

Hidradenitis suppurativa – patogenéza, prehľad

Hidradenitis suppurativa-pathogenesis, a review

Péčová, K. jr.¹, Vorčáková, K.¹, Péč, J.¹, Adamicová, K.²

¹Klinika dermatovenerológie, 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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori uvádzajú tri typy hidradenitis suppurativa (HS): typ sporadický, typ familiárny (v niektorých rodinách až 30 % – 40 % familiárna dispozícia), a HS ako súčasť syndrémov. Zaoberajú sa patogenézou HS, environmentálnymi, genetickými vplyvmi na vznik HS a tiež imunitnou dysreguláciou. Okrem biologickej liečby HS stručne uvádzajú „syndrómy“ vo vzťahu k iným imunologicky mediovaným zápalovým ochoreniam. Komplex profilu komorbidít v klinickom obraze je významne heterogénny. Klinické prejavy HS sú polymorfne, klasifikované ako heterogénne rozdielne. Medzi uvedenú skupinu ochorení patrí PAPA syndróm (artritída, pyoderma gangrenosum, acne conglobata, autozomálne dominantné ochorenie na podklade mutácie PSTPIPI génu), PASH syndróm (Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa), ďalej PAPASH syndróm (Pyogénna artritída, Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa), PsAPASH syndróm (Psoriatická artritída, Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa) a PASS syndróm (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppuratívna forma hidradenitídy a Ankylozujúca spondylitída), SAPHO syndróm (Synovitis, Acne conglobata, Pustulóza, Osteitis).

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, patofyziológia, géneza, environmentálne faktory, genetická predispozícia, imunitná dysregulácia, biologická liečba

Abstract

The authors recognized three variants of hidradenitis suppurativa as sporadic, the familial (in 30%-40% members of the family) and syndromic one. In the pathogenesis plays important role environmental factors, genetic predisposition and immune dysregulation. In a minority patients HS presents as immune-mediated inflammatory diseases as PAPA syndromes (Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne conglobata and mutation PSTPIPI gen), PASH syndromes (Pyoderma gangrenosum, Acne, and Hidradenitis suppurativa), PAPASH syndromes (Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne and Hidradenitis suppurativa), PsAPASH syndromes (Psoriatic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne and Hidradenitis suppurativa), PASS syndromes (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis and Ankylosis spondylitis), and SAPHO syndromes (Synovitis, Acne conglobata, Pustulosis, Osteitis).

Key words: hidradenitis suppurativa, pathophysiology, environmental factors, genetic predisposition immune dysregulation, biologic treatment

Úvod

Etiopatogenéza hidradenitis suppurativa (ďalej HS) stále nie je dostatočne objasnená, snáď multifaktorová. Kľúčovým faktorom patogenézy HS je postihnutie epitelii vlasových folikulov a infundibula apokrinných žliaz, prezentujúcich sa hyperkeratózou a hyperpláziou v interakcii s environmentálnymi faktormi exogénnymi a endogénnymi (stres, metabolický syndróm, obezita, nikotinizmus, dysbióza, hormonálne faktory – testosterón, svojím vplyvom na rast a sekréciu apokrinných žliaz, tiež hladina vitamínu D), genetickou predispozíciou a imunitnou dysreguláciou [1], čo vedie ku vzniku folikulárnej oklúzie, s následnou dilatáciou

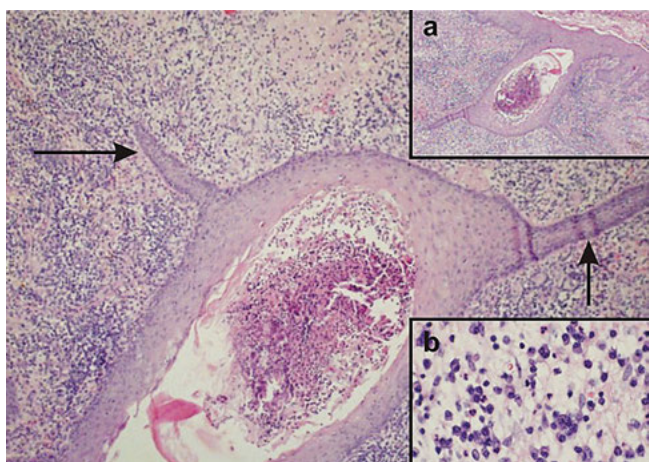
a ruptúrou folikulov a vznikom perifolikulárneho zápalového infiltrátu, vedúceho ku tvorbe pseudocýst a fistúl – tzv. sínusové trakty [1, 2]. Sínusové trakty vznikajú invagináciou epidermis a nepochádzajú z vlasových folikulov (Obr. 1, 2, 3). Sínusové trakty tiež obsahujú cudzí materiál a baktérie *Staphylococcus aureus* s poklesom antimikrobiálnych peptidov (AMP), ako je beta-defenzín-1. O úlohe baktérií v zápalovej odpovedi HS sa diskutuje, ale zvýšené hladiny S100A7-9, lipocalin-2 a beta-defenzínov u pacientov s HS je veľmi dobrá odpoveď v liečbe HS antibiotikami. S odstupom času tieto sínusové trakty splývajú a môžu penetrovať a aj deštruovať hlboké štruktúry ako sval, fascia, lymfatické uzliny, uretra až črevá.

Patofyziológia

Podľa Moltrasio a spol. [3] sa rozlišujú tri typy HS: typ sporadický, typ familiárny (v niektorých rodinách až 30 % – 40 % familiárna dispozícia) [4], a HS ako súčasť syndrémov. Každý z uvedených troch typov HS zvlášť je náchylný ku začiatku ochorenia a odpovede na liečbu ochorenia v súvislosti s rôznymi genetickými variantmi vrátane génov kódujúcich podjednotky gamma-sekretáz, za predpokladu aj iných génov autoinflamácie a keratinizácie [3].

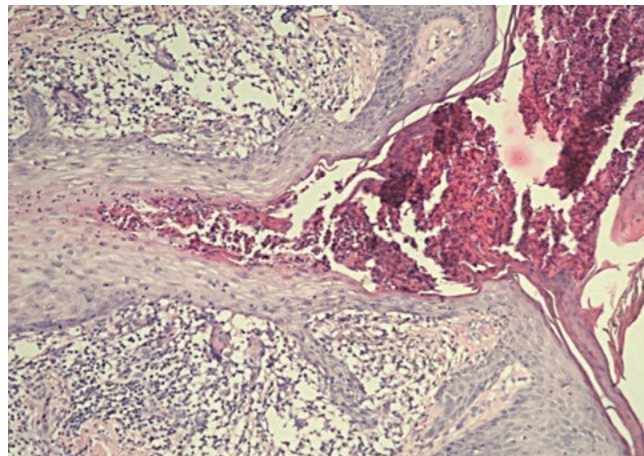
Predpokladá sa, že familiárny typ HS sa spája s lokusom chromozómu 1p21.1 – 1q25.3 [5]. U pacientov s pozitívnou familiárnou anamnézou HS bol pozorovaný autozomálne dominantný typ dedičnosti s mutáciou gamma sekretázového komplexu. Príkladom genetických faktorov je asociácia HS vrátane alterácie s génmi pre interleukíny (IL-1, IL-12, IL-23). Títo pacienti majú ťažkú formu HS [6].

Narastajúci počet folikulárnych zátek folikulárnych epitelií a zápalová reakcia v okolí folikulov je hlavným nálezom HS. Blokáda terminálnych vlasových folikulov vedie k dilatácii a tvorbe cýst. Zapálené folikuly môžu uvoľňovať vlasový materiál, keratínové fibrily a mikróby za tvorby prasklín [7, 8] (Obr. 4). Obsah folikulov uvoľňovaný cez epidermu môže ako spúšťač aktivovať iné zápalové cesty, ako nukleotid viažuci receptor proteín 3 (NLRP3) inflamazóm a „toll-like“ receptor (TLR) signalizujúci exacerbáciu zápalovej odpovede. Neutrofil, T bunky (CD3), B bunky (CD19, CD20), plazmatické bunky, prirodzené zabijáče (CD56), mastocyty, makrofágy a dendritické bunky sú zodpovedné za zápalovú odpoveď [8, 9] a tvoria prozápalové cytokíny, ako interleukíny (IL-1beta, IL-17), tumor nekrotizujúci faktor (TNF-alfa) a interferón (IFN-gama). Takáto zápalová odpoveď deštruuje štrukturálnu integritu kože vedúcu k tvorbe hlbokých sínusových traktov. Enzým matrix metalloproteinase-8 (MMP8) pomáha deštruovať extracelulárne komponenty tak, že zvýšené hladiny MMP8 môžu viesť ku tvorbe sínusových traktov [9].

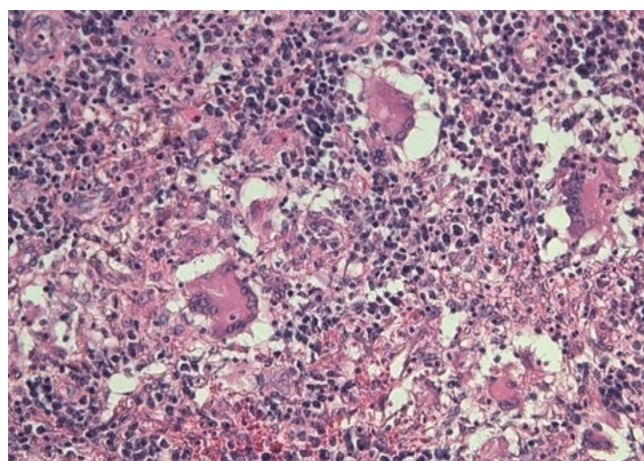


Obr. 1 • Histologický obraz folikulárnej oklúzie (HE; obj. 40x)

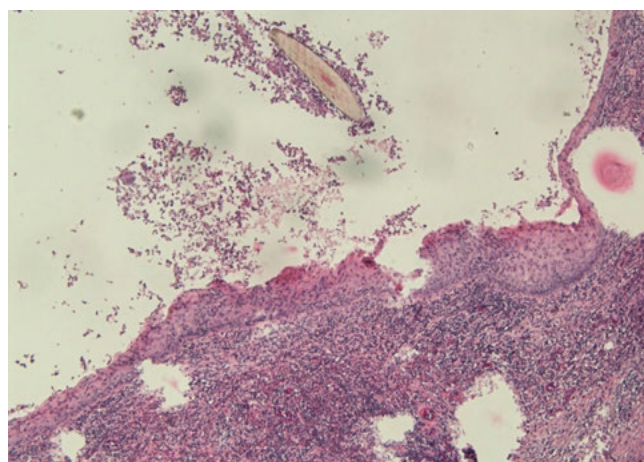
So zreteľom na imunitnú dysreguláciu sa ukazuje vplyv niektorých cytokínov exprimovaných v procese imunopatogenézy HS. Špecifický gén pre HS doteraz nebol identifikovaný, HLA pre HS je nesignifikantné, ochorenie je heterogénne s časťami mutáciami.



Obr. 2 • Histologický obraz HS: zátkovanie folikulového infundibula, sínusový trakt (HE; obj. 40x)



Obr. 3 • Obrovskobunkový histiocytový zápal s plazmo-lymfocytovým zápalom (HE; obj. 40x)



Obr. 4 • Zvyšky keratínu vlasu v abscese disekujúcej celulitídy kapilícia (HE; obj. 40x)

Klinické manifestácie

Minoritný počet pacientov s HS je prezentovaných ako „syndróm“ vo vzťahu ku iným imunologicky medioványm zápalovým ochoreniam [10]. Komplex profilu komorbidít v klinickom obraze je signifikantne heterogénny. Klinické prejavy HS sú polymorfné, klasifikované ako heterogénne rozdielne. Medzi uvedenú skupinu ochorení patrí PAPA syndróm (artritída, pyoderma gangrenosum, acne conglobata, autozomálne dominantné ochorenie na podklade mutácie PSTPIPI génu), PASH syndróm (Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa), ďalej PAPASH syndróm (Pyogénna artritída, Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa) (Obr. 5), PsAPASH syndróm (Psoriatická artritída, Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa) a PASS syndróm (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppuratívna forma hidradenitídy a Ankylozujúca spondylitída), SAPHO syndróm (Synovitis, Acne conglobata, Pustulóza, Osteitis) [10].



Obr. 5 • PAPA syndróm (vysoké hodnoty sérového albumínu (367 mg/l; norma 0-6,4 mg/l)

Záver - biologická liečba hidradenitis suppurativa

V súčasných podmienkach Slovenska sú pre liečbu stredne ťažkých a ťažkých foriem HS registrované molekuly inhibítorov anti-TNF-alfa adalimumab [11,

12], secukinumab, ktorý sa selektívne viaže na IL-17A a úplne neutralizuje bioaktivitu IL-17A, pričom nemá vplyv na IL-17F [13], a bimekizumab – monoklonálna IgG1 protilátka selektívne inhibujúca IL-17F a IL-17A [14].

Literatúra

- Mohammadi S, Gholami A, Hejrati L, et al. Hidradenitis suppurativa: classification, remedies, etiology and comorbidities: a narrative review. *J Family Med Prim Care* (2021) 10:4009-16, doi.: 10.4103/jfmpc.jfmpc_795_21.
- Napolitano M, Megna M, Timoshchuk E, et al. Hidradenitis suppurativa (2017) 10:105-15. Doi: 10.2147/CCID.S111019.
- Moltrasio C, Tricarico PM, Romanuolo M, et al. Hidradenitis suppurativa: a perspective on genetic factors involved in the disease. *Biomedicine* (2022) 10.2039.doi: 10.3390/biomedicines 10082039.
- Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J EADV* 2000; 14:389-392.
- Gao M, Wang PG, Cui Y. Inversa acne (hidradenitis suppurativa) a case report and identification of the locus at chromosome 1.p21.1 – 1q25.3. *Invest Dermatol* 2006; 126:1302-1306.
- Hoffman LK, Ghias MH, Lower MA. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2017; 36:47-54.
- Lim SY, Oon HH. Systemic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologis* 2019; 13:53-78.
- Del Duca E, Morelli P, Bennardo I, et al. Cytokine pathways and investigational target therapies in hidradenitis suppurativa. *Int J Med Sci.* 2020; 21:8436.
- Tsaousi A, Witte K, et al. MMP8 is increased in lesions and blood of acne inversa: a potential link to skin destruction and metabolic alterations. *Mediators inflamm.* 2016; 2016:4097574.
- Garcovich S, Genovese G, Moltrasio D, et al. PASH, PAPASH, PsAPASH and PSS: the autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol* 2021; 39:240-247.
- Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375:422-434.
- Grant A, Gonzales T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:205-217.
- Stergianou D, Kanni T, Damoulari Ch, Giamarellos-Bourboulis EJ. An evaluation of secukinumab for the treatment of moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2024; 24(4):225-232.
- Kimball AB, Jemec GBE, Sayed Ch, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. *Lancet* 2024; 403(June 8):2504-2519.