chest and back	7 – 12 godina / 7–12 years of age Komedoni, upalne papule, pustule, nodulocistične lezije na licu i to osobito na čelu, prsima i leđima, ali i uške mogu biti zahvaćene / Comedones, inflammatory papules, pustules, nodulocystic lesions on the face, especially on the forehead, chest, back, but also earlobes can be affected	12 – 18 godina / 12–18 years of age Komedoni, upalne papule, pustule, nodulocistične lezije na licu, vratu, prsima i leđima / Comedones, inflammatory papules, pustules, nodulocystic lesions on the face, neck, chest and back
Diferencijalna dijagnoza / Differential diagnosis	Neonatalna cefalična pustuloza, kožne infekcije (bakterijski folikulitis, virus herpes simplex, virus varicella zoster), prolazna neonatalna pustulozna melanoza, nevus comedonicus, erythema toxicum neonatorum, hiperplazija sebacealnih žlijezdi, milije, folikulitis; akneiformne erupcije uzrokovane lijekovima koje majka uzima / Neonatal cephalic pustulosis, skin infections (bacterial folliculitis, herpes simplex virus, varicella zoster virus), transient neonatal pustular melanosis, nevus comedonicus, erythema toxicum neonatorum, sebaceous gland hyperplasia, milia, folliculitis; acneiform eruptions caused by medications the mother is taking	Infekcije (npr. molluscum contagiosum), perioralni dermatitis, keratosis pilaris, egzogeni uzroci (npr. steroidne akne, klorakne) / Infections (eg, molluscum contagiosum), perioral dermatitis, keratosis pilaris, exogenous causes (e.g. steroid acne, chloracne)	Malassezia folikulitis, demodikoza, molluscum contagiosum, keratosis pilaris, periorificalni dermatitis, pseudoakne pregiba nosa, idiopatski aseptički granulomi lica, zaravnjene bradavice, podliježeće hiperandrogeno stanje / Malassezia folliculitis, demodicosis, molluscum contagiosum, keratosis pilaris, periorifical dermatitis, pseudoacne of the nasal crease, idiopathic aseptic facial granulomas, flattened warts, underlying hyperandrogenic condition	Malassezia folikulitis, demodikoza, molluscum contagiosum, keratosis pilaris, periorificalni dermatitis, pseudoakne pregiba nosa, idiopatski aseptički granulomi lica, zaravnjene bradavice / Malassezia folliculitis, demodicosis, molluscum contagiosum, keratosis pilaris, periorifical dermatitis, pseudoacne of the nasal crease, idiopathic aseptic facial granulomas, viral flat warts	Folikulitis (Malassezia, bakterijski, gram-negativni), demodikoza, keratosis pilaris, periorificalni dermatitis, rosacea, pseudofolikulitis barbae, hiperplazija sebacealnih žlijezdi, akneiformne erupcije / Folliculitis (Malassezia, bacterial, gram-negative) demodicosis, keratosis pilaris, periorifical dermatitis, rosacea, pseudofolliculitis barbae, hyperplasia of sebaceous glands, acneiform eruptions

TABLICA 1. – TABLE 1. NASTAVAK / CONTINUED

Kliničke osobitosti / Clinical pearls	Neonatalna akne / Neonatal acne	Dojenačka akne / Infantile acne	Akne rane dječje dobi / Midchildhood acne	Preadolescentne akne / Preadolescent acne	Adolescentne akne / Adolescent acne
	<p>Najčešće spontano prolazi. Obratiti pozornost na lijekove koje majka uzima (npr. litij, kortikosteroidi, fenitoin), KAH, virilizirajuće tumore i druge endokrinopatije u podlozi. / It usually resolves spontaneously. Pay attention to medications the mother is taking (eg. lithium, corticosteroids phenytoin), CAH, virilizing tumors and other underlying endocrinopathies.</p>	<p>Rutinske kulture briseva kožnih promjena su sterilne. Muška predominacija. Može biti znak kasnije težeg oblika akne u adolescenciji. Ukoliko postoje znakovi preuranjenog puberteta učiniti daljnju obradu. / Routine skin swab cultures are sterile. Male predominance. It can be a sign of a later more severe form of acne in adolescence. If there are signs of premature puberty do further work-up.</p>	<p>Akne u ovoj dobnjoj skupini je rijetka te često reflektira hiperandrogenemiju što iziskuje endokrinološku obradu i daljnje upućivanje. / Acne in this age group is rare and often reflects hyperandrogenism, which requires endocrinological treatment and further referral.</p>	<p>Incidenција raste kako pada dob ulaska u pubertet. Razmotriti povezanost hiperandrogenizmom, sindromom policističnih jajnika i kasno prezentirajućom KAH-om. / The incidence increases as the age of onset of puberty decreases. Consider possibility of underlying hyperandrogenism – polycystic ovary syndrome and late-onset CAH.</p>	<p>Stres, prehrana, deprivacija sna bitan su faktor nastanka i pogoršanja adolescentne akne. Česte su posljedice poput postupalnih hiperpigmentacija i ožiljaka; narušena kvaliteta života, razmotriti upućivanje psihologu, psihijatru. / Stress, diet, sleep deprivation are important factors in the development and worsening of adolescent acne. Sequelae such as postinflammatory hyperpigmentations and scars are common; impaired quality of life; consider referral to a psychologist, psychiatrist.</p>

Legenda / Legend: KAH / CAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija / congenital adrenal hyperplasia

togenezi ključna četiri faktora koji uključuju folikularnu hiperkeratinizaciju, pojačanu produkciju i izmijenjen lipidni sastav sebuma, pretjerano umnažanje komenzalne bakterije *Cutibacterium acnes* te upalni odgovor.¹ Danas se zna da razni endogeni i egzogeni faktori također imaju važnu ulogu u nastanku i samom kliničkom tijeku akne kao što su genetska predispozicija, utjecaj hormona, prehrana, oksidativni stres, psihološki stres kao i određene životne navike.^{2–7} Iako je akne vrlo česta u adolescenata i mlađoj odrasloj dobi, može se prezentirati već u neonatalnoj dobi te ranom djetinjstvu, što često predstavlja izazov za liječnike koji se susreću s akne u pedijatrijskoj populaciji, osobito za pedijatre koji se za razliku od dermatologa znatno rjeđe susreću s takvom problematikom.⁸ Vrijeme pojavnosti akne u pedijatrijskoj dobi reflektira fiziološke hormonalne promjene koje se normalno događaju za vrijeme rasta i razvoja, od fetalnog razdoblja pa sve do puberteta. Za razliku od akne u odraslih pojedinaca, gdje se često susrećemo s popratnim psihološkim i psihijatrijskim poremećajima zbog iznimno narušene kvalitete života poradi tereta same bolesti (narušen vanjski izgled, bolnost, zahtjevi liječenja, socioekonomski teret)^{9,10}, akne u dječjoj dobi nosi teret ponajviše zbog širokog spektra diferencijalnih dijagnoza, izbora odgovarajuće terapije uzevši u obzir zabrinutost glede sigurnosti i učinkovitosti topičkih i sistemskih lijekova u dječjoj populaciji, ali i fizioloških osobitosti pedijatrijske populacije te pravodobnog i pravilnog liječenja kako bi se smanjio rizik od ožiljkavanja te spriječila daljnja progresija i komplikacije bolesti.^{11–15} Također, u pedijatrijskoj populaciji bitno je prepoznati one bolesnike koji zahtijevaju daljnju opsežniju laboratorijsku i dijagnostičku obradu kako bi se isključila ili potvrdila asocijacija akne s određenim sistemskim endokrinološkim ili imunološkim stanjima u podlozi.¹⁶ Kako bi pedijatri i dermatolozi olakšali terapijski pristup i liječenje akne u dječjoj dobi, u ovom radu naglasak stavljamo na patogenezu, postavljanje dijagnoze i praktični pristup liječenju akne u pedijatrijskoj populaciji, tj. akne od najranije dobi do adolescencije.

Akne pedijatrijske dobi – pedijatrijska akne

Akne pedijatrijske dobi dijelimo u pet skupina na temelju dobi nastanka, razlike u kliničkoj prezentaciji, patogenim faktorima i pridruženim patološkim stanjima.^{13,17}

Ugrubo, akne pedijatrijske dobi dijelimo na neonatalnu akne, dojenačku akne, akne rane dječje dobi, preadolescentnu akne te adolescentnu akne (tablica 1).

Neonatalna akne

Neonatalnu akne vidamo u periodu od rođenja do šestog tjedna života, a rezultat je hiperaktivnosti seba-



SLIKA 1. A) AKNE RANE DJEČJE DOBI U DJEČAKA DOBI 14 MJESECI S VIDLJIVIM UPALNIM PAPULAMA, NODUSIMA I CISTIČNIM LEZIJAMA NA OBRAZIMA; B) PACIJENT NAKON GODINU DANA TERAPIJE 1-POSTOTNIM ADAPALEN KR. U KOMBINACIJI S KOMBINIRANIM TOPIČKIM PIPRAVKOM 1% KLINDAMICIN + 5% BENZOIL PEROKSIDSISA; PROVEDENA JE I SISTEMSKA ANTIBIOTSKA TERAPIJA AZITROMICINOM. VIDLJIVO JE ZNAČAJNO POBOLJŠANJE UZ ZAOSTAJANJE ZNAKOVA BLAGOG OŽILJKAVANJA I POSTUPALNIH HIPERPIGMENTACIJA.

FIGURE 1. A) MIDCHILDHOOD ACNE IN A 14-MONTH-OLD BOY WHO PRESENTED WITH INFLAMMATORY PAPULES, NODULES AND CYSTIC LESIONS ON HIS CHEEKS; B) THE PATIENT ONE YEAR AFTER INITIATION OF TREATMENT WITH TOPICAL 1% ADAPALENE CR., FIXED TOPICAL COMBINATION OF 1% CLINDAMYCIN AND 5% BENZOYL PEROXIDE BUT ALSO PERORAL AZITHROMYCIN. NOTABLE IMPROVEMENT IS SEEN WITH EVIDENCE OF MILD SCARRING AND POSTINFLAMMATORY HYPERPIGMENTATION.

cealnih žlijezda kao posljedica povišene razine neonatalnih androgena u dječaka i djevojčica *in utero* pa sve do godinu dana života (visoka razina dehidroepiandrosterona [DHEA] i dehidroepiandrosteron sulfata [DHEAS] kao rezultat prominentne *zone reticularis* kore nadbubrežne žlijezde) i majčinih androgena dobivenih transplacentalno.^{19–21}

Dojenačka akne

Dojenačka akne tipično nastaje u dobi od šestog tjedna života do godinu dana. Rezultat je prolaznoga fiziološkog disbalansa u produkciji androgenih hormona budući da je u tom periodu razina hormona luteinizacije (LH) slična onoj u pubertetu, što u dječaka rezultira povišenim testosteronom, te već ranije spomenutog utjecaja adrenalnih androgena u tom periodu u oba spola.^{20,22} Neonatalna akne i dojenačka akne klinički se manifestiraju tipičnim akne lezijama kao što su upalne papule i pustule na obrazima, ali i prisutnošću manjeg broja komedona, rjeđe nodularnih i cističnih lezija, u većini slučajeva bez drugih znakova hiperandrogenizma.^{23,24} Akne najčešće spontano prolazi unutar perioda do godinu dana, no može trajati i dulje, što onda često zahtijeva ozbiljniji terapijski pristup i endokrinološku obradu. U polovici oboljelih mogu zaostati sitni atrofični ožiljci.²⁵

Akne rane dječje dobi

Akne rane dječje dobi, koja nastaje između prve i sedme godine života, rijetko se viđa s obzirom na to da se u tom periodu hormonalna aktivnost smanjuje kao posljedica progresivne involucije fetalnih nadbubrežnih žlijezda²¹, te je stoga u najvećem broju slučajeva povezana s povišenom produkcijom androgenih hormona zbog preuranjene adrenarhe, rjeđe zbog poremećaja karakteriziranih hiperandrogenizmom (kasno prezentirajuća kongenitalna adrenalna hiperplazija [KAH], gonadni tumori ili tumori nadbubrežne žlijezde koji proizvode androgene hormone) ili pak preuranjenog puberteta, što zahtijeva daljnju sistemsku endokrinološku obradu odnosno upućivanje pedijatrijskom endokrinologu.^{13,26–28} U ovim slučajevima trebamo uzeti detaljnu anamnezu kako bi se isključili drugi uzroci akne kao što je primjena ili egzogena izloženost androgenima.²⁹ Tipično klinički uočavamo komedone i upalne promjene u vidu papula i papulopustula na licu, u predjelu čela, obraza te nosa. Rjeđe možemo naći veće upalne noduse i cistične lezije koje najčešće rezultiraju stvaranjem ožiljaka (slika 1). Prisutnost akne u ranoj dječjoj dobi predstavlja veći rizik za nastanak težeg obika akne u kasnijoj životnoj dobi.³⁰

Preadolescentna akne

Preadolescentna akne, koja nastaje između sedme i dvanaeste godine života, povezana je s ranim ponovnim porastom adrenalnih androgena (DHEA, DHEAS), odnosno adrenarče, početkom puberteta.^{13,31} Stoga se i klinički uočava umjeren do veći broj komedona u predjelu čela, nosa i brade, no možemo ih zamijetiti i u predjelu vanjskoga ušnog hodnika, a u manjem broju slučajeva možemo naći već i upalne papule, pustule te nodulocistične lezije. Preadolescentna akne u pravilu ne zahtijeva daljnju obradu, osim u slučaju postojanja simptoma hiperandrogenemije, u slučajevima težih oblika akne sa znakovima hiperandrogenizma koje ne odgovaraju na standardnu terapiju.³² U djevojčica treba učiniti obradu za sindrom polističnih jajnika.³³

Adolescentna akne

Adolescentna akne nastaje u dobi od dvanaeste i osamnaeste godine života ili nakon menarče u djevojčaka i predstavlja tipičnu kliničku sliku akne kao posljedicu puberteta.^{2,8} Akne u ovoj dobi predstavlja velik teret za pojedince s teškom kliničkom slikom (slika 2) s obzirom na to da je u najvećem broju slučajeva popraćena iznimno narušenom kvalitetom života, narušenim mentalnim zdravljem, manjkom samopouzdanja, ali i ozbiljnijim psihijatrijskim poremećajima poput tjelesnoga dismorfnog poremećaja, socijalnih fobija, anksioznosti, depresije pa čak i suicidalnosti.^{34,35}

U ovoj dobnoj skupini uz hormonalni utjecaj iznimno je naglašen i utjecaj psihološkog stresa u samoj patogenezi akne, što je dokazano u brojnim radovima kroz aktivaciju hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine te neuro-imuno-kutane osovine, čime dolazi do oslobađanja raznih neuropeptida i hormona poput melankortina, supstance P, kortikotropin-oslobađajućeg hormona te proupalnih citokina s ciljnim receptorima na pilosebacealnoj jedinici, što rezultira kroničnim tijekom i pogoršanjem akne.³⁶ Neizostavan je i utjecaj same prehrane i životnih navika na sam tijek akne u adolescenciji. Kako bi se izbjegle i smanjile negativne psihološke posljedice akne te nastanak komplikacija poput postupalnih hiperpigmentacija i ožiljaka nužno je bolesnike pravodobno i ispravno liječiti.³⁷

Epidemiologija

Akne dječje i preadolescentne dobi vrlo je rijetka, za razliku od akne u adolescenciji. Određeni ambulantni podatci pokazuju da 91% svih pregleda bolesnika s akne čine akne u adolescenciji, a manji dio njih otpada na preadolescentnu akne (4,8%), dojenačku akne (3%) te akne rane dječje dobi u najmanjem broju slučajeva (0,9%).^{38,39} Učestalost odnosno pojavnost navedenih skupina u pedijatrijskoj dobi u našoj Klinici korelira s



SLIKA 2. KLINIČKA SLIKA TEŽEG OBLIKA ADOLESCENTNE AKNE – OTVORENI I ZATVORENI KOMEDONI U PREDJELU T-ZONE UZ POJEDINAČNE PAPULE I PAPULOPUSTULE TE VELIK BROJ PAPULOPUSTULA I NODULOCISTIČNIH LEZIJA NA ČELU
FIGURE 2. CLINICAL PRESENTATION OF THE SEVERE FORM OF ADOLESCENT ACNE – OPEN AND CLOSED COMEDONES IN THE T-ZONE ALONG WITH SOME SOLITARY PAPULES AND PAPULOPUSTULES, GREAT NUMBER OF PAPULOPUSTULES AND NODULOCYSTIC LESIONS ON THE FOREHEAD

ranije navedenim inozemnim podacima. Retrospektivna studija koja je ispitivala pojavnost akne u pedijatrijskoj dobi na temelju ambulantnih podataka u Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Zagreb potkrijepila je činjenicu da dojenačku akne nalazimo nešto češće u muškog spola, dok akne rane dječje dobi i preadolescentnu akne češće susrećemo u ženskog spola, što je razumljivo poznavajući pedijatrijsku fiziologiju odnosno fiziološke hormonske promjene u toj dobi.⁴⁰ U ovoj studiji, u dobnoj skupini od 0 do 6 tjedana života 91,7% bolesnika s akne bilo je muškog spola, kao što je u dobnoj skupini od šest tjedana života do godinu dana svih 100% bolesnika bilo muškog spola. Naspram akne dojenačke dobi, ženski spol je puno zastupljeniji u skupini akne rane dječje dobi (69,2%) kao i preadolescentnoj akne (76,1%). Ista studija ispitivala je pojavnost pedijatrijske akne odnosno korelaciju pozitivne obiteljske anamneze za akne u odnosu na dob nastanka akne, tip kožnih lezija i spol, no nije nađena statistički značajna korelacija. Statistički se značajnom pokazala povezanost spola i tipa kožnih lezija akne, tj. studija je pokazala da u muškog spola vidamo raniju pojavnost akne i težu kliničku sliku (77%). Također, statistički se značajnom pokazala i povezanost pozitivne obiteljske anamneze i lokalizacije kožnih lezija odnosno zahvaćenost kože lica i trupa upalnim promje-

TABLICA 2. LABORATORIJSKE I SLIKOVNE PRETRAGE U PACIJENATA S AKNE U KOJIH POSTOJI KLINIČKA SUMNJA NA ASOCIJACIJU S DRUGIM PRIDRUŽENIM STANJIMA^{45,46,48,49}TABLE 2. LABORATORY AND MEDICAL IMAGING TESTS IN PATIENTS WITH ACNE IN WHOM THERE IS CLINICAL SUSPICION OF AN ASSOCIATION WITH OTHER UNDERLYING CONDITIONS^{45,46,48,49}

Poremećaj / Disorder	Obrada / Investigations	Napomena / Note
Preuranjeni pubertet / Premature puberty	RTG snimka lijeve šake i lijevog zapešća za procjenu koštane dobi / Bone-age-X-ray of the left hand and a wrist	
Hiperandrogenemija / Hyperandrogenaemia	Slobodni i ukupni testosteron, DHEAS, androstendion, LH, FSH, 17-OH progesteron, prolaktin / Free and total testosterone, DHEAS, FSH LH, 17-OH progesteron, prolactin	
<i>Acne fulminans</i> / <i>Acne fulminans</i>	Kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, hepatogram, sedimentacija, C- reaktivni protein, lipidogram, test na trudnoću (urin ili serumski beta hCG) u djevojaka nakon menarče, radiološka obrada (ako su prisutni simptomi zahvaćenosti kosti ili zglobova) / Complete blood count with differential, liver function tests, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, Serum cholesterol and triglycerides, urine or serum pregnancy test in girls after menarche, radiographs (if symptoms suggestive of bone or joint involvement are present).	
SAPHO / SAPHO	Kompletna krvna slika, urea, kreatinin, hepatogram, brzina sedimentacije eritrocita i C-reaktivni protein, reumatoidni faktor i anticiklička citrulinirana peptidna antitijela, testiranje humanog leukocitnog antigena (HLA)-B27 RTG zahvaćenih kostiju i zglobova, praćeno scintigrafijom cijelog tijela i magnetskom rezonancijom / Complete blood count, urea, creatinine, liver function tests, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibodies, human leukocyte antigen (HLA)-B27 testing Plain radiographs of affected bones and joints, followed by a whole-body scintigraphy, magnetic resonance imaging	Nema patognomonskih laboratorijskih nalaza za SAPHO. Sljedeći testovi se provode tijekom početne evaluacije kako bi se identificirala aktivna upala, pomoglo u isključivanju drugih poremećaja i za osnovne pretrage prije započinjanja medikamentozne terapije. There are no pathognomonic laboratory findings of SAPHO. Following tests are obtained during the initial evaluation to identify active inflammation, aid with excluding other disorders, and for baseline studies before initiating drug therapies.

Legenda / Legend: SAPHO / SAPHO – sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis / Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

nama vidamo češće u osoba u kojih postoji pozitivna obiteljska anamneza za akne.⁴⁰

Postavljanje dijagnoze

Dijagnoza akne u pedijatrijskoj dobi postavlja se na temelju kliničkog pregleda, kojim se uočavaju tipične kožne lezije, i povijesti bolesti.⁴¹ Iako je u starije djece akne lako dijagnosticirati na temelju kliničke slike, u mlađe djece postavljanje dijagnoze može biti izazov s obzirom na rjeđu pojavnost akne u toj dobi te širok spektar diferencijalnih dijagnoza (tablica 1).^{18,42} U postavljanju dijagnoze na temelju kliničke slike, prisutnost komedona s drugim tipom akne lezija ili bez njih u različitim razvojnim fazama snažno ide u prilog dijagnozi akne. Često se kao akne pogrešno dijagnosticira *Malassezia* folikulitis, neonatalna cefalična pustuloza, ali i akneiformne erupcije, no tu karakteristično nalazimo monomorfne upalne promjene.

Povijest bolesti trebala bi sadržavati informacije o vremenu nastanka i trajanju akne, tijeku bolesti, obiteljskoj anamnezi za akne, životnim navikama, prehrani, uzimanju suplementa, korištenju određenih topičkih te sistemskih lijekova i preparata koji mogu uzrokovati akneiformne erupcije, kako u bolesnika, tako i

u roditelja ili skrbnika (npr. oralni, inhalacijski ili topički kortikosteroidi, ciklosporin, kemoterapija inhibitorima epidermalnog faktora rasta [EGFR] ili inhibitorima mitogen-aktivirajuće protein kinaze [MEK], vitamin B12, slučajna primjena topičkih ili oralnih egzogenih androgena), drugim fizikalnim osobitostima poput parametara rasta te o znakovima i simptomima drugih sistemskih bolesti, osobito ranim znakovima virilizacije, hiperandrogenemije.^{1,13,43}

Fizički pregled treba uključivati mjerenje visine, težine, opis tipa, stadija (monomorfne ili polimorfne promjene) i opsežnosti kožnih promjena te njihovu lokalizaciju, prisutnost postupalnih pigmentacija i ožiljaka, ali i opis postojećih sekundarnih spolnih karakteristika (stupnjevanje po Tanneru) kao znakova puberteta, preuranjenog puberteta ili patološke hiperandrogenemije (neugodan tjelesni miris, akilarna i pubična dlakavost, izgled dojki, klitoris i velikih usana u djevojčica, testisa i vanjskog spolovila u dječaka). U djece s preuranjenom adrenarče i posljedičnom pubarče (prije dobi od osam godina u djevojčica te devet godina u dječaka) nalazimo pubičnu dlakavost te neugodan tjelesni miris bez drugih sekundarnih spolnih obilježja. Prisutnost sekundarnih spolnih ka-

rakteristika kao što su uvećani testisi, razvoj grudi, atipični izgled vanjskog genitala, ubrzan rast, povećanje mišićne mase znakovi su koji nam ukazuju na moguću povezanost s preuranjenim pubertetom ili drugim uzrocima hiperandrogenizma poput kasno prezentirajućeg oblika KAH-a (deficijencija 21-hidroksilaze), sindroma policističnih jajnika, tumora koji luče androgene ili izloženosti egzogenim androgenima.³²

Nakon kliničkog pregleda i stupnjevanja po Tanneru, daljnje laboratorijske i slikovne pretrage preporučuju se u pojedinaca s prisutnim znakovima virilizacije, poremećaja rasta, patološke hiperandrogenemije, u slučaju *acne fulminans* te sumnje na rijetke autoinflamatorne sindrome (tablica 2).^{33,44–47}

Djecu sa znakovima i simptomima koji ukazuju na preuranjenu adrenarhe i/ili pubarhe te andrenalni hiperandrogenizam obvezno treba uputiti pedijatrijskom endokrinologu radi daljnje obrade i liječenja.²⁸

Terapijski pristup

Terapijski pristup liječenju akne u pedijatrijskoj dobi ne razlikuje se puno u odnosu na liječenje adultne akne i uključuje razne modalitete liječenja kako bi se djelovalo na multiple patogene mehanizme (tablica 3).^{13,50} Cilj liječenja je postići čistu ili gotovo čistu kožu bez nastanka novih akne lezija te smanjiti rizik nastanka komplikacija i posljedica, ponajprije ožiljaka. Liječenje treba prilagoditi fiziološkim osobitostima pedijatrijske populacije, ali i karakteristikama svakog pojedinog pacijenta.⁵¹ Po izlječenju akne, nakon uspješno provedene terapije, bitno je naglasiti pacijentima nužnost provođenja lokalne terapije održavanja, kao i svakodnevne pravilne njege.⁴³

Odluka o terapiji ponajprije ovisi o samoj težini bolesti. Na temelju broja, predominacije i tipa kožnih promjena (otvoreni i zatvoreni komedoni, upalne papule, papulopustule, nodusi, cistične lezije), te opsežnosti kožnih lezija (zahvaćena površina kože), akne možemo klasificirati kao blagu, umjereno tešku te tešku bolest. Blagi oblik akne karakteriziran je prisutnošću komedona, pojedinačnim ili većim brojem manjih upalnih papula i/ili pustula koje zahvaćaju manju površinu kože, bez vidljivih ožiljaka, uz odsutnost upalnih nodusa. Kod srednje teškog i teškog oblika akne vidimo veći broj komedona te upalnih papula i papulopustula uz prisutnost nodusa i/ili cističnih lezija te vidljive ožiljke, a zahvaćena je veća površina kože odnosno više lokalizacija (npr. lice, prsa, leđa) (tablica 4).⁵²

Uz procjenu težine bolesti bitno je uzeti detaljnu anamnezu koja je će nam omogućiti personalizirani terapijski pristup kojim ćemo doći do najbolje primjenjivosti (*adherence*) terapijskom režimu te u konačnici najboljeg ishoda.⁵¹ Informacije koje su nam od važnosti su: vrijeme nastanka i trajanje akne; lokaliza-

cija kožnih promjena; je li akne za vrijeme pregleda slabijeg ili jačeg intenziteta u odnosu na svakodnevnicu; fototip, tip kože (masna, osjetljiva, hiperreaktivna, suha, sklona atopiji itd.) i prisutnost drugih dermatozâ; sadašnja i prijašnja terapija, vrijeme korištenja i podnošljivost terapije kao i pojavnost nuspojava; utjecaj na kvalitetu života; u ženskog spola u adolescentnoj dobi bitan je podatak o menarhe te nepravilnostima menstrualnog ciklusa; podatak akne u obitelji te posljedica u vidu ožiljaka; komorbiditeti, lijekovi u kroničnoj terapiji i alergije na lijekove; stil života; korištenje kozmetičkih pripravaka, proizvoda za kosu i proizvoda za zaštitu od sunca; uzimanje suplemenata te proteina sirutke; prijašnja endokrinološka obrada ako je rađena; socioekonomski status; međuobiteljski odnosi.

Na temelju pregleda i svih dobivenih informacija razradujemo plan liječenja u dogovoru s pacijentom samim, ako se radi o adolescentima, ili u dogovoru s roditeljima / skrbnicima za mlađe pacijente.

U početku liječenja, u idealnoj situaciji, kontrolni pregledi trebali bi biti unutar perioda od tri mjeseca, a kasnije rjeđe ili češće, ovisno o kliničkoj slici, terapijskom odgovoru, riziku i pojavnosti nuspojava pa i komplikacija, podnošljivosti i primjenjivosti terapije.⁵¹

Pri svakom pregledu trebalo bi se osvrnuti na zadovoljstvo pacijenta / roditelja samim liječenjem, dobiti informacije o tehnici i praktičnosti primjene terapije, dostupnosti terapije te dnevnoj rutini njege kože, dobiti podatke o nuspojavama liječenja, podnošljivosti i primjenjivosti terapije, ispitati navike i je li došlo do promjene u svakodnevnoj rutini, prehrani te svakako iskomunicirati s pacijentom i/ili roditeljima izbor terapije, pravilnu tehniku primjene lokalne terapije, planirani period liječenja, očekivane nuspojave, kratkoročna i dugoročna očekivanja od strane pacijenata pa tako i liječnika. Najvažnije od svega jest uspostaviti kvalitetan interpersonalni odnos pun povjerenja te educirati pacijente i/ili roditelje o samoj prirodi bolesti te liječenju.⁵³

Blaga akne

Liječenje blagog oblika akne, *acne comedonica* ili blagog oblika *acne papulopustulosa*, primarno se baziira na lokalnoj terapiji uz redovitu svakodnevnu njegu kože. Najčešće se primjenjuju topički pripravci – salicilna kiselina, 15 – 20% azelaična kiselina, lokalni retinoidi kao što su 0,1% adapalen gel ili krema, 0,025% tretinoin krema jednom dnevno navečer ili benzoil peroksid kao monoterapija ili u fiksnoj kombinaciji s retinoidima (0,1% adapalen / 2,5% benzoil peroksid gel) jednom dnevno navečer ako je prisutna jača upala te postoji rizik od ožiljkavanja.⁴³ Dodatno, ako je prisutna jača upala, može se propisati lokalni antibiotik. Liječenje blagog oblika neonatalne akne kao i dojenač-

TABLE 3. – LIJEKOVI ZA LIJEČENJE AKNE DOSTUPNI U HRVATSKOJ / ACNE MEDICATIONS AVAILABLE IN CROATIA

Lijek / Medication	Doza / Dose	Formulacija / Formulations	Nuspojave / Adverse Effects	Napomena / Note	Reference / References
Topički retinoidi / Topical retinoids					
Adapalene / Adapalene	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	0,1% krema ili gel / 0.1% cream or gel	Iritativna kožna reakcija, suhoća, ljuštenje; fotosenzitivnost / Local skin irritation, dryness, and flaking; sun sensitivity.	Nanijeti količinu veličine zrna graška na suhu kožu, izbjegavati perioralnu i perioralnu regiju. Ako se pojavi suhoća, nanijeti hidratantnu kremu prije ili nakon retinoida. Započnite dvije večeri tjedno, zatim svake druge večeri, a zatim, ako se dobro podnosi terapija, svake večeri. / Apply a pea-sized amount on dry skin, avoid perioral and perioral region. If dryness occurs apply a moisturizer before or after. Start two nights per week, follow by every other night and then, if well tolerated, every night.	54
Trifaroten / Trifarotene	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	0,025% – 0,1% krema / 0.025% – 0.1% cream	Iritativna kožna reakcija, suhoća, ljuštenje; fotosenzitivnost / Local skin irritation, dryness, and flaking; sun sensitivity.		55
Tretinoin / Tretinoin	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	0,005% krema / 0.005% cream	Iritativna kožna reakcija, suhoća, ljuštenje; fotosenzitivnost / Local skin irritation, dryness, and flaking; sun sensitivity.		
Lokalni antibiotici / Topical antimicrobials					
Benzoil peroksid / Benzoyl peroxide (BPO)	Jednom do dva puta dnevno / Once to twice daily	2,5% – 10% gel, solucija za pranje / 2.5% – 10% gel, cleanser	Iritativna kožna reakcija, alergijski kontaktni dermatitis, može izbijeliti kosu i odjeću / Local skin irritation, contact allergies in higher concentrations; may bleach hair or clothing		56
Klindamicin / Clindamycin	Dva puta dnevno / Twice daily	0,6 – 1% solucija, 1% gel / 0.6 – 1% solution, 1% gel		Najčešće se primjenjuje u kombinaciji s BPO kako bi se smanjio rizik antimikrobne rezistencije / Usually prescribed with BPO to decrease microbial resistance	57
Eritromicin / Erythromycin	Dva puta dnevno / Twice daily	2% i 4% solucija / 2% and 4% solution		Najčešće se primjenjuje u kombinaciji s BPO kako bi se smanjio rizik antimikrobne rezistencije / Usually prescribed with BPO to decrease microbial resistance.	
Topički kombinirani pripravci / Topical combination products					
Benzoil peroksid 5% / Klindamicin 1% / Benzoyl peroxide 5% / clindamycin 1%	Dva puta dnevno / Twice daily	Gel / Gel	Iritativna kožna reakcija, može izbijeliti kosu i odjeću / Local skin irritation; may bleach hair or clothing		56
Benzoil peroksid 2,5% / adapalene 0,1% / Benzoyl peroxide 2.5% / adapalene 0.1%	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	Gel	Iritativna kožna reakcija, može izbijeliti kosu i odjeću / Local skin irritation; may bleach hair or clothing		58
Benzoil peroksid 2,5% / adapalene 0,3% / Benzoyl peroxide 2.5% / adapalene 0.3%	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	Gel	Iritativna kožna reakcija, može izbijeliti kosu i odjeću / Local skin irritation; may bleach hair or clothing		59

TABLE 3. – NASTAVAK / CONTINUED

Lijek / Medication	Doza / Dose	Formulacija / Formulations	Nuspojave / Adverse Effects	Napomena / Note	Reference / References
Azelaična kiselina / Azelaic acid	Dva puta dnevno / Twice daily	20% krema / 20% cream	Iritativna kožna reakcija, osjećaj bockanja i svrbeža / Local skin irritation, stinging sensation, itching		60
Salicilna kiselina / Salicylic acid	Jednom do dva puta dnevno / Once to twice daily	Brojni 0,5% do 2% gelovi, čistači, blazinice, pjene, sapuni / Multiple 0.5% to 2% gels, cleansers, pads, foams, soaps. 1–1,5% losion u kombinaciji s rezorcinolom (SRS losion) / 1–1,5 % solution in combination with resorcinol (SRS losion)	Lokalna iritacija; potencijalni rizik veće apsorpcije salicilata / Local skin irritation; potential for salicylate absorption		60
Oralni antibiotici / Oral antibiotics					
Doksiciklin / Doxycycline	50 do 100 mg dva puta dnevno / 50 to 100 mg twice daily	Kapsule / capsules	Gastrointestinalne smetnje, fotosenzitivnost, žučkasta obojenost zuba / Gastrointestinal distress, photosensitivity; teeth discoloring	Kontraindicirani u djece mlađe od 9 godina, trudnica i dojilja zbog žučkaste obojenosti zuba i oštećenja kosti. Tetraciklini se ne smiju kombinirati sa sustavnim izotretinoinom zbog povećanog rizika za <i>pseudotumor cerebri</i> . / Contraindicated in children under age of nine because of the teeth discoloration and bone damage, lactation and pregnancy. Should not be taken along with isotretinoin.	48 61
Azitromicin / Azithromycin	5 mg/kg TT dnevno / 5 mg/kg daily		Gastrointestinalni problemi / Gastrointestinal distress		62
Trimetoprim-sulfametoksazol / Trimethoprim-sulfamethoxazole	160 mg / 800 mg jednom do dva puta dnevno / 160 mg / 800 mg once to twice daily		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza / Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis		24
Hormonalna terapija / Hormonal agents					
Kombinirani oralni kontraceptivi (estrogen/progestin) / Combination oral contraceptives (estrogen/progestin)	Jednom dnevno / Once daily		Mučnina, napetost dojki, dobitak na tjelesnoj težini, tromboembolički incidenti / Nausea, breast tenderness, weight gain, thromboembolic events		63
Oralni retinoidi / Oral retinoid					
Oralni izotretinoin / Oral isotretinoin	0,25 – 1 mg/kg/dan / 0.25 – 1 mg/kg/day		Teratogenost, mukokutani poremećaji (suhoca, fotosenzitivnost), hipertrigliceridemija / Teratogenicity, mucocutaneous effects, hypertriglyceridemia		64,65

TABLICA 4. TERAPIJSKI ALGORITAM LIJEČENJA AKNE U ADOLESCENATA, MODIFICIRANO PREMA⁵²TABLE 4. TREATMENT ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF ACNE IN ADOLESCENTS, ADAPTED FROM⁵²

Acne comedonica / Comedonal acne	<ul style="list-style-type: none"> • topički retinoidi (adapalen, trifaroten prednost pred tretinoinom) / local retinoids (adapalene, trifarotene are preferred over tretinoid)^M • azelaična kiselina / azelaic acid^L • benzoil-peroksid (BPO) / benzoyl peroxide^L • adapalen + BPO (f.k.) / adapalene + BPO (f.k.)
Blag do umjeren oblik <i>acne papulopustulosa</i> / Mild-to-moderate papulopustular acne	<ul style="list-style-type: none"> • adapalen + BPO (f.k.) / adapalene + BPO (f.k.)^H • BPO + klindamicin (f.k.) / BPO + clindamycine (f.k.) • azelaična kiselina / azelaic acid^M • BPO / BPO • sistemski antibiotik + adapalen ili trifaroten / systemic antibiotic + adapalene or trifarotene • klindamicin + tretinoin (f.k.) / clindamycine + tretinoine (f.k.) • topički retinoidi (trifaroten, adapalen) / local retinoids (trifarotene, adapalene) • cink <i>per os</i> / peroral zinc • sistemski antibiotici + azelaična kiselina ili BPO ili adapalen + BPO / systemic antibiotics + azelaic acid or BPO or adapalene + BPO • eritromicin + izotretinoin ili tretinoin / erythromycin + isotretinoin or tretinoin
Težak oblik <i>acne papulopustulosa</i> i umjeren oblik <i>acne nodularis</i> / Severe papulopustular and moderate nodular acne	<ul style="list-style-type: none"> • izotretinoin <i>per os</i> kao monoterapija / peroral isotretinoin as monotherapy^H • sistemski antibiotik^M / systemic antibiotic + adapalen ili trifaroten / adapalene or trifarotene + adapalen + BPO (f.k.) ili / adapalene + BPO (f.k.) + azelaična kiselina / azelaic acid • sistemski antibiotik + BPO / systemic antibiotic + BPO^L • Ž: hormonalni antiandrogeni + sistemski antibiotici + topički pripravci / hormonal antiandrogens + systemic antibiotics + topical therapy • Ž: hormonalni antiandrogeni + topički pripravci / hormonal antiandrogens + topical therapy
<i>Acne nodularis</i> / <i>acne conglobata</i> / Severe nodular acne/conglobate acne	<ul style="list-style-type: none"> • izotretinoin <i>per os</i> kao monoterapija / peroral isotretinoin as monotherapy^H • sistemski antibiotik^M / systemic antibiotic + adapalen + BPO (f.k.) ili / adapalene + BPO (f.k.) + azelaična kiselina / azelaic acid • sistemski antibiotik + BPO ili adapalen ili trifaroten / systemic antibiotic + BPO or adapalene or trifarotene^L • Ž: hormonalni antiandrogeni + sistemski antibiotici + topički pripravci / hormonal antiandrogens + systemic antibiotics + topical therapy • Ž: hormonalni antiandrogeni + topički pripravci / hormonal antiandrogens + topical therapy

Legenda / Legend: H – visoka snaga preporuke / high strength of recommendation ; M – srednja snaga preporuke / medium strength of recommendation ; L – niska snaga preporuke / low strength of recommendation, BPO – benzoil peroksid / benzoyl peroxide, f.k. – fiksna kombinacija / fixed combination

ke akne trebalo bi se provoditi sve do potpunog izlječenja, odnosno do dobi od jedne do dvije godine. Akne rane dječje dobi često treba nastaviti liječiti i u kasnijoj dobi, kroz period adolescencije.¹³

Srednje teška akne

U liječenju umjerenog teškog oblika akne, *acne papulopustulosa*, uz ranije spomenute topičke pripravke, retinoide i benzoil peroksid te njihove fiksne kombinacije, često posežemo dodatno za lokalnim antibioticima kao i sistemskom primjenom antibiotika, najčešće kroz razdoblje od tri mjeseca.⁵² Antibiotička monoterapija nikako nije terapija izbora s obzirom na visok postotak razvoja bakterijske rezistencije na korišteni antibiotik, najčešće klindamicin. Zbog rizika od bakterijske rezistencije, također se ne bi smjeli istodobno primjenjivati sustavni i lokalni antibiotici.⁶⁶

Izbor antibiotičke terapije ovisi o dobi djeteta. Za djecu mlađu od devet godina, makrolidi – eritromicin i azitromicin su antibiotici izbora, s obzirom na to da se doksiciklin ne smije primjenjivati u djece mlađe od devet godina zbog potencijalne diskoloracije, žute obojenosti zuba.^{41,42,67} Terapijske doze u djece ovise o tjelesnoj masi te se najčešće primjenjuje azitromicin suspenzija (200 mg/5 ml) prema shemi 5 mg/kg na dan (maksimalna dnevna doza iznosi 250 mg/dan). Isti se može u kontinuitetu primjenjivati svakodnevno kroz dvanaest tjedana ili, što je češći slučaj, tri dana zaredom prvi tjedan te u nastavku jedanput tjedno još devet tjedana.⁶² Od nuspojava najčešće vidimo mučninu i proljevaste stolice, no moramo obratiti pozornost i na druge moguće teške nuspojave poput poremećaja srčanog ritma (produženi QT interval, ventrikularna tahikardija), oštećenje jetre, ototoksičnost, medikamentozne reakcije, *Clostridium difficile* kolitis.⁶⁸

U adolescenata te djece starije od devet godina, kao i kod odraslih, terapija izbora za srednje teški i teški oblik akne jest doksiciklin u dozi od 50 do 100 mg jednom do dva puta dnevno kroz ukupno dvanaest tjedana.^{61,69} Tetraciklini se ne smiju kombinirati sa sustavnim izotretinoinom zbog povećanog rizika za *pseudotumor cerebri*; između primjene doksiciklina i uvođenja izotretinona trebalo bi proći barem šest tjedana.⁷⁰

Teška akne

Za teški oblik akne, *acne nodularis* / *acne conglobata*, te papulopustularnu akne koja ne odgovara na razne kombinacije lokalne terapije i sistemskih antibiotika, indicirana je primjena izotretinoina.⁵² Iako je njegova primjena „off-label“ u dobi mlađoj od dvanaest godina, njegova učinkovitost i sigurnost opisana je u brojnim pojedinačnim slučajevima.^{65,71} Standardna doza u djece iznosi 0,25 – 1 mg/kg/dan, isto kao i u adolescenata i odraslih. Za razliku od kumulativne

doze koja u odraslih iznosi 120 – 150 mg/kg, za akne u pedijatrijskoj dobi kumulativna doza nije utvrđena.⁷² Najčešće nuspojave terapije izotretinoinom u djece su pojačana suhoća kože i sluznica, heilitis, suhe oči, perioralni ekcem, proljevaste stolice, povišene transaminaze, povišene vrijednosti lipida, usporen rast kose, poremećaji ponašanja.⁷³ Laboratorijsko monitoriranje je nužno prije uvođenja terapije, potom za mjesec dana te u nastavku svaka tri mjeseca (kompletna krvna slika, hepatogram, alkalna fosfataza, kreatin kinaza, urea, kreatinin, lipidogram, urin).⁷⁴ Kod adolescentne akne, u spolno aktivnih djevojaka obvezno je prije početka terapije, jednom mjesečno za vrijeme terapije i pet tjedana po prekidu terapije učiniti test na trudnoću s obzirom na teratogenost lijeka. Uvijek postoji rizik od preranog zatvaranja epifizne ploče rasta u djece koja su liječena retinoidima prije puberteta, no takvi su slučajevi opisani kod primjene većih doza lijeka (iznad 1 mg/kg/dan) kroz dulji period od nekoliko godina.⁷⁵ Kako izotretinoin postoji samo u formi kapsula, što predstavlja problem za ingestiju u manje djece, savjetuje se kapsulu otvoriti u zamračenoj prostoriji, ne pri direktnom svjetlu, te odmah popiti lijek s obzirom na to da je izotretinoin fotosenzibilan i na zraku brzo oksidira. Sadržaj kapsule može se dodati u jogurt, sladoled, kao i manju količinu mliječne formule ili majčinog mlijeka u dojenčadi. Kod starije djece kapsula se može omekšati na takav način da se stavi u malu šalicu toplog mlijeka ili vode kroz 2 – 3 minute te se ista onda u cijelosti proguta ili prožvače.¹⁸ Uvijek imati na umu da se izotretinoin daje uz masniji obrok kako bi bila bolja apsorpcija lijeka.

Lokalno se bolni duboki upalni nodusi mogu tretirati intralezionalno, injekcijama kortikosteroida – triamcinolon acetona u koncentraciji od 2,5 mg/ml.⁷⁶

Hormonalna terapija je jedna od opcija liječenja srednje teškog i teškog oblika akne u ženskog spola, no ne prije puberteta, odnosno prije no što prođe dvije godine od nastupa menarhe. Hormonalna terapija je indicirana u onih djevojaka u kojih postoji dokazana hiperandrogenemija kao rezultat sindroma policističnih jajnika, odnosno u onih u kojih postoji podatak o pogoršanju akne pred menstruaciju s dominacijom upalnih promjena u predjelu donje trećine lica.^{63,77} U pacijenata u kojih je akne posljedica hiperandrogenemije (KAH, adrenalni ili gonadalni tumori) nužno je liječiti stanje u podlozi.

Akne u asocijaciji s rijetkim autoinflamatornim sindromima kao što su PAPA (piogeni sterilni artritis, *pyoderma gangrenosum*, akne), PASH (*pyoderma gangrenosum*, akne, *hidradenitis suppurativa*), SAPHO (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis) zahtijeva drukčiji terapijski pristup koji svakako uključuje multidisciplinarni pristup.^{45,78,79}

Opće mjere koje pomažu u regulaciji bolesti

Uz propisanu terapiju lijekovima, neizostavan dio liječenja akne predstavlja i pravilna njega kože lica koja uključuje redovito čišćenje kože, umivanje kože jednom do dva puta dnevno blagim sindetima odnosno gelovima, sapunima, pjenama koji su posebno formulirani za masnu kožu sklonu akne.⁸⁰ Preporuča se umivanje mlakom vodom, ne pretoplom, kako ne bi došlo do pretjeranog isušivanja kože. Ako se koristi dekorativna kozmetika, savjetuje se izbjegavati proizvode na bazi ulja te koristiti nekomedogene preparate. Vrlo je važna hidratacija kože odnosno korištenje hidratantnih krema na bazi hijaluronske kiseline, niacinamida, deksantenola, ceramida i slično, kojima jačamo epidermalnu barijeru te samim time održavamo zdravlje kože, minimiziramo iritaciju i upalu. Svakako dodatno trebamo naglasiti važnost hidratacije u pacijenata u kojih je koža isušena i iziritirana od lokalne akne terapije, ali i sistemske terapije izotretinoinom. Također, vrlo je važno provoditi fotoprotektivne mjere, koristiti preparate za zaštitu od sunca posebno formulirane za masnu kožu, osobito ljeti, u pacijenata u kojih je povećana fotosenzitivnost kože kao rezultat lokalne (benzoi peroksid, retinoidi) ili sistemske terapije (doksiciklin, izotretinoin). S obzirom na to da i pojedini šamponi te regeneratori za kosu mogu pogoršati akne lica, prsa i leđa preporučuje se prvo isprati kosu za vrijeme tuširanja / pranja te tek potom oprati ostatak tijela, posebno lokalizacije zahvaćene s akne. Gelovi i ulja za kosu često dovode do pogoršanja akne lica te se isti savjetuju rjeđe primjenjivati ili se savjetuje češće prati kosu. Od općih mjera, osobito u djevojaka, preporučuje se maknuti kosu s lica, izbjegavati nošenje prljavih kapa, traka za kosu, češće mijenjati jastučnice. Ako su akne prisutne na koži tijela preporučuje se izbjegavati nošenje uske odjeće, pogotovo od sintetičkih materijala, a u slučaju intenzivnije tjelesne aktivnosti kojom smo se oznojili preporučuje se istuširati neposredno nakon aktivnosti. Savjetuje se mehaničko čišćenje lica, no to mora biti učinjeno od strane za to obučene osobe, nikako ne samostalno istiskivati komedone ili upalne promjene jer postoji veći rizik od nastanka infekcije, ali i dužeg cijeljenja te zaostajanja postupalnih ožiljaka kao i pigmentacija.⁸¹

Prehrana je vrlo važna u liječenju akne pa se svima savjetuje uravnotežena prehrana bogata protuupalnim sastojcima poput omega-3-masnih kiselina, uz smanjenu konzumaciju saturiranih masti, rafiniranih šećera, hrane visokoga glikemijskog indeksa te mlijeka i mliječnih proizvoda.^{82,83} U sportaša, posebice onih koji rade na tjelesnoj masi, treba naglasiti štetan učinak konzumacije proteina sirutke kao i korištenja steroidnih hormona.

Određeni suplementi poput omega-3-masnih kiselina (EPA/DHA), gamalinoleinske kiseline (ulje boražine, noćurka), cinka, selena, nikotinamida, ali i mnogih drugih biljnih pripravaka, pokazali su se kao korisna dodatna protuupalna, sebosupresivna terapija.^{84,85}

Zaključak

Iako je akne daleko najraširenija među populacijom adolescenata, može se manifestirati u bilo kojoj dobi od rođenja. Iako je akne često frustrirajuća bolest i utječe na samopouzdanje, bitno je naglasiti da je to stanje koje se može liječiti. Pravilnim pristupom većina slučajeva pedijatrijske akne može se na vrijeme prepoznati i liječiti te time omogućiti djeci čistu i zdravu kožu bez popratnih komplikacija i posljedica poput ožiljkavanja. Važno je na vrijeme konzultirati dermatologa radi postavljanja točne dijagnoze i uspostavljanja personaliziranog plana liječenja pedijatrijske akne. Liječenje akne u pedijatrijskoj dobi može biti izazov čak i za najiskusnije kliničare, ponajprije zbog izbora odgovarajuće terapije, uzevši u obzir zabrinutost glede sigurnosti i učinkovitosti topičkih i sistemskih lijekova u dječjoj populaciji, ali i fizioloških osobitosti pedijatrijske populacije. Drugo, postavljanje dijagnoze može predstavljati tek početni korak u konačnoj dijagnozi ozbiljnijega temeljnog stanja. U slučajevima vrlo teških oblika akne koji slabo reagiraju na terapiju te prisutnih drugih znakova i simptoma popratnog sistemskog zbivanja, hormonalnog poremećaja ili sumnje na rijetke autoinflamatorne sindrome nužno je pacijente multidisciplinarno liječiti, što uključuje suradnju s endokrinolozima, ginekolozima, imunolozima i drugima u žim pedijatrijskim subspecijalistima.

LITERATURA

- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L i sur. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009;18(10):821–32.
- Hazarika N, Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R i sur. Role of hormones in acne vulgaris. *Cutis*. 2022;20(1):13–6.
- Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Dermatol*. 2019;63(1):124–41.
- Jović A, Marinović B, Kostović K, Čević R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokoš Z. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25(2).
- Popa GL, Mitran CI, Mitran MI, Tampa M, Matei C, Popa MI i sur. Markers of Oxidative Stress in Patients with Acne: A Literature Review. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1433.
- Heng AHS, Say Y-H, Sio YY, Ng YT, Chew FT. Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):103.
- Common JEA, Barker JN, van Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br J Dermatol*. 2019;181(4):665–76.
- Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(7):639–51.
- Fried R, Friedman A. Psychosocial sequelae related to acne: looking beyond the physical. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5 Suppl ODAC Conf Pt 1):s50–s52.
- Chernyshov P V, Sampogna F, Zouboulis CC, Boffa MJ, Marron SE, Manolache L i sur. Which Health-Related Quality of Life Items Most Affect Acne Patients? *Dermatology*. 2023;239(2):267–72.
- Ding J, Haq AF, Joseph M, Khosa F. Disparities in pediatric clinical trials for acne vulgaris: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):464–6.
- Que SKT, Whitaker-Worth DL, Chang MW. Acne: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2016;34(6):710–6.
- Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF i sur. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013;131 Suppl:S163–86.
- Mancini AJ, Baldwin HE, Eichenfield LF, Friedlander SF, Yan AC. Acne life cycle: the spectrum of pediatric disease. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(3 Suppl):S2–5.
- Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, Yan AC, Eichenfield LF. The acne continuum: an age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(3 Suppl):S6–11.
- Yen H, Lalor L. Non-syndromic and Syndromic Severe Acne in Adolescent Patients. *Med Clin North Am*. 2024;108(1):27–42.
- Schachner LA, Eichenfield L, Andriessen A, Benjamin L, Cohen B, Ghali F i sur. Consensus on Neonatal Through Preadolescent Acne. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(6):592–600.
- Maroñas-Jiménez L, Krakowski AC. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. *Dermatol Clin*. 2016;34(2):195–202.
- Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol*. 1997;14(1):17–21.
- Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U, Hämäläinen E, Dunkel L, Sankilampi U. Transient postnatal secretion of androgen hormones is associated with acne and sebaceous gland hypertrophy in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):199–206.
- Kempná P, Flück CE. Adrenal gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(1):77–93.
- Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):73–80.
- Serna-Tamayo C, Janniger CK, Micali G, Schwartz RA. Neonatal and infantile acne vulgaris: an update. *Cutis*. 2014;94(1):13–6.
- Cunliffe WJ, Baron SE, Coulson IH. A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. *Br J Dermatol*. 2001;145(3):463–6.
- Hello M, Prey S, Léauté-Labrèze C, Khammari A, Dréno B, Stalder J-F i sur. Infantile acne: a retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(4):434–8.
- Mann MW-Y, Ellis SS, Mallory SB. Infantile acne as the initial sign of an adrenocortical tumor. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2 Suppl):S15–8.
- Poole CN, McNair V. Infantile Acne. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Rosenfield RL. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev*. 2021;42(6):783–814.

29. Yu YM, Punyasavatsu N, Elder D, D'Ercole AJ. Sexual development in a two-year-old boy induced by topical exposure to testosterone. *Pediatrics*. 1999;104(2):e23.
30. Chew EW, Bingham A, Burrows D. Incidence of acne vulgaris in patients with infantile acne. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15(5):376–7.
31. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche – a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):221–31.
32. Admani S, Barrio VR. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence. *Dermatol Ther*. 2013;26(6):462–6.
33. Witchel SF, Azziz R, Oberfield SE. History of Polycystic Ovary Syndrome, Premature Adrenarche, and Hyperandrogenism in Pediatric Endocrinology. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):557–67.
34. Morshed ASM, Noor T, Uddin Ahmed MA, Mili FS, Ikram S, Rahman M *i sur*. Understanding the impact of acne vulgaris and associated psychological distress on self-esteem and quality of life via regression modeling with CAD1, DLQI, and WHOQoL. *Sci Rep*. 2023;13(1):21084.
35. Purvis DJ. Acne in adolescence: looking for the positives. *Expert Rev Dermatol*. 2007;2(5):511–3.
36. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čević R, Basta-Juzbašić A, Mokos ZB. The impact of psychological stress on acne. *Acta Dermatovenerologica Croat*. 2017;25(2).
37. Tom WL, Barrio VR. New insights into adolescent acne. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(4):436–40.
38. Davis SA, Sandoval LF, Gustafson CJ, Feldman SR, Cordoro KM. Treatment of preadolescent acne in the United States: an analysis of nationally representative data. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(6):689–94.
39. Ashton R, Weinstein M. Acne Vulgaris in the Pediatric Patient. *Pediatr Rev*. 2019;40(11):577–89.
40. Šijak D, Horvat I, Sonicki Z, Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M *i sur*. Correlation between Family History and the Age of Onset of Childhood Acne in Relation to Sex and Type of Acne. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2019;27(2):86–9.
41. Sidbury R, Paller AS. The diagnosis and management of acne. *Pediatr Ann*. 2000;29(1):17–24.
42. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, Katsambas AD. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):373–80.
43. Schachner L, Andriessen A, Benjamin L, Dones M, Kircik L, Pinera-Llano A *i sur*. The Many Faces of Pediatric Acne: How to Tailor Nonprescription Acne Treatment and Skincare Using Cleansers and Moisturizers. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(6):602–12.
44. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):811–8.
45. Kyriazi N, Papamerkouriou Y-M, Maritsi D, Dargara MAS, Michelarakis J. Pediatric Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis (SAPHO) Syndrome: Diagnostic Challenges and Treatment Approach. *Cureus*. 2020;12(4):e7595.
46. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
47. Yau M, Khattab A, Yuen T, New M. Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E *i sur*, editors. *South Dartmouth (MA)*; 2000.
48. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ *i sur*. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):109–17.
49. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:98–118.
50. Habeshian KA, Cohen BA. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics*. 2020;145(Suppl 2):S225–30.
51. Tan J, Alexis A, Baldwin H, Beissert S, Bettoli V, Del Rosso J *i sur*. The Personalised Acne Care Pathway-Recommendations to guide longitudinal management from the Personalising Acne: Consensus of Experts. *JAAD Int*. 2021;5:101–11.
52. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY *i sur*. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 1:1–29.
53. Jones ME, Pourali SP, Kohn AH, Gutierrez Y, Rajkumar JR, Armstrong AW. Differences in acne therapy prescribing patterns between dermatologists and pediatricians: A population-based study. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(5):1150–6.
54. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS *i sur*. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2022;30(1):731–3.
55. Brumfiel CM, Patel MH, Bell KA, Cardis MA. Assessing the Safety and Efficacy of Trifarotene in the Treatment of Acne Vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:755–63.
56. Yang Z, Zhang Y, Lazic Mosler E, Hu J, Li H, Zhang Y *i sur*. Topical benzoyl peroxide for acne. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;3(3):CD011154.
57. Dessinioti C, Katsambas A. Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Acne: Epidemiological Trends and Clinical Practice Considerations. *Yale J Biol Med*. 2022;95(4):429–43.
58. Myhill T, Coulson W, Nixon P, Royal S, McCormack T, Kerrouche N. Use of Supplementary Patient Education Material Increases Treatment Adherence and Satisfaction Among Acne Patients Receiving Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in Primary Care Clinics: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(4):515–24.
59. Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ, Liu H, Tanghetti E. Moderate and Severe Inflammatory Acne Vulgaris Effectively Treated with Single-Agent Therapy by a New Fixed-Dose Combination Adapalene 0.3 %/Benzoyl Peroxide 2.5 % Gel: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Controlled Study. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):293–303.
60. Liu H, Yu H, Xia J, Liu L, Liu GJ, Sang H *i sur*. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;5(5):CD011368.
61. Armstrong AW, Hekmatjah J, Kircik LH. Oral Tetracyclines and Acne: A Systematic Review for Dermatologists. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(11):s6–13.
62. Basta-Juzbašić A, Lipozencić J, Oremović L, Kotrulja L, Gruber F, Brajac I *i sur*. A dose-finding study of azithromycin in the treatment of acne vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2007;15(3):141–7.
63. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):419–28.
64. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, *i sur*. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane database Syst Rev*. 201811(11):CD009435.
65. Miller IM, Echeverría B, Torreló A, Jemec GBE. Infantile acne treated with oral isotretinoin. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):513–8.

66. Xu J, Mavranzouli I, Kuznetsov L, Murphy MS, Healy E. Management of acne vulgaris: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2021;374:n1800.
67. Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):217–21.
68. Baldwin H. Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(9):26–32.
69. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 2021;326(20):2055–67.
70. Caruana DM, Wylie G. “Washout” period for oral tetracycline antibiotics prior to systemic isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):929–30.
71. Sarazin F, Dompmartin A, Nivot S, Letessier D, Leroy D. Treatment of an infantile acne with oral isotretinoin. *Eur J Dermatol*. 2004;14(1):71–2.
72. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of Evidence for Acne Remission With Oral Isotretinoin Cumulative Dosing of 120–150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(1):13–20.
73. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM i sur. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):76–85.
74. Parthasarathy V, Shah N, Kirkorian AY. The utility of laboratory testing for pediatric patients undergoing isotretinoin treatment. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(5):731–3.
75. Alazawi S, Hendriksz T. Analysis of the effects of isotretinoin on the premature epiphyseal closure in pediatric populations: a literature review. *J Osteopath Med*. 2021;122(1):45–53.
76. Gallagher T, Taliercio M, Nia JK, Hashim PW, Zeichner JA. Dermatologist Use of Intralesional Triamcinolone in the Treatment of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(12):41–3.
77. Nguyen HL, Tollefson MM. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):455–65.
78. Cugno M, Borghi A, Marzano A V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):555–62.
79. Garcovich S, Genovese G, Moltrasio C, Malvaso D, Marzano AV. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2021;39(2):240–7.
80. Stringer T, Nagler A, Orlow SJ, Oza VS. Clinical evidence for washing and cleansers in acne vulgaris: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(7):688–93.
81. Sitohang IBS, Soebaryo RW, Kanoko M. Acne Lesion Extraction versus Oral Doxycycline for Moderate Acne Vulgaris: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(6):E61–5.
82. Kucharska A, Szmurło A, Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(2):81–6.
83. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(1):124–41.
84. Podgórska A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Gromkowska-Kępką KJ, Socha K. Acne Vulgaris and Intake of Selected Dietary Nutrients-A Summary of Information. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6):668.
85. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokoš Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).