

Progresia hidradenitis suppurativa/acne inversa na atypických miestach lokalizácie u pacienta liečeného adalimumabom a operačne

Progression of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa in Atypical Location Places in a Patient Treated with Adalimumab and Surgically

Péčová, K. jr.¹, Rohoň, I.¹, Madleňák, M.¹, Adamicová, K.², Adamík, M.³

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Chirurgická klinika a transplantáčnej centrum, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú ťažký prípad hidradenitis suppurativa (ďalej HS) s prejavmi ochorenia na typických predilekčných miestach HS, ako sú axily, ingvíny, mons pubis a gluteálna oblasť, zo začiatku s výborným liečebným efektom adalimumabu a následne s úspešným radikálnym chirurgickým riešením. S odstupom času však napriek opakovanej liečbe adalimumabom, a ktorá bola prerušená v dôsledku sekundárneho hojenia operačných rán, došlo ku progresii HS na netypických miestach tela, s postupnou generalizáciou ochorenia na ruky, dolné končatiny, hrudník, brucho a podobne.

Autori diskutujú o imunogenicite adalimumabu, ako tiež o liečebnom rébuse niektorých ťažkých prípadov HS.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, adalimumab, operácie, reaktivácia HS, generalizácia HS

Abstract

The authors present a serious course of hidradenitis suppurativa (HS in the further text) with manifestations of the disease in the typical HS predilection places such as axillas, inguinas, mons pubis, and gluteal region; in the beginning the therapeutic effect of adalimumab is excellent and after that there is a successful radical surgical solution.

However, after some time elapsed, in spite of the repeated treatment with adalimumab, interrupted as a result of the secondary healing of the surgical wound, there occurred progression of HS in atypical body places with gradual generalisation of the disease in arms, lower extremities, chest, abdomen etc.

The authors discuss immunogenicity of adalimumab as well as treatment rebus of several serious cases of HS.

Key words: hidradenitis suppurativa, adalimumab, surgery, reactivation of HS, generalisation of HS

Úvod

Predilekčné miesta lokalizácie hidradenitis suppurativa (ďalej HS) u mužov sú axily obojstranne, ingvinálne oblasti obojstranne, niekedy postihujúce tiež skrótum a mons pubis, a gluteá. V ťažkých prípadoch zasahujú aj vnútorné strany stehien, zriedka submamárne [1, 2]. V nasledujúcom prípade opakovane prezentujeme pacienta s HS, spočiatku úspešne liečeného adalimumabom a operovaného [3], aby s odstupom času, napriek pokračujúcej liečbe adalimumabom, došlo ku generalizácii HS, a to aj na miestach, kde sa toto ochorenie vyskytuje zriedka, klinicky imponujúce ako pyoderma gangrenosum, čo by v kombinácii s HS už mohlo predstavovať jeden zo syndrómov skupiny autoinflamačných ochorení.

Na jednej strane je pozitívny fakt, ako pacientovi nové skúsenosti v liečbe HS významne pomohli, ale i ten deprimujúci, že HS ostáva ochorením veľmi ťažko liečiteľným, a pre nás v snahe pomôcť pacientovi stále frustrujúcim.

Kazuistika

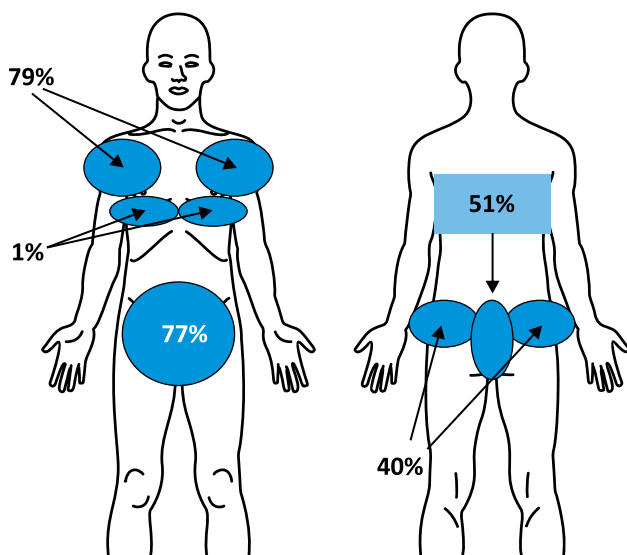
28-ročný pacient (výška 180 cm, hmotnosť 100 kg), anamnesticky s tvorbou abscesov a neskôr supurujúcich fistulácií v genitofemorálnej, gluteálnej, axilárnej oblasti i v hypogastriu. V rodinnej anamnéze je bez pozoruhodností, fajčiar, okrem HS bez iných zdravotných problémov. V prvých rokoch ochorenia bola aplikovaná iba externá

liečba, neskôr bol pacient nastavený na isotretinoin v dávke 0,5 mg/kg/deň, v úvode aj s methylprednisolonom s postupnou detrakciou. Pri prvom vyšetrení u nás boli v axilárnej oblasti obojstranne prítomné početné supurujúce pustulácie na ploche asi 10 x 10 cm, rovnako ako v genitálnej a gluteálnej oblasti na ploche 20 cm². Súčasne bola prítomná aj tvorba nodozít a abscesov na stehnách, skrúte a v hypogastrii. Subjektívne bol bez bolesti kĺbov alebo gastrointestinálneho traktu. Laboratórne, vzhľadom na trvanie ochorenia a klinický nález, bol bez významnej aktivity ochorenia, s prítomnou sideropenickou anémiou mierneho stupňa, zvýšením referenčných hodnôt CRP a monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA veľmi suspektným MGUS. V liečebnej stratégii bola v úvode ukončená liečba isotretinoinom a pacient bol nastavený na klindamycin 300 mg 2 x denne, s miernym ústupom supurácie (Obr. 2). Vzhľadom na klinický nález bola zahájená liečba adalimumabom v liečebnej schéme 160 mg – 0. týždeň, 80 mg – 2. týždeň, 40 mg – 4. týždeň s kontinuálnym podávaním adalimumabu 40 mg s. c. 1 x týždenne. Po 4. mesiacoch liečby adalimumabom bol pacient bez nových prejavov HS, fistúl, bez supurácie, teda klinický obraz bol výrazne zlepšený. Pre prítomnosť početných sínusových traktov v axilárnej a gluteálnej oblasti bola indikovaná kombinácia adalimumabu s chirurgickou intervenciou (Obr. 3, 4, 5). Pred- a pooperačne sme adalimumab pauzovali, ochorenie však tvorbou abscesov na stehnách a v hypogastrii rýchlo recidivovalo, čo už tri týždne po operácii viedlo ku opakovanému nastaveniu pacienta na adalimumab v nezmenenej liečebnej schéme. Napriek pokračujúcej liečbe adalimumabom dochádza

ku tvorbe nových ložísk v miestach operácie HS, ale tiež na atypických miestach, ako sú predlaktia, resp. dolné končatiny, laterálne strany hrudníka a podobne. Lézie klinicky imponujú ako pyoderma gangrenosum (Obr. 6, 7, 8, 9). Opakované biopsie uvedených lézií histologicky potvrdili prejavy hidradenitis suppurativa.



Obr. 2 • Lézie HS v axile pred zahájením liečby adalimumabom a operačným riešením



Obr. 1 • Typické miesta lokalizácie HS u mužov (spracované podľa Revuz a spol., [1] a Revuz [2])



Obr. 3 • Jedna lokalizácia HS Hurley II axily, radikálne chirurgické riešenie, štádium hojenia



Obr. 4 • Nález v genitoanálnnej a gluteálnej oblasti pred operáciou, liečeného adalimumabom, a operácia

Parametre mineralogramu v sére (K, Na, Mg, Zn, Cu, Ca, sérového železa, P, Cl), rovnako ako hepatálne enzýmy, funkčné vyšetrenie obličiek, glykémia, lipidogram, reumatoidný faktor, kreatinín fosfokináza boli v rámci referenčných hodnôt.

Parameter	Hodnoty	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	56,1 – 12,2	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	30,1 – 35,5	7,0 – 16,0	g/l
IgA	5,9 – 6,6	4,84 – 0,63	g/l
LD	6,64 – 6,84	1,83 – 4,12	ukat/l
Paraprotein	10,0 prekrytý gama	0,0	g
ELF0 gamma	32,3 – 33,7	19,5 – 0,0	%
Kappa	21,31	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	19,49	5,71 – 26,30	mg/l
Index kappa/lambda	1,71	1,65 – 0,26	
Beta 2 mikroglob.	1,94 – 2,54	0,8 – 1,8	mg/l
ASLO	479,7 – 227,4	0 – 200	kU/l
IgE	327,1 – 159,5	0,0 – 100,0	kU/l
Leukocyty	8,6 – 13,9	3,90 – 10,00	10 ⁹ /l
Hemoglobín	83 – 149	140 – 179	g/l
Trombocyty	342 – 414	140 – 400	10 ⁹ /l
Lymphocyty	19,6	25,0 – 46,0	%



Obr. 5 • Pacient po radikálnej excízii fistulujúcich prejavov HS, jazviace hyperpigmentácie, pokračuje liečba adalimumabom



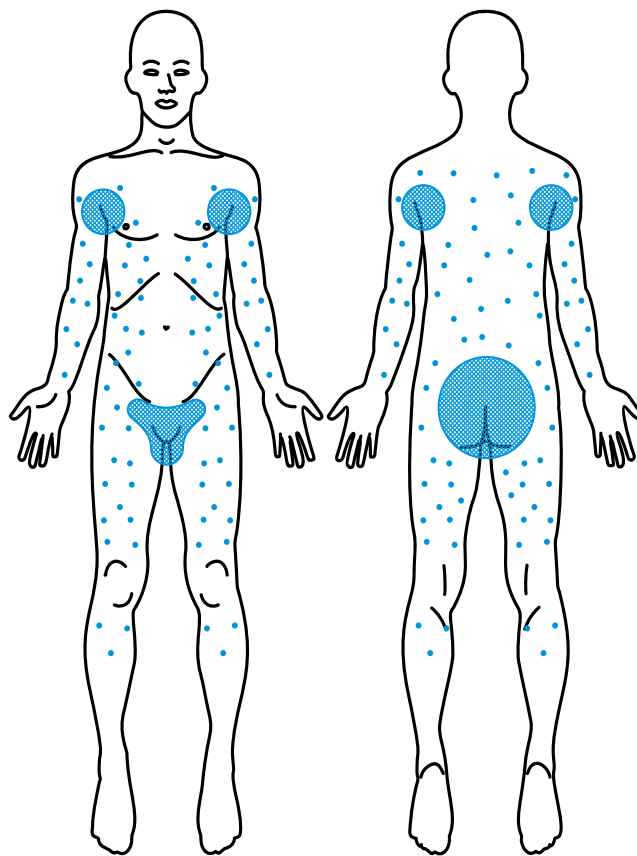
Obr. 8 • Reaktivácia HS v mieste operácie - pravá axila



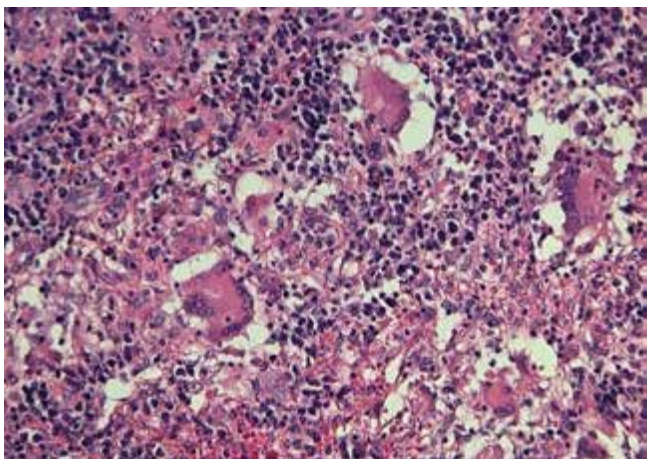
Obr. 6 • Prejavy HS (histologicky verifikované) na predlaktí pravej ruky, klinicky imponujúce ako pyoderma gangrenosum



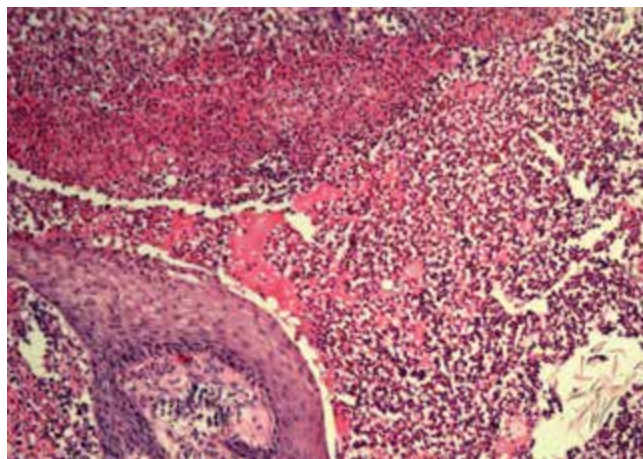
Obr. 7 • Generalizované prejavy HS (histologicky verifikované), lokalizované na laterálnej strane pravej dolnej končatiny, zasahujúce až po koleno



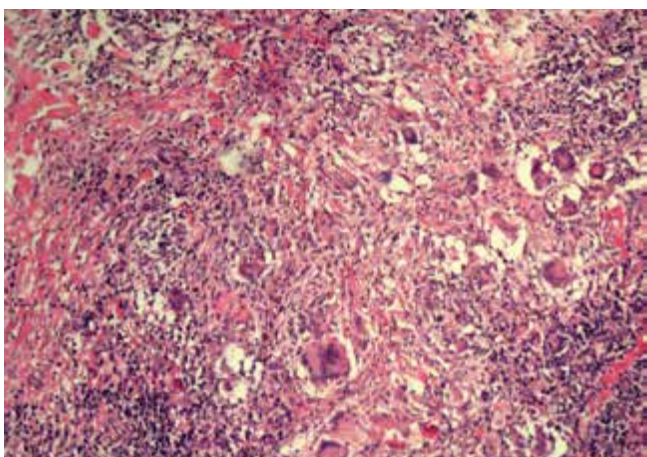
Obr. 9 • Označené miesta generalizácie prejavov HS (modrá farba) počas pokračujúcej liečby adalimumabom v dávke 40 mg s.c. 1 x týždenne kontinuálne



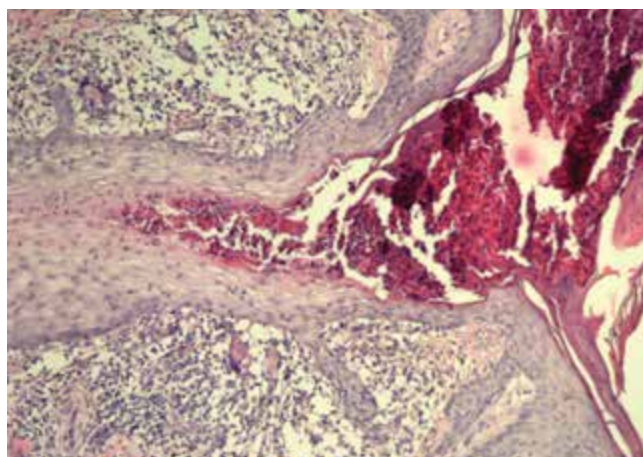
Obr. 10 • Histologický obraz lézie predlaktia – výrazný zmiešaný nešpecifický zápal dermy s prítomnosťou obrovskobunkových formácií histiocytov medzi zápalovými bunkami (HE, obj. 20x).



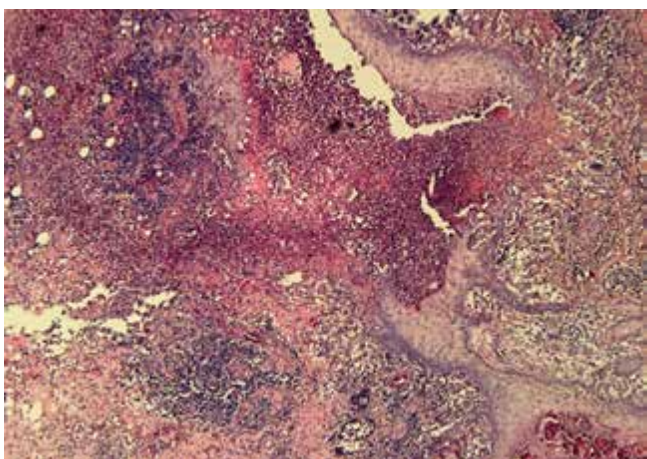
Obr. 11 • Sínus v derme s okolitým hnisavým zápalom, rozrušujúcim zasiahnuté tkanivá (HE, obj. 5x), biopsia lézie predlaktia



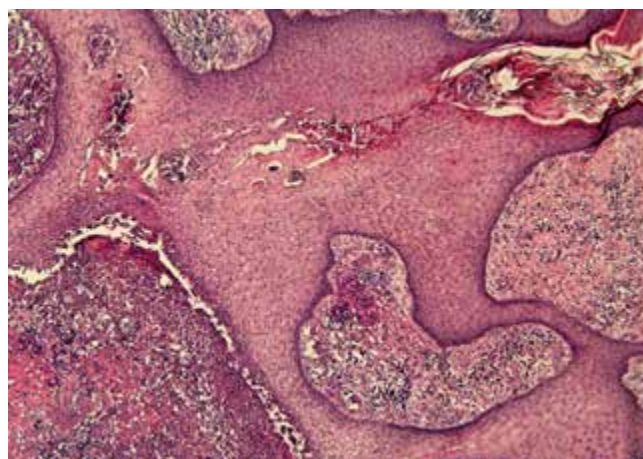
Obr. 12 • Obrovskobunkový histiocytový zápal na „pozadí“ chronickej, prevažne lymfo-plazmocytovej zápalovej reakcie je častým obrazom v teréne hidradenitis suppurativa (HE, obj. 20x), biopsia lézie predlaktia ruky



Obr. 13 • Biopsia lézie predlaktia ruky - „zátkovanie“ folikulového infundibula. Masy keratínu a drť epitelových a zápalových buniek vyplňa folikulové infundibulum. Zápal v okolí je typický pre hidradenitis suppurativa (HE, obj. 10x)



Obr. 14 • Absces dermy rozrušuje a regresívne mení postihnuté tkanivá (HE, obj. 5x), biopsia z lézie predlaktia



Obr. 15 • Hyperplázia epidermy s výrazným zápalom (HE, obj. 10x) biopsia kože lézie predlaktia

Diskusia

Určitý výskyt autoprotilátok (imunogenita) zaznamenávame takmer vždy u chimerických, humanizovaných aj úplne humánných protilátok liečebne používaných. Stanovenie autoprotilátok je ťažko porovnateľné u jednotlivých molekúl, nakoľko meracie metodiky sú špecifické pre každú molekulu zvlášť [4]. Protilátky (autoprotilátky) môžu viesť ku zníženiu efektivity a účinnosti cestou neutralizácie liečivej látky, alebo môžu spôsobovať hypersenzitívne lokálne (v mieste vpichu – u 17,3 %, približne rovnako ako u etanerceptu), ale

tiež celkové reakcie. Práve takáto imunogenita adalimumabu môže viesť k výraznému zníženiu jeho liečebného efektu, ba dokonca ku progresii ochorenia. Môžeme predpokladať tiež situáciu, že pacient okrem HS má monoklonálnu resp. polyklonálnu gamapatiu [5], čím vzniká ešte väčšia šanca tvoriť protilátky proti biologiku, ale tiež tvorby amyloidu, čo takisto komplikuje daný klinický prípad. V takýchto prípadoch je potrebné hľadať ďalšie možnosti liečby, čo však, tak ako v prípade prezentovaného pacienta, predstavuje veľký rébus. Na základe prvých literárnych údajov sa ako ďalšia perspektívna liečba HS ukazuje apremilast [6].

Literatúra

1. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F: Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596-601.
2. Revuz JE: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol* 2009;23:985-998.
3. Pěčová K, Adamík M: Liečba hidradenitis suppurativa/acne inversa vzhľadom na závažnosť ochorenia, naše skúsenosti. *LDVO* 2017; 5(1):3-11.
4. Arenberger P, Šimůnková M: Ixekizumab – nový biologický prípravok pro léčbu středně těžké a těžké psoriázy. *Čes-slov.Derm* 2017;92(2):92-101.
5. Hoffman LK, Ghias M, Cohen SR, Lowers MA: Polyclonal hypergamaglobulinemia and elevated acute phase reactants in hidradenitis suppurativa. *MS LAUREN K HOFFMAN* (Orcid ID: 0000-0001-6059-0418).
6. Weber P, Jafari SMS, Yawalkar N, Hunger RE: Apremilast in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A case series of 9 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6):1189.