

Hidradenitis suppurativa asociovaná s MGUS (Monoklonálna gamapatia nejasného významu) – prehľad problematiky Hidradenitis suppurativa associated with MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) - a review

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

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

korešpondencia: erika.mazgutova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú základnú charakteristiku ochorenia hidradenitis suppurativa, asociovaného s monoklonálnou gamapatiou nejasného významu.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, MGUS

Abstract

The authors present the basic characteristics of diagnosis hidradenitis suppurativa, associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.

Key words: hidradenitis suppurativa, MGUS

Hidradenitis suppurativa

Na druhom kongrese konanom v San Franciscu v marci 2009 a organizovanom Hidradenitis suppurativa Foundation bola konsenzuálne prijatá definícia ochorenia. Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) je definovaná ako prítomnosť rekurentných, bolestivých, hlboko situovaných, okrúhlych nodozít končiacich v abscesoch alebo sínusových traktoch s hnisaním a s tvorbou hypertrofičných jaziev apokrinných žliaz kože. Hidradenitis suppurativa je teda chronické, zápalové, opakujúce sa, vyčerpávajúce, a zoslabujúce organizmus postihnutého jedinca. Primárne je hidradenitis suppurativa ochorenie folikulov kože, obyčajne prítomné po puberte s bolestivými, hlboko situovanými zápalovými léziami, v miestach výskytu apokrinných žliaz ako sú axily, inguinálna a genitoanálna oblasť. Ochorenie prvýkrát popísal v 18. storočí profesor Aristide Auguste Stanislas Verneuil, z čoho sa odvíja aj ďalší názov tohto ochorenia „maladie de Verneuil“. Celková prevalencia HS predstavuje hodnotu do 1,4 % populácie, často je však nesprávne diagnostikovaná, preto sa odhalí len u približne 1 % pacientov [1].

Patogenéza ochorenia doposiaľ nie je kompletne známa, napriek tomu poukazujú posledné výskumy na kombináciu genetických a environmentálnych

faktorov. Fajčenie a obezita sú jedny z najčastejších vonkajších faktorov, ktoré sa považujú za spúšťacie faktory pri rozvoji HS [2]. Existuje mnoho štúdií, ktoré zdôrazňujú význam genetických faktorov v etiopatogenéze HS, ktoré ukazujú, že 30 – 40 % pacientov uvádza výskyt ochorenia v rodinnej anamnéze. Okrem toho boli opísané familiárne formy HS podľa autozomálneho dominantného vzoru dedičnosti so 100 % penetráciou, ktoré sú spojené s mutáciami v podjednotkách gama-sekretázy. V patofyziológii zohráva primárnu úlohu oklúzia a následný zápal vlasového folikulu (Obr. 1, 2), ktoré sú spolu s vrodenou adaptívnou imunitnou dysreguláciou nevyhnutné k rozvoju klinickej HS. Samotná bakteriálna infekcia a kolonizácia sú považované len za sekundárny faktor, ktorý môže prispieť k progresii a zhoršeniu ochorenia [3].

Množstvo pacientov žije s nediagnostikovanou HS, nakoľko je veľmi problematické túto diagnózu s istotou potvrdiť. Samotná diagnostika spočíva v správnom interpretovaní a zhodnotení prejavov prítomných pri ochorení, vzhľadu kože a precíznej anamnézy. Doposiaľ nie je dostupný jednoznačný laboratórny test na potvrdenie diagnózy HS. V rámci diferenciálnej diagnostiky môžeme u HS uvažovať o množstve ďalších ochorení, najčastejšie ide o bežný absces,

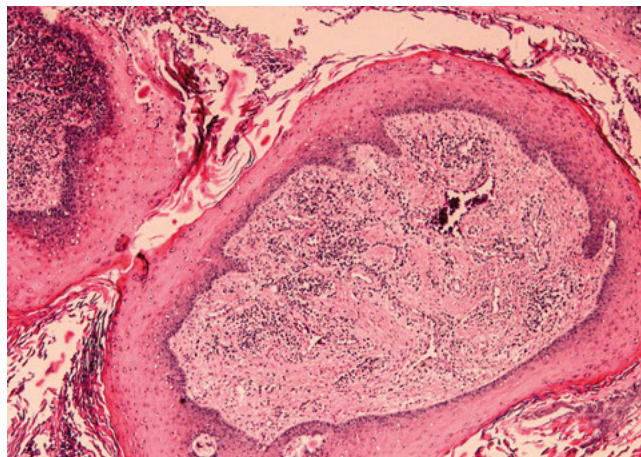
karbunkul alebo furunkul. Môžeme sem zaradiť ale aj ochorenia ako je pilonidálna cysta, aktinomykóza, lymfogranuloma venerum, alebo IBD ochorenia ako Crohnova choroba [4].

Liečba HS je zložitá a dlhodobá, správna voľba závisí najmä od závažnosti ochorenia a jeho individuálnym dopadom na život pacienta. Jednou z možností sú kortikosteroidy podávané vo vysokých dávkach, typické anti-neutrofilné agens sú aj dapson, kolchicín a thalidomid. U niektorých pacientov sú výsledky remisie popisované aj pri podávaní cyklosporínu a azathioprinu, avšak ich použitie je odporúčané najmä po zlyhaní odpovede na štandardné terapie prvej, druhej a tretej línie liečby. Z antibiotík viaceré výskumy poukazujú práve na klindamycín ako liek s najvýraznejším účinkom pri HS Hurley štádiu I. a II. Pri rozšírenom štádiu Hurley I. alebo miernom štádiu Hurley II. sa ukázalo ako prospešné použiť kombináciu klindamycín 300 mg s rifampicínom 600 mg dvakrát denne, kedy až 47 % pacientov udávalo remisiu ochorenia po 10 týždňoch, a viac ako 30 % pacientov uviedlo aspoň mierne zlepšenie. Dôležitú úlohu v liečbe HS zohráva práve biologická liečba. Štúdie ukázali, že najmä adalimumab a infliximab, monoklonálne protilátky proti TNF- α , sú účinné v liečbe stredne ťažkej až ťažkej formy HS a výrazným zlepšením kvality života pacienta. Dôležitým aspektom je tiež chirurgická intervencia, ktorá je však účinnejšia najmä po predchádzajúcej biologickej liečbe [5].

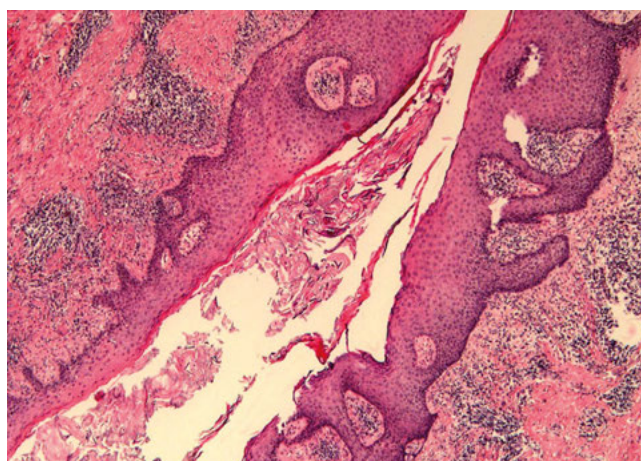
Monoklonálna gamapatia nejasného významu

Monoklonálna gamapatia je definovaná ako stav, pri ktorom sú monoklonálne protilátky alebo ich fragmenty produkované klonovou proliferáciou buniek B lymfocytovej línie. MGUS môže progredovať do širokého spektra hematologických ochorení, vrátane mnohopočetného myelómu, Waldenströmovej makroglobulinémie, AL amyloidózy a lymfómu. Na polyklonálnu hypergamaglobulinémiu u pacientov s hidradenitis suppurativa upozornili Hoffman a spol. [6]. Monoklonálna gamapatia nejasného významu (MGUS), označovaná aj ako benígna, je charakteristická troma kritériami – sérové hladiny M-proteínu menej ako 3 g/dL, výskyt nádorových plazmatických buniek kostnej drene menej ako 10 %, sérová koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu do 30,0 g/l [7]. Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu je nevyhnutné kontrolovať aj sérové hodnoty kappa a lambda reťazcov (referenčné hodnoty 3,30 - 19,4 mg/l) a voľných lambda reťazcov (referenčné hodnoty 5,7 - 26,3 mg/l) s normálnymi hodnotami pomeru kappa/lambda 0,26 -1,65, pričom znížené hodnoty znamenajú klonalitu ľahkých reťazcov lambda a elevácia pomeru predstavuje naopak klonalitu ťažkých reťazcov kappa [8].

Nakoľko medzi MGUS a mnohopočetným myelómom je kontinuálny plynulý prechod, ktorý je signifikantný už od 10 rokov trvania MGUS a zvyšuje sa postupne



Obr. 1 • Hidradenitis suppurativa. Kožné sínusy s okolitým zmiešaným exsudatívnym a proliferatívnym zápalom (HE, 5x)



Obr. 2 • Sínusy so zápalovým infiltrátom nešpecifického charakteru (HE, obj. 5x)

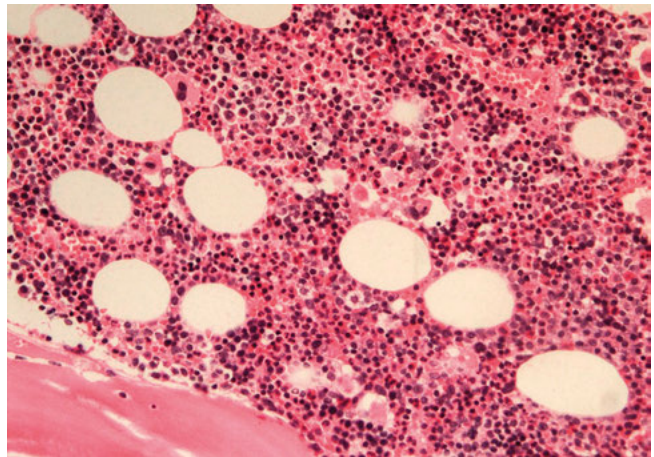
s odstupom času, skupinou International Myeloma Working Group (IMWG) boli stanovené medzinárodné platné diagnostické kritéria pre potvrdenie MGUS (2003-2005, revidované v roku 2010) [9, 10] – prítomnosť sérového M-proteínu menej ako 3,0 g/dl, sérová koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu nesmie presiahnuť hodnotu 30,0 g/dl, počet klonu plazmatických buniek v kostnej dreni predstavuje hodnotu do 10 %, plazmatická hladina vápnika, kreatinínu a hemoglobínu sa nachádza v rámci referenčných hodnôt, a teda nie je prítomná hyperkalcinémia (hodnoty sérového kalcia vyššie resp. rovné 11,5 mg/dL), renálna insuficiencia (sérový kreatinín vyšší, resp. rovný 2 mg/dL), anémia (hemoglobín pod 10 g/dL alebo nad 2 g/dL), nie sú prítomné žiadne lytické ložiská skeletu [10, 11], ani známky amyloidózy alebo poškodenia orgánu monoklonálnym imunoglobulínom, tzv. ochorenie depozít ľahkých reťazcov (light chain deposition disease) [12]. Spiaci mnohopočetný myelóm (smoldering multiple myeloma – SMM) je charakterizovaný prítomnosťou M-proteínu

v sére (paraproteín) v hodnotách vyšších, resp. rovných 3,0 g/dL a infiltráciou kostnej drene klonom plazmocytov hodnotou vyššou, resp. rovnou 10 % a neprítomnosťou tzv. CRAB kritérií pre mnohopočetný plazmocytóm.

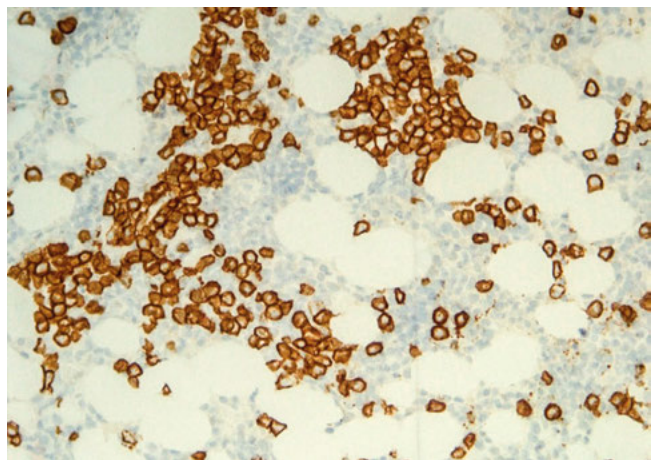
Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu v sére je okrem trepanobiopsie kostnej drene potrebné zamerať sa aj na laboratórne hodnoty krvného obrazu, základnej biochémie, vrátane kreatinínu a vápnika, vyšetriť kvalitatívne imunoglobulíny, beta-2-mikroglobulín, kvantitatívne imunoglobulíny v sére, laktát-dehydrogenázu a realizovať röntgenové vyšetrenie skeletu. Pre správnosť diagnostiky je potrebné vyšetrenia opakovať v cykle 6 mesiacov až jeden rok. Vyšetrití monoklonálny imunoglobulín v sére a v moči je vhodné najmä u pacientov s prítomnosťou patologickej únavy, dlhodobej nevykonnosti, bolesťami hlavy a kostí, pri zhoršenej funkcii obličiek, anémii a hyperkalcinémii, opakovaných infekciách, nefrotickom syndróme a periférnej neuropatii, ale aj pri idiopatickej kardiálnej insuficiencii. Okrem uvedeného sa môže monoklonálna gamapatia vyskytovať aj pri ďalších významných ochoreniach, vrátane dermatologických autoimunitných diagnózach, ako napríklad hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum alebo sclerodermia [12].

MGUS vo všeobecnosti postihuje približne 3 % celosvetovej populácie a vyskytuje sa častejšie u pacientov starších ako 50 rokov, s maximom vo veku 85 rokov a viac. Ťažká forma HS, predovšetkým štádium Hurley III, môže byť asociovaná a predstavovať príčinu vzniku monoklonálnej gamapatie IgG a IgA spolu so splenomegáliou, reaktívnou plazmocytózou kostnej drene (Obr. 3, 4, 5) s polyklonálnou dysproteiniou pri chronickom ochorení MGUS, čo pri dlhoročnom trvaní výrazným spôsobom negatívne ovplyvňuje stav organizmu a vyčerpáva pacienta [13]. Napriek tomu, že HS môže byť asociovaná s mnohými systémovými ochoreniami, súvislosť medzi týmto ochorením s MGUS je pomerne raritná. Podľa najnovších štúdií predstavuje prevalencia hodnotu menej ako 5 % pacientov, zatiaľ čo napríklad pri ochorení pyoderma gangrenosum sa popisuje asociácia s MGUS u približne 10 % pacientov [14, 15].

V takýchto prípadoch je liekom voľby najmä biologická liečba adalimumabom, ktorá môže znamenať nielen stabilizáciu ochorenia HS, ale tiež pokles tvorby monoklonálnych protilátok a biochemických parametrov zápalu. Takýchto pacientov je nevyhnutné pravidelne monitorovať so sledovaním hladín amyloidu a v prípade progresie MGUS podávanú biologickú liečbu anti-TNF-alfa ukončiť [16]. Frekvencia výskytu MGUS v humánnej populácii je rasovo a etnicky rozdielna, vyšší výskyt MGUS je u obéznych jedincov [1], jedincov nad 50 rokov (3 % populácie), nad 70 rokov (5 % a viac), mužov, ako aj u osôb žijúcich na vidieku ako v mestách v dôsledku možného vplyvu pesticídov [2, 8]. Ochorenie MGUS je tiež charakterizované génovou nestabilitou, ako aj primárna chromozómová translokácia postihujúca často lokus pre ťažký reťazec imunoglobulínu 14q32, ďalej hyperdiploidita, delécia chromozómu 13 a pod. [3].



Obr. 3 • Hypercelulárna pulpa (HE, obj. 20x)



Obr. 4 • Kostná dreň s cca 30 % zrelých polyklonových plazmocytov (CD138+, obj. 20x)



Obr. 5 • Ťažká abscedujúca forma HS – štádium Hurley III

"Dent disease 2" predstavuje raritné genetické renálne tubulárne ochorenie, charakterizované prejavmi dysfunkcie proximálneho tubulu, s proteínúriou, hyperkalciúriou, nefrolitiázou, nefrokalcinózou až progresívnym zlyhaním obličiek.

Extrarenálne postihnutie je v tomto prípade pomerne časté, avšak môže byť mierneho rozsahu a nerozpoznateľné.

Hidradenitis suppurativa bola nedávno asociovaná s ochorením „Dent disease 2“ (ďalej DD2), nakoľko DD2 by mohla sprostredkovať stafylokokové kožné infekcie a tým poškodzovať dermoepidermálne spojenia. Jeden z prvých pacientov, u ktorých sa potvrdila popisovaná asociácia medzi prípadmi DD2 a HS vykazoval počas sledovania polyklonálnu gamapatiu [6]. U daného pacienta bolo ochorenie hidradenitis suppurativa diagnostikované v 7 rokoch veku, pričom tesne pred dovŕšením 18 rokov veku sa u neho objavili rozsiahle lézie najmä na trupe, v podpazuší a gluteálnej oblasti, svedčiace pre štádium Hurley III. Hodnota indexu poškodenia autozápalovým ochorením bola 6 (jeden bod pre proteínúriu, dva pre prítomnosť renálnej insuficiencie a tri pre kognitívnu poruchu), avšak tieto prejavy sú striktne asociované s ochorením DD2. Krvné testy ukázali eleváciu CRP 7,36 mg/dl, ferritínu 448 ng/ml, zvýšenú hodnotu sedimentácie erytrocytov a eleváciu IgG viac ako 3900 mg/dl. Vírusová sérológia, vyšetrenie krvného náteru a monoklonálne zložky v sére a v moči boli negatívne. Autoimunitné príčiny polyklonálnej gamapatie boli vylúčené. U pacienta boli realizované zobrazovacie vyšetrenie - USG abdomenu a RTG hrudníka, bez patologických nálezov. Hodnoty sérového kreatinínu predstavovali hodnotu 2,3 mg/dl a bola zahájená dvojmesačná perorálna liečba minocyklínom, namiesto kombinovanej terapie klindamycínu s rifampicínom. Dlhodobé užívanie perorálneho acitretínu a lokálneho klindamycínu viedlo k výraznému zlepšeniu kožných prejavov, znižovaniu hladiny IgG a zápalových parametrov, ale tiež k normalizácii laboratórnych výsledkov proteínov a hemoglobínu [17]. U popisovaného pacienta je možné tvrdiť, že závažnosť HS vyvolala systémový zápal kože a následne polyklonálnu gamapatiu. Ide o prípad dospievajúceho, postihnutého ťažkou formou HS a rozvíjajúcou sa sekundárnou PG, preto treba brať ohľad na vek vývoja HS u pacientov s DD2 v porovnaní s bežnou populáciou. U daného pacienta sa polyklonálna gamapatia vyvinula, keď mal takmer 18 rokov ako následok chronického zápalu kože, spôsobenom HS, ktorá mala trvanie už takmer 11 rokov. Je nesmierne dôležité pri diagnostike myslieť na existujúcu súvislosť medzi ochorením HS a DD2 [17].

Literatúra

1. Pěčová K.jr., Rohoň I, Madleňák M, Adamicová K, Adamík M. Progresia hidradenitis suppurativa / acne inversa na atypických miestach lokalizácie u pacienta liečeného adalimumabom a operačne. Liečba dermatovenerologických ochorení, 2017, 3:25-30.
2. Seivright J, Collier E, Grogan T, Shih T, Hogeling M, Shi VY, Hsiao JL. Pediatric hidradenitis suppurativa: epidemiology, disease presentation, and treatments. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33(4):2391-2393.
3. Chu CB, Yang CC, Tsai SJ. Hidradenitis suppurativa: Disease pathophysiology and sex hormones. *Chin J Physiol.* 2021; 64(6):257-265.

AA amyloidóza je pomerne vzácnou komplikáciou prakticky každého chronicky prebiehajúceho zápalového ochorenia, chronickej infekcie alebo nádorového ochorenia. Za vyvolávajúci faktor sa považuje dlhodobá elevácia proteínu akútnej fázy, konkrétne SAA proteínu [18]. Hladiny sérového amyloidu A sú pod transkripčnou reguláciou pozápalových cytokínov, najmä TNF- α a IL-1b. Systémová amyloidóza je veľmi raritnou komplikáciou HS a doposiaľ bolo nahlásených len 17 prípadov tejto asociácie. Doba latencie na diagnostiku amyloidózy, po nástupe HS je medzi 3 a 51 rokmi. Vzhľadom na vek, pohlavie a etnicitu bola prevalencia rizika vzniku amyloidózy vyššia u pacientov s HS v porovnaní so zdravými jedincami. Hlavným sledovaným orgánom sú obličky a proteínúria predstavuje prvý klinický prejav až u 95 % pacientov. U pacientov s HS, u ktorých sa vyvinula amyloidóza, až 44,4 % pacientov progreduje do zlyhania obličiek, pričom rozsah samotného poškodenia obličiek určuje prognózu pacientov, ktorá bez adekvátnej liečby môže ohroziť život pacienta. Najpriaznivejšie výsledky predstavuje liečba inhibítormi TNF- α s biologikami, vrátane IL-17 A (secukinumab) a anti IL-1 (anakinra) [19, 20].

Hidradenitis suppurativa sa v niekoľkých prípadoch vyskytuje ako komorbidita tiež pri ochorení pyoderma gangrenosum. Vzhľadom na posledné štúdie je prevalencia komorbidity HS pri pyoderma gangrenosum vyššia vzhľadom na etnicitu u afroamerických pacientov v porovnaní s jedincami bielej rasy, a to 33 % ku 4 % populácie. Pyoderma gangrenosum asociovaná s HS predstavuje vyššiu prevalenciu v populácii u mladších pacientov. Posledné zistenia poukazujú na dobrý efekt infliximabu v liečbe pyodermy gangrenosum asociovej s HS, kombinovanej s ostatnými možnosťami systémovej terapie, vrátane TNF- α , IL-1b, IL-17 [20, 21].

Záver

Literárne údaje o spoločnom výskyte HS a MGUS sú zriedkavé. V skutočnosti sa však obidve ochorenia súčasne vyskytujú oveľa častejšie ako sa diagnostikuje, predovšetkým u ťažkých foriem HS Hurley III. Diagnosticky potvrdiť MGUS si okrem biochemických parametrov vyžaduje vyšetrenie kostnej drene. Pacientov s MGUS je potrebné dlhodobo pravidelne monitorovať pre možný prechod do plazmocytómu, a preto takéto prípady HS je nutné adekvátne liečiť, nezriedka aj s radikálnym chirurgickým odstránením lézií HS.

4. Andersen RK, Yazdanyar S, Ernst Jemec GB, Saunte DM. Concomitant Hidradenitis Suppurativa and Eruptive Xanthomas Presenting with Phimosis - The Importance of Timely Diagnosis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2020; 28(3):154-156.
5. Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, Iwashita E, Terui T. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: 12-week interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *J Dermatol.* 2022; 49(4):411-421.
6. Hoffman LK, Ghias M, Cohen SR, Lowers MA. Polyclonal hyperglobulinemia and elevated acute phase reactants in hidradenitis suppurativa. Doi: 10.1111/bjd.15958
7. Weinhold N, Johnson DC, Rawstron AC, Försti A, Doughty C, Vijayakrishnan J, Broderick P, Dahir NB, Begum DB, Hosking FJ, Yong K, Walker BA, Hoffmann P, Mühleisen TW, Langer C, Dörner E, Jöckel KH, Eisele L, Nöthen MM, Hose D, Davies FE, Goldschmidt H, Morgan GJ, Hemminki K, Houlston RS. Inherited genetic susceptibility to monoclonal gammopathy of unknown significance. *Blood.* 2014; 123(16):2513-2517; quiz 2593.
8. Saleum JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere France. *J Clin Pathol* 1982; 35:63-68.
9. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J Haematol* 2003; 21(5):749-757.
10. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic multiple myeloma): IMWG consensus perspectives risk factors progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24:1121-1127.
11. Agarwal A, Ghobarial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma:) a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification and management of myeloma precursors disease. *Clin Cancer Ris* 2012; 19(5):985-994.
12. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology* 2013; 113(22), 478-487.
13. Fischer AH, Jourabchi N, Saami H Khalifian, Lazarus GS. Spectrum of diseases associated with hidradenitis suppurativa. New insights on the diagnosis and therapy of comorbid HS. 2022; PMID: 3538510, DOI: 10.1111.
14. Phan K, Raiker R, Saxon D Smith. The association between hidradenitis suppurativa and other comorbidities. 2022; (85), 593-597.
15. Machan, Achraf, Azendour, Hasna, Frikhd, Rachid, Hjira. The case of the patient with hidradenitis suppurativa associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. 2020; (5), 18-26.
16. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, Therneau TM, Clark R, Kumar SK, Bradwell A, Fonseca R, Jelinek DE, Rajkumar SV. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010; 375(9727):1721-1728.
17. Marzuillo P, Piccolo V, Mascolo M, et. al. Patients affected by dent disease 2 could be predisposed to hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol. Venerol* 2018; 32:309-311.
18. Ozer I, Karacin C, Adisen E, Guz G, Ali GM. Two diseases one remedy? Systemic amyloidosis secondary to hidradenitis suppurativa. *Dermatol Ther.* 2020; 33:e14205.
19. Schandorff KD, Miller IM, Krustrup D, Jemec GB, Marckmann P. Renal amyloid and amyloidosis as a complication of hidradenitis suppurativa. *Clin Nephrol.* 2016; 86: 51-54.
20. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(8):760-764.
21. Marzano AV, Cecherini I, Gattorno M, et. al. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(27):e187.