

A hidradenitis suppurativa pathofiziológiája

The pathophysiology of hidradenitis suppurativa

GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2}, REMENYIK ÉVA DR.¹, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹,
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék², Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa (HS) súlyos életminőségromlással járó, fellángolásokkal kísért krónikus bőrgyulladás, mely primeren az apokrin mirigyekben gazdag régiók szőrtüszőit érinti. A HS pathomechanizmusának számos részletét feltárták már, de jó néhány megválaszolandó kérdés vár még a kutatókra a teljes kép megismeréséhez. A pathogenezis hátterében központi esemény a follikuláris infundibulum elzáródása, a cisztaképződés, a ciszta ruptúrája, valamint az ennek következtében kialakuló gyulladás, mely egyaránt érinti a perifollikuláris dermist és a follikulus apokrin mirigyait. A szerzők bemutatják a HS kialakulásában szerepet játszó etiológiai faktorokat és a hátterében zajló pathofiziológiai folyamatok ezidáig feltárt részleteit.

Kulcsszavak:

apokrin mirigy – follikuláris infundibulum elzáródása – hidradenitis suppurativa – Notch jelátvitel

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory skin disease that significantly degrades quality of life. HS is characterized by frequent remissions and relapses, with a primary pathological process localized to the apocrine gland bearing skin regions. Many details of HS pathomechanism have been discovered already, nevertheless several open questions await scientist to draw a full picture of the underlying processes. The initial event in disease development is the occlusion of the follicular infundibulum, cyst formation and rupture, followed by inflammation of the perifollicular dermis and apocrine glands of follicles. The authors present the etiological factors that play important role in the progression of HS and describe the known pathophysiological episodes behind the disease.

Key words:

apocrine gland – follicular occlusion – hidradenitis suppurativa – Notch signalling

A hidradenitis suppurativa (HS) egy krónikus lefolyást mutató, remissziókkal és fellángolásokkal kísért gyulladásos bőrbetegség. Leggyakoribb előfordulása az axilláris, inguinális és perineális régiók összefekvő bőrtüszőin figyelhető meg. A kórkép fontos jellemzője, hogy számos gyulladásos, illetve metabolikus-endokrin kórképpel mutat szoros összefüggést. A betegség klinikai súlyosságát rendszerint a Hurley stádiumok beosztása alapján állapíthatjuk meg (1). A kórkép kezelésében a végleges megoldással is kecsegtető sebészeti beavatkozások mellett fontos szerep jut a gyulladáscsökkentő antibiotikumoknak, illetve a biológiai terápiának.

A betegség döntően a serdülőkor befejeződése után, fiatal felnőtt korban indul, de retrospektív elemzések szerint minden harmadik esetben az első tünetek 19 éves életkor előtt jelennek meg. Megfigyelhető továbbá a női domi-

nancia, illetve nőknél a hormonális dependencia és a betegség összefüggése a reprodukció státusszal - amennyiben a menopauzát követően a folyamat regrediál, a betegség „kiég” (1). Kialakulását tekintve a kórkép multifaktoriális eredetű, és hátterében központi esemény a follikuláris infundibulum elzáródása cisztaképződéssel és ruptúrával (2), valamint a következményes perifollikuláris gyulladás (3), mely klinikailag rekuráló, fájdalmas gyulladásos nodusok, tályogok, nedvező fisztulák, szinusz járatok, és hegesedés kialakulásához vezet (4). A szőrtüsző és perifollikuláris dermis gyulladása mellett az apokrin mirigyek is érintettek.

A HS klinikai menedzselése során elengedhetetlen az etiológiai faktorok és pathofiziológiai folyamatok mélyebb és pontosabb ismerete a prognózis és a kezelési stratégia meghatározásához, valamint a társbetegségek feltérítéséhez és a szövődmények eredményes elhárításához.

Levelező szerző: Dr. Gáspár Krisztián
e-mail: nurk7@freemail.hu

A szerzők célja a betegség hátterében álló follikuláris események és ezen belül az immunrendszer szerepének bemutatása a rendelkezésre álló ismeretek fényében – törekedve a tárgyalt tényezők gyakorlati kontextusba helyezésére.

Etiológiai faktorok és szerepük hidradenitis suppuratívában

A HS diagnózisa a jellegzetes klinikai tünetek és lokalizáció, valamint a kórlefolyás együttese alapján állítható fel. A klinikum hátterében álló hisztológiai elváltozások is jól ismertek a kórképben. A szövettani vizsgálatok igazolták, hogy a betegséget kísérő folyamatok a szőrtüszők infundibulumában, a külső gyökérhüvelyben és az azt körülvevő szöveti térben kezdődnek: infundibuláris hiperkeratozist, szőrtüsző elzáródást, follikuláris ruptúrát, perifollikuláris neutrophil sejtes beszűrődést és az apokrin mirigyek gyulladást írták le. Később a betegség krónikus szakaszában szinuszjaratok kialakulását, fibrózist, és hegeseződést is megfigyeltek (1).

A klinikai kép hátterében álló és fent részletezett ismert szövettani elváltozások kialakulásához vezető pathomechanizmus azonban kevésbé tisztázott. A manifeszt kórkép komplex pathofiziológiai folyamatok eredménye, melyek elindításában, fenntartásában és facilitációjában számos endogén (pl. genetikai hajlam, hormonhatások) és exogén kockázati faktor (pl. dohányzás, obezitás, pathogén baktériumok) játszik szerepet.

Endogén faktorok – genetikai tényezők

Az elmúlt évek kutatásai fényt derítettek egyes genetikai faktorok szerepére HS-ben. Ezek jelentőségét erősíti az is, hogy a HS betegek harmadánál leírt családi halmozódás (familiáris HS) autoszóm domináns öröklésmenetet mutat (1). A genetikai vizsgálatok beszámolóiban a betegek <5%-ban írtak le funkcióvesztéssel járó mutációkat a γ -szekretáz enzimkomplexet kódoló génekben (5). (A γ -szekretáz legfontosabb ismert szerepe az Alzheimer betegségben szerepet játszó béta-amyloid prekursor hasítása.) Ennek a négy obligát és egy kiegészítő komponensből álló intramembrán proteáznak az egyik fontos élettani feladata az integrális membrán protein, a Notch intracelluláris doménjének proteolitikus hasítása. Az proteolitikus hatás direkt, nem igényli a proteáz komplex előzetes (receptor-ligand kapcsolódáshoz kötött) aktivációját, számos tényező által közvetetten befolyásolt „konstitutív” funkciónak tekinthető. A szabaddá vált NOTCH alegység a sejtmagba vándorol és a DNS-hez kötődve transzkripció komplexet képez, elindítva ezzel az epidermális differenciációban és immunregulációban résztvevő számos célgén átírását (5). A Notch alapvetően a sejthalál időzítését szabályozó jelátviteli rendszer, a bőrgyógyászatban releváns hatásait figyelembe véve szignifikáns szerepet játszik (i) a normál haj fejlődésben, (ii) a T-sejt mediált immunválaszok modulációjában (az aktivált természetes immunitás feedback inhibitora), valamint (iii) gátolja a TLR-4 által kiváltott

proinflammatorikus citokin választ a makrofágokban (5). Bár a genetikai kutatások eredményei hívták fel a figyelmet a Notch jelátviteli út központi szerepére HS-ben, azóta leírták, hogy epigenetikai (írásunkban később tárgyalt) faktorok hatására a funkcióvesztő genetikai mutációk következményeihez hasonló változások léphetnek fel. A genetikai, vagy környezeti faktorok hatására elégtelenné váló Notch jelátvitelnek számos következménye lehet: a normál hajnövekedési ciklus gátlása; follikuláris lokalizációjú, keratinban gazdag epidermalis ciszták kialakulása; a faggyúmirigy-differenciáció zavara (5).

Endogén faktorok – hormonok

Egyes vizsgálatok eredményei felvetik, hogy a nemi hormonok (ösztrogének, androgének) szerepet játszhatnak a follikuláris infundibulum okklúziójának kialakulásában (6). Az ösztrogének potenciális szerepére utalhat a betegség női dominanciája, policisztás ovárium szindrómával való összefüggése, a betegségaktivitás (gyulladás) lecsendesedése a menopauza utáni időszakban, illetve az erre az időszakra vonatkozó korspecifikus előfordulás (új esetek) teljes megszűnése (1, 7). Ezzel szemben a betegek androgénháztartását és hormonszintjeit vizsgálva, nem találtak változást az egészséges kontroll csoporthoz képest (8). Az igazolt hiperandrogenizmus eseteit leszámítva a betegségben alkalmazott antiandrogén kezelés sikertelensége is megkérdőjelezi a hiperandrogenizmus általános szerepét a betegség pathogenezisében (9).

Endogén faktorok – a természetes immunválasz elemei

Számos kutatási eredmény beszámol a természetes immunválasz elemeinek változásairól HS-ben. A legfontosabb pathofiziológiai szerepet az antimikrobiális peptidek (AMP) kóros működésének tulajdonítják (1). Fiziológiai körülmények között az AMP-k antimikrobiális és immunmodulátor feladatokat is betöltenek. Termelésükben a rezidens strukturális sejtek (pl. keratinocyták) és immunsejtek (pl. lymphocyták) is részt vesznek. Schlapbach és mtsai. a human béta-defenzin (hBD)-2 relatív deficienciáját találták HS lézionális bőrben (10). Wolk és mtsai. további AMP-k (hBD-1, hBD-2, hBD-3, psoriasin, calgranulin A és B) relatív elégtelenségét írták le a léziók bőrében, mely összefüggést mutatott az interleukin (IL)-20 és IL-22 szintek eltéréseivel (11). Más kutatócsoportok HS-ben szenvedő betegek bőrében többek között a toll-like receptor (TLR) -2, -3, -4, -7, -9; az IL-6; a transzformáló növekedési faktor (TGF)- β ; a hBD-2, hBD-4 alacsonyabb expresszióját is megfigyelték az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, ugyanakkor az LL-37 immunreaktivitás fokozott volt (12, 13). Bár hipotetikusan feltételezhető, hogy a megváltozott természetes immunválasz hozzájárul a follikuláris infundibulum elzáródásának kialakulásához (13), azonban az irodalmi adatokat áttekintve az AMP-k expressziójának változatos és részben egymásnak ellentmondó eredményeiből messzemenő következtetés nem vonható le. További vizsgálatok szükségesek az antimikrobiális peptidek szerepének tisztázására HS-ben.

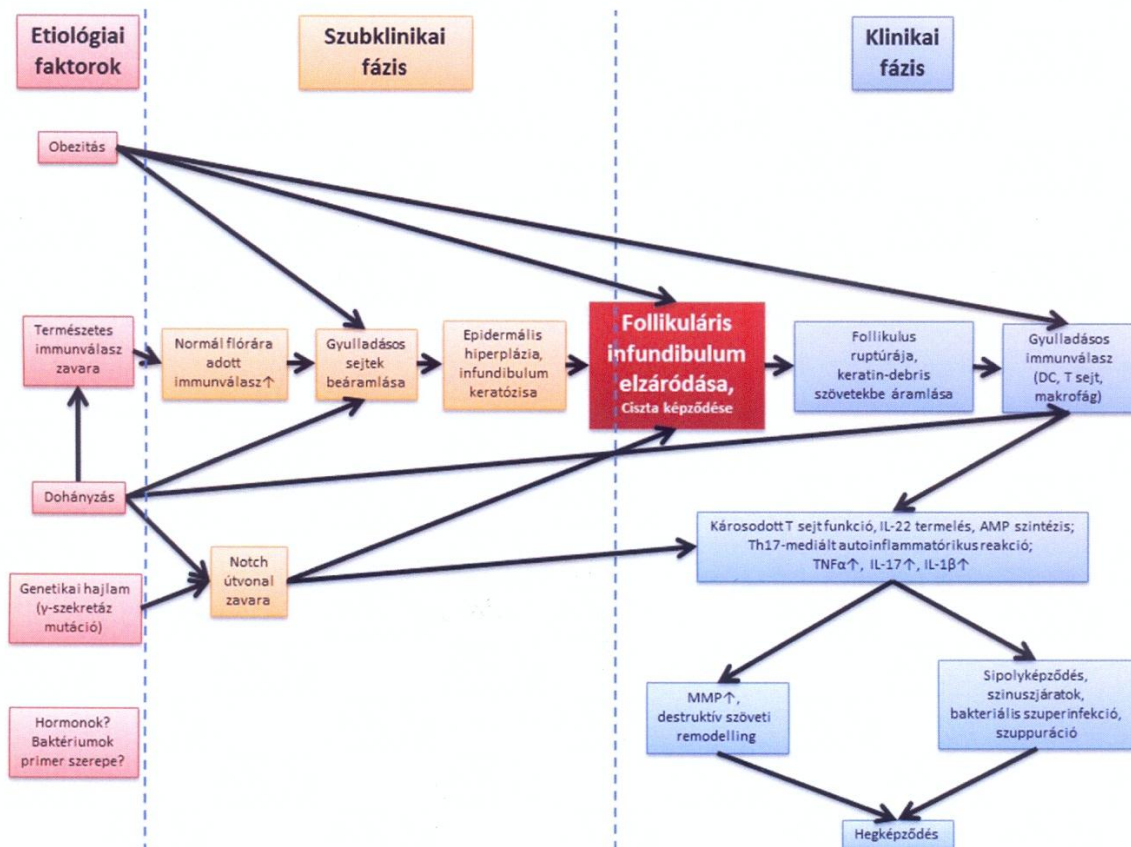
Exogén faktorok – obezitás

Ismert, hogy a HS betegek körében magasabb az elhízott betegek aránya, mint az egészségesek között, ezzel együtt az obezitás súlyosbíthatja a HS klinikai tüneteit is (2). A folyamatot magyarázhatják a következők: először is az obezitás, mint proinflammatorikus állapot a HS lézióban jelen lévő proinflammatorikus citokinekkal szinergiában fokozza a gyulladást és hozzájárul annak fenntartásához; másodsorban a vastag bőrredők miatti fokozott mechanikai stressz (szoros ruha viselése, összefekvő bőrtületek dörzsölése) facilitálja a follikuláris okklúziót és annak minden következményét (2); harmadrészt az összefüggő bőrredők közötti páras mikroklima mikrobiológiai hatásai sem elhanyagolhatóak. A mechanikai behatások szerepét magyarázhatja a számos membránkötött mechanoszenzoros szerkezet (pl. nyújtás-aktivált ioncsatornák, növekedési faktor receptorok, G-protein kapcsolt receptorok) jelenléte és aktiválása a fibroblasztokon és keratinocytákon, melyek fokális adhézis komplexeket hoznak működésbe, így a mechanikai erőhatás a membránon keresztül áttevődve celluláris folyamatokat indít be (pl. calcium-függő folyamatok, nitrogénmonoxid-függő jelátvitel). A szignálfolyamatok transzkripciós faktorokat aktiválnak, melyek

a sejtmagba transzlokálódva mechanoreszponzív géneket kapcsolnak be, e gének termékei pedig szerepet játszhatnak a helyi bőriritációban, az izzadság visszatartásában, az intrafollikuláris acanthosisban és a keratinizáció fokozódásában (2).

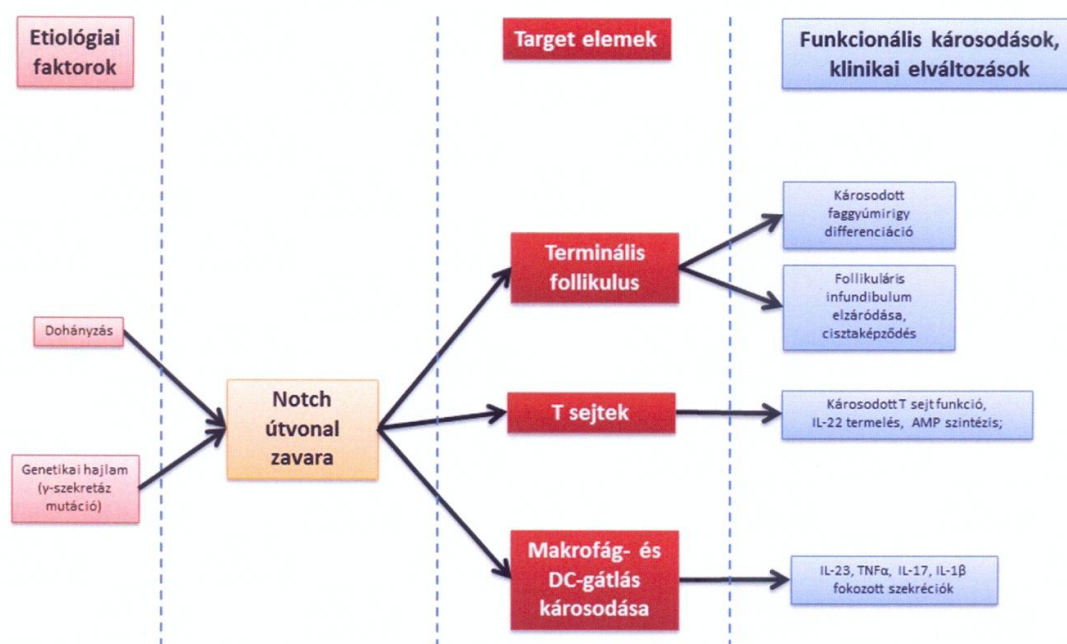
Exogén faktorok – dohányzás

Fontos etiológiai faktor a HS-ben a dohányzás, mely nemcsak a betegség kialakulásában játszik szerepet, de az aktívan dohányzó betegeknél a klinikai tünetek is súlyosabbak (1, 14). A dohányfüst több ezer kemikáliát tartalmaz (pl. nikotin, poliaromás hidroarbonok, dioxin-szerű összetevők), melyek aktiválhatják a hámsejteket, fibroblasztokat, T-lymphocytákat, elsősorban a nikotin-acetilcolin receptoron (nAChR) és az aril-hidrocarbon receptoron (AHR) keresztül (2). Az így elinduló folyamatok végül epidermális acanthosishoz, infundibularis epitheliális hiperpláziához, kifejezett keratinizációhoz vezetnek. Ezen túlmenően a dohányfüst indukálja proinflammatorikus citokinek (tumor nekrosis faktor (TNF)-alfa, IL-1-béta) termelését is, melyek neutrophil chemotaxisához és a helper T (Th) 17-sejtek indukciójához vezetnek. A dohányzás mindezekon túl növeli a *Staphylococcus aureus* viru-



1. ábra

A hidradenitis suppurativa feltételezett pathofiziológiai folyamata (részletes magyarázat a szövegben)
(rövidítések: AMP – antimikrobiális peptid; DC – dendritikus sejt; IL – interleukin; MMP – mátrix metalloproteináz;
Th – helper T sejt; TNF-alfa – tumor nekrosis faktor-alfa)



2. ábra

A Notch jelátviteli út károsodásának kialakulása, target elemei és közvetlen következményei hidradenitis suppurativa-ban (részletes magyarázat a szövegben)

(rövidítések: AMP – antimikrobiális peptid; DC – dendritikus sejt; IL – interleukin; TNF-alfa – tumor nekrosis faktor-alfa)

lenciáját az adhezivitás, invazivitás, citotoxicitás és (az eradikációt megnehezítő felületi biofilm kialakításával megvalósuló) evázió fokozásával; illetve gátolja az AMP (pl. hBD-2) szintézist és a Notch jelátviteli út által szabályzott különböző tényezőket (ligandok, receptorokat, és effektor gének) (2).

Exogén faktorkok – baktériumok

Az eddig elvégzett vizsgálatok tanúsága szerint a HS léziókból vett mikrobiológiai minták leoltása során azonosított patogén baktériumoknak nincs elsődleges szerepük a betegség elindításában, kolonizációjuk sokkal inkább másodlagos fertőzéseket okoz, illetve előfordulásukra a betegség krónikus, relapszusokkal tarkított szakaszában lehet számítani (15).

A hidradenitis suppurativa pathogenezeise

A fent bemutatott etiológiai faktorkok jelentőségének felismerése ellenére a betegség pontos pathomechanizmusa tisztázatlan. Ugyanakkor széles körben elfogadott, hogy az elsődleges esemény a follikuláris infundibulum elzáródása, az apokrin mirigyek gyulladása következményes.

A betegségre jellemző klinikai tünetek kialakulásához vezető folyamat két fázisra osztható (1. ábra). A subklinikai fázis gyulladásos történései során a beteg még nem észlel klinikai tüneteket. (Az esetek elhanyagolható ré-

szében lappangó, előjelző tünetek jelennek meg, ezek a következők: pruritus, eritéma, hiperhidrózis. Ezek csak nagyon ritkán értékelhetők jelentőségüknek megfelelően a betegség korai szakában.) A folyamatban az endogén és exogén etiológiai tényezők hatására a központi szerepet játszó Notch jelátviteli út működése zavart szenved. A feltételezések szerint emellett nem megfelelő az elsősorban a keratinocyták által a kommenzális baktériumokra adott sejtjes válasz, ami károsodott citokin és AMP termelést eredményez (3). A következőkben gyulladásos sejtjes beszűrődés (a természetes immunválasz sejtjes elemei és T-lymphocyták) valamint kifejezetten proinflammatorikus citokin és kemokin termelés indul meg, mindezek eredőjeként pedig a szőrtüsző epitheliumának hiperpláziája, az infundibulum elzáródása alakul ki (1. ábra) (3). A folyamat kiszélesedésével a citokin kaszkád hatásainak komplex következményeképpen a kezdetben elégtelen AMP választ az immuntolerancia elvesztése követi, és az egyébként tolerált kommenzális flórával szemben is gyulladásos immunreakciót indít el. Mindezek eredménye az első bőrtünetek megjelenése, a betegség klinikai fázisának kezdete. A follikuláris infundibulum elzáródását a továbbiakban cisztaképződés majd a ciszta ruptúrája követi. A keratinrostokat, szövettörmelket tartalmazó izzadmány a perifollikuláris szövetekbe kerülve további gyulladásos sejtjes beszűrődést (neutrophil sejtjes idegentest reakció) indukál és fokozza a dendritikus sejt (DC) és T sejt aktivációt (3). A szabad reziduális keratin jelenléte elősegíti

a sipolyok és szinuszjáratok, a bakteriális kolonizáció és a szuppuráció kialakulását (3).

A Notch útvonal deficienciája nemcsak a follikuláris egység strukturális elemeinek károsodásához vezethet (a terminális szőrtüsző keratinizációs zavara, ciszták kialakulása, károsodott faggyúmirigy differenciáció), de az immunválasz egyes elemeinek kedvezőtlen változásait (csökkent T sejt funkciók, elégtelen IL-22 termelés, inszufficiens AMP szintézis) is kiválthatja (2. ábra). A deficiens Notch jelátvitel miatt a makrofág és DC funkciók elégtelen gátlása alakul ki. Ez egyrészt a DC-k diszregulált TLR-mediált IL-23 szintézisére eredményezi, ami Th17 által vezérelt autoinflammatorikus immunreakcióhoz vezet, a lézionális, perilezionális és nem-lézionális szövetmintákban mért kifejezetten emelkedett IL-17 szintekkel (3); másrészt a makrofágok által termelt proinflammatorikus citokinek (IL-1-béta, TNF-alfa) szekréciója is növekedést mutat (5) (2. ábra). Kimutatták, hogy az egészséges bőrhez viszonyítva HS-ben a TNF-alfa és az IL-1-béta szintje 5x, illetve 31x magasabb (16). A TNF-alfa az IL-1-béta termelésének fő regulátora és stimulátora; az IL-1-béta pedig elősegíti a Th17 irányú differenciálódást, a makrofágokban és a dendritikus sejtekben a TLR-n keresztüli - NFkB aktivációhoz vezető - jelátvitelt (TLR és IL1R közös intracelluláris doménnel rendelkeznek). Az utóbbi folyamat regulátora a Notch jelátviteli út lenne, HS-ben azonban a Notch-deficiencia miatt – egyfajta gátlásoldás következtében – folyamatosan nő a természetes immunválasz intenzitása (IL-1-béta, TNF-alfa termelés), és fokozódik a mátrix metalloproteinázok expressziója is. A pathofiziológiai folyamatok kiteljesedésével nagyrészt az utóbb említett tényezők okolhatók a destruktív szöveti átépülésért (16).

Összefoglalás

A betegség pathogenezeise nem ismert minden részletében, de a vizsgálatok alátámasztják, hogy központi eseménynek a szőrtüsző elzáródása tekinthető. A klinikai tünetek kialakulását megelőzi egy szubklinikus gyulladás, ennek feltételezett elindítója a keratinocyták normál flórára adott nem megfelelő immunválasza (3). Az abnormális citokin és AMP termelésen keresztül a proinflammatorikus folyamatok felerősödésével a szőrtüsző epitheliuma proliferál, majd a follikuláris infundibulum elzáródik és a szőrtüsző szubinfundibuláris szegmense cisztózusan kitágul. A ciszták ruptúrája következtében a környezetbe kerülő keratin és debris további idegentest-reakción alapuló gyulladást, nodusok és abszcesszusok képződését okozza. A későbbiekben a folyamat – a gyakori kísérő jelenséggel, a szekunder bakteriális kolonizációval együtt – destruktív szöveti remodellinghez, sipolyok, szinuszjáratok és másodlagos hegesezés kialakulásához vezet. A genetikai hajlam és környezeti tényezők (dohányzás, obezitás)

jelentős szerepet játszanak a kórkép manifestációjában a Notch szignálútvonal veleszületett, vagy szerzett gátlása révén.

Bár a folyamatok részletei és a kiváltó okok teljes körűen még nem tisztázottak (utalva itt például a citokeratin expresszió kérdésére a betegség korai és késői szakaszában), a pathogenezis körülményeinek eddig felhalmozott ismeretei jelentősen segíthetik az új terápiás modalitások kialakítását és a betegség korszerű menedzselését is.

A munka elvégzéséhez az OTKA K108421 pályázat nyújtott segítséget.

IRODALOM

1. Dessinioti C., Katsambas A., Antoniou C.: Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol* (2014) 32, 397-408.
2. Prens E., Deckers I.: Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: an update. *J Am Acad Dermatol* (2015) 73, S8-11.
3. Kelly G., Prens E. P.: Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) 34, 51-8.
4. Poli F., Jemec G. B. E., Revuz J.: Clinical presentation. In: Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (Eds.): *Hidradenitis suppurativa*, Heidelberg: Springer-Verlag; (2006) 11-24 p.
5. Melnik B. C., Plewig G.: Impaired Notch signalling: the unifying mechanisms explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol* (2013) 168, 876-8.
6. Deckers I. E., van der Zee H. H., Prens E. P.: Epidemiology of hidradenitis suppurativa: prevalence, pathogenesis, and factors associated with the development of HS. *Curr Dermatol Rep* (2014) 3, 54-60.
7. Karagiannidis I., Nikolakis G., Zouboulis C. C.: Endocrinologic aspects of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) 34, 45-9.
8. Jemec G. B.: The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* (1988) 119, 345-50.
9. Revuz J.: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) 23, 985-98.
10. Schlapbach C., Yawalkar N., Hunger R. E.: Human b-defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesion of acne inversa. *J Am Acad Dermatol* (2009) 61, 58-65.
11. Wolk K., Warszawska K., Hoeflich C. és mtsai.: Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol* (2011) 186, 1228-39.
12. Dreno B., Khammari A., Brocard A. és mtsai.: Hidradenitis suppurativa. The role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol* (2012) 148, 182-6.
13. Emelianov V. U., Bechara F. G., Glaser R. és mtsai.: Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol* (2012) 166, 1023-34.
14. Revuz J. E., Canoui-Poitaine F., Wolkenstein P. et al.: Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* (2008) 59, 596-601.
15. Jemec G. B., Faber M., Gutschik E. és mtsai.: The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* (1996) 193, 203-6.
16. van der Zee H. H., de Ruiter L., van den Broecke D. G. és mtsai.: Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- and IL-1. *Br J Dermatol* (2011) 164, 1292-8.

Érkezett: 2016. 09. 06.

Közlésre elfogadva: 2016. 09. 08.