

Pacienti s ťažkou formou hidradenitis suppurativa a s neskorým latentným syfilisom doteraz nediagnostikovaným ako terapeutický rébus

Patients with a Severe Form of Hidradenitis Suppurativa with a Late Latent Syphilis, So Far Not Diagnosed As a Therapeutic Rebus

Péčová, K. jr.¹, Vorčáková, K.¹, Mižu, D.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave

²Dermatoestetické centrum Galenos, s.r.o., Hlohovec

Súhrn

Autori na základe literárneho prehľadu upozorňujú na dôležitú úlohu interleukínu 17 (IL-17) v patogenéze hidradenitis suppurativa (ďalej HS). Na základe uvedených poznatkov bola pripravená a v súčasnosti prebieha klinická štúdia NCT03099980. V literatúre už boli popísané prvé kauzistiky úspešnej liečby HS anti-IL-17 secukinumabom. Jeden mimoriadne komplikovaný prípad HS autori pripravujú na liečbu secukinumabom. Na druhom prípade HS autori upozorňujú na dôležitosť a potrebu pred zahájením biologickej liečby vyšetrovať pacientov na infekciu syfilisom, a tiež vírusmi (HIV, HCV a ďalšie).

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, adalimumab, secukinumab, syphilis

Abstract

On the basis of a literary survey, the authors call attention to an important role of interleukin 17 (IL-17) in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. Based on the introduced knowledge, a clinical study NCT03099980 was prepared and at present has been under way; moreover, in the literature, the first casuistics of the successful treatment of HS by anti-IL-17 secukinumab have been described.

One especially complicated case of HS is being prepared by the authors for the treatment by secukinumab. In the other case of HS the authors call attention to the importance and need of examining patients in order to find the infection by syphilis and also by viruses (HIV, HCV and others).

Key words: hidradenitis suppurativa, adalimumab, secukinumab, syphilis

Úvod

Interleukín IL-17 zohráva dôležitú úlohu v patogenéze hidradenitis suppurativa (ďalej HS) a preto liečba anti IL-17 sa ukazuje ako vysoko účinná [1]. Aktuálne prebieha klinická štúdia NCT03099980 [2], podľa ktorej je vysoký efekt liečby už prvom mesiaci podania lieku. Doteraz bolo publikovaných prvých 6 kazuistik [3 – 8] dokazujúce vysokú účinnosť secukinumabu v liečbe HS. Secukinumab je bezpečnou molekulou aj v prípadoch závažného kardiologického ochorenia, čo je prípad aj prezentovaného pacienta. Pacienti nesmú mať však súčasne Crohnovu chorobu ani iné ochorenie skupiny IBD. V druhom prípade poukážeme na potrebu všetkých pacientov, u ktorých je plánovaná biologická liečba pred jej zahájením vyšetrovať na HIV, syphilis, sérovú hepatitídu C a podobne, nakoľko takáto infekcia môže skomplikovať biologickú liečbu či už psoriázy alebo hidradenitis suppurativa.

Kazuistika 1

Ťažká forma HS úspešne liečená adalimumabom, ktorá musela byť ukončená pre závažné kardiopulmonálne ochorenie

56-ročný pacient, hmotnosť 89 kg, výška 178 cm, obvod pása 103 cm, BMI 26,83, silný fajčiar (viac ako 40 cigariet denne 20 rokov), s prejavmi HS od roku 2005 najprv iba v axilách, postupne progredovala na súčasných 5 lokalít axily, ingviny, gluteá. Všade sú mnohopočetné fistulácie, z ktorých secernuje hnľobne páchnuci obsah s prímiesou krvi. Hemoragická secernácia z ložísk HS anemizuje pacienta. Ložiská sú zapálené, bolestivé s tvorbou mnohopočetných podkožných abscesov vzájomne komunikujúcich. Prebieha tiež tvorba povrazcovitých jaziev. Pacient je liečený na diabetes mellitus II. perorálnymi antidiabetikami metformin 850 mg 2x denne. Pacient je silný hypertonik, od roku 2015 liečený klindamycínom

3 x 300 mg 10 týždňov, následne augmentínom 2 x 0,1 g asi 14 dní a potom acitretínom 50 mg denne, vždy iba s prechodným liečebným efektom. Pre neúspech liečby a progresiu ochorenia od augusta 2015 bola zahájená biologická liečba adalimumabom zo začiatku s výborným liečebným efektom, regresiou prejavov HS, ako aj normalizáciou biochemických parametrov. Asi po 4 mesiacoch sa na dolných končatinách aj chodidlách vytvoril psoriaziformný exantém klasifikovaný ako paradoxná psoriaziformná reakcia s vysokou pozitívitou anti-ds DNA nad 200,0 (norma do 20,0 IU/ml), pri negatívite celkových ANA, a tiež pozitívitou CIK 20,6 (norma do 10,8 um/ml), ale negatívite kreatinínu fosfokinázy, myoglobínu a tiež homocysteínu. Postupne sa vytvoril fluidothorax a pacient bol hospitalizovaný v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave s diagnózou kardiomyopatia susp. amyloidóza myokardu. Endomyokardiálne biopsia však prítomnosť amyloidu nepotvrdila ani neskôr vykonaná biopsia sliznice konečníka, pacient však mal vysokú hladinu sérového amyloidu 1100,0 mg/l (norma 0 – 6,4), pri hraničnej pozitívite kreatinínu 139,0 umol/l a urey 9,2 mmol/l. Pre uvedený kardiopulmonálny nález musela byť liečba adalimumabom v roku 2017 ukončená (Obr. 1). Postupne došlo ku výraznému zhoršeniu kožného nálezu HS s následnými komplikáciami ako susp. MGUS, ťažká sideropenická anémia, deplécia sérového kalcia 2,17 mmol/l. Na základe pozitivity ľahkých reťazcov kappa a lambda (Tabuľka č. 1) a negatívite indexu kappa/lambda 1,27 a negatívite laktikodehydrogenázy, monoklonálnej gamapatie IgG aj IgA, negatívite IgM a celkových IgE bola vykonaná trepanobiopsia kostnej drene, ktorou bola potvrdená MGUS a vylúčený mnohopočetný plazmocytom. Molekulová analýza (MLPA) nedetegovala mutáciu MYDSS L265P, ktoré sú popísané u 95 %

pacientov s mnohopočetným myelómom. V roku 2018 pacient prekonal krvácanie do mozgu, v súčasnosti je neurologický nález stabilizovaný. Pacient je sledovaný nefrológom pre nefropatiu s proteinúriou nefrotického typu pri vysokej hladine beta-2 mikroglobulínu. V súčasnosti ako liek voľby z vitálnej indikácie je inhibitor IL-17A secukinumab v liečebnej schéme tzv. nasyčovacej fáze 0-1-2-3-4 týždne a potom 1-krát za 4 týždne vždy v jednotlivej dávke 300 mg kontinuálne podľa klinického obrazu ochorenia (Obr. 2).

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre vo vzťahu k MGUS

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
IgE	3453	100	kU/l
IgG	27,6	7,0 – 16,0	g/l
IgA	5,0	0,63 – 4,84	g/l
Kappa	236,7	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	185,7	5,71 – 26,30	mg/l
Paraproteín	Pozit.–10,0	0,0	g/l
beta2-mikroglobulín	7,71	0,8 – 1,8	mg/l
Albumín	25,9	35,6 – 50,0	g/l
CRP	27,5	0,0 – 5,0	mg/l
Sérum Fe	3,1	7,2 – 21,5	umol/l
Transferrin-TRF	1,68	2,00 – 3,60	g/l
Leukocyty-WBC	11,0	3,90 – 10,00	10 ⁹ /l



Obr. 1 • Klinický obraz HS v axilách v čase ukončenia liečby adalimumabom



Obr. 2 • Súčasný klinický obraz HS v axilách



Obr. 3 • Regresia prejavov HS počas liečby adalimumabom v ingvínach

Kazuistika 2

Ťažká forma HS komplikovaná nediagnostikovaným neskorým latentným syfilisom

Pacient 38-ročný, hmotnosť 120 kg, výška 182 cm, obvod pása 116 cm, BMI 36,2. Ochorenie začalo pred 13 rokmi. Prvé prejavy HS sa vytvorili na mons pubis a v ingvínach obojstranne, ochorenie progredovalo aj na skrótum, gluteá a tiež axily, teda v 7 lokalitách. Klinický obraz HS bol klasifikovaný ako Hurely III prejavujúci sa tvorbou podkožných bolestivých nódov až abscesov, infiltrujúcich podkožné tkanivo s tvorbou fistúl a sínusových traktov, z ktorých vytekal hnilobne páchnuci obsah. V detstve bol pacient liečený na acne conglobata, ktoré sa mu ojedinele tvoria na chrbte podnes. Doterajšia systémová liečba dalacinom dlhodobo 2 x 300 mg denne po dobu 12 týždňov v kombinácii s isotretinoínom. Isotretinoín bol okrem toho v dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne v monoterapii podávaný 1 rok. Dalacin v dávke 2 x 300 mg v kombinácii s ciprofloxacínom 2 x 500 mg bol opakovane podávaný 12 týždňov. Uvedená liečba HS však mala iba krátkodobý efekt. Pred zahájením liečby HS adalimumabom bol pacient sérologicky vyšetrený na syfilis. Testy na syfilis boli pozitívne (anti *Treponema pallidum* 3,78 norma do 1,0; VDRL modifikácia RPR negat; *Treponema pallidum* hemaglutinačný test - TPHA pozit, riedenie 1:20 pozitívne). Na základe uvedeného bolo vykonané sérologické vyšetrenie v Národnom referenčnom laboratóriu na syfilis v Košiciach, ktoré potvrdilo prítomné špecifické treponémové protilátky triedy IgG a neprítomné nešpecifické netreponémové protilátky, nakoľko VDRL - kvalitatívne bolo reaktívne, VDRL - kvantitatívne malo 24 %-nú neistotu, test FTA-ABS-IgG bol reaktívny s titrom 1,5, odčítanie 3+, a Westernblot-IgG bol negatívny. Na základe pozitívty sérologických testov, klasifikovaný ako neskorý latentný syfilis, bola zahájená liečba PPG 2,4 MÚ i.m. denne po dobu 21 dní.

Pacient bol pred 5 rokmi v rozvodovom konaní s manželkou, ktoré neskôr zrušili, nevedel však udať možný sexuálny kontakt infekcie syfilisom a nepamätal sa na nijakú klinickú symptomatológiu syfilisu. Po preliečení syfilisu bola zahájená liečba HS adalimumabom. Vo všetkých 7 lokalitách došlo ku regresii prejavov HS HiSR až 90 %, teda prejavy regredovali až o 90 % oproti pôvodnému stavu (Obr. 3, 4).



Obr. 4 • Regresia prejavov HS na mons pubis počas liečby adalimumabom

Diskusia

V prvom publikovanom prípade [4] išlo o pacienta so závažnou HS v minulosti liečeného antibiotikami, biologikami - adalimumabom, infliximabom aj anakinrou a po viacnásobných chirurgických intervenciách. U pacienta bolo pozorované významné zlepšenie v redukcii počtu abscesov a zmiernení bolesti pri liečbe secukinumabom 300 mg každé 4 týždne (po úvodných dávkach v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni) po 3 mesiacoch liečby, pričom k subjektívnemu zlepšeniu došlo u pacienta už v prvých týždňoch liečby.

Druhý publikovaný prípad [5] popisuje významné zlepšenie stavu u pacienta so závažnou HS po liečbe secukinumabom v rovnakom dávkovacom režime. Išlo o pacienta s postihnutím prevažne v gluteálnej oblasti, po excízii, ktorý nereagoval na liečbu adalimumabom a infliximabom. K redukcii v počte abscesov a vymiznutiu príznakov kožného zápalu došlo už v prvom týždni, následne bolo počas ďalších 8 týždňov liečby pozorované ďalšie zlepšenie v zmysle redukcie HS skóre, zníženie sérového amyloidu A a normalizácie počtu bielych krviniek a redukcie hladiny CRP.

Tretí prípad [6] popisuje pacienta s HS, ktorý reagoval na liečbu secukinumabom a po liečbe v trvaní 6 mesiacov bola u neho pre dostatočné zlepšenie dosiahnutie AN 100 (100 % redukcia v počte abscesov a zápalových nodulov) liečba prerušená. Pacient zotrval bez prejavov ochorenia počas nasledujúceho 3-mesačného sledovania a následne úspešne absolvoval opätovnú liečbu secukinumabom po novom výskyte ložísk.

Štvrtým prípadom je 36-ročná pacientka [7], ktorá v minulosti absolvovala liečbu infliximabom, adalimumabom aj ustekinumabom. Po liečbe secukinumabom (300 mg mesačne po úvodnom týždennom dávkovaní) bolo pozorované rýchle a významné zlepšenie príznakov, bez potreby chirurgickej intervencie počas 6 mesiacov. Počas 12 mesiacov dosiahol secukinumab a ošetrenie CO2-laserom udržateľnú terapeutickú odpoveď.

Piaty prípad [8] popisuje pacienta s miernou HS a ložiskovou psoriázou, u ktorého bola po 2 týždňoch liečby secukinumabom pozorovaná redukcia zápalovej aktivity s regresiou erytému, bolesti a zmenšení abscesov a zlepšenie stavu psoriatických ložísk.

U žiadneho z popísaných pacientov sa nevyskytli neočakávané bezpečnostné signály.

Záver

Doteraz jedinou molekulou v liečbe HS bol adalimumab v inej liečebnej schéme ako v prípade liečby psoriázy a psoriatickej artritídy. V budúcnosti sa javia tiež ako veľmi účinné ďalšie molekuly zo skupiny biologík. Z nich sa javí ako vysoko efektívny secukinumab, predovšetkým v prípadoch HS, kde pre kontraindikácie inak vysoko účinnej liečby musela byť terapia adalimumabom ukončená, ako to bolo aj v prípade nášho pacienta. V oboch prezentovaných prípadoch bol v liečbe HS vysoko účinný adalimumab. Sérologická pozitivita na syfilis upozorňuje na dôležitosť vyšetřovať pacientov s HS pred biologickou liečbou okrem Quantiferonového testu, testov na HIV a C vírusovú hepatitídu, aj na syfilis.

Literatúra

1. Matusiak L, Szczech J, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC: Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol* 2017 Apr; 76(4):670-675. Doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.042. Epub 2016 Dec 29.
2. Clinical Trials Gov, NCT0309980, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT030999980>.
3. Pistone G, Pardo N, Caputo V, Castelli E, Curiale S, Gurreri R, Bongiorno MR: A case of moderate hidradenitis suppurativa and psoriasis treated with secukinumab. *Ann Dermatol* 2018;30(4):462-464.
4. Thorlacius L, Riis Theut P, Jemec GBE: Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. *Brit J Dermatol* DOI 10.1111/bjd.15769.
5. Schuch A, Fischer T, Boehner A, Biedermann T, Volz T: Successful treatment of severe recalcitrant hidradenitis suppurativa with interleukin-17A antibody secukinumab. *Acta Derm Venereol* 2018;98:151-152.
6. Pandey, K., Sekhri R, Sekhri V: Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. (2018) Abstract. AAD Annual Meeting of the American Academy of Dermatology 16-20 February 2018, San Diego, CA, USA
7. Jorgensen A-HR, Yao Y, Thomsen SF: Therapeutic response to secukinumab in a 36-year old woman with hidradenitis suppurativa. *Hindawi Case Reports in Dermatologica Medicine* Vol 2018, Article ID 8685136, 3 pages <http://doi.org/10.1155/2018/8685136>.
8. Giuseppe P, Nicola P, Valentina C, Elena C, Salvatrice C, Rosario G, Rita BM: A Case of Moderate Hidradenitis Suppurativa and Psoriasis Treated with Secukinumab. *Ann Dermatol*. 2018 Aug;30(4):462-464. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.462. Epub 2018 Jun 27.