



Nog geen licht aan het einde van de Hidradenitis tunnels

E. Prens

HS is een enigszins verwaarloosde huidziekte. Tot het einde van de vorige eeuw werden patiënten met HS door meerdere wisselende specialismen behandeld, maar het werd door geen enkel specialisme geadopteerd. Mede daardoor is er bitter weinig onderzoek naar HS verricht, en is kennis en inzicht in de pathogenese en therapie beperkt. Tot de vele fundamentele aspecten van de ziekte die onderzocht moeten worden, behoren de initiërende triggerfactoren, genetische en immunologische pathways die bijdragen aan de progressie en het chronisch worden van HS. Het nieuwe onderzoek moet leiden tot meer inzicht in de pathogenese en tot effectievere therapieën en eventueel preventie strategieën.

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische ontstekingsziekte van de huid met een prevalentie van circa 1%, gekenmerkt door pijnlijke abscessen en sinussen/fistels in de oksels, billen en liezen. Over het natuurlijke beloop is relatief weinig bekend. Langdurige follow-up met zelf-gerapporteerde gegevens toonde aan dat ongeveer een derde van de behandelde patiënten na ruim 20 jaar klachtenvrij was, en dat kwam vaker voor bij patiënten zonder obesitas dan bij obese patiënten. Bij 30% was de ziekte enigszins verbeterd maar nog aanwezig, en bij de overige 30 zelfs verslechterd. Dit is kenmerkend voor de zeer taaie, chronische aard van hidradenitis.

De exacte triggerfactor bij HS is tot nu toe onbekend. De meest geaccepteerde verklaring omtrent de initiatie van HS is de folliculaire occlusie hypothese. Door occlusie van haarfollikels ontstaan cysten die vervolgens barsten met een forse acute vreemd lichaam type ontsteking c.q. abces tot gevolg. Factoren bijdragend aan folliculaire occlusie zijn: roken, obesitas (frictie, keratinocyt-activerende adipokinen) en genetische factoren (figuur 1). Alleen bij familiale HS en syndromale HS zijn een aantal genetische varianten, onder andere in het gamma-secretase gen complex aangetoond. Gamma-secretase knock-out muizen vertonen fenotypisch multiële cysten, maar geen tekenen van inflammatie. Daar gamma-secretase ook Notch als substraat heeft, werd de hypothese gelanceerd dat HS berust op een Notch deficiëntie. Helaas is Notch deficiëntie niet door nader onderzoek bevestigd.

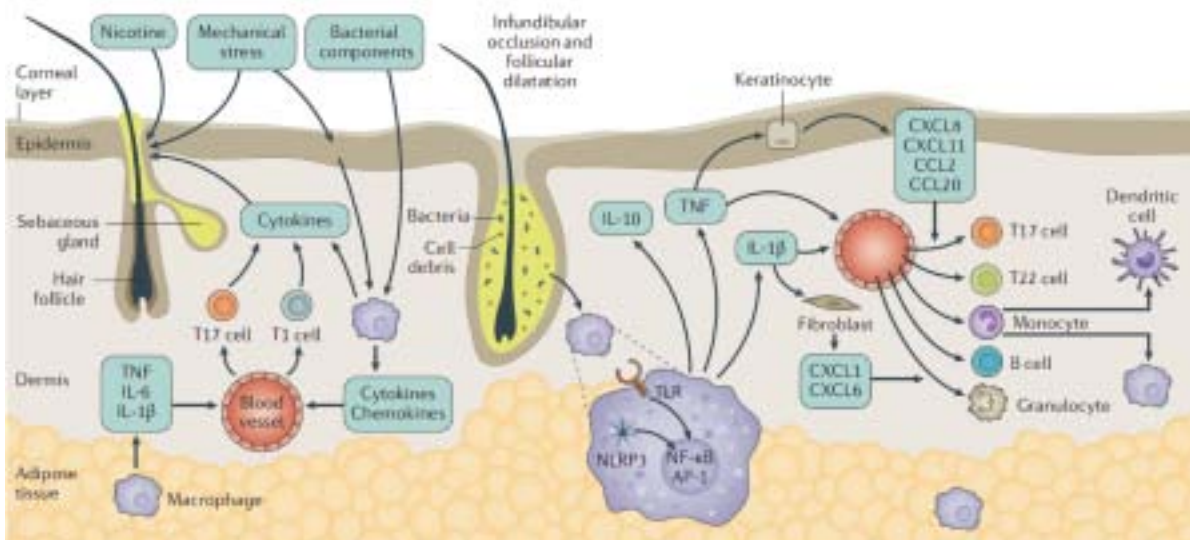
Wij hebben in een familie waarbij in drie generaties HS voorkwam, een nieuwe mutatie aangetoond in de gamma-secretase sub-unit Nicastrine. Door screening in een Immunologische database, constateerden wij dat expressie van NCSTN gelinked is aan de genen ARNT en PPAR δ . ARNT is de Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator en wordt onder andere door sigarettenrook geactiveerd. PPAR δ (Peroxisome proliferator-activated receptor delta) speelt een belangrijke rol bij obesitas geassocieerde inflammatie. Op deze wijze

werd een link gelegd tussen genetica en de meest voorkomende externe risicofactoren voor HS namelijk roken en obesitas. Bij niet familiale HS hebben wij via een cross-sectioneel onderzoek bij 2343 tweelingen uit het Nederlands Tweelingenregister (D. Boomsma, VUmc), de concordantie onderzocht bij HS tweelingen. De concordantie in engere zin werd berekend op 77%, hetgeen hoger is dan bij M. Crohn, reumatoïde artritis en psoriasis.

Naast de genen, zijn omgevings- en leefstijlfactoren betrokken in de pathogenese. HS is geassocieerd met meerdere comorbiditeiten zoals het metabool syndroom (tot circa 75%), atherosclerose, spondylarthropathieën, IBD en depressie. Het belangrijkste is dat HS geassocieerd is met een significant verhoogde sterfte (gemiddelde incidentie ratio van 1,35), met name vanwege cardiovasculaire gebeurtenissen (gemiddelde incidentie ratio van 1,95). Deze cijfers pleiten voor actief beleid, in samenwerking met de huisarts, qua cardiovasculair risicomanagement. Wij nemen bij patiënten met kenmerken van obesitas / pre-diabetes al een voorschot door metformine toe te voegen aan de reguliere HS-medicatie. Dit beleid is gestoeld op een beperkt onderzoek waarbij Metformine als monotherapie effectief is gebleken in het reduceren van HS-symptomen. Wij zullen de klinische effectiviteit en de secundaire gezondheidswinst door Metformine bij HS-patiënten prospectief onderzoeken in een klinische trial.

De huidige behandeling van HS bestaat uit meerdere kuren van ontstekingsremmende antibiotica, lokale en systemische corticosteroiden, anti-TNF biologics en chirurgie. De IL-1, IL-17 en IL-23 cytokine pathways zijn uit translationeel onderzoek naar voren gekomen als belangrijke spelers in de pathogenese van HS (figuur 2). Neutralisatie van deze cytokinen wordt momenteel in meerdere placebo-gecontroleerde trials onderzocht. Uit gerapporteerde trialresultaten blijken bimekizumab (anti-IL-17A+F) en bermekimab (anti-IL-1 α) duidelijke verbetering te geven bij matig tot ernstige HS. Het betreft helaas geen spectaculaire verbeteringen. Daarom zijn trials met nieuwe

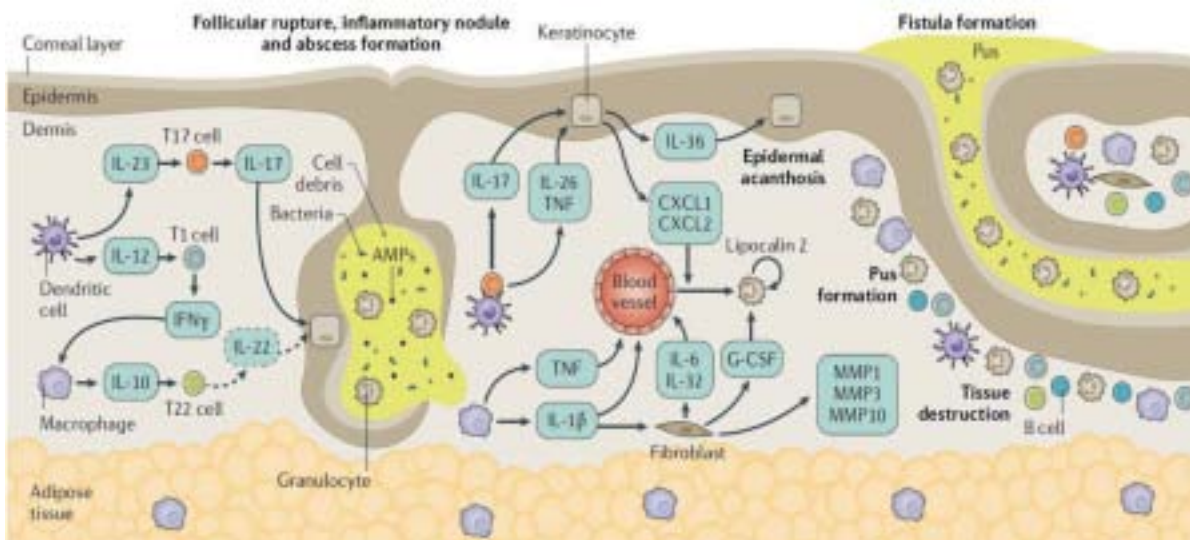
Dermatoloog-immunoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam



Figuur 1. De pathogenese van HS – De initiële pathogenetische gebeurtenissen

Huidveranderingen bij HS ontstaan in de plooiën rond haarzakjes. Lokale schade aan de haarfollikel, veroorzaakt door mechanische wrijving in de huidplooi, leidt tot afgifte van schade-geassocieerde moleculaire patronen (DAMPs) zoals IL-1. DAMPs en microbiële componenten activeren residente immuuncellen en induceren productie van cytokines en chemokines, wat leidt tot perivasculaire en perifolliculaire infiltratie van immuuncellen. Subklinische ontsteking aanwezig in het onderhuidse vetweefsel van patiënten met obesitas wordt ook geassocieerd met de afgifte van cytokines die de infiltratie en activering van peri folliculaire immuunellen ondersteunt. Specifieke mediators van het peri folliculaire immuunellen veroorzaken vervolgens hyperplasie en hyperkeratose in infundibulaire epiteel van het haar, wat folliculaire occlusie veroorzaakt. Hyperplasie en hyperkeratose wordt verder ondersteund door nicotine. Folliculaire occlusie op zijn beurt induceert intrafolliculaire stasis en vermeerdering van residente bacteriën met verwijding van de haarzakjes. De intrafolliculaire inhoud wordt verder geactiveerd door TNF en IL-1 β producerende immuunellen. Deze cytokines activeren het lokale endotheel en induceren de expressie van een breed scala aan chemokines zoals CXCL8, CXCL11, CCL2 en CCL20 in keratinocyten en CXCL1 en CXCL6 in fibroblasten. Samen versterken deze signalen de verdere infiltratie van immuunellen in het weefsel, inclusief granulocyten, T-cellen, B cellen en monocytten, die lokaal differentiëren in macrofagen en dendritische cellen. T-cellen die betrokken zijn bij HS-pathogenese omvatten voornamelijk IL-17-producerende T17-cellen en interferon- γ -producerende T1-cellen, zowel helper T (TH)-cellen als cytotoxische T (TC)-cellen.

Afkortingen in figuur: AP-1, activator proteïne 1 (heterodimeer transcriptiefactor); NLRP3, NACHT, LRR en PYD-domein bevattend proteïne 3 (inflammasoom component, ook bekend als cryopyrine); NF- κ B, nucleaire factor-KB (transcriptiefactor); TLR, Toll-like receptor.



Figuur 2 De pathogenese van HS - progressie tot vergevorderde ziekte

Door dendritische cellen geproduceerd IL-23 en IL-12 ondersteunen respectievelijk de T17-cellen en T1 cellen om hun specifieke cytokines (IL-17 en IFN γ) te produceren. T-cellen die betrokken zijn bij de pathogenese omvatten zowel T-helper (TH) cellen als cytotoxische T (TC) cellen. Verdere verwijding van de haarzakjes resulteert in follikel ruptuur. Het vrijkomen van de immuun activerende inhoud uit de gescheurde follikel versterkt de huidontsteking verder. De verwijde en gescheurde haarfollikel is klinisch zichtbaar als een ontstoken buil of abces. Extracellulaire matrix afbrekende enzymen (matrixmetalloproteïnases (MMP's)), die voornamelijk worden geproduceerd door geactiveerde fibroblasten, veroorzaken weefseldestructie. Massale infiltratie en activering van granulocyten, ondersteund door lipocaline 2 en granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF), resulteert in pusvorming. Extracellulaire matrixafbraak, ophoping van pus en het uitwaaien van folliculaire stamcellen in de dermis leiden uiteindelijk tot de vorming van pus drainerende tunnels (sinuskanalen en soms fistels).

biologics of small molecules voorlopig nog noodzakelijk. De website Clinical Trials.gov vermeldt circa 50 actieve klinische trials met biologics en small molecules (stand per eind juli 2020).

Ondanks alle vooruitgang qua medicamenteuze therapie blijft tot heden de chirurgie nog altijd noodzakelijk. Het is mijn hoop, en die van vele patiënten, dat er ooit een medicamenteuze therapie zal zijn die HS-chirurgie overbodig maakt.

SAMENVATTING

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische ontstekingsziekte gekenmerkt door pijnlijke abscessen en sinusen/ tunnels in de oksels, liezen en billen. De primaire triggerfactor bij HS is tot nu toe onbekend. Genetische, omgevings- en microbiële factoren zijn betrokken in de pathogenese. Door de chronische pijn, de lange 'time to diagnosis' van circa 7 jaar en de vele comorbiditeiten, is de kwaliteit van leven bij HS een van de slechtste in de dermatologie. De huidige behandeling van HS bestaat uit kuren van ontstekingsremmende antibiotica, lokale en systemische corticosteroiden, anti-TNF biologics en chirurgie. Tweelingenonderzoek heeft aangetoond dat erfelijkheid een belangrijkere bijdrage levert dan gedacht. Het moleculair genetische onderzoek naar belangrijke moleculaire pathways in de pathogenese dient nog goed op gang te komen. Uit klinische trials blijken bimekizumab (anti-IL17A/F) en bermekimab (anti-IL-1alfa) effectief. Klinische trials met een aantal orale small molecules zijn op komst, en zullen de therapeutische opties voor deze ziekte vergroten.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – acne inversa – genetica – IL-1, IL-17 – anti-TNF

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease characterized by painful abscesses and sinuses / tunnels in the armpits, groin and the gluteal region. The primary trigger factor for HS is unknown. Genetic, environmental and microbial factors are involved in the pathogenesis. Because of the chronic pain, the "time to diagnosis" of about 7 years and the many associated comorbidities, the quality of life in HS is one of the worst in dermatology. Current treatment for HS consists of courses of anti-inflammatory antibiotics, local and systemic corticosteroids, anti-TNF biologics and surgery. A twin study has shown that heredity is more important than previously thought. Molecular genetic research into important molecular pathways in the pathogenesis is needed. Clinical trials show that bimekizumab (anti-IL17A / F) and bermekimab (anti-IL-1alfa) seem effective. Clinical trials with several oral small molecules are on the way, and will significantly increase the therapeutic options for this disease.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa – acne inversa – genetica – IL-1, IL-17 – anti-TNF

LITERATUUR

1. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model. *Front Immunol.* 2018; 9:2965.
2. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Mar 12;6:18. doi: 10.1038/s41572-020-0149-1.
3. Vossen ARJV, van Straalen KR, Swagemakers SMA, et al. A novel nicotinic mutation in a three generation Dutch family with hidradenitis suppurativa: a search for functional significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Feb 20. doi: 10.1111/jdv.16310.
4. Ardon CB, Prens EP, Tkadlec J, et al. Virulent *Staphylococcus lugdunensis* with limited genetic diversity in hidradenitis suppurativa lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:e248-e250. doi: 10.1111/jdv.15523.
5. B Moran, CM Sweeney, R Hughes, 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;137:2389-2395. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.033.

CORRESPONDENTIEADRES

Eroll Prens

E-mail: e.prens@erasmusmc.nl