

Hidradenitis suppurativa ako súčasť autoinflamačného syndrómu – PAPASH

Hidradenitis Suppurativa as Part of Autoinflammatory Syndrome - PAPASH

Péčová, K., jr., Jeseňák, M.

Dermatovenerologická klinika a Klinika pediatrie a dorastového lekárstva, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú raritný prípad pacienta s PAPASH syndrómom - konglobátne akné tváre, ložiská lumbosakrálnej časti chrbta histologicky verifikované pyoderma gangrenosum, od detstva anamnesticky prítomné artropatické ťažkosti nejasného pôvodu, gluteálne aj obojstranne ingvinálne prejavy hidradenitis suppurativa klasifikované ako Hurley I-II s hepatosplenomegáliou, spadajúceho do spektra autoinflamačných syndrómov spojených s akné s nedokázanou mutáciou génu PSTPIP1. Biochemicky mal vysoké hladiny sérového amyloidu (SAA- 367 mg/l; norma 0,0 mg/l), čo by mohlo vysvetľovať hepatosplenomegáliu. Liečbou anakinry v dennej dávke 100 mg s.c. a postupnou detrakciou methylprednisonu z pôvodných 40 mg denne na súčasných 2 mg denne došlo po 6 mesiacoch liečby ku poklesu hodnôt sérového amyloidu na 60,7 mg/l, ale iba k miernemu ústupu klinických prejavov ochorenia.

Kľúčové slová: autoinflamačné syndrómy, PAPA, PAPASH, PSTPIP1 gén, anakinra

Abstract

The authors present a rare case of the patient with PAPASH syndrome (conglobate acne of the face, plaques of lumbosacral part of the back, histologically verified pyoderma gangrenosum; arthropathic difficulties of vague origin which are present in the anamnesis from the childhood; gluteal as well as bilateral inguinal manifestations of hidradenitis suppurativa classified as Hurley I-II with hepatosplenomegalia belonging into the spectrum of autoinflammatory syndromes connectečd with acne with mutation of the gene PSTPIP1. His biochemical levels of serum amyloid (SAA-367 mg/l; standard 0,0 mg/l) were high, which could explain hepatosplenomegalia. Through the anakinra treatment in the daily dose 100 mg s.c. with the gradual detracton of methylprednisol from the original 40 mg daily to the present 2 mg daily; after 6 month of treatment there appeared a decrease of the values of serum amyloid to 60,7 mg/l, but the decrease of the clinical manifestation was only moderate.

Key words: autoinflammatory syndroms, PAPA, PAPASH, PSTPIP gene, anakinra

Úvod

Autoinflamačné syndrómy predstavujú *de novo* definovanú skupinu raritných ochorení, pri ktorých dochádza ku opakovanému vzplanutiu systémového zápalu na podklade poruchy regulácie nešpecifickej imunity. Väčšina má dedičný podklad. Spoločným znakom je aktivácia neutrofilov alebo makrofágov [1]. Do skupiny sa začleňujú syndrómy uvedené v Tabuľke č. 2.

Kazuistika

19-ročný pacient, bez významnej rodinnej anamnézy, od štyroch rokov bol sledovaný detským reumatológom pre epizodické opuchy kolien, členkov a zvýšenú zápalovú aktivitu, avšak bez humorálnej autoprotilátkovej aktivity, vedený ako podozrenie na juvenilnú idiopatickú artritídu. Opakovane bol liečený methylprednisolonom s postupnou retrakciou dennej dávky. Už od ranného detstva mal mikrocytovú anémiu a splenomegáliu. V jeho 12-tich

rokoch pri náleze sérologickej pozitivity boreliózy bol stav prehodnotený ako reaktívna artritída po prekonanej borelióze, liečenej azitromycínom, a následne viac ako 2 roky liečený hydroxychlorochínom. Po 15. roku života sa vytvorili prejavy nodózných až konglobátnych akné na tvári. V oblasti kostrče sa postupne vytvorili abscesy, neskôr fistuly klasifikované ako pilonidálny sinus, ktoré boli chirurgicky ošetrované, neskôr sa tiež vytvorili fistulujúce abscesy glutei v ingvinálnej oblasti.

Reumatológ dokázal pozitivitu HLA-A2, HLA-B38, HLA Cw4, HLA Cw6. DNA analýza priamym sekvenovaním nepotvrdila mutáciu v géne PSTPIP1.

Pacient pre pozitívnu anamnézu artritických ťažkostí a novo vytvorených fistúl, bol odoslaný na gastroenterologické vyšetrenie. Realizovaná kolonoskopia zobrazila prítomnosť ojedinelých aftózných zmien sliznice hrubého čreva, čo bolo vyhodnotené ako podozrenie na m. Crohn s pozitivitou kalprotektínu 93,195 ug/g (norma 0 — 50). Na základe toho bol krátkodobo nastavený na liečbu azathioprinom

a pentázu. Následné opakované kolonoskopické vyšetrenia a MR enterografia však m. Crohn nepotvrdili a u pacienta bolo ukončené gastroenterologické vyšetrenie. V tomto období pre konglobálne akné tváre bol pacient nastavený na isotretinoín. Pre pretrvávajúce artropatické ťažkosti, anémiu, leukocytopéniu a vzostup pečeneých enzýmov bola po 3 mesiacoch liečba isotretinoínom ukončená. V priebehu nasledujúceho roka, keď bol pacient bez akejkoľvek systémovej liečby, vytvorili sa nekrotické lézie na stehnách, bruchu a thorako – lumbálnej časti chrbta histologicky verifikované ako pyoderma gangrenosum. Ultrasonografické vyšetrenie orgánov abdomenu potvrdilo steatózu pečene s portálnou hypertenziou a splenomegáliou. Gastrofibroskopické vyšetrenie potvrdilo nález distálnych varixov pažeráka. Ďalšími vyšetreniami bola vylúčená Gaucherova choroba.

Konzultovaný hematológ pre nález polyklonálnej hypergamaglobulinémie IgG, stredne ťažkej anémie, leukopénie a trombocytopénie indikoval trepanobiopsiu, ktorá histologicky nepotvrdila primárnu či sekundárnu nádorovú infiltráciu kostnej drene. Cytometrické vyšetrenie periférnej krvi PIF metódou v triedach IgG, IgA, IgM potvrdilo silnú pozitivitu protilátok na povrchu leukocytov (lymfocyty a granulocyty). Cirkulujúce protilátky v sére proti leukocytom a trombocytom dokázané neboli.

Nasledovala liečba bolusmi kortikosteroidov s epitelizáciou lézií pyoderma gangrenosum. Na dávke methylprednisolonu 40 mg denne bol pacient cez NURCH Piešťany odoslaný na naše pracovisko, kde na základe klinického obrazu ochorenia boli prítomné konglobálne akné tváre, ložiská lumbosakrálnej časti chrbta histologicky verifikované ako pyoderma gangrenosum (Obr. 1, 2, 3, 4, 5) a od detstva anamnesticky prítomné boli artropatické ťažkosti nejasného pôvodu a gluteálne a obojstranné ingvinálne prejavy hidradenitis suppurativa klasifikované ako Hurley I-II. Pacient spadá do spektra autoinflamačných syndrómov spojených s akné – PAPASH syndróm.



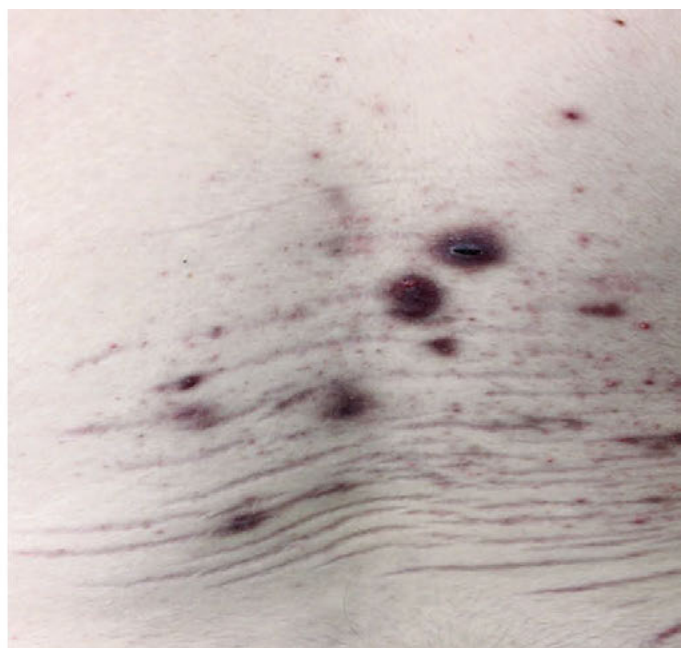
Obr. 1 • Acne conglobata tváre PAPASH syndrómu



Obr. 2 • Klinické lézie imponujúce ako HS plus pilonidálny sínus (PAPASH syndróm)



Obr. 3 • Reziiduálne prejavy pyoderma gangrenosum histologicky verifikované (PAPASH syndróm)



Po prijatí na našu kliniku v dôsledku dlhodobej systémovej liečby kortikosteroidmi bol pacient kašingoidný. Z biochemických sérologických parametrov boli v rámci referenčných hodnôt elektroforeogram bielkovín, celkové IgG, IgM, IgA, IgE, reumatoidný faktor, mineralogram vrátane magnézia, kalcia, selénu aj hodnôt medi, glukózy, urey a kreatinínu. V rámci referenčných hodnôt bol tiež celkový aj konjugovaný bilirubín, amylázy, kreatinín fosfokináza, myoglobín, porfiríny v rannom moči, ako aj homocysteín, antistreptolýzín O, cirkulujúce imunokomplexy, antinukleárne protilátky vyšetrené metodikou nepriamej imunofluorescencie - NIF (ANA HEp-NIF 1:80, ANA HEp 2), negatívne boli tiež perinukleárne protilátky proti neutrofilom, protilátky proti myeloperoxidáze neutrofilov (p-ANCA, alebo MPO ANCA), aj cytoplazmatické antinukleárne protilátky (PR3 c-ANCA), negatívne boli tiež antifosfolipidové protilátky (anti-ACLA IgM, IgG). V rámci referenčných hodnôt boli aj ďalšie parametre autoimunitného panelu vyšetrené metodikou ELISA ako anti-ds DNA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, anti-RNP 70, anti-Scl 70, anti-Jo1, anti-centromera, anti-histon, anti-citrulin, anti-GMB ako tiež protilátky proti hormónom štítnej žľazy anti-thyreoglobulín (TG), anti-thyreoperoxidáza (TPO). Negatívny bol tiež Quantiferonový test, rovnako aj PCR HCV RNA – vírus C hepatitidy a PCR hepatitída B, HbSAg. V krvnom obraze diferenciami boli v rámci referenčných hodnôt erytrocyty, lymfocyty, monocyty, bazofily aj eozinofily. V laboratórnych nálezoch u pacienta pretrvávajú zvýšené hodnoty CRP, ľahká pancytopenia, zvýšené hodnoty pečňových enzýmov a tiež prítomná vysoká hladina sérového amyloidu (SAA-367 mg/l), čo by mohlo vysvetľovať hepatosplenomegáliu. Liečbou anakinry v dennej dávke 100 mg s.c. a postupnou detrakciou metylprednisonu na súčasných 2 mg denne došlo po 6 mesiacoch k poklesu hodnôt sérového



Ob. 4 • Inguinálne lokalizované podkožné nodozity so sínusovými traktami a fistuláciou



Ob. 5 • Podkožné nodozity v oblasti abdomenu, tiež na mons pubis

amyloidu na 60,7 mg/l. Patologické biochemické parametre zobrazuje Tabuľka č. 1.

Klinické prejavy ochorenia zatiaľ iba mierne regredovali, tvorba nových prejavov ochorenia však bola zastavená.

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	20,5 – 50,7	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	30,6 – 32,1	7,0 – 16,0	g/l
LDH	5,65 – 6,52	1,83 – 4,12	umol/l
GMT	1,28 – 1,55	menej 0,92	ukl/l
ALP	2,28 – 2,83	0,5 – 2,0	ukl/l
Kys. močová	425 – 503	208 – 428	umol/l
Amyloid SAA	356 – 60,7	0,0	mg/l
Sérové Fe	5,3 – 4,3	7,2 – 21,5	umol/l
Hemoglobín-HGB	112 – 118	140 – 179	g/l
HCT	0,37 – 0,39	0,39 – 0,54	1
RDW	18,8 – 17,1	11,6 – 14,5	%
Trombocyty-PLT	104 – 77	140 – 400	10 ⁹ /l
Neutrofily	53,5 – 39,7	45,0 – 72,0	%
Zn	33,39 – 34,9	10,7 – 24,4	Umol/l
VIDt		30,0 – 100,0	25-OH
Beta-2-mikroglob	2,49 – 2,98	0,8 – 1,8	mg/l
VitB12			

Diskusia

Do skupiny sa začleňujú nasledovné autoinflamačné syndrómy uvedené v Tabuľke č. 2.

Nakoľko ide o extrémne raritné ochorenie klasifikované do skupiny autoinflamačných syndrómov, v súčasnosti v literatúre je uverejnených iba niekoľko kazuistík [2], ktoré však poukazujú na oveľa väčšiu komplexnosť zápalového procesu s asi nie vždy účinnou liečbou anakinrou. Nakoľko v etiopatogenéze takéhoto ochorenia je základom nadmerná aktivácia dráhy interleukínu 1-beta, logicky by mal byť liečebne efektívny blokátor receptora IL-1 beta, anakinra.

Tabuľka č. 2 • Autoinflamačné syndrómy

PAPA	• artritída, pyoderma gangrenosum, acne conglobata
PASH	• pyoderma gangrenosum, acne congl., hidradenitis suppurativa
PAPASH	• pyoderma gangrenosum, acne congl., hidradenitis suppurativa
SAPHO	• synovitis, acne congl., pustulóza, osteitis
PASS	• ekvivalent PAPA bez potvrdenia mutácie PSTPIP 1

Literatúra

1. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M, McDer-Mott MF: Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives. Clin Rheumatol 2012;26(4):505-533.
2. Brenner M, et al.: Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. Br J Dermatol 2009; 161(5): 1199-1201.