

# Ťažké prejavy acne conglobata u pacienta s hidradenitis suppurativa, liečebný rébus (kazuistika)

## *The severe manifestations of acne conglobata in patient with hidradenitis suppurativa, a treatment rebus (case report)*

Péčová, K., jr.

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

korešpondencia: klaudiapecova@gmail.com

### Súhrn

Prezentujeme prípad 23-ročnej pacientky s ťažkou formou acne conglobata s prvými prejavmi ochorenia ešte v predpubertálnom veku. V poslednom roku bolo ochorenie kombinované s hidradenitis suppurativa, štádium Hurly I v axilách aj ingvínach obojstranne, s rodinnou záťažou acne conglobata (má ju mama aj brat). Vyšetreniami bolo vylúčené zápalové ochorenie čriev i ďalšie asociované ochorenia, okrem sideropenickej anémie ľahkej formy. Ochorenie bolo až doteraz refraktérne na liečbu vrátane dlhodobej liečby metylprednizolónom v kombinácii s isotretinoidom, ako aj dapsonom a antibiotikami.

**Kľúčové slová:** acne conglobata, hidradenitis suppurativa, liečba

### Abstract

We are presenting a case of a 23-year-old woman patient with severe form of acne conglobata, with the first symptoms of the disease as far back as prepubertal age. In the past year the disease has been combined with hidradenitis suppurativa (HS in the further text), stage Hurly I, in the axilas and both sides of the inguinal region, with the family history of acne conglomera (both her mother and brother were affected). Further examinations excluded inflammatory bowel disease, without further associated disease except sideropenic anemia (lighter form) and lower serum values of vitamin D. Up to now the disease has been refractory to the treatment including the long-term treatment by methylprednisolone in the combination with isotretinoid as well as dapsone and antibiotics.

**Key words:** acne conglobata, hidradenitis suppurativa, treatment

### Úvod

Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) sa môže vyskytovať spolu s ťažkou formou akné (acne conglobata), disekujúcou celulitídou vlasatej časti kapilícia a pilonidálnym sínusom (pilonidálnymi cystami) [1].

Prezentujeme podobný prípad súčasného výskytu ťažkých prejavov acne conglobata a HS.

### Kazuistika

Pacientka vo veku 23 rokov (175 cm výška, 62 kg hmotnosť, BMI – 20,2), matka dvoch detí, toho času materskej dovolenke, nikotinizmus bol vylúčený, v rodine sa mama aj brat liečili na ťažké prejavy acne conglobata.

Pacientka je sledovaná a liečená na sideropenickú anémiu. Cíti sa slabá, unavená, udáva aj bolesti kĺbov

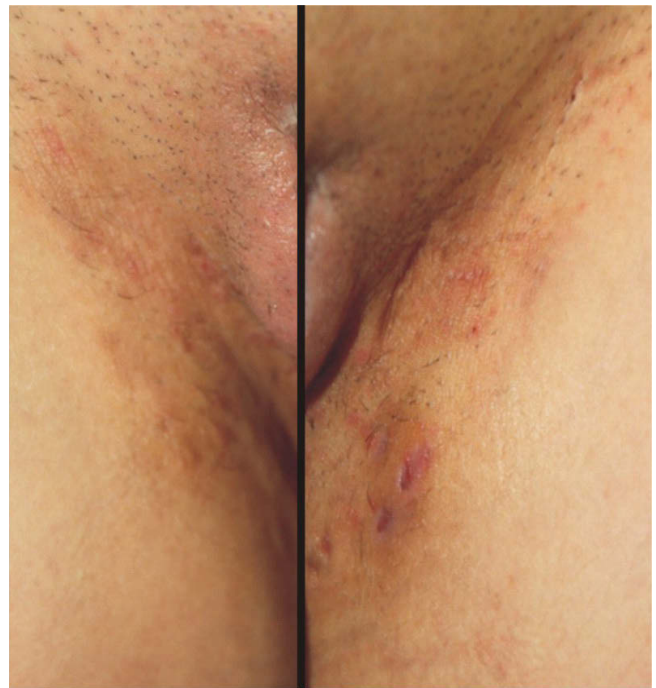
generalizovane, ako aj intenzívnu bolesť jednotlivých lézií acne conglobata, vyžarujúcu do periférie. Anamnesticky ešte uvádza nepravidelné bolesti žalúdka a občasné krčovitité bolesti v podbrušku, spojené s hnačkami bez prítomnosti hlienov a krvi a intermitentne subfebrilie. Už od veku 12 rokov, v období prvého menzes, udáva tvorbu hlbokých podkožných uzlov, následne hnisajúcich na tvári, záhlaví, chrbte a v dekolte, ktoré boli dermatológom klasifikované ako acne conglobata. Posledný rok boli podobné lézie klasifikované ako abscesy a fistuly, z ktorých vyteká hnis, a vytvorili sa aj v inguinálnej oblasti, menej v hypogastriu a v podpazuší obojstranne. Pri vyšetrení boli klinické prejavy preklasifikované ako HS, štádium Hurly I (Obr. 1, 2) s prejavmi acne conglobata (Obr. 3, 4). Z ďalších vyšetrení sa zistilo, že gynekologický nález je veku primeraný, menzes pravidelný. Pacientka prekonala adnexitídu, v súčasnosti má zavedené vnútramaticové teliesko (IUD). Krčné vyšetrenie, ako aj

röntgen (ďalej RTG) paranazálnych dutín vylúčilo fokálny infekt v tejto lokalizácii, avšak stomatologické vyšetrenie potvrdilo viacpočetné granulómy radixov, ako aj kariézny chrup. Ultrasonografia orgánov abdomenu (pečeň, žlčník, slezina, pankreas, obličky, paraaortálne lymfatické uzliny), periférnych lymfatických uzlín, ako aj RTG vyšetrenie pľúc nepotvrdili nijakú patológiu. Kolonoskopia vylúčila zápalové ochorenie čriev, avšak parazitologické vyšetrenie stolice potvrdilo nález *Ascaris lumbricoides*, ktorý bol následne liečený mebendazolom. Gastrofibroskopia pri fyziologickom náleze nepotvrdila infekt *Helicobacter pylori*. Pacientka prekonala tromboflebitídu vena mediana

cubiti vpravo v rozsahu 6 cm, bola liečená fraxiparínom. Kultivačne bol z lézií acne conglobata chrbta opakovane izolovaný *Staphylococcus aureus* methicilin/oxacilin rezistentný (MRSA), opakovane už iba *Staphylococcus aureus* MRSA negatívny, *Pseudomonas stutzeri*, *Streptococcus agalactiae* a anaeróbne *Propionibacterium acnes*, z moču najprv *Staphylococcus aureus* MRSA pozitívny, následne *Staphylococcus aureus* už MRSA negatívny, *Streptococcus agalactiae* a *Escherichia coli*, z pošvy najprv tiež MRSA a opakovane už iba *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus species* a *Candida albicans* a zo stolice *Candida albicans*.



**Obr. 1** • Prejavy HS v axilách (Hurley I)



**Obr. 2** • Prejavy HS v inguinách obojstranne, v hornej časti obrazu prítomné dvojité komedo, typický prejav HS.



**Obr. 3** • Acne conglobata šíje a chrbta. Nodozity kryté krustosqamou, po expresii vyteká hnisový páchnuci obsah. Jazvenie v miestach hojenia procesu.



**Obr. 4** • Prejavy HS v axilách (Hurley I) – detail. Okolie lézií inflamované, na chrbte vidieť viacpočetné jednoduché komedá, typické pre akné.

V biochemickom profile pacientky boli v rámci referenčných hodnôt parametre mineralogramu (Na, K, Cl, P, Ca, Mg), feritín, vitamín B12, urea, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, homocysteín, elektroforéza bielkovín - ELFO beta1, imunoglobulíny IgA, IgM, IgG, IgE, ľahké reťazce kappa a lambda aj pomer kappa/lambda, neprítomný paraproteín, C3 a C4 zložka komplementu, lipidogram (celkový cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerol), hepatálne enzýmy (celkový bilirubín, GMT, AST, ALT, laktikodehydrogenáza, amyláza), antistreptolyzín O (ASLO), reumatoidný faktor, krvný obraz diferenciál, ako aj sedimentácia erytrocytov, z koagulácie APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, ako aj APTT – racio, methemoglobín, ako aj referenčné hodnoty glukóza 6-fosfát dehydrogenázy, stolica na okultné krvácanie, pANCA (myeloperoxidáza), cANCA (PRO3), antinukleárne protilátky ANA, anti-ds DNA, anti-sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Scl-70, hormóny štítnej žľazy (FT3, FT4, TSH, anti - TG, anti-TPO), negatívny Quantiferónový test, sérologicky Yersínie, testy na HIV p24Ag, HBsAg, HCV, TPHA, ale aj cytomegalovírus, vírus Epstein-Barrovej, boreliózu .

Z biochemických parametrov bola opakovane znížená iba hladina sérového železa v rozmedzí 5,1 – 6,7 umol/l (referenčné hodnoty 7.2 – 21,5 umol/l), ako aj znížené sérové hodnoty celkového vitamínu D (25-OH) – 15,6 ng/ml (referenčné hodnoty 30,0 – 50,0 ng/ml) a pretrvávajúce zvýšené hodnoty kreatinínfosfokinázy (CK) v rozmedzí hodnôt 2,65 až 3,51 ukat/l (referenčné hodnoty 0,0 – 2,42 ukat/l).

Pacientka bola bez väčšieho efektu liečená metylprednizolónom 0,5 mg/kg hmotnosti denne v kombinácii s isotretinoínom 0,75 mg/kg hmotnosti denne a metronidazolom. V súčasnosti je liečená dapsonom 100 mg denne, ďalej antibiotikami podávanými podľa citlivosti izolovaných kmeňov, ciprofloxacín 1,0 g denne, klindamycín 900 mg denne v kombinácii s metronidazolom a probiotikami, 600 mg klindamycín v kombinácii s 600 mg rifampicín, amoxicillin + klavulát 2,0 g denne, trimetoprim + sulfónamid 2 tbl 480 mg 2-krát denne, fluconazol 50 mg denne 7 dní a následne 150 mg 1-krát týždenne, antibiotiká tetracyklínovej rady dlhodobo. Okrem antibiotickej liečby bol mebendazolom liečený infekt *Ascaris lumbricoides* a fraxiparinom tromboflebitída. V súčasnosti, napriek uvedenej liečbe, došlo opakovane k reaktivácii procesu tak prejavov HS, ako aj prejavov acne conglobata, a preto plánujeme zahájenie liečby adalimumabom a následne po regresii prejavov chirurgické riešenie nálezu.

## Diskusia

Ako sme už uviedli, HS okrem ťažkých prejavov acne conglobata, disekujúcej folikulitídy vlasatej časti hlavy a pilonidálneho sinu (pilonidálnych cyst) sa často spája aj so SAPHO syndrómom (sinovitída, acne, pustulosis, hyperostosis a osteitis) [2], v 8% s ulceróznou kolitídou a až v 17% prípadov s Crohnovou chorobou [3]. Práve Crohnova choroba aj HS môžu mať ako prvé prejavy ochorenia podobnú klinickú symptomatológiu v podobe tvorby

rôznych foriem perianálnych alebo perirektálnych sínusov [4]. Nie zriedkavo sú popísané prípady súčasného výskytu HS a pyoderma gangrenosum. Práve pre pomerne častý súčasný výskyt uvedených ochorení sa diskutuje o podobnej resp. príbuznej patogenéze uvedených ochorení, na ktorú je viaceró názorov.

V patogenéze HS zohráva dôležitú úlohu komplex faktorov. Predovšetkým je to postupný vývoj lézií až do vzniku rozvinutého klinického obrazu HS (primárne a sekundárne zmeny vlasového folikulu), ďalej genetika ochorenia, mechanické, hormonálne, imunologické, ako aj ďalšie faktory. Základom vzniku HS sa v súčasnosti považuje folikulárna oklúzia (uzáver), čo HS klasifikuje do skupiny tetrády ochorení folikulárnej oklúzie spolu s acne conglobata, disekujúcou celulitídou vlasatej časti hlavy a pilonidálnymi cystami – sínusmi [5].

Zdá sa, že lézie HS sa vyskytujú v miestach, kde sa môžu spájať mazové žľazy a folikulárne dukty vlasových folikulov [6]. V dôsledku nadmernej hormonálnej stimulácie dukálnych keratinocytov vznikajú zátky, ktoré v dôsledku odstredivého tlaku na tieto oblasti vedú k ruptúre dukálnej steny a uvoľneniu intradukálneho folikulárneho obsahu do hlbokjej dermis, s následnou stimuláciou vrodeneho imunitného systému „innate immune system“. Proces hojenia sa snaží zreparovať normálnu anatómiu folikulosebaseózne jednotky. V prípade, že reparácia zlyhá, fragmenty folikulov stimulujú tri separátne reakcie [1]. Prvou reakciou je zápalová odpoveď na cudzie telesá, spúšťajúca systém vrodenej imunitnej odpovede, čoho následkom je hnisanie, deštrukcia tkaniva a rozsiahle jazvenie. Druhou reakciou môže byť tvorba epitelizovaných sínusov pochádzajúcich z kmeňových buniek pôvodu z folikulosebaseózne jednotky, ktoré prežívajú a deštruuju [7]. Treťou reakciou je tvorba invazívnych proliferatívnych želatínových hmôt produkovaných vo väčšine prípadov HS, pozostávajúcich z gélu, do ktorého sú zapustené bunky zápalu, považované za prekursorov epitelizačných elementov. Pokračujúca hormonálna stimulácia udržiava a podporuje tvorbu invadujúceho materiálu a udržiava zápalový proces v dermis a podkoží neprestajne, pokiaľ tento materiál nebude eliminovaný. Výsledkom uvedených pochodov v dermis a podkoží je tvorba klinických prejavov tetrády ochorení folikulárnej oklúzie, od miernych až po mimoriadne závažné lézie.

Nepredpokladá sa, že bakteriálna infekcia má primárny patogenetický vplyv pri tvorbe lézií tetrády folikulárnej oklúzie, teda pri tvorbe HS aj acne conglobata. Ako sekundárna infekcia lézií však môže udržiavať chronicitu procesu, relapsy ochorenia a môže sa tiež podieľať na deštrukčných procesoch tkaniva.

Ukazuje sa aj veľký vzťah medzi sexuálnymi hormónmi a ochoreniami folikulárnej oklúzie, predovšetkým u žien. V tomto smere zohráva dôležitú úlohu elevácia androgénov v sére a senzitivita cieľových buniek. Za najdôležitejšiu sa považuje úloha FoxO1 androgénneho receptora. Na narastajúci prístup k androgénnemu receptoru má vplyv inzulín a inzulín-like rastový faktor (IGF-1); účinok obidvoch narastá pod vplyvom diétnych faktorov [8]. Začiatok HS u žien je najčastejší v období menarche a reaktivácia zápalu

premenštrálne pod vplyvom androgénnych progestínov, ako sú medroxyprogesteron acetát (MPA) alebo levonorgestrel. Vo všeobecnosti k zlepšeniu klinického obrazu dochádza počas gravidity a po menopauze.

Predpokladá sa, že až v 35 – 40% prípadov tetrády ochorení folikulárnej oklúzie, teda aj HS a acne conglobata, má pozitívnu rodinnú anamnézu s autozómne dominantnou dedičnosťou s variabilnou penetráciou [9]. V popredí súčasného výskumu je aj molekulárna genetika HS so snahou špecifikácie predovšetkým tzv. kandidátnych génov. Rôzni autori udávajú mutácie génov regulujúcich trans membránové proteíny, gamma sekretázu. Ich poznatky

sa však rozchádzajú, a preto sa predpokladá, že HS sa javí ako heterogénne ochorenie spojené s mutáciami viacerých génov [9].

V prípade prezentovanej pacientky s HS v štádiu Hurley I súčasne s výskytom ťažkej formy acne conglobata, s fyziologickou hodnotou indexu telesnej hmotnosti (BMI – 20,2), v popredí s pozitívnou rodinnou dispozíciou acne conglobata, so začiatkom ochorenia v období menarche, chronicitou, ako aj relapsami a refrakternosťou ochorenia na liečbu je viacero otáznikov. V kontexte súčasných poznatkov je prezentovaný prípad mimoriadne zaujímavý, minimálne z pohľadu genetického vyšetrenia a ďalšej liečby pacientky.

## Literatúra

1. Margesson, L.J., Danby, F.W.: Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Research Obstet & Gynecol* 2014; 28: 1013 – 1027.
2. Kahn, M.F., Chamot, A.M.: SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18(1): 225 – 246.
3. Van der Zee, H.H., van der Woude, C.J., Florencia, E.F. et al.: Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2010; 162(1): 195 – 197.
4. Alikhan, A., Lynch, P.J., Eisen, D.B.: Hidradenitis suppurativa : a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(4): 539 – 561.
5. Han, G.: Biologics in dermatology beyond psoriasis. *Cutis* 2014; 93(5):E21 – E27.
6. Danby, F.W., Jemec, G.B., Marsch, W. et al.: Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol* 2013;168(5): 1034 – 1039.
7. Gniadecki, R., Jemec, G.B.: Lipid raft-enriched stem cell-like keratinocytes in the epidermis, hair follicles and sinus tracts in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* 2004;13(6): 361 – 363.
8. Melnik, B.C., Zouboulis, C.C.: Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of western diet-induced acne. *Exp Dermatol* 2013;22(5): 311 – 315.
9. von der Werth, J.M., Williams, H.C., Raeburn, J.A.: The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol* 2000;142: 947 – 953.