

PROEFSCHRIFTEN

Hidradenitis suppurativa

From pathogenesis to emerging treatment strategies

J.L. Dickinson-Blok

Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

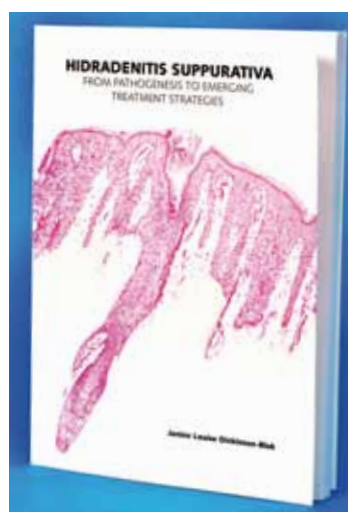
Dr. Janine L. Dickinson-Blok

E-mail: j.l.dickinson-blok@umcg.nl

Op 30 september 2015 promoveerde Janine Dickinson-Blok aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) op het proefschrift *Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to emerging treatment strategies*. Haar promotor was prof. dr. M.F. Jonkman en haar co-promotor dr. B. Horváth. Het proefschrift omvat studies naar de pathogenese van hidradenitis suppurativa (HS) alsmede naar de effectiviteit van bestaande en potentiële behandelingen.

PATHOGENESE

De primaire oorzaak van HS is tot op heden onbekend. Een van de hypothesen is dat bestanddelen van haarfollikels, waaronder keratinevezels, ten gevolge van een fragiele follikelwand terechtkomen in de dermis en zo een inflammatoire respons induceren. Deze folliculaire fragiliteit zou veroorzaakt kunnen worden door een defect in de basaalmembraanzone (BMZ). Derhalve hebben wij de morfologie van de BMZ binnen het haarfollikel-talgkliercomplex van HS-patiënten in kaart gebracht. Perilaesionale huid van HS-patiënten en axillaire huid van gezonde controles werden middels immunofluorescentie (IF)-kleuringen op de belangrijkste glycoproteïnen van de BMZ (collageen type XVII, collageen type VII, laminine-332 en integrine $\alpha 6\beta 4$) en *Periodic acid Schiff* (PAS)-kleuringen, met elkaar vergeleken. Deze studie toonde een relatieve upregulatie van integrine $\alpha 6\beta 4$ ter plaatse van de talgklieren in perilaesionale HS-huid. De verhoogde expressie van integrine $\alpha 6\beta 4$ is mogelijk secundair aan een overactief aangeboren immuunsysteem en zou verdere activering van het immuunsysteem kunnen induceren. Een verandering in het cutane microbiom bij HS-patiënten zou hypothetisch ten grondslag kunnen liggen aan het overactieve aan-



Cover proefschrift.

geboren immuunsysteem. De overige onderzochte BMZ-glycoproteïnen, evenals de PAS-kleuringen, toonden geen verschil in expressie tussen perilaesionale HS-huid en huid van gezonde controles. Op basis van deze studie wordt derhalve de rol van een fragiele epidermis of follikelwand ten gevolge van afwijkingen in de BMZ binnen de pathogenese van HS sterk in twijfel getrokken.

In het proefschrift wordt vervolgens een caseseries van een vijftal HS-patiënten beschreven met het syndroom van Down. Een hypothese die een mogelijke associatie tussen HS en het syndroom van Down zou kunnen verklaren is dat deze patiënten een functioneel tekort hebben aan het enzymcomplex γ -secretase. Heterozygote mutaties in dit enzymcomplex zijn beschreven bij familiale HS en zou door verstoring van de *Notch signaling pathway* de karakteristieke huidafwijkingen kunnen veroorzaken. Patiënten met het syndroom van Down zouden een tekort aan γ -secretase kunnen hebben doordat dit enzymcomplex wordt verbruikt om de verhoogde hoeveelheid *amyloid precursor protein* (APP) die bij dit syndroom tot expressie komt te verwerken. Daarnaast kunnen verhoogde concentraties APP folliculaire plugging bevorderen, een belang-

rijk histologisch kenmerk van HS. Tot slot is het syndroom van Down geassocieerd met overgewicht en immunologische stoornissen. Al deze factoren kunnen het risico op HS bij patiënten met het syndroom van Down verhogen.

Om de moleculaire pathogenese van HS nader te onderzoeken werden mRNA-microarray analyses verricht om de genexpressie van laesionale huid te vergelijken met gezonde huid van HS-patiënten. Laesionale HS huid toonde ten opzichte van klinisch gezonde huid upregulatie van *pathways* die betrokken zijn bij de migratie van leucocyten, inflammatie, immunologische responsen en atherosclerose. Er werd geen verschil gevonden in het genexpressieprofiel van volbloed tussen HS-patiënten en gezonde controles. Dit impliceert dat alle geactiveerde cellen bij HS vanuit de circulatie naar het aangedane weefsel migreren, waarvan de initiële trigger tot op heden nog onbekend is.

BEHANDELING

Aangezien het immuunsysteem een belangrijke rol speelt binnen de ontwikkeling en het persisteren van HS, vormen anti-inflammatoire en immuunsuppressieve middelen de hoeksteen van de behandeling. Verscheidene systemische therapieën zijn reeds beschreven voor HS. In een systematisch review werd de effectiviteit van de beschikbare systemische immuunsuppressieve behandelingen en retinoiden voor HS onderzocht. Op basis van dit review blijkt dat de kwaliteit van de beschikbare studies relatief laag is. De meeste evidence bestaat voor behandeling met de tumornecrosisfactor- α (TNF- α)-remmers infliximab en adalimumab. Tevens leidde behandeling met acitretine bij 73%

van de beschreven patiënten tot een significante verbetering. De resultaten van acitretine zijn echter gebaseerd op kleine niet-gerandomiseerde studies. Een belangrijke bevinding, ook voor de dagelijks praktijk, is dat isotretinoïne niet effectief voor HS is. Dit kan waarschijnlijk worden verklaard vanuit het feit dat isotretinoïne zijn werking met name op de talgklieren uitoefent, terwijl het aantal talgklieren bij HS-patiënten juist verlaagd blijkt te zijn.

In een prospectieve open-labelstudie werd de effectiviteit van de IL-12/IL-23-remmer ustekinumab onderzocht bij 17 HS-patiënten. Subcutane injecties van 45 of 90 mg ustekinumab werden op week 0, 4, 16 en 28 toegediend. Op week 40 werd bij 82% van de patiënten een verbetering van de *modified Sartorius Score* waargenomen en 47% behaalde een klinische respons op basis van de gevalideerde *hidradenitis suppurativa clinical response* (HiSCR-50). Deze resultaten komen overeen met de eerder onderzochte effectiviteit van infliximab en adalimumab. Tevens werd het serum van deze 17 patiënten gedurende de studie onderzocht middels *protein microarray analyses* (Somalogics) en *Enzyme-linked Immunosorbent Assays* (ELISA), met als doel een biomarker voor HS te identificeren. Bij aanvang van de studie werd een significant verschil in de expressie van 54 eiwitten waargenomen tussen het serum van HS-patiënten en gezonde controles. De betrokken *pathways* waren gerelateerd aan inflammatie, immunologische celsignalering en weefselmorphologie en -ontwikkeling. Van de 54 geïdentificeerde eiwitten bleken het leucotriene A₄-hydrolase (LTA₄H), follikel stimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH) en humaan choriongonadotrofine (hCG) bij de beste vier ustekinumabresponders naar normaal te zijn gemoduleerd op week 40. De serum-



Dr. Janine Dickinson-Blok met haar paranyfjen Ineke Janse en Kasia Gostyńska.

concentratie van deze eiwitten werd vervolgens door middel van ELISA bepaald maar toonde geen relatie met de klinische ernst van HS gedurende de studie. Een geschikte biomarker die de activiteit van HS reflecteert kon derhalve niet worden geïdentificeerd. Goede responders op ustekinumab hadden bij aanvang van de studie wel een relatief milder klinisch fenotype en een lagere expressie van LTA₄H. Lage concentraties LTA₄H in combinatie met relatief milde HS zouden dus voorspellend kunnen zijn voor een goede respons op ustekinumab.

Systemische behandeling als monotherapie is ontoereikend bij HS Hurley stadium II/III. In deze gevallen hebben zich reeds fistels gevormd die alleen chirurgisch opgeheven kunnen worden. Verscheidene chirurgische technieken zijn reeds beschreven bij HS, waarvan ruime excisie de meeste bekendheid geniet. Het nadeel van ruime excisie is dat er grote defecten ontstaan. Bestaande weefselsparende chirurgische technieken, zoals deroofing, zijn vaak niet geschikt voor uitgebreide HS. In het proefschrift wordt een nieuwe weefselsparende chirurgische techniek beschreven die kan worden toegepast bij HS Hurley II/III: de *Skin Tissue-sparing Excision met Electrosurgical Peeling* (STEEP) procedure. Opeenvolgend worden tangentiële excisies verricht totdat een gezonde wondbodem tevoorschijn komt.

Door het wondbed zorgvuldig met een sonde te exploreren wordt gewaarborgd dat het defect vrij is van aangedaan weefsel. Er werd een retrospectieve studie verricht naar 113 patiënten die tussen 1999 en 2013 met een totaal van 482 STEEP-procedures werden behandeld op de afdeling Dermatologie van het UMCG. Na een mediane follow-up van 43 maanden had 29% uiteindelijk een recidief ontwikkeld. Daarnaast had 34% een opvlamming van HS binnen de behandelde regio doorgemaakt, maar buiten het geopereerde gebied. Bij ruime excisies ligt dit percentage in de literatuur lager (27%). Concluderend is de STEEP-procedure geschikt voor HS Hurley II/III, waarbij het van belang is het uiteindelijke defect zo klein mogelijk te houden. Dit betreft met name de plooiën van het lichaam, waar het risico op contracturen relatief groot is.

CONCLUSIE

Het proefschrift biedt nieuwe inzichten met betrekking tot de pathogenese van HS, maakt het bestaande behandelingsarsenaal inzichtelijk en beschrijft potentiële systemische en chirurgische technieken. HS blijft echter in veel gevallen een moeizaam te behandelen ziekte. Verdere ontrafeling van de pathogenese zou nieuwe perspectieven kunnen bieden voor de ontwikkeling van geïndividualiseerde behandelingsstrategieën.