



De dermatoloog aan het roer

bij ernstige hidradenitis suppurativa als multisysteemziekte

R.J.H. Richters¹, J.G.M. Logger², R.J.B. Driessen³

Een 57-jarige patiënte werd door de gynaecoloog verwezen naar de polikliniek Dermatologie met 'tumoren' in de schaamstreek. Zij bezocht eerder de afdeling Gynaecologie voor nadere analyse van een ruimte-innemend proces van het ovarium. Patiënte is sinds jaren bekend met een ernstige hidradenitis suppurativa (HS), die lokaal gepaard gaat met uitgebreid bloedverlies. Sinds enkele maanden bemerkt zij progressieve zwellingen in de schaamstreek ter plaatse van met name de mons pubis, met daarbij veel pijnklachten.

Patiënte is verminderd zelfstandig in verband met een ernstige bipolaire stemmingsstoornis, waarvoor zij lithium gebruikt. De voorgeschiedenis vermeldt daarnaast diabetes mellitus type II, hypertensie, obesitas, fibromyalgie en nierfunctiestoornissen door lithiumgebruik.

Op het moment van verwijzing werd patiënte behandeld met ketoconazolcrème en minocycline 1dd 100 mg. Voorgaande behandelingen in een perifeer dermatologisch centrum bestonden uit meerdere episodes minocycline 100 mg gedurende twee tot drie maanden met enkele therapievrije intervallen, en clindamycine 2dd 300 mg in combinatie met rifampicine 2dd 300 mg gedurende tien weken.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij op de buikplooi, mons pubis, vulva, nates en bovenbenen tientallen livide en erythematuze nodi, sinussen en fluctuerende abscessen met purulente en seroanguineuze uitvloed bij palpatie (figuur 1A en B). Axillair was het huidbeeld minder actief.

Door de gynaecoloog werd eerder histologisch materiaal afgenomen om een maligniteit uit te sluiten, waarbij een granulomateuze en necrotiserende ontsteking werd gezien met mogelijk 'infectieuze' oorzaak. Aanvullende kweekbiopten voor bacteriën en mycobacteriën toonden een *Streptococcus anginosus*. De diagnose ernstige inflammatoire HS, Hurley stadium III werd gesteld. Operatief ingrijpen werd gezien de uitgebreide comorbiditeit en psychische status voor patiënte als te belastend beschouwd. Derhalve werd initieel gestart met doxycycline 2dd 100 mg, met de intentie om in een later stadium een biologic op te starten.

In verband met algehele malaise met braken, moest het antibioticum na twee maanden behandeling gestaakt worden. Kort daarna werd patiënte opgenomen op de afdeling Interne



Figuur 1A en B. Uitgebreide littekenvorming, sinussen en noduli bij hidradenitis suppurativa van de genitale regio.

Geneeskunde in verband met koorts, progressieve moeheid en gewichtsverlies, waarbij naast uitgebreide elektrolytstoornissen een hemoglobine van 6,9 mmol/l (later dalend tot 5,2 mmol/l) en een CRP van 47 mg/l werd gevonden. Lithium werd gestaakt

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

door de psychiater in verband met afwijkingen in de calciumhuishouding en schildklierfunctie. De psychiater constateerde een bradyfrenie, ernstige beperking in het algemeen dagelijks leven en grote mate van zelfoverschatting.

Door de internist werd onder verdenking van maagpathologie, intra-abdominale abcessen dan wel een myelodysplastisch syndroom een beenmergpunctie en CT-abdomen verricht, waarbij geen afwijkingen werden gezien. Vanwege occult bloedverlies bij fecesonderzoek werd naast vaginaal bloedverlies ook bloedverlies vanuit de tractus digestieve als oorzaak voor de anemie gesuggereerd. Pas nadat een gastroduodenoscopie evenmin bijzonderheden toonde en duodenumbiopsen geen aanwijzingen toonden voor inflammatie dan wel maligniteit werd de dermatoloog opnieuw in consult gevraagd. De actieve HS stond op dat moment niet in de differentiële diagnose van mogelijke oorzaken van de anemie. Bovendien was de genitale huid door de behandelend internist niet beoordeeld bij lichamelijk onderzoek.

Na het afronden van onderzoeken van de internist kon door de dermatoloog worden gestart met infliximab 5 mg/kg/dag in standaard opbouwschema. Daarnaast werd behandeld met ferrofumaraat 3dd 200 mg. Binnen drie maanden na start van infliximab nam de inflammatie van de huid sterk af (figuur 2), en normaliseerde het Hb. De psychiatrische en algehele conditie van patiënte stabiliseerden. Patiënte verhuisde naar een appartement, verzorgde zichzelf beter en haar zelfstandigheid nam toe. In deze conditie kon chirurgische behandeling bovendien opnieuw worden overwogen, om structurelere verbetering van de HS te bereiken.

BESPREKING

HS is een ernstig invaliderende inflammatoire huidziekte met een langdurig beloop, waarbij patiënten met name pijn, jeuk, uitgebreide littekenvorming en riekende lokale uitvloed ervaren. [1] Frequent ziet de dermatoloog een onderbehandeld huidbeeld, waarbij de diagnose HS nog niet is gesteld. Gemiddeld is de delay tot aan de diagnose 10,2 jaar, onder andere als gevolg van gebrek aan kennis over het ziektebeeld bij zorgverleners, evenals schaamte bij de patiënt. 64% van de patiënten



Figuur 2. Negen maanden na de start van infliximab wordt een sterke verbetering van de hidradenitis suppurativa gezien. Het erytheem is toe te schrijven aan een milde intertrigo.

heeft al minimaal vijfmaal een arts geconsulteerd, voordat de diagnose HS wordt gesteld. In een Franse studie onder 193 huisartsen geeft 66% aan onvoldoende kennis over HS te hebben en geeft 83% aan hierin onvoldoende te zijn geschoold. [2,3] Niet alleen door artsen in de eerste lijn, maar ook door medisch specialisten wordt HS veelal niet herkend en erkend als mogelijke oorzaak van systemische klachten, zoals anemie, malaise en gewichtsverlies. Daarnaast is men veelal onvoldoende op de hoogte van de therapeutische opties van de dermatoloog bij een HS.

Deckers et al. beschreven eerder het voorkomen van anemie bij HS. [4] Een normocytaire, hypoproliferatieve anemie wordt vaak gezien in de context van een chronische inflammatoire status, zoals bij infecties, maligniteiten en auto-immuunziekten. [5] De onderliggende etiologie lijkt multifactorieel, waarbij onder andere de productie van pro-inflammatoire cytokinen zoals interleukine-6 een belangrijke rol speelt. Door deze cytokinen neemt de concentratie hepcidine toe, met als gevolg vermindering van bacteriële groei door ijzerrestrictie. Hierdoor is echter ook minder ijzer beschikbaar voor erythropoëse, met een anemie als gevolg. [5] Ook bloedverlies uit sinussen en fistels draagt bij aan een anemie. Moeheid bij HS wordt vaak ten onrechte geheel toegeschreven aan de psychosociale impact van het huidbeeld. [4,6] Vroegtijdige herkenning door een gerichte anamnese en laboratoriumscreening, en adequate behandeling in de vorm van ijzersuppletie dan wel bloedtransfusie is hierin essentieel.

In deze casus gebruikt patiënte lithium in verband met een bipolaire stemmingsstoornis. Psychiatrische comorbiditeit wordt vaak gezien bij HS. [7] Een Finse studie in een populatie van 167 patiënten met HS toonde een prevalentie van een psychiatrische stoornis in 35,9% van de patiënten, waarbij in 90% van de gevallen de HS optrad ná het ontstaan van de psychiatrische stoornis. [8] Bij patiënten met HS ($n = 3207$) werden bipolaire stoornissen iets vaker gezien dan bij de controlegroep ($n = 6412$; 0,4% vs. 0,1%, $p = 0,06$). [9] HS kan daarnaast ook worden geïnduceerd door psychiatrische medicatie, zoals lithium. [10] Het staken van dit medicament kan verbetering van HS geven. [11,12]

TNF- α speelt een grote rol in de pathofysiologie van HS. [13] Op dit moment is TNF-blokker adalimumab als enige geregistreerd voor de behandeling van HS. Infliximab kan overwogen worden als off-labelbehandeling indien conventionele therapie gefaald heeft of is gecontra-indiceerd. [14,15] Hoewel de effectiviteit van adalimumab bij de behandeling van HS beter is onderzocht, staat infliximab op basis van het werkingsmechanisme bekend als een krachtiger middel. Door Van Rappard et al. werd dit tevens vastgesteld in een kleine retrospectieve studie waarin adalimumab 40 mg eens per twee weken en infliximab 5 mg/kg (in week 0,2 en 6) met elkaar werden vergeleken. [16] In de beschreven casus werd gekozen voor behandeling met infliximab vanwege de noodzaak tot een snelle en effectieve behandeling met optimale therapietrouw.

De beschreven casus illustreert de centrale rol van de dermatoloog in de herkenning en erkenning van complicaties van HS, zoals een ernstige anemie. Adequate en vroegtijdige behandeling van HS kan ernstige (systemische) complicaties en irreversible schade, zoals uitgebreide verlittekening van de huid, voorkomen. De dermatoloog is aan zet om bij dergelijke multidisciplinaire problematiek de regie te nemen en te houden, en collega-specialisten te wijzen op de ernst van de huidaan- doening en de therapeutische opties, die verder reiken dan enkel een zalfje.

LITERATUUR

1. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):706-8, 8 e1.
2. Clerc H, Tavernier E, Giraudeau B, et al. Understanding the long diagnostic delay for hidradenitis suppurativa: a national survey among French general practitioners. *Eur J Dermatol* 2019;29(1):97-9.
3. Garg A, Neuren E, Cha D, et al. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: results from the Global VOICE project. *J Am Acad Dermatol* 2019.
4. Deckers IE, van der Zee HH, Prens EP. Severe fatigue based on anaemia in patients with hidradenitis suppurativa: report of two cases and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(1):174-5.
5. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 2013;50(3):232-8.
6. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L, et al. Quality of life measurement in hidradenitis suppurativa: position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology task forces on quality of life and patient-oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019.
7. Tugnoli S, Agnoli C, Silvestri A, Giari S, Bettoli V, Caracciolo S. Anger, emotional fragility, self-esteem, and psychiatric comorbidity in patients with hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Clin Psychol Med Settings* 2019.
8. Kluger N, Nuutinen P, Lybeck E, Ruohoalho T, Salava A. Psychiatric disorders in a cohort of Finnish patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019.
9. Shavit E, Dreier J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(2):371-6.
10. Scheinfeld N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J* 2013;19(6):18558.
11. Aithal V, Appai P. Lithium induced hidradenitis suppurativa and acne conglobata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70(5):307-9.
12. Marinella MA. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 1997;77(6):483.
13. Moran B, Sweeney CM, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa is characterized by dysregulation of the th17:treg cell axis, which is corrected by anti-TNF therapy. *J Invest Dermatol* 2017;137(11):2389-95.
14. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016;375(5):422-34.
15. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Hidradenitis Suppurativa 2017.
16. van Rappard DC, Leenarts MF, Meijerink-van 't Oost L, Mekkes JR. Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* 2012;23(4):284-9.

SAMENVATTING

Op de polikliniek Dermatologie werd een 57-jarige patiënte met een ernstige genitale hidradenitis suppurativa (HS) gezien. Vanwege koorts, algehele malaise en een ernstige anemie werd zij opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde. Pas na uitgebreid internistisch onderzoek naar de oorzaak van de anemie, waarbij HS niet in de differentiële diagnose voorkwam, werd de dermatoloog opnieuw in consult gevraagd. Een behandeling met infliximab werd gestart, waarop het huidbeeld en de conditie van de patiënt sterk verbeterden.

De casus illustreert de rol van de dermatoloog in de herkenning van complicaties van HS, zoals ernstige anemie. De dermatoloog is aan zet om bij multidisciplinaire problematiek specialisten te wijzen op de ernst van HS en de therapeutische opties, die verder reiken dan een zalfje. TNF-blokker adalimumab is als enige geregistreerd voor de behandeling van HS; in geval van therapiefalen of contra-indicaties voor adalimumab is infliximab een goed alternatief.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – anemie – bipolaire stoornis

SUMMARY

A 57-year-old woman with a severe hidradenitis suppurativa of the genital area was seen at the Dermatology outpatient clinic. She presented with fever, general malaise and a severe anemia. She was admitted by the Department of Internal Medicine. Only after extensive investigation into the cause of the anemia, in which hidradenitis suppurativa did not occur in the differential diagnosis, was the dermatologist again consulted. Treatment with infliximab was started, leading to a significant improvement of the skin and general condition of the patient.

This case illustrates the crucial role of the dermatologist in the recognition of the complications of hidradenitis suppurativa such as severe anemia. It is the task of dermatologists in a multi-disciplinary setting to point out the severity of the skin disease and its possible complications. Next to adalimumab, which is the only registered therapy of hidradenitis suppurativa in the Netherlands, infliximab is a strong anti-inflammatory drug which can be prescribed for the treatment of hidradenitis suppurativa in case of treatment failure or contraindications for adalimumab.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa – anemia – bipolar disorder

CORRESPONDENTIEADRES

Renée Richters

E-mail: renee.richters@radboudumc.nl