

B 71

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

92. ÉVFOLYAM • 2016. • 5. SZÁM



## Fókuszban a hidradenitis suppurativa



Hurley I



Hurley II



Hurley III

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE  
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

## Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

## Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

## Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

## Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

## A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Schneider Imre dr.
Holló Péter dr.	Simon Miklós dr.
Horkay Irén dr.	Somlai Beáta dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Török László dr.
Husz Sándor dr.	Vasas Lívia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

## TARTALOM

92. évf. 2016. 5. szám

<i>Lőrincz Kende dr., Kiss Norbert dr., Gyöngyösi Nóra dr., Wikonkál Norbert dr.:</i> Hidradenitis suppurativa, az újra felfedezett betegség .....	209
<i>Gáspár Krisztián dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr.:</i> A hidradenitis suppurativa pathofiziológiája .....	215
<i>Kinyó Ágnes dr., Gyulai Rolland dr.:</i> A hidradenitis suppurativa ellátása – európai ajánlás és gyakorlati útmutatás .....	221
<i>Kovács Réka dr.:</i> A hidradenitis suppurativa biológiai kezelése .....	228
<i>Varga János dr.:</i> Bőrgyógyász és sebész által végezhető minor és major (radikális) sebészeti beavatkozások hidradenitis suppuratívában .....	237
<i>Holló Péter dr.:</i> Társbetegségek hidradenitis suppuratívában .....	246

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamenyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE  
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

## President of editorial board:

L. Kemény MD

## Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

## Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

## Editor:

Gy. Pónyai MD

## Editorial Board:

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	I. Schneider MD
P. Holló MD	M. Simon MD
I. Horkay MD	B. Somlai MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Török MD
S. Husz MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

## CONTENTS

Vol. 92. N° 5. 2016.

<i>Kende Lőrincz, Norbert Kis, Nóra Gyöngyösi, Norbert Wikonkál:</i> Hidradenitis suppurativa, a disease re-discovered .....	209
<i>Krisztián Gáspár, Éva Remenyik, Andrea Szegedi:</i> The pathophysiology of hidradenitis suppurativa .....	215
<i>Ágnes Kinyó, Rolland Gyulai:</i> Practical management of hidradenitis suppurativa – in line with the European guidelines .....	221
<i>Réka Kovács:</i> Biologic treatment of hidradenitis suppurativa .....	228
<i>János Varga:</i> Minor and major (radical) HS surgical procedures performed by dermatologists and surgeons .....	237
<i>Péter Holló:</i> Concomittant diseases in hidradenitis suppurativa .....	246

## AJÁNLÁS

### Fókuszban a Hidradenitis Suppurativa

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle az „Acne”, majd a „Rosacea” tematikus összeállításokat követően egy újabb, „Hidradenitis suppurativa” különszám megjelenésével kívánja felhívni a figyelmet erre az utóbbi években ismételten a tudományos érdeklődés középpontjába kerülő betegségre.

A hidradenitis suppurativa egy krónikus, recidív gyulladós bőrbetegség, melynek diagnózisa a sokszínű, jellegzetes klinikai kép és a kórlefolyás együttese alapján állítható fel. A fájdalmasan gyulladt csomók, tályogok, sipolyok és hegek megjelenése az apokrin verejtékmirigyekkel borított bőrterületeket (dominánsan a hajlatokat) érinti; gyakrabban a hónaljrákokat, a lágyéket, a szeméremdombot és a farpofákat, ritkábban a perianális régiót valamint az emlők közötti és alatti területeket. A betegség első leírása óta eltelt csaknem 200 esztendő alatt a hidradenitis etiopatogenetikai és hisztopatológiai megítélése és nozológiája számos, olykor aszinkron metamorfózison ment keresztül.

A kórképet „*phlegmon tubériforme*” néven először *Velpeau* francia sebész azonosította és írta le 1839-ben, mint egy az axilláris, submammaris és perianális régiókra lokalizálódó, tályogképződéssel járó szokatlan gyulladást (1). A betegség elnevezése „*hidrosandénite phlegmoneuse*” 1854-ben *Verneuil* nevéhez fűződik („*Verneuil's disease*”), aki a fő patogenetikai eltérésnek a verejtékmirigyek gyulladását tartotta (2). Tovább erősítette a verejtékmirigyek primer patogenetikai szerepére utaló téves elképzelést *Brunsting* is, aki az apokrin verejtékmirigyek gyulladását tartotta elsődlegesnek a betegség kialakulásában (3). *Shelley* és *Cahn* az apokrin verejtékmirigyek fertőzőes eredetű gyulladását vélték bizonyítani kísérletes módon, és ez tovább erősítette a dogmát, miszerint az apokrin verejtékmirigyek jelentik a fő patogenetikai tényezőt a betegség kialakulásában (4). Noha *Benedek Tibor*, Chicagóban praktizáló magyar bőrgyógyász – aki egyébként az első jelentős monográfiát írta a hidradenitis suppurativa betegségről – rámutatott *Shelley* és *Cahn* vizsgálatának gyengeségeire és a levont következtések téves voltára, munkája nem sok figyelmet kapott (5). Az éles kritika felett részben azért siklott át a szakma figyelme mert a philadelphiai egyetem

nagyhírű bőrgyógyász professzorai, *Pillsbury*, *Shelley* és *Kligman* is a verejtékmirigyek kivezetőcsövének elzáródását, majd következményes gyulladást tartották elsődlegesnek (6). A dogma megfellebbezhetetlen cáfolatára több mint 30 évet kellett várni, ekkor *Yu* és *Cook* egy HS betegek bevonásával végzett retrospektív hisztológiai vizsgálatban igazolták, hogy a meghatározó kezdeti szöveti elváltozás hidradenitis-ben a fokozott infundibuláris keratinizáció (7). Az igazsághoz hozzá tartozik, hogy az apokrin verejtékmirigyeknek valóban integráns szerepük lehet a betegség kialakulásában, erre utal, hogy a hidradenitis szinte kizárólag az apokrin mirigyekkel borított területeken jelenik meg. Valószínűleg az apokrin mirigyek follikulusba ömlő váladéka direkt vagy indirekt módon – egy sor más tényezővel komplementaritásban – hozzájárul az infundibuláris hiperkeratizációhoz, és ezzel a továbbiakban nem egész ártatlan bystander-ből a részben általa elindított folyamat áldozatává válik. Nem kevésbé ellentmondásos a betegség nozológiájának fejlődése. Az etiológiai tényezők tisztázatlansága miatt az 50-es évek közepén részben tüneti, részben hisztológiai alapú nevezéktan és csoportosítást vezettek be, módosításokkal ezt használjuk napjainkban is. A kórkép egyes tüneteinek acnéval való hasonlatossága, acné conglomerataval való időnkénti együttes előfordulása, és a follikuláris okklúzió előfordulása alapján ugyanaz a *Pillsbury*, aki egyébként kitarított az apokrin mirigyek gyulladásának primer szerepe mellett, a hidradenitis suppurativát az acné conglomerataval és a perifolliculitis capitis abscedens et suffoidens kórképekkel együtt az ún. „follikuláris okklúziós triad” vagy „acné triad” néven egy csoportba sorolta (6). Később *Plewig* és *Kligman* kiegészítette az acné triad betegségek spektrumát a pilonidalis sinussal, és bevezették az acné tetrad fogalmát (acné triad+pilonidalis sinus) (8). *Plewig* és *Steger* vezették be az acné inversa elnevezést a hidradenitis suppurativa helyett, utalva az acné-val való rokonságára, ugyanakkor jelezve, hogy a tünetek nem az acné-ra jellemző bőrterületeken jelentkeznek (9). Ugyan érthető a szándék, hogy ne nevezzünk valamit „hidradenitisnek”, ha nem a verejtékmirigyek gyulladása a betegség lényege, úgy érzem, ez az elnevezés is nagyon szerencsétlen volt. Az „inverz

acne” megnevezés azt sugallja, hogy a betegség valójában szokatlan anatómiai területre lokalizálódó acne, noha sem a klinikai kép, sem a betegség lefolyása nem hasonlít az acnere, és ezen túlmenően a tünetek sem javulnak a szokásos acne ellenes kezelésre. Napjainkban gyakorlatilag végérvényesnek tekinthető, hogy az elnevezések Darwin-i természetes szelekcióra emlékeztető versenyében egyfajta hallgatóságos közmegegyezéssel a *hidradentitis suppurativa* kifejezés nyert, ami a szokásjog és a hagyomány győzelmének tekinthető.

Egy betegségre gyakran egy új terápiás lehetőség hívja fel a figyelmet. Így van ez a hidradentitis suppurativa esetében is. A hidradentitis suppurativa kezelésére új biológiai terápia került nemrégiben bevezetésre, amely jelenleg az egyedüli, a betegség kezelésére törzskönyvezett gyógyszer. Bízom abban, hogy a BVSZ „Hidradentitis suppurativa” különszáma hozzájárul ahhoz, hogy átfogó képet kapjunk a betegség klinikumával, patogenezisével és kezelési lehetőségeivel kapcsolatban.

*Kemény Lajos*  
a BVSZ szerkesztőbizottság elnöke

## IRODALOM

1. *Velpau A.*: Aissele. *In*: Dictionnaire de médecine, un répertoire des Sciences Médicales sous le rapport theorique et pratique (Ed. Bechet Jeune Z.) Paris (1839) pp. 1839-1891.
2. *Verneuil A.*: Études sur les tumeurs de la peau; de quelques maladies des glandes sudoripares. *Arch Gen Med* (1854) 4, 447-478.
3. *Brunsting H. A.*: Hidradentitis and other variants of acne. *Arch Dermatol Syphilol* (1952) 65, 303-305.
4. *Shelley W. B., Cahn M. M.*: The pathogenesis of hidradentitis suppurativa in man. *Arch Dermatol* (1955) 71, 562-565.
5. *Benedek T.*: Hidradentitis suppurativa. Its etiology, pathogenesis and specific vaccine therapy. *Acta Derm-Venereol* (1957) 37, 1-47.
6. *Pillsbury D. M.*: Bacterial infections of the skin. *In*: Dermatology (Ed. Pillsbury D.M.) Philadelphia: Saunders WB (1956) pp. 459-498.
7. *Yu C. C. W., Cook M. G.*: Hidradentitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* (1990) 122, 763-769
8. *Plewig G., Kligman A. M.*: Acne Inversa. *In*: Acne and rosacea (Eds. Plewig G., Kligman A.M.) Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1993) pp. 284-289.
9. *Plewig G., Stege M.*: Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradentitis suppurativa). *In*: Acne and related disorders (Eds: Marks R., Plewig, G.) London: Martin Dunitz (1989) pp. 345-357.

## Hidradenitis suppurativa, az újra felfedezett betegség

### Hidradenitis suppurativa, a disease re-discovered

LŐRINCZ KENDE DR, KISS NORBERT DR, GYÖNGYÖSI NÓRA DR,  
WIKONKÁL NORBERT DR

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa a szőrtüszők krónikus gyulladásos betegsége, mely általában a pubertást követően jelentkezik az apokrin mirigyekkel borított régiókban. Klinikai jelentősége igen nagy, hiszen a fiatal felnőtt korosztályt érintve súlyos és hosszú időn át fennálló életminőség romláshoz vezet.

A hidradenitis-t jellemzően későn, előrehaladott állapotában diagnosztizálják és sokszor nem megfelelően kezelik. A betegség utóbbi években fellendülő kutatása új gyógyszerek valamint műtéti megoldások alkalmazását teszi lehetővé.

A nemzetközi trendekkel összhangban már hazánkban is folyik a hidradenitis-es betegek ellátásának centralizációja. Az ellátás különböző szintjein meginduló HS specifikus szakmai továbbképzés, a betegek stratifikációja és indokolt esetben a betegutak facilitációja a széles terápiás armamentúra minden elemének bevetésére képes centrumokba segítheti a korai diagnózist, illetve az adekvát, akár biológiai kezelést is magába foglaló terápia mielőbbi elindítását. Mindehhez elengedhetetlen tehát a betegséggel kapcsolatos korszerű tudás eljuttatása a bőrgyógyászokhoz és a társzakták képviselőihez. A fent említett továbbképzés részeként a tematikus hidradenitis suppurativa különszámban megjelenő összefoglaló közleményünk reményeink szerint hozzájárul a célok megvalósításához.

#### Kulcsszavak:

**hidradenitis suppurativa – epidemiológia – diagnosztika – stádiumok**

#### SUMMARY

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory disease of hair follicles, usually presenting after puberty on the apocrine gland-bearing areas of the body. Since the disease affects young adults and causes a severe deterioration of quality of life over an extended period of time, it's clinical significance is outstanding.

Typically, diagnosis of this disease is often overdue and made only in an advanced stage, with the consequence of an ineffective and inadequate therapy applied. In the recent years emerging research of hidradenitis suppurativa led to new medical and surgical treatment opportunities.

In line with international trends, medical services provided to hidradenitis patients are more and more centralized in Hungary as well. HS-specific medical education initiated at different levels of care, stratification of patients and - when justified - facilitation of patient routes to centers with the broadest scope of therapeutic options may help the early diagnosis and the initiation of early adequate treatment potentially encompassing biologics. For this end it is indispensable to deliver up-to-date knowledge to dermatologists and representatives of other relevant medical professions. As part of the aforementioned medical education our present review published in the HS special issue hopefully contributes to reach this objective.

#### Key words:

**hidradenitis suppurativa – epidemiology – diagnostics – stages**

Az elmúlt évtizedben számos ritkának hitt bőrgyógyászati kórkép kapott egyre nagyobb figyelmet. Ezek közül súlyosságánál fogva talán az első közt érdemes megemlíteni a *hidradenitis suppurativát* (HS). Ez a kórkép – melynek hátterében a pilosebaceus egységet érintő krónikus gyulladásos folyamat áll – egy komoly terápiás kihívást jelentő, sok esetben rossz prognózisú betegség.

A HS iránt megnyilvánuló és fokozatosan növekvő érdeklődést leginkább az egyre finomabb részletekig fel-

térképezett kórélettani folyamatok és az ezek megismerésére épülő, ezek által ösztönzött gyógyszerfejlesztések táplálják. A patofiziológiai és hisztológiai vizsgálatoknak köszönhetően napjainkra a HS a részben hasonló klinikai megjelenést mutató aknétól egyértelműen elkülöníthető önálló entitássá vált. A rohamléptekben tisztázódó háttérmechanizmusoknak köszönhetően más betegségekben már igazolt hatékonyságú, de a HS-ben még újdonságnak számító szisztémás terápiák is alkalmazhatóvá válnak (1, 2).

Közleményünkben a betegség epidemiológiáját, klinikumát és diagnosztikáját foglaljuk össze. Utalva a bevezetésben leírt és eldőlni látszó, „névpárba”, természetesen a *hidradenitis suppurativa* kifejezést használjuk majd. A különszám soronkövetkező közleményében az etiopatogenetikai tényezőket és a folliculo-pilosebacesus egység krónikus gyulladásának patomechanizmusát mutatják majd be a szerzők.

## Epidemiológia és jelentőség

Az epidemiológiai adatokat tekintve változatos képet kapunk. Az első, a betegség incidenciáját felmérő retrospektív vizsgálatot az USA-ban végezték 2013-ban. Az eredmények szerint az összesített incidenciája 6/100000 volt, női dominanciával és ezen belül a 20-29 éves életszakaszra eső legnagyobb korszpecifikus incidenciával (3). Az elmúlt évek során különböző karakterisztikájú populációkban tanulmányonként eltérő vizsgálati módszerekkel mért prevalencia értékek jelentősen szóródtak. Egy 2015-ben publikált összefoglaló közlemény szerint a korábbi vizsgálatok prevalencia értékei 0,03 és 8% között mozogtak. Feltételezhetően mindkét szélső érték távol áll a valóságtól, de homályos becsléseken kívül pontos adat jelenleg nem áll rendelkezésre (4). Az összesítésben feldolgozott adatok prospektív kutatásokból, kérdőíveken és önbevalláson alapuló tanulmányokból és regiszterekből származtak. A metodológiai megfontolások mellett az incidenciának meghatározásának számos egyéb nehézsége is van. Egyrészt a betegség jellemzően igen későn, előrehaladott állapotban kerül diagnosztizálásra (5); másrészt a nem egységes nomenklatura miatt előfordulhat, hogy a kórképet az acne csoportba sorolják és ennek megfelelően diagnosztizálják. Mindezt tetézi Magyarországon az ismert kódolási probléma is, miszerint fekvőbeteg ellátásban az L7320-as BNO kód nem alkalmazható ápolást indokló fődiagnózisként.

A diagnosztikai és terápiás konszenzusoknak köszönhetően abban bízhatunk, hogy a mostani trendeket folytatva a közeljövőben nemcsak az előrehaladott, de a még kezdeti szakaszban lévő esetek is nagyobb számban kerülnek majd felismerésre.

Az irodalmi adatokon kívül saját megfigyeléseink szerint Magyarországon a felismert és centrumokban kezelt betegek száma évről évre növekszik. Ez egyrészt annak köszönhető, hogy szakmai rendezvényeken rendszeres napirendi ponttá vált a HS témaköre, másrészt a területi ellátásban már kezelhetetlenné vált esetek egyre nagyobb számban jutnak el a centralizált ellátóhelyekre. Mivel a mindezidáig gyakran alkalmazott klasszikus acne-ellenes kezelések hatástalanok vagy legfeljebb szerény hatást biztosítanak, a centrumoknak kiemelt szerepük van a korszerű szisztémás kezelések biztosításában és az adekvát sebészi ellátások megszervezésében. Az utóbbi feladatot tűzte ki célul a Magyar Dermatológiai Társulaton belül nemrégiben megalakult magyarországi HS munkacsoport,

melynek gerincét jelenleg a négy bőrgyógyászati klinika adja.

A fenti feladat kiemelt jelentőségét az adja, hogy a betegség természetéből adódóan leginkább a produktív, azaz keresőképes fiatal felnőtteket érinti, nőknél ráadásul éppen a biológiai reprodukcióra alkalmas években. Maga a HS, és különösen az anogenitális érintettség a tapasztalatok szerint nőknél és férfiaknál egyaránt rendkívül kedvezőtlenül befolyásolja a reprodukció sikerét. A krónikus, folyamatosan progrediáló, több régiót érintő gyulladás szignifikáns életminőség-romláshoz, rosszabb esetben maradandó egészségkárosodáshoz és rokkantsághoz vezethet. A DLQI értékek alapján több bőrbetegséget összevetve az összehasonlító felmérések szerint a HS-ben szenvedő pácienseknél regisztrálható a legmagasabb életminőség-romlás (6).

A betegek panaszait tekintve első helyen a fájdalom áll, amely már kevésbé előrehaladott gyulladás esetén is kifejezett (7). Amennyiben a gyulladt, sinusokkal átszőtt szövetkonglomerátumok szétesnek, az ulceráció igen kiterjedté válhat, ez pedig a fájdalmat már egyenesen elviselhetetlenné teheti. Ilyen esetekben a végtagmozgások jelentősen beszűkülhetnek, ami a hegeseések miatt kialakuló kontraktúrák következtében akár tartóssá is válhat. A szuppuráló sebékben kialakuló kóros mikrobiológiai és citokin környezet egy vagy több patogén kórokozó megjelenésekor, illetve a citokin egyensúly felborulásakor előrehaladott esetben szisztémás tüneteket is okozhat. A sok esetben multirezisztens kórokozók által provokált széptikus szövődmények potenciálisan letális kimenetelűek is lehetnek. További jelentős panasz a gyulladt területek folyamatos váladékozása, ami előrehaladottabb formákban csak speciális nedvszívó párnákkal és intelligens kötszerekkel kezelhető. Az anatómiai viszonyok miatt az érintett területek sokszor nehezen köthetőek, illetve az anogenitális régió esetében a terület higiéniájának biztosítása is igen nagy kihívást jelent (8). Ezek az ápolási feladatok sok időt emésztenek fel és a mozgáskorlátozottságon túl további súlyos kötöttségeket eredményeznek a mindennapi életben. A betegség által okozott jelentős panaszok mellett az igen elhúzódó lefolyás súlyos pszichés nyomás alá helyezi a pácienseket és jelentősen növeli a depresszió előfordulását (6). A már az aktív szakban jelentkező stigmatizáció a gyógyulást követően is fennmarad a maradványtünetek miatt. Ez az emberi kapcsolatokat roncsoló tényező a korábbi tünetekkel és panaszokkal együtt a pszicho-szociális terhelést is nagymértékben növeli (9). További súlyosbító körülmény a nemi tájékok gyakori érintettsége, ami nemcsak az új szexuális és párkapcsolatok kialakítását lehetetleníti el, de gyakran a meglévők felbomlásához is vezet. A felbomló és a később nehezen kialakítható új kapcsolatok miatt távolabbi következményként a reprodukció elmaradása fenyegeti a beteget, amint azt korábban említettük. Mindezen hatások miatt a súlyos állapotú páciensek döntő hányada kilátástalannak ítéli meg helyzetét, ami jól érzékelteti a betegség kiemelt klinikai jelentőségét.

## Klinikum és diagnosztika

A hidradenitis suppurativa (acne inversa) a szőrtüsző krónikus, rekurrens gyulladási betegsége. Általában a pubertás után jelentkezik fájdalmas, mélyen ülő gyulladási léziókkal a kültakaró apokrin mirigyekkel borított területein, leggyakrabban a hónaljban, az inguinális és az anogenitalis régiókban (10). A gyermekkorban jelentkező hidradenitis irodalmi ritkaság, de pubertásban meglepően gyakran, leginkább pozitív familiáris anamnézis mellett fordul elő. A jellemzően enyhe kezdeti tünetek mellett a korai adekvát diagnózis viszonylag ritka, de a progresszív lefolyást mutató betegeknél a később felvett anamnézis az esetek harmadánál igazolja a 19 éves életkort megelőző betegségkezdetet. Az is jellemző, hogy minél korábban indul a kórkép, általában annál súlyosabbak a tünetek (10). Vizsgálatakor primer és szekunder diagnosztikai követelményeknek kell teljesülniük (1). Elsődleges pozitív diagnosztikai kritérium a jellegzetes klinikai megjelenés: a test inverz régióiban fél éven belül több mint két alkalommal megjelenő/visszatérő – csomókkal, tályogokkal, szinuszjáratokkal tarkított – változatos gyulladási-purulens kép. Jellemző továbbá az axilláris, genitofemoralis, perineális, gluteális és nőknél a submammaris régiót érintő, gyulladt vagy gyulladásmentes csomók, abszcesszusok, szinuszjáratok jelenléte, valamint atrófiás, hálószerű, hipertrófiás vagy lineáris hegek kialakulása. A másodlagos pozitív diagnosztikai kritériumok közé a pozitív familiáris anamnézis, illetve a negatív vagy normál flórára utaló mikrobiológiai lelet tartoznak. Differenciáldiagnosztikai kihívást jelentő kórképek lehetnek a daganatok, a lymphogranuloma venerum, a kután Crohn-betegség, a *Staphylococcus* infekció vagy az egyszerű abszcesszusok (11–13). Egy 2013-ban közölt nagy elemszámú globális vizsgálat igazolta, hogy a tünetek első jelentkezésétől a HS diagnózisáig átlagosan 7,2 év telik el. A megkésett diagnózis oka egyrészt az, hogy a betegek későn fordulnak orvoshoz, másrészt az, hogy a helyes diagnózis is további késéssel születik meg. A familiáris formákban a betegek azért fordulnak csak hosszú idő elteltével orvoshoz, mert panaszukat természetesnek gondolják, és mivel a családi halmozódású esetek többnyire progresszívebb lefolyásúak, a prezentált tünetek ennek megfelelően súlyosabbak, ami azt is jelenti, hogy sokszor a súlyosabb kórformák diagnózisáig telik el a legtöbb idő (5).

A HS-nek különböző klinikai megjelenési formái lehetnek. Az egyes típusok elkülönítésére több klaszifikáció is rendelkezésre áll, de ezek egyike sem általánosan elfogadott. A klinikumban a gyors eligazodást a legegyszerűbb fenotípus alapú besorolás szolgálja (1). A leggyakoribb, „klasszikus” megjelenési formában szenvedő betegek teljesítik az összes diagnosztikus feltételt. Ez megfelel az „európai”, vagy „axilláris-mammáris” HS-nek. A hegesedő folliculitis formát a szabályos HS tünetei mellett pusztulák, ciszták, felületes csomók, besüppedt hegek megjelenése jellemzi, az utóbbiak leginkább a faron, az inguinális és az ágyéki régióban. Ezek a betegek gyakran dohányoznak és

gyakran túlsúlyosak. A conglobata típusra ciszták és acne conglobata kialakulása jellemző, leginkább a háton és az arcon. Ennél és az előző típusnál gyakoribb a családi halmozódás. Az általában elhízott betegeknél leírt frikciós furunculus megjelenési formában a sűrűlődnak kitett helyeken, úgy mint a hason, a combokon, és a gluteális régióban multiplex mély csomók és abszcesszusok jelentkeznek. Az ektópiás típusnál az arc, a nyakszirt, a retroaurikuláris bőr, a hallójárat vagy más szokatlan területek érintettek. A szindrómákhoz társult típusnál a pyoderma gangrenosum és az arthritis jellemzők mint kísérő jelenségek (11).

## Stádiumok

*Hurley* 1989-ben a HS alábbiak szerinti súlyossági stádiumbeosztását javasolta:

I. stádium: egy vagy több izolált abszcesszus kialakulása szinuszképződés és (egyres különleges formákat leszámítva) hegesedés nélkül. Ez a leggyakoribb forma, a HS betegek 68%-a tartozik ebbe a csoportba.

II. stádium: egy vagy több (az utóbbinál széles ép szegéllyel elválasztott) rekurrens abszcesszus jelenléte szinuszképződéssel. Hegesedés is előfordulhat. Az esetek 28%-ára jellemző.

III. stádium: diffúz, vagy közel diffúz érintettség és többszörös összekapcsolódó szinuszjáratok vagy abszcesszusok egy vagy több apokrin (esetleg ektópiás) régió széles területén. Jellemző elem a hegesedés. Ez a forma mindössze a betegek 4%-ánál észlelhető.

A *Hurley*-féle stádiumbeosztás gyors osztályozást tesz lehetővé, azonban nem veszi figyelembe a jelenlévő gyulladás súlyosságát. Mivel a II. stádiumban potenciálisan, a III.-ban szinte minden esetben kialakuló hegesedés irreverzibilis jelenség, így a *Hurley* II-III stádiumú betegek túlnyomó többségének besorolása a gyulladás teljes remissziója esetén is változatlan marad, ami egyáltalán nincs szinkronban a betegség gyulladási manifesztációival párhuzamos életminőség változással. Ebben a stádiumbeosztásban a hangsúly a sebészeti kezelést igénylő képleteken van, így a konzervatív kezelés követésére kevésbé alkalmas (12).

A *Revuz* által módosított *Sartorius* pontrendszer a kezelés eredményességének követésére jól használható, klinikai vizsgálatokban széles körben alkalmazzák. Ez a pontrendszer jól korrelál a fájdalom és a szuppuráció intenzitásával, illetve jelenlétük időtartamával, márpedig ezek a gyulladás mértékének, a betegségterheknek és az életminőségnek is kitűnő indikátorai. Ezzel együtt a módosított *Sartorius* pontrendszer a *Hurley*-féle stádiumbeosztással is szoros összefüggést mutat. Nagyon jól alkalmazható enyhe HS-ben, de a súlyos esetekben alkalmazhatósága korlátozott, mivel ezekben az esetekben az egyes léziók elkülönítése nehézségekbe ütközik (14–16). A részletes pontozást a *Sartorius* skála hétköznapi gyakorlatban történő alkalmazásának nehézségei miatt itt nem közöljük.



Az orvos globális értékelésén alapuló (Physician Global Assessment, PGA) beosztás hat stádiumot különít el. 0. Tiszta: nincsenek inflammált és nem inflammált csomók sem. 1. Minimális: nem gyulladt csomók jelenléte. 2. Enyhe: kevesebb mint 5 gyulladt csomó, abszcesszus és fisztula nélkül; vagy 1 abszcesszus vagy fisztula gyulladt csomók nélkül. 3. Mérsékelt: kevesebb mint 5 gyulladt csomó vagy 1 abszcesszus vagy fisztula és  $\geq 1$  gyulladt csomó; vagy 2-5 abszcesszus vagy fisztula és 10-nél kevesebb gyulladt csomó. 4. Súlyos: 2-5 abszcesszus vagy fisztula és  $\geq 10$  gyulladt csomó. 5. Nagyon súlyos: több mint 5 abszcesszus vagy fisztula.

A Hidradenitis Suppurativa Súlyossági Index (HSSI) együtt értékeli objektív és a páciensek által megadott szubjektív paramétereket. Biológiai terápiás szerek hatásosságának vizsgálatában alkalmazták.

A Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) egy egyre szélesebb körben elfogadott klinikai végpont. Az egyszerűen alkalmazható és validált eredményességi mutató HS-ben alkalmas bármely nem sebészi terápia gyulladáson manifesztációkra kifejtett hatásának értékelésére. A HiSCR az alapjául szolgáló AN (abszcesszusok és gyulladt csomók számának összege) szám leglább 50%-os csökkenését jelenti a kiindulási értékehez képest, méghozzá úgy, hogy időközben új tályog vagy fisztula nem jelent meg. A küszöbérték úgy lett meghatározva, hogy jól reprezentálja a klinikailag kifejezetten jelentős hatást. A szakértők szerint az AN pontszám vonatkozásában már 25%-os csökkenés is jelentősnek tekinthető klinikailag. (11).

Számos tanulmányban vizsgálták a Dermatology Life Quality Index (DLQI) kérdőívek segítségével a HS betegek életminőségét. Az eredmények alapján a betegek csaknem 60%-ánál a HS-nek nagy vagy extrém nagy életminőségromboló hatása van, mely leginkább az anogenitalis érintettség jelenlétével és a tünetek súlyosságával függ össze (11). A DLQI-hez hasonlóan a Skindex kérdőívek is alkalmasak az életminőség megítélésére (17).

## Összefoglalás

A hidradenitis suppurativa korunk egyik újra felfedezett bőrbetegsége. Egyfelől a betegség kutatása a reneszánszát éli – egyre kevesebb homályos foltot hagyva a patomechanizmus megismerésében, másfelől a patomechanizmus mélyebb megismerése ösztönzőleg hat újabb és újabb terápiás lehetőségek kipróbálására és ez pozitív visszacsatolások révén az alapkutatót is erősíti. Az utóbbira jó példa a HS terápiás armamentúrájában megjelenő biológiai terápia. Mint ismeretes, a HS a szőrtüszők krónikus gyulladáson alapuló betegsége a test apokrin mirigyekkel borított régióiban. Mára a háttérben működő, a krónikus immunmediált gyulladáson alapuló kórkép kialakulásáért felelős citokin-vezérlés folyamat számos eleme vált ismertté. Korábban fel sem merülhetett, hogy egy immunszuppresszív és antiinflammatorikus készítménnyel kezeljünk olyan betegeket, akik egy nagy kiterjedésű, gyulladt-purulens és olykor polimikrobás felülfertőződésekkel sú-

lyosított bőrbetegségben szenvednek. Ezzel szemben ma már a HS-ben központi szerepet játszó TNF-alfát gátló adalimumab-ot törzskönyvi indikáció alapján a legsúlyosabb esetekben is alkalmazhatjuk.

A HS klinikai jelentőségét részben az adja, hogy fiatal, munkaképes betegeket érint, akiknek az életminőségét a kórkép súlyosan rontja. A hidradenitis diagnózisa nem jelenthet kihívást a bőrgyógyász szakorvos számára, ugyanakkor ez más szakterületek klinikusainál vagy az alapellátásban dolgozóknál nem feltétlenül van így. A helyes kórisme gyakran csak évekkel az első tünetek jelentkezése után születik meg. A háttérben a társszaktimákra vagy az alapeállásra jellemző - az eltérő fókusz miatt egyébként érthető - kisebb bőrgyógyászati jártasság, és a páciensek attitűdje is szerepet játszik. A diagnózist primer és szekunder diagnosztikai kritériumok segítik. A klasszikus Hurley stádiumbeosztás gyors, inkább a sebészi ellátás indokoltságát segítő súlyossági osztályozást tesz lehetővé. A módosított Sartorius pontrendszer hasznos lehet a konzervatív kezelés hatásosságának monitorozására, de alkalmazhatósága a II és III Hurley stádiumokban esetenként kérdéseket vet fel. Jóllehet viszonylagos bonyolultsága és idő-erőforrás igénye miatt rutinszerű alkalmazása nem életszerű, klinikai vizsgálatokban valamint regiszterekben (elsősorban az egyetemi centrumokban) történő alkalmazása célravezető lehet nagy érzékenysége miatt. A PGA és a HSSI pontszámok alkalmazása leginkább klinikai vizsgálatokban célszerű. A klinikai gyakorlatban leginkább a Hurley stádiumok és a HiSCR eredményességi mutató használható a terápia hatásosságának követésére. A betegség objektív klinikai leírásán és értékelésén túl szintúgy fontos a betegek szubjektív panaszainak felmérése is. Erre leginkább az egyéb bőrbetegségekben is használatos DLQI és újabban a Skindex kérdőívek alkalmasak. Az említett életminőség mérését szolgáló eszközök HS-ben kiemelt szerepet kapnak a betegek életminőségének kezdeti felmérésében és követésében egyaránt. A diagnosztikai kritériumok és súlyossági besorolások, valamint a terápiás hatásosság mérésére alkalmas klinikai eszközök alaposabb ismerete nemcsak a korábban említett késői diagnózis problémáján enyhíthetnek, de a súlyossághoz mért adekvát kezelési módot kiválasztásában is segítségünkre lehetnek. Alkalmazásukkal lehetségessé válhat továbbá a területi ellátórendszer határainak objektívebb kijelölése, a HS ellátásában jártas centrumokba vezető betegutak optimalizálása.

## IRODALOM

1. Zouboulis C. C., Del Marmol V., Mrowietz U. és mtsai.: Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology* (2015) 231(2), 184-90.
2. Martin-Ezquerro G., Masferrer E., Masferrer-Niubò M. és mtsai.: Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) Jan. 29(1), 56-60.
3. Vazquez B. G., Alikhan A., Weaver A. L. és mtsai.: Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol* (2013) Jan. 133(1), 97-103.

4. *Jemec G. B., Kimball A. B.*: Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol* (2015) *Nov. 73 (5 Suppl 1)*, S4-7.
  5. *Saunte D. M., Boer J., Stratigos A. és mtsai.*: Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* (2015) *Dec. 173(6)*, 1546-9.
  6. *Gooderham M., Papp K.*: The psychosocial impact of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (2015) *Nov. 73 (5 Suppl 1)*, S19-22.
  7. *Horváth B., Janse I. C., Sibbald G. R.*: Pain management in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (2015) *Nov. 73(5 Suppl 1)*, S47-51.
  8. *Dini V., Oranges T., Rotella L. és mtsai.*: Hidradenitis Suppurativa and Wound Management. *Int J Low Extrem Wounds* (2015) *Sep. 14(3)*, 236-44.
  9. *Onderdijk A. J., van der Zee H. H., Esmann S. és mtsai.*: Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) *Apr. 27(4)*, 473-8.
  10. *Liy-Wong C., Pope E., Lara-Corrales I.*: Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol* (2015) *Nov. 73(5 Suppl 1)*, S36-41.
  11. *Zouboulis C. C., Desai N., Emtestam L. és mtsai.*: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) *Apr.29(4)*, 619-44.
  12. *van der Zee H.H., Jemec G.B.*: New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol* (2015) *Nov.73(5 Suppl 1)*,S23-6.
  13. *Fimmel S., Zouboulis C.C.*: Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol* (2010) *Jan.2(1)*, 9-16.
  14. *Revuz J.*: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) *Sep.23(9)*, 985-98.
  15. *Sartorius K., Lapins J., Emtestam L.*: Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2003) *Jul.149(1)*. 211-3.
  16. *Törőcsik D., Kinyó Á., Kovács R. és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa: miért nem tartozik az acne csoportba? *BVSZ* (2016) *92, 129-138.*
  17. *Revuz J. E., Jemec G. B.*: Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) *Jan.34(1)*, 1-5.
- Érkezett: 2016. 09. 06.  
Közlésre elfogadva: 2016. 09. 08.

## HAZAI HÍREK



2016. augusztus 25-én a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a „*Dr. Földvári Ferenc Alapítvány*” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai és a klinika munkatársai *Dr. Földvári Ferenc professzor* születésnapján ünnepséget tartottak.

Az 1981-től 1993-ig, majd 2005-től ismételtelen működő Alapítvány célja a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán dolgozó, az Alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos díjazása. A díjat a Klinika tanszékvezetője és a kuratórium döntése alapján évente, a névadó születésnapján adják át.

Az ünnepség során az Alapítvány képviselője méltatta *Földvári Ferenc professzor* munkásságát, ismertette a díj odaítélésének szempontjait.

Az Alapítvány díját 2016-ban *dr. Tóth Béla* klinikai tanársegéd vehette át.

2016. augusztus 25.

*Dr. Temesvári Erzsébet* egyetemi tanár az Alapítvány képviselője



## A hidradenitis suppurativa pathofiziológiája

### The pathophysiology of hidradenitis suppurativa

GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.<sup>1,2</sup>, REMENYIK ÉVA DR.<sup>1</sup>, SZEGEDI ANDREA DR.<sup>1,2</sup>

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék<sup>1</sup>,  
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék<sup>2</sup>, Debrecen

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa (HS) súlyos életminőségromlással járó, fellángolásokkal kísért krónikus bőrgyulladás, mely primeren az apokrin mirigyekben gazdag régiók szőrtüszőit érinti. A HS pathomechanizmusának számos részletét feltárták már, de jó néhány megválaszolandó kérdés vár még a kutatókra a teljes kép megismeréséhez. A pathogenezis hátterében központi esemény a folliculáris infundibulum elzáródása, a cisztaképződés, a ciszta ruptúrája, valamint az ennek következtében kialakuló gyulladás, mely egyaránt érinti a perifolliculáris dermist és a folliculus apokrin mirigyait. A szerzők bemutatják a HS kialakulásában szerepet játszó etiológiai faktorokat és a hátterében zajló pathofiziológiai folyamatok ezidáig feltárt részleteit.

#### Kulcsszavak:

**apokrin mirigy – folliculáris infundibulum elzáródása – hidradenitis suppurativa – Notch jelátvitel**

#### SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory skin disease that significantly degrades quality of life. HS is characterized by frequent remissions and relapses, with a primary pathological process localized to the apocrine gland bearing skin regions. Many details of HS pathomechanism have been discovered already, nevertheless several open questions await scientist to draw a full picture of the underlying processes. The initial event in disease development is the occlusion of the follicular infundibulum, cyst formation and rupture, followed by inflammation of the perifollicular dermis and apocrine glands of follicles. The authors present the etiological factors that play important role in the progression of HS and describe the known pathophysiological episodes behind the disease.

#### Key words:

**apocrine gland – follicular occlusion – hidradenitis suppurativa – Notch signalling**

A hidradenitis suppurativa (HS) egy krónikus lefolyást mutató, remissziókkal és fellángolásokkal kísért gyulladásos bőrbetegség. Leggyakoribb előfordulása az axilláris, inguinális és perineális régiók összefekvő bőrtüszőin figyelhető meg. A kórkép fontos jellemzője, hogy számos gyulladásos, illetve metabolikus-endokrin kórképpel mutat szoros összefüggést. A betegség klinikai súlyosságát rendszerint a Hurley stádiumok beosztása alapján állapíthatjuk meg (1). A kórkép kezelésében a végleges megoldással is kecsegtető sebészi beavatkozások mellett fontos szerep jut a gyulladáscsökkentő antibiotikumoknak, illetve a biológiai terápiának.

A betegség döntően a serdülőkor befejeződése után, fiatal felnőtt korban indul, de retrospektív elemzések szerint minden harmadik esetben az első tünetek 19 éves életkor előtt jelennek meg. Megfigyelhető továbbá a női domi-

nancia, illetve nőknél a hormonális dependencia és a betegség összefüggése a reprodukció státusszal - amennyiben a menopauzát követően a folyamat regrediál, a betegség „kiég” (1). Kialakulását tekintve a kórkép multifaktoriális eredetű, és hátterében központi esemény a folliculáris infundibulum elzáródása cisztaképződéssel és ruptúrával (2), valamint a következményes perifolliculáris gyulladás (3), mely klinikailag rekuráló, fájdalmas gyulladásos nodusok, tályogok, nedvező fisztulák, szinusz járatok, és hegesezés kialakulásához vezet (4). A szőrtüsző és perifolliculáris dermis gyulladása mellett az apokrin mirigyek is érintettek.

A HS klinikai menedzselése során elengedhetetlen az etiológiai faktorok és pathofiziológiai folyamatok mélyebb és pontosabb ismerete a prognózis és a kezelési stratégia meghatározásához, valamint a társbetegségek feltárásához és a szövődmények eredményes elhárításához.

Levelező szerző: Dr. Gáspár Krisztián  
e-mail: nurk7@freemail.hu

A szerzők célja a betegség hátterében álló folliculáris események és ezen belül az immunrendszer szerepének bemutatása a rendelkezésre álló ismeretek fényében - törekedve a tárgyalt tényezők gyakorlati kontextusba helyezésére.

## Etiológiai faktorok és szerepük hidradenitis suppuratívában

A HS diagnózisa a jellegzetes klinikai tünetek és lokalizáció, valamint a kórleefolyás együttese alapján állítható fel. A klinikum hátterében álló hisztológiai elváltozások is jól ismertek a kórképben. A szövettani vizsgálatok igazolták, hogy a betegséget kísérő folyamatok a szőrtüszők infundibulumában, a külső gyökérhüvelyben és az azt körülvevő szöveti térben kezdődnek: infundibuláris hiperkeratozist, szőrtüsző elzáródást, folliculáris ruptúrát, perifolliculáris neutrophil sejtbeszűrődést és az apokrin mirigyek gyulladását írták le. Később a betegség krónikus szakaszában szinuszjratok kialakulását, fibrózist, és hegeseledést is megfigyeltek (1).

A klinikai kép hátterében álló és fent részletezett ismert szövettani elváltozások kialakulásához vezető pathomechanizmus azonban kevésbé tisztázott. A manifeszt kórkép komplex pathofiziológiai folyamatok eredménye, melyek elindításában, fenntartásában és facilitációjában számos endogén (pl. genetikai hajlam, hormonhatások) és exogén kockázati faktor (pl. dohányzás, obezitás, pathogén baktériumok) játszik szerepet.

### *Endogén faktorok – genetikai tényezők*

Az elmúlt évek kutatásai fényt derítettek egyes genetikai faktorok szerepére HS-ben. Ezek jelentőségét erősíti az is, hogy a HS betegek harmadánál leírt családi halmozódás (familiáris HS) autoszóm domináns öröklésmenetet mutat (1). A genetikai vizsgálatok beszámolóiban a betegek <5%-ban írták le funkcióvesztéssel járó mutációkat a  $\gamma$ -szekretáz enzimkomplexet kódoló génekben (5). (A  $\gamma$ -szekretáz legfontosabb ismert szerepe az Alzheimer betegségben szerepet játszó béta-amyloid prekursor hasítása.) Ennek a négy obligát és egy kiegészítő komponenesből álló intramembrán proteáznak az egyik fontos élettani feladata az integrális membrán protein, a Notch intracelluláris doménjének proteolitikus hasítása. Az proteolitikus hatás direkt, nem igényli a proteáz komplex előzetes (receptor-ligand kapcsolódáshoz kötött) aktivációját, számos tényező által közvetetten befolyásolt „konstitutív” funkciónak tekinthető. A szabaddá vált NOTCH alegység a sejtmagba vándorol és a DNS-hez kötődve transzkripciós komplexet képez, elindítva ezzel az epidermális differenciációban és immunregulációban résztvevő számos célgén átírását (5). A Notch alapvetően a sejthalál időzítését szabályozó jelátviteli rendszer, a bőrgyógyászatban releváns hatásait figyelembe véve szignifikáns szerepet játszik (i) a normál haj fejlődésben, (ii) a T-sejt mediált immunválaszok modulációjában (az aktivált természetes immunitás feedback inhibitora), valamint (iii) gátolja a TLR-4 által kiváltott

proinflammatorikus citokin választ a makrofágokban (5). Bár a genetikai kutatások eredményei hívták fel a figyelmet a Notch jelátviteli út központi szerepére HS-ben, azóta leírták, hogy epigenetikai (írásunkban később tárgyalt) faktorok hatására a funkcióvesztő genetikai mutációk következményeihez hasonló változások léphetnek fel. A genetikai, vagy környezeti faktorok hatására elégtelenné váló Notch jelátvitelnek számos következménye lehet: a normál hajnövekedési ciklus gátlása; folliculáris lokalizációjú, keratinban gazdag epidermalis ciszták kialakulása; a faggyúmirigy-differenciáció zavara (5).

### *Endogén faktorok – hormonok*

Egyes vizsgálatok eredményei felvetik, hogy a nemi hormonok (ösztrogének, androgének) szerepet játszhatnak a folliculáris infundibulum okklúziójának kialakulásában (6). Az ösztrogének potenciális szerepére utalhat a betegség női dominanciája, policisztás ovárium szindrómával való összefüggése, a betegségaktivitás (gyulladás) lecsendesedése a menopauza utáni időszakban, illetve az erre az időszakra vonatkozó korspecifikus előfordulás (új esetek) teljes megszűnése (1, 7). Ezzel szemben a betegek androgénháztartását és hormonszintjeit vizsgálva, nem találtak változást az egészséges kontroll csoporthoz képest (8). Az igazolt hiperandrogenizmus eseteit leszámítva a betegségben alkalmazott antiandrogén kezelés sikertelensége is megkérdőjelezi a hiperandrogenizmus általános szerepét a betegség pathogenezisében (9).

### *Endogén faktorok – a természetes immunválasz elemei*

Számos kutatási eredmény beszámol a természetes immunválasz elemeinek változásairól HS-ben. A legfontosabb pathofiziológiai szerepet az antimikrobiális peptidok (AMP) kóros működésének tulajdonítják (1). Fiziológiai körülmények között az AMP-k antimikrobiális és immunmodulátor feladatokat is betöltenek. Termelésükben a rezidens strukturális sejtek (pl. keratinocyták) és immunsejtek (pl. lymphocyták) is részt vesznek. Schlapbach és mtsai. a human béta-defenzin (hBD)-2 relatív deficienciáját találták HS lézionális bőrben (10). Wolk és mtsai. további AMP-k (hBD-1, hBD-2, hBD-3, psoriasin, calgranulin A és B) relatív elégtelenségét írták le a léziók bőrben, mely összefüggést mutatott az interleukin (IL)-20 és IL-22 szintek eltéréseivel (11). Más kutatócsoportok HS-ben szenvedő betegek bőrben többek között a toll-like receptor (TLR) -2, -3, -4, -7, -9; az IL-6; a transzformáló növekedési faktor (TGF)- $\beta$ ; a hBD-2, hBD-4 alacsonyabb expresszióját is megfigyelték az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, ugyanakkor az LL-37 immunreaktivitás fokozott volt (12, 13). Bár hipotetikus feltehető, hogy a megváltozott természetes immunválasz hozzájárul a folliculáris infundibulum elzáródásának kialakulásához (13), azonban az irodalmi adatokat áttekintve az AMP-k expressziójának változatos és részben egymásnak ellentmondó eredményeiből messzemenő következtetés nem vonható le. További vizsgálatok szükségesek az antimikrobiális peptidok szerepének tisztázására HS-ben.

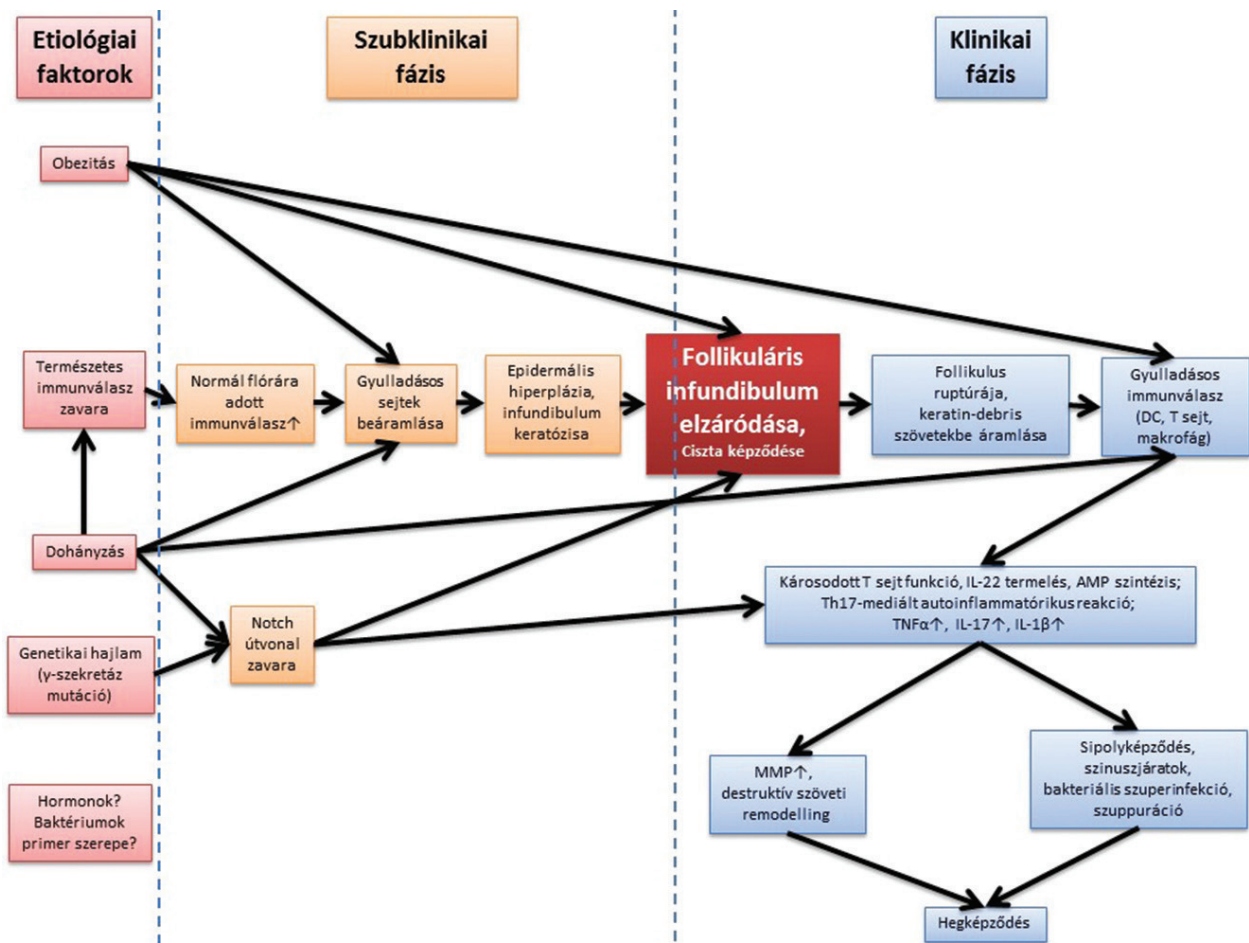
*Exogén faktorok – obezitás*

Ismert, hogy a HS betegek körében magasabb az elhízott betegek aránya, mint az egészségesek között, ezzel együtt az obezitás súlyosbíthatja a HS klinikai tüneteit is (2). A folyamatot magyarázhatják a következők: először is az obezitás, mint proinflammatorikus állapot a HS lézióiban jelen lévő proinflammatorikus citokinekkal szinergiában fokozza a gyulladást és hozzájárul annak fenntartásához; másodsorban a vastag bőrredők miatti fokozott mechanikai stressz (szoros ruha viselése, összefekvő bőrterületek dörzsölése) facilitálja a follikuláris okklúziót és annak minden következményét (2); harmadrészt az összefüggő bőrredők közötti párás mikroklima mikrobiológiai hatásai sem elhanyagolhatóak. A mechanikai behatások szerepét magyarázhatja a számos membránkötött mechanoszenzoros szerkezet (pl. nyújtás-aktivált ioncsatornák, növekedési faktor receptorok, G-protein kapcsolt receptorok) jelenléte és aktiválása a fibroblasztokon és keratinocytákon, melyek fokális adhéziós komplexeket hoznak működésbe, így a mechanikai erőhatás a membránon keresztül áttevődve celluláris folyamatokat indít be (pl. calcium-függő folyamatok, nitrogénmonoxid-függő jelátvitel). A szignálfolyamatok transzkripciós faktorokat aktiválnak, melyek

a sejtmagba transzlokálódva mechanoreszponzív géneket kapcsolnak be, e gének termékei pedig szerepet játszanak a helyi bőriritációban, az izzadság visszatartásában, az intrafollikuláris acanthosisban és a keratinizáció fokozódásában (2).

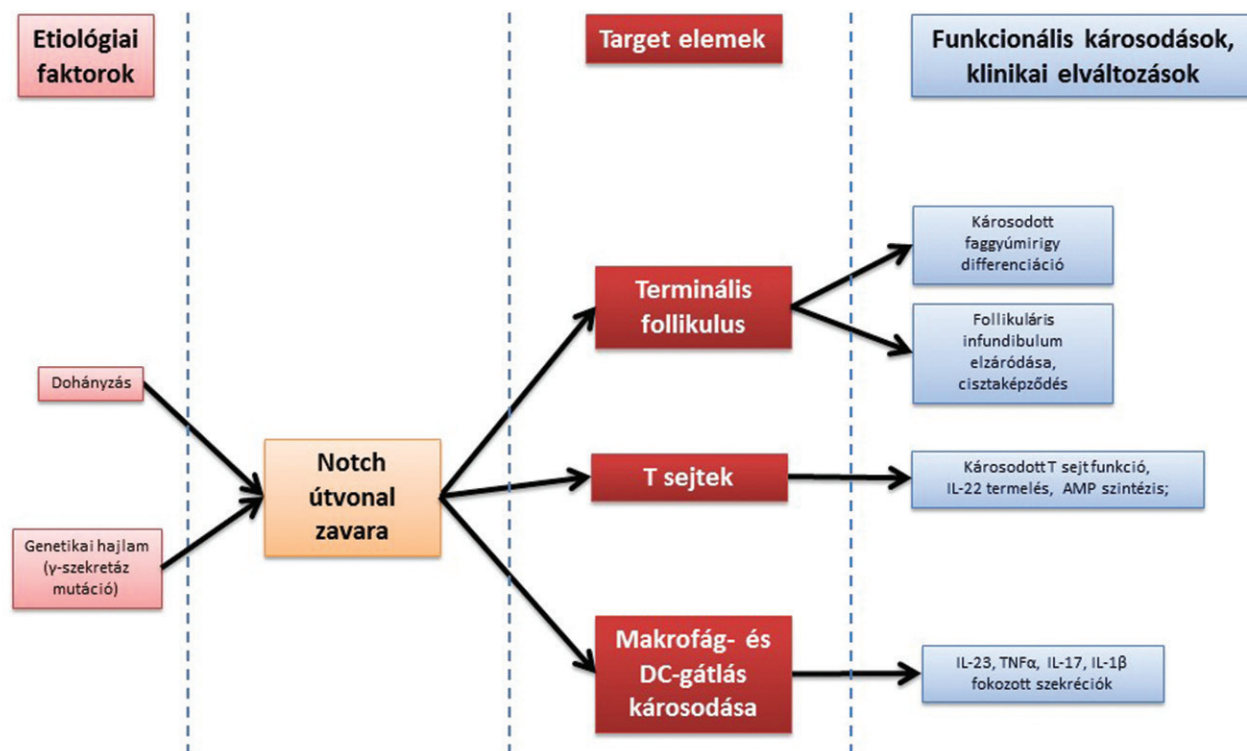
*Exogén faktorok – dohányzás*

Fontos etiológiai faktor a HS-ben a dohányzás, mely nemcsak a betegség kialakulásában játszik szerepet, de az aktívan dohányzó betegeknél a klinikai tünetek is súlyosabbak (1, 14). A dohányfüst több ezer kemikáliát tartalmaz (pl. nikotin, poliaromás hidroarbonok, dioxin-szerű összetevők), melyek aktiválhatják a hámsejteket, fibroblasztokat, T-lymphocytákat, elsősorban a nikotin-acetilcolin receptoron (nAChR) és az aril-hidrocarbon receptoron (AHR) keresztül (2). Az így elinduló folyamatok végül epidermális acanthosishoz, infundibularis epitheliális hiperpláziához, kifejezett keratinizációhoz vezetnek. Ezen túlmenően a dohányfüst indukálja proinflammatorikus citokinek (tumor nekrozis faktor (TNF)-alfa, IL-1-béta) termelését is, melyek neutrophil chemotaxishoz és a helper T (Th) 17-sejtek indukciójához vezetnek. A dohányzás mindezekon túl növeli a *Staphylococcus aureus* viru-



1. ábra

A hidradenitis suppurativa feltételezett pathofiziológiai folyamata (részletes magyarázat a szövegben) (rövidítések: AMP –antimikrobiális peptid; DC – dendritikus sejt; IL – interleukin; MMP – mátrix metalloproteináz; Th – helper T sejt; TNF-alfa – tumor nekrozis faktor-alfa)



2. ábra

A Notch jelátviteli út károsodásának kialakulása, target elemei és közvetlen következményei hidradenitis suppurativa-ban (részletes magyarázat a szövegben)  
 (rövidítések: AMP – antimikrobiális peptid; DC – dendritikus sejt; IL – interleukin; TNF-alfa – tumor nekrosis faktor-alfa)

lenciáját az adhezivitás, invazivitás, citotoxicitás és (az eradikációt megnehezítő felületi biofilm kialakításával megvalósuló) evázió fokozásával; illetve gátolja az AMP (pl. hBD-2) szintézist és a Notch jelátviteli út által szabályzott különböző tényezőket (ligandok, receptorokat, és effektor gének) (2).

*Exogén faktorok – baktériumok*

Az eddig elvégzett vizsgálatok tanúsága szerint a HS léziókból vett mikrobiológiai minták leoltása során azonosított patogén baktériumoknak nincs elsődleges szerepük a betegség elindításában, kolonizációjuk sokkal inkább másodlagos fertőzéseket okoz, illetve előfordulásukra a betegség krónikus, relapszusokkal tarkított szakaszában lehet számítani (15).

**A hidradenitis suppurativa pathogenezeise**

A fent bemutatott etiológiai faktorok jelentőségének felismerése ellenére a betegség pontos pathomechanizmusa tisztázatlan. Ugyanakkor széles körben elfogadott, hogy az elsődleges esemény a folliculáris infundibulum elzáródása, az apokrin mirigyek gyulladása következményes.

A betegségre jellemző klinikai tünetek kialakulásához vezető folyamat két fázisra osztható (1. ábra). A subklinikai fázis gyulladással történésai során a beteg még nem észlel klinikai tüneteket. (Az esetek elhanyagolható ré-

szében lappangó, előjelző tünetek jelennek meg, ezek a következők: pruritus, eritéma, hiperhidrózis. Ezek csak nagyon ritkán értékelhetőek jelentőségüknek megfelelően a betegség korai szakában.) A folyamatban az endogén és exogén etiológiai tényezők hatására a központi szerepet játszó Notch jelátviteli út működése zavart szenved. A feltételezések szerint emellett nem megfelelő az elsősorban a keratinocyták által a kommenzális baktériumokra adott sejtes válasz, ami károsodott citokin és AMP termelést eredményez (3). A következőkben gyulladással sejtes beszűrődés (a természetes immunválasz sejtes elemei és T-lymphocyták) valamint kifejezetten proinflammatorikus citokin és kemokin termelés indul meg, mindezek eredményeként pedig a szőrtüsző epitheliumának hiperpláziája, az infundibulum elzáródása alakul ki (1. ábra) (3). A folyamat kiszélesedésével a citokin kaszkád hatásainak komplex következményeképpen a kezdetben elégtelen AMP választ az immuntolerancia elvesztése követi, és az egyébként tolerált kommenzális flórával szemben is gyulladással immunreakciót indít el. Mindezek eredménye az első bőrtünetek megjelenése, a betegség klinikai fázisának kezdete. A folliculáris infundibulum elzáródását a továbbiakban cisztaképződés majd a ciszta ruptúrája követi. A keratinrostokat, szövettermelést tartalmazó izzadmány a perifolliculáris szövetekbe kerülve további gyulladással sejtes beszűrődést (neutrophil sejtes idegentest reakció) indukál és fokozza a dendritikus sejt (DC) és T sejt aktivációt (3). A szabad reziduális keratin jelenléte elősegíti

a sipolyok és szinuszjáratok, a bakteriális kolonizáció és a szuppuráció kialakulását (3).

A Notch útvonal deficienciája nemcsak a folliculáris egység strukturális elemeinek károsodásához vezethet (a terminális szőrtüsző keratinizációs zavara, ciszták kialakulása, károsodott faggyúmirigy differenciáció), de az immunválasz egyes elemeinek kedvezőtlen változásait (csökkent T sejt funkciók, elégtelen IL-22 termelés, inszufficiens AMP szintézis) is kiválthatja (2. ábra). A deficiens Notch jelátvitel miatt a makrofág és DC funkciók elégtelen gátlása alakul ki. Ez egyrészt a DC-k diszregulált TLR-mediált IL-23 szintézisét eredményezi, ami Th17 által vezérelt autoinflammatorikus immunreakcióhoz vezet, a lézionális, perilézionális és nem-lézionális szövetmintákban mért kifejezetten emelkedett IL-17 szintekkel (3); másrészt a makrofágok által termelt proinflammatorikus citokinek (IL-1-béta, TNF-alfa) szekréciója is növekedést mutat (5) (2. ábra). Kimutatták, hogy az egészséges bőrhöz viszonyítva HS-ben a TNF-alfa és az IL-1-béta szintje 5x, illetve 31x magasabb (16). A TNF-alfa az IL-1-béta termelésének fő regulátora és stimulátora; az IL-1-béta pedig elősegíti a Th17 irányú differenciálódást, a makrofágokban és a dentritikus sejtekben a TLR-n keresztüli -NFkB aktivációhoz vezet - jelátvitelt (TLR és IL1R közös intracelluláris doménnel rendelkezik). Az utóbbi folyamat regulátora a Notch jelátviteli út lenne, HS-ben azonban a Notch-deficiencia miatt – egyfajta gátlásoldás következtében – folyamatosan nő a természetes immunválasz intenzitása (IL-1-béta, TNF-alfa termelés), és fokozódik a mátrix metalloproteinázok expressziója is. A pathofiziológiai folyamatok kiteljesedésével nagyrészt az utóbb említett tényezők okolhatók a destruktív szöveti átépülésért (16).

## Összefoglalás

A betegség pathogenezeise nem ismert minden részletében, de a vizsgálatok alátámasztják, hogy központi eseménynek a szőrtüsző elzáródása tekinthető. A klinikai tünetek kialakulását megelőzi egy szubklinikus gyulladás, ennek feltételezett elindítója a keratinocyták normál flórára adott nem megfelelő immunválasza (3). Az abnormális citokin és AMP termelésen keresztül a proinflammatorikus folyamatok felerősödésével a szőrtüsző epitheliuma proliferál, majd a folliculáris infundibulum elzáródik és a szőrtüsző szubinfundibuláris szegmense cisztózusan kitágul. A ciszták ruptúrája következtében a környezetbe kerülő keratin és debris további idegentest-reakción alapuló gyulladást, nodusok és abszcesszusok képződését okozza. A későbbiekben a folyamat – a gyakori kísérő jelenséggel, a szekunder bakteriális kolonizációval együtt – destruktív szöveti remodellinghez, sipolyok, szinuszjáratok és másodlagos hegesedés kialakulásához vezet. A genetikai hajlam és környezeti tényezők (dohányzás, obesitás)

jelentős szerepet játszanak a kórkép manifesztációjában a Notch szignálút vonal veleszületett, vagy szerzett gátlása révén.

Bár a folyamatok részletei és a kiváltó okok teljes körűen még nem tisztázottak (utalva itt például a citokeratin expresszió kérdésére a betegség korai és késői szakaszában), a pathogenezis körülményeinek eddig felhalmozott ismeretei jelentősen segíthetik az új terápiás modalitások kialakítását és a betegség korszerű menedzselését is.

A munka elvégzéséhez az OTKA K108421 pályázat nyújtott segítséget.

## IRODALOM

1. *Dessinioti C., Katsambas A., Antoniou C.*: Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol* (2014) *32*, 397-408.
2. *Prens E., Deckers I.*: Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: an update. *J Am Acad Dermatol* (2015) *73*, S8-11.
3. *Kelly G., Prens E. P.*: Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) *34*, 51-8.
4. *Poli F., Jemec G. B. E., Revuz J.*: Clinical presentation. In: *Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (Eds.): Hidradenitis suppurativa*, Heidelberg: Springer-Verlag; (2006) 11-24 p.
5. *Melnik B. C., Plewig G.*: Impaired Notch signalling: the unifying mechanisms explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol* (2013) *168*, 876-8.
6. *Deckers I. E., van der Zee H. H., Prens E. P.*: Epidemiology of hidradenitis suppurativa: prevalence, pathogenesis, and factors associated with the development of HS. *Curr Dermatol Rep* (2014) *3*, 54-60.
7. *Karagiannidis I., Nikolakis G., Zouboulis C. C.*: Endocrinologic aspects of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) *34*, 45-9.
8. *Jemec G. B.*: The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* (1988) *119*, 345-50.
9. *Revuz J.*: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) *23*, 985-98.
10. *Schlapbach C., Yawalkar N., Hunger R. E.*: Human b-defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesion of acne inversa. *J Am Acad Dermatol* (2009) *61*, 58-65.
11. *Wolk K., Warszawska K., Hoeflich C. és mtsai.*: Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol* (2011) *186*, 1228-39.
12. *Dreno B., Khammari A., Brocard A. és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa. The role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol* (2012) *148*, 182-6.
13. *Emelianov V. U., Bechara F. G., Glaser R. és mtsai.*: Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol* (2012) *166*, 1023-34.
14. *Revuz J.E., Canoui-Poitrine F., Wolkenstein P. et al.*: Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* (2008) *59*, 596-601.
15. *Jemec G. B., Faber M., Gutschik E. és mtsai.*: The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* (1996) *193*, 203-6.
16. *van der Zee H. H., de Ruiter L., van den Broecke D. G. és mtsai.*: Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- and IL-1. *Br J Dermatol* (2011) *164*, 1292-8.

Érkezett: 2016. 09. 06.

Közlésre elfogadva: 2016. 09. 08.



## A hidradenitis suppurativa ellátása – európai ajánlás és gyakorlati útmutatás

### Practical management of hidradenitis suppurativa – in line with the European guidelines

KINYÓ ÁGNES DR., GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa (HS) kezelésében számos lehetőség áll rendelkezésünkre, a terápiás eredmény azonban nem minden esetben kielégítő. Az eddig megjelent publikációk és az európai irányelvek szerinti evidenciák alapján megkülönböztetünk első-, másod-, és harmadvonalbeli kezeléseket. Általánosságban elmondható, hogy a HS kezelése során személyre szabott terápiára kell törekedni, amelyben a sebészi és nem-sebészi kezelési lehetőségek és a kiegészítő terápia (fájdalomcsillapítás, kötszerek alkalmazása) egyaránt fontos szerepet kapnak.

**Kulcsszavak:**  
**hidradenitis suppurativa – irányelv – terápia**  
**– konzervatív kezelés**

#### SUMMARY

Several therapeutic options are available for hidradenitis suppurativa (HS), but treatment results are often unsatisfactory. Based on the published body of evidence and the European HS guidelines, treatment options are categorized into first-, second-, and third-line modalities. Generally, for the management of HS a treatment tailored to the needs of the individual patient should be sought by the clinician, where potentials of non-surgical, surgical procedures and supportive treatment (pain management, dressings) are maximally exploited in combination.

**Keywords:**  
**hidradenitis suppurativa – guidelines –**  
**therapy – non-surgical treatment**

A hidradenitis suppurativa (HS) kezelése sok esetben kihívást jelent a gyakorló orvos számára. A megfelelő terápiát évtizedeken át a mikrobiológiai vizsgálatok eredménye, vagy korábbi kezelési tapasztalatok alapján választották ki – ráadásul a HS kezelésében nem állt rendelkezésre magas minőségű klinikai vizsgálatokkal igazoltan hatásos törzskönyvezett készítmény, egészen az adalimumab 2015-ös regisztrációjáig. Az utóbbi években elvégezték az eddig alkalmazott kezelési módszerek evidencia alapú besorolását, és az így megszületett új osztályozás a megfelelő terápia kiválasztását jelentősen megkönnyíti. A fentiek alapján megkülönböztetünk első-, másod-, valamint harmadvonalbeli kezelési lehetőségeket, mely utóbbiak például csak az első kettő hatástalansága esetén alkalmazandók (1. táblázat) (4). A javaslat arra is kitér, hogy az adott betegségstádiumban melyik kezelés javasolt. Önmagában a szisztémás, a lokális vagy a sebészi kezelés gyakran nem elégséges, leginkább a

különböző kezelési módok kombinációja válik be. A hidradenitis minden stádiumában van lehetőség a lokális és szisztémás gyógyszeres terápia sebészi kezeléssel történő kiegészítésére (1. ábra), azzal a megjegyzéssel, hogy minél súlyosabbak illetve előrehaladottabbak a tünetek, annál nagyobb a sebészi kezelés szerepe az érdemi eredmény elérésében. A stigmatizáció és a jelentős lelki teher miatt a terápia fontos része a pszichés vezetés, valamint a megfelelő fájdalomcsillapítás is (1-3).

#### Adjuváns terápia

##### Általános életviteli tanácsok (5-7)

1. Testsúlycsökkentés.
2. Dohányzásról való leszokás.
3. Antiszeptikus oldatok, szappanok használata lemosáshoz.

Terápiás szint		Terápia	Dózis	Időtartam	Stádium	Evidencia - szint	Az ajánlás szintje
<b>Elsővonalbeli</b>	Lokális antibiotikum	Klindamicin oldat és gél (1%)	napi 2x	3 hónap	Hurley I. és II.	IIb	B lehetséges
	Szisztémás antibiotikum	Tetraciklin	2x500 mg	4 hónap	Hurley I. és II.	IIb	B
		Klindamicin és Rifampicin	2x300 mg és 1x600mg vagy 2x300mg	10 hét	Hurley II.	III	C
	Biológiai terápia	Adalimumab	0. hét 160 mg, 2. hét 80 mg, majd hetente 40mg	16 hét	Hurley II. és III.	Ib	A
<b>Másodvonalbeli</b>	Biológiai terápia	Infliximab	5 mg/ttkg 0., 2., 6. héten, majd nyolchetente	12 hét	Hurley II. és III.	Ib/IIa	B
	Retinoid	Acitretin	0,25-0,88 mg/ttkg	min. 2 hónap	Hurley I. és II.	III	C
	Cink	Cink-glükonát	90 mg	3 hónap	Hurley I. és II.	III	C
	Rezorcin	Rezorcin krém 10-15%	napi 2x	nincs korlátozva	Hurley I. és II.	III	C
	Szteroid	Intralézionális szteroid	5-10 mg/ml	2-6 hetente	bármelyik stádium	IV	D
		Szisztémás szteroid	0,5-0,7 mg/ttkg	max. néhány hét	Hurley II és III.	IV	D
<b>Harmadvonalbeli</b>	Antibiotikum	Dapson	25-200 mg	0,5-48 hónapig	Hurley I. és II.	IV	D
	Kalcineuringátlók	Ciklosporin	2-6 mg/ttkg	6 hét-17 hónap	Hurley II és III.	IV	D
	Retinoid	Isotretinoin	0,5-1,2 mg/ttkg	4-12 hónap	Hurley I.	IV	D
	Alkaloid	Kolhicin	2x0,5 mg	4 hónap	Hurley I. és II.	IV	D
	Neurotoxin	Botulinum toxin	40-250 U	alkalmanként	Hurley I. és II.	IV	D
	Hormonkezelés	Finasterid	1x5 mg	2-12 hét	Hurley I. és II.	IV	D
		Ciproteron-acetát/EE2	50 µg/50 mg	nincs korlátozva	Hurley I. és II.	IV	D
		EE2-ciproteron acetát/EE2-norgesztrell	50 µg/500 µg	nincs korlátozva	Hurley I. és II.	IV	D

1. táblázat

A HS kezelési lehetőségeinek besorolása az evidenciák alapján

- Irritánsok: alkoholtartalmú, alumínium-kloridot magas koncentrációban (20%) tartalmazó izzadásgátló dezodorok kerülése.
- Epilálás lézerrel, borotva használatának mellőzése.
- Laza, könnyű ruházat.

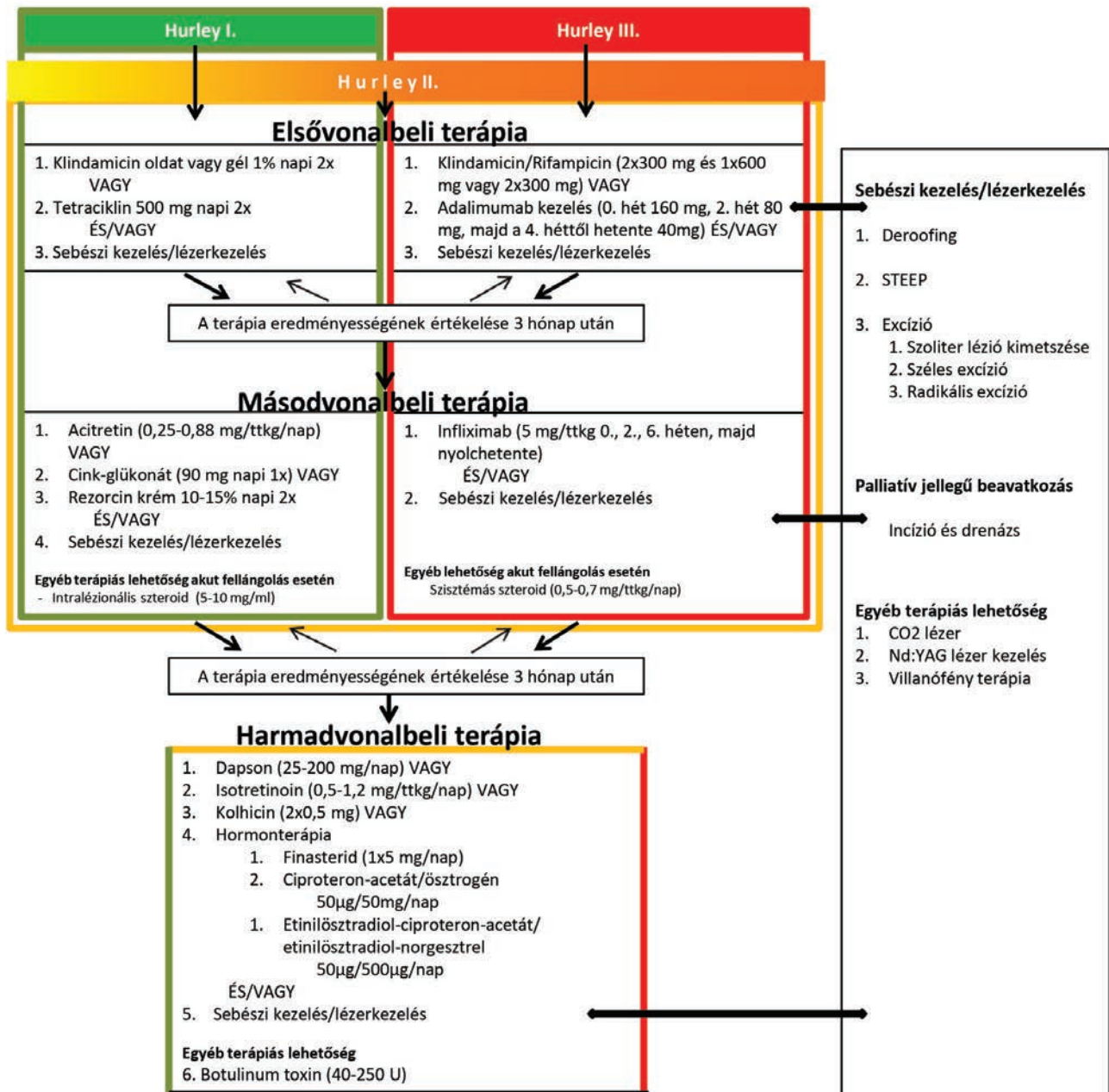
eltávolítását követően kialakuló sebalap gyors sarjlesztására.

### Pszichoszociális támogatás

### Kötszerek

Az érintett területeken jelentkező váladékozás kezelésében nagy segítséget jelentenek a különböző nedvszívó kötszerek. HS-ben nem történtek átfogó vizsgálatok a kötszerek alkalmazásával kapcsolatban, ezért nem születhetett még specifikus javaslat a megfelelő kötszer használatáról. A különböző nedvszívó párnák alkalmazása mellett habszivacs kötszerek, valamint a sebészi beavatkozásokat követően alginát tartalmú kötszerek használata javasolt, mely utóbbi kiválóan alkalmas a nagyobb szövetmassza

A HS-ben szenvedők pszichés támogatása ugyancsak lényeges a terápia során, hiszen az érintetteknek igen kifejezett a stigmatizáció érzése, és az emiatt kialakuló szubjektív és objektív izoláció (8). A betegeket hétköznapi tevékenységeik során korlátozó állandó fájdalom (2) ugyancsak jelentősen rontja az életminőséget, és hatással van a szexuális életükre is. Az életminőségre gyakorolt negatív hatásokat tekintve a HS megelőzi az alopeciát, az atópiás dermatitist vagy a psoriasis is (9). Ezek alapján érthető, hogy nagyon sok HS beteg küzd depresszióval, és a betegséget a magas kockázatú bőrbetegségek közé sorolják a depresszió kialakulását illetően (1, 10).



1. ábra  
A HS kezelési algoritmus

### Fájdalomcsillapítás

A szisztémás kezelés elindítása után a betegek legtöbbször a fájdalom csökkenését érzik a legelső és legfontosabb eredménynek a javulás során. Ha sikerül a megfelelő fájdalomcsillapító kezelés alkalmazásával az életminőség gyors javulását elérni a terápia korai szakaszában, ezzel ideális esetben biztosíthatjuk a beteg együttműködését is a későbbiekre nézve. A fájdalom erőssége nem feltétlenül függ a súlyossági stádiumtól, akár egyetlen hónalj csomó gyulladása is okozhat olyan erős fájdalmat, hogy a beteg a legelemibb napi tevékenységeit sem tudja ellátni.

A nociceptív fájdalomcsillapításban a nemzetközi irányelvek szerint elsővonalbeli terápia a lokális diclofenac

tartalmú gél, a per os acetaminophen és az NSAID-k. Az 1% diclofenac tartalmú gél formátumú készítmények alkalmazása kevésbé terjedt el; enyhébb esetekben elsőként acetaminophen (paracetamol 500 mg) adása javasolt. Amennyiben a kívánt hatás nem jelentkezik, valamely NSAID bevezetése jön szóba (2. táblázat) (11). A másodvonalbeli nociceptív fájdalomcsillapító szerek, az opiátok alkalmazása súlyos, nagy fájdalommal járó esetekben lehet szükséges.

A fájdalomcsillapítás további módja a neuropathiás fájdalom blokkolása, erre a célra az antikonvulzívumként is alkalmazott gabapentin ill. pregabalin, a triciklikus antidepresszánsok (nortriptilin és desipramine), a szelektív szerotonin reuptake gátlók és a szelektív szerotonin-

Fájdalomcsillapítók	Hatóanyag	Dózis	Az alkalmazás gyakorisága
Acetaminophen	paracetamol	500 mg	napi 2x
NSAID	acetilszalicilsav	325 mg	napi 4x
	ibuprofen	400 mg	napi 3x
	naproxen	275-550 mg	napi 2x
	diclofenac	50-75 mg	napi 3x
	indomethacin	25-75 mg	8-12 óránként
	celecoxib	100-200 mg	napi 2x
Ópiátok	codein	15-60 mg	2-4 óránként, max. 600 mg/nap dóziséig
	oxycodon	5 mg	4 óránként
	morfin	1 mg	óránként, max. 60 mg dóziséig
	hidromorfon	1 mg	4 óránként
	fantanyl tapasz	25-50-75-100 mg/h	72 óránként

2. táblázat

A fájdalomcsillapítók javasolt adása HS-ben (11)

norepinefrin reuptake gátlók is alkalmasak. A fenti gyógyszerek bevetése neurológiai vagy pszichiátriai javaslatra történhet (11).

A műtét utáni fájdalomcsillapításban jó hatású a per os diclofenac és tramadol kombinált terápia (11).

## Elsővonalbeli terápia

### 1. Lokális klindamicin

A klindamicin az egyetlen lokális antibiotikum, melynek hatását egy kettős vak, placebo-kontrollált, randomizált vizsgálat keretében vizsgálták Hurley I. vagy enyhe Hurley II. stádiumú betegeknél (12). Alkalmazása elsővonalbeli kezelésként lokalizált Hurley I./enyhe Hurley II. stádiumokban javasolt, elsősorban akkor, ha még nincsenek mélyen ülő gyulladáshoz vezető léziók (tályogok). Magyarországon 1%-os oldat és 1%-os gél formájában kapható, alkalmazása naponta kétszer javasolt, 3 hónapig. Ha a 3 hónapos kezelés során nem jelentkezik javulás, egyéb terápiás lehetőségek bevezetése jön szóba, amennyiben azonban a kezelés eredményesnek bizonyul, akár 3 hónapnál tovább is alkalmazható.

### 2. Szisztémás adagolású antibiotikumok

#### a) Tetraciklin

A tetraciklin hatását egy kettős vak, randomizált kontrollált vizsgálatban vetették össze a lokálisan alkalmazott klindamicin-ével (13). A napi 2x500 mg dózisban per os adagolt tetraciklin és a lokálisan alkalmazott klindamicin terápiás hatása között nem észleltek szignifikáns különbséget. A per os tetraciklin javasolt dózisa napi 2x500 mg, elsősorban kiterjedtebb Hurley I./enyhe Hurley II. stádiumban, abban az esetben, ha még nem alakultak ki mélyen ülő gyulladáshoz vezető léziók (tályogok). 4 hónap kezelést követően mérlegelendő a további alkalmazás, indokolt esetben a kezelés tovább folytatható, de hatástalansága esetén egyéb kezelési mód bevezetése szükséges.

#### b) Klindamicin/Rifampicin kombináció

A napi 2x300 mg klindamicin és napi 600 mg rifampicin (1x600 mg vagy 2x300 mg) kombinált alkalmazásának hatásosságát több esetsorozatban dokumentálták (14). Ez a kombináció közepes és súlyos hidradenitisben javasolt, elsősorban Hurley II. stádiumban, 10 héten át. A kombinált kezelés eredményessége igen kiemelkedő, amennyiben a beteg tolerálja a kezelést akár komplett remisszió is elérhető. Gyakoriak a gastrointestinalis mellékhatások (hány-

inger, hányás, hasmenés), ezért sok esetben idő előtt le kell állítani a kezelést.

### 3. Biológiai terápia

Adalimumab

Ld. a lapszám „A HS biológiai kezelése” című közleményét

## Másodvonalbeli terápia

### 1. Biológiai terápia

Infliximab

Ld. a lapszám „A HS biológiai kezelése” című közleményét

### 2. Acitretin/Etretinát

A retinoidok hatásosságát számos esettanulmányban vizsgálták hidradenitisben, leginkább az isotretinoin és az acitretin vonatkozásában végeztek összehasonlító tanulmányokat. Az utóbbi években nyilvánvalóvá vált, hogy a HS és az acne vulgaris klinikai megjelenése között tapasztalt számos hasonlóság ellenére az isotretinoin hatásossága elhanyagolható HS-ben, az acitretin viszont jóval kedvezőbb hatásprofilot mutat. Az acitretin az etretinát rövidebb felezési idejű metabolitja, mely azonos hatással rendelkezik. Acitretin esetén a javasolt napi dózis 0,25-0,88 mg/ttkg, etretinát esetén 0,35-1,1 mg/ttkg. A kezelés eredményessége leghamarabb 2 hónap gyógyszereszedést követően várható, javulás esetén legalább 6 hónapig, de akár 12-39 hónapig is adhatóak az említett készítmények (15). A retinoidra jól reagáló esetekben tartós remissziót is megfigyeltek, és ez a gyógyszer abbahagyását követően is tartós maradt, egyes esetekben akár 1 évnél is hosszabb recidivamentes állapotot sikerült elérni (16). Alkalmazásuk elsősorban Hurley I. és II. stádiumban javasolt, de súlyosabb, visszatérő tályogképződéssel, sipolyjáratokkal és/vagy heggesedéssel járó Hurley III. stádiumban is tapasztaltak már javulást használatuk során. A gyógyszerek mellékhatásai jól ismertek: szájszárazság, cheilitis alakulhat ki. A teratogenitás miatt fiatal, fogamzóképes korú nőbetegek esetében csak nagyon indokolt esetben javasolt alkalmazásuk, és a megfelelő fogamzásgátlás szükségességére fel kell hívni a beteg figyelmét a kezelés alatt és az azt követő 2 évben.

### 3. Cink-glükonát

A cink adása napi 90 mg cink-glükonát formájában eredményezhet javulást Hurley I. és II. stádiumban (17). A dózis a mellékhatások (gastrointesztinalis panaszok) függvényében csökkenthető. Alkalmazása 3 hónapig javasolt, de kedvező terápiás válasz esetén a kezelés folytatható. A cink terápiával tartós remisszió ritkán érhető el, a kezelés abbahagyásakor gyakori a recidíva, emiatt többnyire csak fenntartó kezelésre alkalmas. A cink gátolja a vas felszívódását, ezért a terápia során a szérum vas szintet rendszeresen ellenőrizni kell. Ez különösen azért fontos, mert a HS-es betegek nagy része anémiás, és a cink

alkalmazása a hemoglobin szint további csökkenéshez vezethet.

### 4. Rezorcin

A 10-15 %-os rezorcin krém napi kétszeri alkalmazása a HS enyhe és mérsékelt formáiban (Hurley I. és II.) igen elterjedt lokális kezelés több európai hidradenitis centrumban. A rezorcin hámlasztó hatása mellett antiszeptikus tulajdonsággal is rendelkezik. Hámlasztás révén csökkenti a folliculáris okklúziót, ennek köszönhetően kevesebb aktív csomó alakul ki, ráadásul kisebb esettanulmányok igazolták, hogy alkalmazása mellett a már meglévő gyulladt csomók és tályogok is rövidebb ideig állnak fenn és a fájdalom is csökken (18, 19). Fontos figyelembe venni, hogy a rezorcin elszíneződést okoz a bőrön és a textíliákon is, és csak limitált felületen szabad felvinni a felszívódás és szisztémás toxikus hatás elkerülése érdekében.

### 5. Intralézionális szteroid

A triamcinolon-acetonid intralézionális alkalmazása jó terápiás lehetőség a szoliter gyulladt léziók, terápiareszisztens gyulladáscsomók kezelésére. 5-10 mg/ml triamcinolon injektálása a léziókba csökkenti a fájdalmat és rövid időn belül, akár 48-72 óra után a gyulladáscsomó visszahúzódását, vagy beolvadását és kiürülését eredményezheti (19, 20). Egy alkalommal 3-6 ml adható be, a kezelés 2-6 hetente ismételtethető. Alkalmazása abban az esetben kerülendő, ha klinikailag egyértelmű a bakteriális infekció.

### 6. Szisztémás kortikoszteroidok

A szisztémás szteroidok tartós alkalmazása rutinszerűen nem javasolt HS-ben, de akut fellángolások esetén - ha egyéb gyulladáscsökkentő kezeléssel nem sikerül a kívánt hatást elérni - a rövid ideig tartó, gyorsan leépített szteroid terápia eredményes lehet. Akut exacerbáció esetén 0,5-0,7 mg/ttkg per os prednisolon adása javasolt, a dózist azonban gyorsan és fokozatosan csökkenteni kell, lehetőség szerint néhány hét alatt leépítve a szteroid kezelést (20). A szisztémás szteroid terápia mellékhatásai jól ismertek, közülük kiemelendő a kezelés leépítését követően jelentkező rebound-effektus.

## Harmadvonalbeli terápia

### 1. Dapsone

A Dapsone, az antibakteriális és gyulladáscsökkentő hatással rendelkező szulfonszármazék alkalmazásáról három (köztük két retrospektív) klinikai vizsgálat adatai állnak rendelkezésünkre. Az alkalmazott dózis 25-200 mg volt, a kezelés időtartama 0,5-48 hónap között változott. Az adatok összesítése a betegek mintegy harmadánál igazolt mérsékelt vagy szignifikáns javulást. Jellemző volt a kezelés abbahagyása után rövid idő elteltével és gyorsan kialakuló relapszus (21, 22). A methemoglobinaemia a leggyakoribb mellékhatás, emiatt rendszeres methemoglobinszint megma-

tározás szükséges, magasabb vérszint esetén a dózis csökkentése indokolt. Abszolút kontraindikációt képez a glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz deficiencia. Az EDF ajánlás szerint a Dapsone harmadvonalbeli kezelésként javasolt enyhe és mérsékelt HS-ben (Hurley I. és II.).

### 2. Ciklosporin

A kalcineuringátló ciklosporin alkalmazásáról HS-ben csak néhány esettanulmány áll rendelkezésünkre. Immunszuppresszív tulajdonsága mellett a ciklosporin keratinocita proliferációt gátló hatással is rendelkezik. A közlemények változó időtartamú (6 héttől-17 hónapig) 2-6 mg/ttkg/nap dózissal alkalmazásról számolnak be. A ciklosporin tartós szedése mellett a fájdalom csökkenéséről, a szinuszjártok szanálódásáról, a súlyos gyulladásos epizódok számának csökkenéséről számoltak be (23-25). Az európai irányelvek alapján a gyógyszer adása az első-, és másodvonalbeli kezelésre nem reagáló Hurley II-III. stádiumú esetekben javasolt, de tekintettel mellékhatásaira, ez a terápiás modalitás csak nagyon indokolt esetben jön szóba.

### 3. Isotretinoin

Az isotretinoin hatásosságát HS-ben egy 7 klinikai vizsgálat adatait összesítő közleményben ismertették: a 174 vizsgált beteg 64%-a nem reagált a napi 0,5-1,2 mg/kg dózisban 4-12 hónapig adott gyógyszerre, a javulást mutató betegek pedig döntően Hurley I. stádiumúak voltak (15). Az isotretinoin HS-ben történő alkalmazásának elvi alapja a HS és az acne vulgaris közötti klinikai hasonlóság volt, de míg acne vulgarisban seborrhoea és faggyúmirigy hypertrophia van, addig HS-ben nincs evidencia a seborrhoeára és a faggyúmirigy érintettség is másodlagos. Az isotretinoinnak tehát nincs klinikailag igazolt hatása HS-ben, ezért csak abban az esetekben lehet szerepe a kezelésben, ha a betegnek acne vulgarisa is van. A teratogén hatások miatt a fogamzóképes korú nőknél a tervezett kezelés előtt 1 hónapig, a kezelés alatt folyamatosan, annak felfüggesztése után további 1 hónapig gondoskodni kell a megfelelő fogamzásgátlásról.

### 4. Kolhicin

A neutrofil granulociták működését gátló hatása miatt autoinflammatoros kórképekben használatos kolhicin alkalmazásának HS-ben kevés létjogosultsága van. Egy kis létszámú, prospektív klinikai vizsgálatban a kolhicint a köszvényben bevett gyakorlatnak megfelelően 0,5 mg-os dózisban kapták a betegek napi 2 alkalommal 4 hónapig, de csak 1 esetben észleltek enyhe javulást (26). Adása rendszeres vérkép, máj és vesefunkció kontroll mellett mérlegelendő az első- és másodvonalbeli kezeléseket hatástalansága esetén. Az EDF guideline nem javasolja alkalmazását.

### 5. Botulinum toxin

Experimentális kezelés Hurley I. és II. stádiumú HS-ben, hatásmechanizmusa nem ismert. Néhány esettanulmány számol be az axilláris régióban történt alkalmazásának hatásosságáról, a kezelés után tartós remisszió alakult ki (27, 28). Alkalmazott dózisa 40-250 egység között változott.

### 6. Hormonkezelés

A hormonhatás jelentősége HS-ben mind a mai napig vitatott kérdés, de a betegség nemi megoszlása és lefolyásának számos jellemzője a hormonok szerepét valószínűsíti, ezek a pubertáskor utáni kezdet, a női dominancia, a menstruációhoz köthető fellángolások, a gyakran társuló PCOS és a terhesség alatt tapasztalt javulás. Az eddig közölt esettanulmányok a finasterid és a ciproteron-acetát hatásosságát vizsgálták. Az 5 $\alpha$ -reduktáz gátló hatású finasterid alkalmazása 2-12 héten keresztül napi 5 mg dózisban javulást eredményezett nőknél és férfiaknál egyaránt (29, 30). Érdekes, hogy a gyógyszert nemcsak felnőtteknél, de gyermekeknél is alkalmazták, az utóbbi csoportban 1,25-10 mg napi dózissal érték el a remissziót (29). Az antiandrogén hatású ciproteron-acetát és ösztrogén kombináció, illetve az etinilösztadiol-ciproteron (50 $\mu$ g/50mg) és etinilösztadiol-norgesztrell (50 $\mu$ g/500 $\mu$ g) kombináció is hatásosnak bizonyult HS-ben szenvedő nőknél, azonban nagyobb esetszámú vizsgálatok nem történtek (32).

### 7. Metformin

A hidradenitisben szenvedő betegeknél igen gyakori az elhízás, a metabolikus szindróma, az ezek talaján kialakult 2-es típusú diabetes, az inzulin rezisztencia és nőknél a PCOS. A metformin alkalmazása rutinszerű ezekben a kórképekben, a párhuzamosan fennálló HS-ben pedig a kezelt betegeknél a HS javulását vették észre. A metformin 24 hétig tartó alkalmazása 25 betegből 18 esetében eredményezte a Sartorius érték jelentős csökkenését, 16 beteg esetében pedig a DLQI szignifikáns csökkenését (33). A gyógyszer bevezetése során a dózis fokozatos növelése javasolt: napi 500 mg az első héten, napi 2x500 mg a második héten, majd 3x500 mg a továbbiakban. A maximális dózis 2000 mg naponta, osztott dózisban. Amennyiben a beteg nem tolerálja a maximális dózist, napi 2x500 mg vagy a 2x850 mg adagok szedése is eredményes lehet. Mellékhatásként hasmenés, hasi diszkomfort érzés jelentkezhet.

### Köszönetnyilvánítás

A közleményt a szerzők a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója emlékének szentelik.

### IRODALOM

1. *Onderdijk A. J., der van Zee H. H., Esmann S. és mtsai:* Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) 27, 473–478.
2. *Smith H. S., Chao J. D., Teitelbaum J.:* Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain* (2010) 26, 435–444.
3. *Wolkenstein P., Loundou A., Barrau K. és mtsai:* Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56, 621–623.
4. *Gulliver W., Zouboulis C. C., Prens E. és mtsai:* Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord.* (2016) Feb 1. [Epub ahead of print]
5. *Woodruff C. M., Charlie A. M., Leslie K. S.:* Hidradenitis Suppurativa: A Guide for the Practicing Physician. *Mayo Clin Proc.* (2015) 90,1679-93.

6. *Scheinfeld N.*: Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J.* (2013) *Apr 15, 19* (4):1.
7. *Deckers I. E., Prens E. P.*: An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs.* (2016) *76*(2), 215–29.
8. *Esmann S., Jemec G. B.*: Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol* (2011) *91*, 328–332.
9. *Dufour D. N., Emtestam L., Jemec G. B.*: Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J* (2014) *90*, 216–221
10. *Matusiak L., Bieniek A., Szepietowski J. C.*: Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* (2010) *90*, 264–268.
11. *Horváth B., Janse I. C., Sibbald G. R.*: Pain management in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* (2015) *Nov;73(5 Suppl 1)*, S47–51.
12. *Clemmensen O. J.*: Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* (1983) *22*, 325–328.
13. *Jemec G. B., Wendelboe P.*: Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (1998) *39*, 971–974.
14. *Gener G., Canoui-Poitrine F., Revuz J. E. és mtsai*: Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* (2009) *219*, 148–154.
15. *Blok J. L., van Hattem S., Jonkman M. F., Horváth B.*: Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol.* (2013) *168*(2), 243–52.
16. *Boer J., Nazary M.*: Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol* (2011) *164*, 170–175.
17. *Brocard A., Knol A. C., Khammari A. és mtsai*: Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology.* (2007) *214*(4), 325–7.
18. *Boer J., Jemec G. B.*: Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* (2010) *35*, 36–40.
19. *Sartorius K., Boer J., Jemec G. B. E.*: Topical treatment. Hidradenitis suppurativa. Berlin: Springer; (2006) p.150–60.
20. *Zouboulis C. C., Desai N., Emtestam L. és mtsai*: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *Apr;29*(4), 619–44.
21. *Yazdanyar S., Boer J., Ingvarsson G. és mtsai*: Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology* (2011) *222*, 342–346.
22. *Kaur M. R., Lewis H. M.*: Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: a case series of five patients. *J Dermatolog Treat* (2006) *17*, 211–213.
23. *Rose RF, Goodfield MJ, Clark SM.* Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2006; *31*: 154–155.
24. *Buckley D. A., Rogers S.*: Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med* (1995) *88*, 289–290.
25. *Bianchi L., Hansel K., Stingeni L.*: Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine A. *J Am Acad Dermatol.* (2012) *67*(6), 278–9.
26. *van der Zee H. H., Prens E. P.*: The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* (2011) *223*(2), 169–73.
27. *Feito-Rodriguez M., Sendagorta-Cudos E., Herranz-Pinto P. és mtsai*: Prepubertal hidradenitis suppurativa successfully treated with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* (2009) *35*, 1300–1302.
28. *O'Reilly D. J., Pleat J. M., Richards A. M.*: Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* (2005) *116*, 1575–1576.
29. *Joseph M. A., Jayaseelan E., Ganapathi B. és mtsai*: Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatolog Treat.* (2005) *Apr;16*(2), 75–8.
30. *Farrell A. M., Randall V. A., Vafae T. és mtsai*: Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (1999) *Dec;141*(6), 1138–9.
31. *Randhawa H. K., Hamilton J., Pope E.*: Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatol.* (2013) *149*(6), 732–5.
32. *Mortimer P. S., Dawber R. P., Gales M. A. és mtsai*: A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (1986) *Sep;115*(3), 263–8.
33. *Verdolini R., Clayton N., Smith A. és mtsai*: Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) *27*, 1101–8.

Érkezett: 2016. 09. 06.

Közlésre elfogadva: 2016. 09. 08.

## A hidradenitis suppurativa biológiai kezelése

### Biologic treatment of hidradenitis suppurativa

KOVÁCS RÉKA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,  
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa hagyományos gyógyszeres és sebészi kezelésével nehezen érhető el megfelelő terápiás válasz. A biológiai terápiás szerek számos gyulladásos betegségben hatásosak, például pikkelysömörben és rheumatoid arthritisben; sőt, az utóbbi időben például atopiás dermatitisben, egy szintén gyulladásos bőrbetegségben is sikeres kezelési eredményekről számoltak be használatuk kapcsán. Hidradenitis suppurativában – ahol szintén a gyulladásé a főszerep – öt biológiai szer, az infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab és az anakinra hatását vizsgálták behatóbban. A vizsgálatok eredménye szerint leginkább az adalimumab és az infliximab esetén várható megfelelő hatásosság. A többi készítmény alkalmazásának eredményességéről nincsenek egyértelmű adatok ezidáig.

**Kulcsszavak:**  
**acne inversa – biológikumok**  
**– hidradenitis suppurativa**  
**– terápia – TNF-alfa**

#### SUMMARY

Traditional medical and surgical therapies usually do not elicit sufficient clinical response in hidradenitis suppurativa. Biologics are effective therapeutic options in a number of inflammatory diseases like psoriasis and rheumatoid arthritis. Recently, successful therapeutic results have also been published with the use of biologic therapies in another inflammatory skin disease, atopic dermatitis. In HS, where inflammation plays the key role as well, results of the five biological agents studied, namely infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab and anakinra are available. Results show that the greatest effectiveness can be achieved with adalimumab and infliximab therapy. To date, there are no clear-cut data related to the effect of other biological agents.

**Key words:**  
**acne inversa – biologics**  
**– hidradenitis suppurativa**  
**– therapy – TNF-alpha**

A hidradenitis suppurativa (HS) egy krónikus gyulladásos bőrbetegség, melyben rekuráló gyulladt csomók jelentkeznek főként a hajlatokban: az axillák, az inguinalis és gluteális régió területén. Később szinuszjratok, váladékozó fisztulák, illetve súlyosabb esetben kiterjedt hegesezés is kialakul.

A bőrgyógyászati betegségek közül itt észlelhető a legmagasabb átlagos DLQI pontszám, a betegek számára nagyon kifejezett az életviteli teher. Bár az elváltozások többnyire ruhával fedett területeken fordulnak elő, mégis a kísérő gyulladás, fájdalom, váladékozás, odor miatt főleg súlyosabb, kiterjedtebb betegség esetén a szociális izoláció veszélye is fenyegeti a betegeket.

A kezelés a mai napig sem megoldott, az évek során javasolt újabb és újabb terápiák egyike sem bizonyult kuratívának. A kezelési javaslatok számához viszonyítva rendkívül kevés randomizált kontrollált vizsgálatot ismerünk, és a legtöbb vizsgálat kevés beteg bevonásával történt (1).

A klasszikus, de statikus Hurley szerinti stádium beosztás (2) mellett a betegséget a dinamikusabb Sartorius, illetve módosított Sartorius skála (3, 4) szerint értékelik a leggyakrabban. Az utóbbi skálák figyelembe veszik az érintett régiók, illetve ezeken belül a léziók, azaz a nodulusok, tályogok, fisztulák és a hipertrófiás hegek számát is. Mivel ezek a kezelés által nem befolyásolt tényezőkkel is kalkulálnak és a számítási procedúra nagyon időigényes, a mindennapi gyakorlatban a terápiák hatásosságának követésére kevésbé alkalmasak. A kezelőorvos átfogó értékelése (Physician Global Assessment/HS-PGA) alkalmasabb eszköz a kezelésekre hatásosságának követésére, használata egyszerű és kellően informatív, amit több vizsgálatban is igazoltak (5, 6), ezért manapság gyakran alkalmazzák. Jelenleg HS-ben a kezelésre adott választ a legjobban talán a HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response/HS Klinikai Válasz) tükrözi, melynél a gyulladt nodusok, abszcesszu-

Levelező szerző: Dr. Kovács Réka  
e-mail: kovacs.reka@med.u-szeged.hu



sok, valamint a betegségre jellemző váladékozó fisztulák kerülnek értékelésre. Ezt az egyszerűbben számítható skálát először az adalimumabbal végzett II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban használták (7).

Annak ellenére, hogy a betegséget régóta ismerjük, hagyományos gyógyszeres és sebészi kezelésével ritkán érhető el megfelelő klinikai válasz, talán ezért sem került a HS a figyelem előterébe hosszú ideig. Csak az utóbbi időben tarthat számot nagyobb szakmai érdeklődésre, főként a középsúlyos-súlyos HS kezelésében hatásosnak bizonyuló biológiai terápiáknak köszönhetően. Terápiás irányelvek is születtek az utóbbi években: az európai S1 irányelv; illetve egy további, szintén evidenciákon alapuló ajánlás (5, 8).

Mindezek következtében ez a kövélkedéssel szemben egyáltalán nem ritka, az életminőséget súlyosan befolyásoló krónikus gyulladással járó betegség eredményes kezelése a kórkép korábbi felismerésén túl az idejekorán megkezdett, a betegség súlyosságához (stádiumához) illesztett és vizsgálatok által igazolt hatásosságú gyógyszerekkel végzett terápia alkalmazásával végre lehetővé válhat.

## Biológiai kezelés

A TNF-alfa gátló készítmények hidradenitis suppuratívában történő alkalmazása azon a klinikai megfigyelésen alapult, hogy a HS-ben is szenvedő Crohn betegek hidradenitises tünetei is enyhültek az infliximab kezelése során. (9, 10). A TNF-alfa experimentálisan is alátámasztott főszereplője a HS patofiziológiájának: a betegek szérumban, illetve a léziókban és a perilezionális bőrben is emelkedett TNF $\alpha$  szinteket találtak (11).

A következő években számos esettanulmány jelent meg az infliximab (12) és más TNF-alfa gátlók, mint például az adalimumab és az etanercept (13) hatásáról HS-ben. Ezeket túlmenően az anakinrával és az ustekinumabbal kapcsolatban is közöltek eseteket vegyes eredményekkel. Megjelentek randomizált kontrollált vizsgálatok is. 2012-ben az egyik legfontosabb randomizált, kontrollált, multicentrikus HS vizsgálat eredményeit Kimball és munkatársai publikálták az adalimumab hatásáról (6).

Bár a biológiai szerek sem gyógyítják meg a betegséget, ugyanakkor mivel a gyulladással járó tüneteket sikeresen szupprimálják és egyúttal hosszabb távon is alkalmazhatóak, bizonyos értelemben áttörést jelentenek ennek a krónikus betegségnek a kezelésében. Jelenleg Magyarországon törzskönyvi indikáció alapján egyedi OEP engedély birtokában a legtöbb klinikai evidenciával rendelkező adalimumab finanszírozott formában is elérhető HS-ben.

## TNF-alfa gátló szerek

### *Infliximab*

Az infliximab egy kiméra (egér/humán) típusú TNF-alfa-ellenes monoklonális antitest. Izotípusát tekintve egy IgG1 immunglobulin, konstans régióit humán szekvenciák alkotják, az antigén kötő részben (Fab) vannak az egér eredetű

szekvenciák. Specifikusan kötődik a TNF-alfa transzmembrán, szolubilis és receptorhoz kötött formáihoz is. A szolubilis TNF-alfa-hoz kötődve annak proinflammatorikus hatását gátolja. Ezen kívül a transzmembrán TNF-alfa-hoz való kapcsolódása az érintett sejt eliminációjához vezet, valószínűleg komplement aktiváció és / vagy antitestfüggő celluláris citotoxicitás, esetleg apoptózis-indukció révén. Intravénás adagolású biológiai szer.

Számos klinikai vizsgálat igazolta az infliximab hatékonyságát középsúlyos-súlyos HS-ben szenvedő betegeknél. Általában a pszoriázisban alkalmazott dózisokat kapták a hidradenitises betegek, tehát 5 mg/kg infliximabot a 0, 2, és 6. héten, amit általában 8 hetente követtek további infúziók. A kezelés alatt a gyulladással járó tünetek javulásáról számoltak be, de a kiújulási ráta is magas volt. A betegek majdnem 50%-a új tüneteket produkált fél éves kezelés után (14). Moriarty és munkatársai (15) szerint a 8 hetes intervallum két infúzió között túl hosszú a HS-es betegeknél, ők 4 hetes szünetet javasolnak, ugyanakkor egy újabb összefoglaló tanulmány szerzői (16) 6 hetente adják betegeiknek az infliximabot, mely adagolási séma véleményük szerint jól működik a legtöbb beteg esetében. A legoptimálisabb kezelési intervallum megtalálását célzó vizsgálatot mind-azidáig nem végeztek.

Grant és munkatársai végezték HS-ben az egyetlen publikált kettős-vak, placebo kontrollált vizsgálatot infliximabmal (17). A 8 hetes vak fázis során 15 beteg kapott infliximabot, míg 23 placebót. Az elsődleges végpont a Hidradenitis Suppurativa Severity Index / HS súlyossági skála (HSSI) szerinti 50%-os javulás elérése volt a 8. héten, mely az infliximab csoportban ugyan magasabb volt mint a placebo csoportnál, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Súlyos adverz reakciók nem fordultak elő; influenza-szerű tüneteket, myalgia és fejfájást jelentettek. Ezek az enyhe reakciók a placebo csoportnál fordultak elő magasabb számban.

Infliximab esetén a javulás általában az első két infúzió után jelentkezik. A legjobb terápiás effektus a hosszú távon folyamatosan kezelt betegeknél várható. A HS-ben szenvedő betegek tünetei akár 2 éven keresztül is jól kontrollálhatóak (16).

A HS-ben alkalmazott infliximab kezelés mellékhatásairól 2 közleményben számoltak be. Van Rappard (18) és munkatársai 27 HS-ben szenvedő infliximab-kezelt betegük közül 5-nél tapasztalták polyarthritist kialakulását. Lozeron és munkatársai áttekintő vizsgálatukban (19) különböző immunmediált gyulladással járó kórképekben értékelték az anti-TNF kezelés során fellépő demyelinizációs neuropathiák előfordulását. Az összesen 5 újonnan bemutatott eset közül az egyik egy infliximabmal kezelt HS-ben szenvedő beteg volt, akinél aszimmetrikus motoros neuropátia jelentkező vezetési zavarral. A terápia leállítása és intravénás immunglobulin adását követően a tünetek megszűntek.

### *Adalimumab*

Az adalimumab egy teljes egészében humán, rekombináns, IgG1 típusú, monoklonális antitest, mely a humán TNF-alfa-ra specifikus. Nagy affinitással és specificitással

kötődik a TNF-alfa szolubilis és membránhoz kötött formájához. Hatásával megakadályozza a TNF-alfa kötődését receptoraihoz (TNFR1 és TNFR2), ezen keresztül pedig blokkolja a TNF-alfa biológiai hatásait. Ezenkívül befolyásolja a leukociták migrációjáért felelős adhéziós molekulák expresszióját. A szérumban C-reaktív protein szintjét, a vörösvértest-süllyedést és az IL-6 szintjét szignifikánsan csökkenti. Szubkután adagolású biológiai szer.

Ebben az indikációban az adalimumab-ot először 2006-ban alkalmazták 2 betegnél: a HS mellett egyikük szeronegatív arthritiszben, másikuk IBS-ben (irritábilis bél szindróma) is szenvedett (20, 21). Az eltelt évek alatt számos további vizsgálat követte ezeket a kezdeti esetismertetéseket. Két prospektív vizsgálatban a kéthetente történő 40 mg adalimumab kezeléssel kezdeti javulást értek el, de a 12. hét után már nem volt különbség a kezelt és a placebo csoportok között (22, 23).

A magas relapszus-arány magyarázata és a továbblépés kiindulópontja volt a felismerés, hogy HS-ben minden biztonnal a psoriasisban eredményes kezelési sémától eltérően magasabb dózisokra van szükség(5). A feltételezés helyességét prospektív módon első ízben Blanco és munkatársai igazolták tanulmányukban(24): a kezdetben kéthetente adagolt 40 mg dózist a 6 beteg közül 5-nél kellett megemelni heti 40 mg-ra, hogy megakadályozzák a relapszust.

Kimball és munkatársai (6) nagy, prospektív, randomizált, placebo kontrollált kettős-vak, fázis II vizsgálatában az első 16 hetes placebo-kontrollált fázist egy 36 hetes, nyílt kiterjesztésű szakasz követte. Az első fázisban 3 csoportba sorolták a betegeket: heti 40 mg, kéthetente 40 mg adalimumab és placebo csoportok. A második, nyílt fázisban minden résztvevő kéthetente 40 mg adalimumabot kapott, de elégtelen terápiás válasz esetén (HS-PGA értéke  $\geq 3$ ) volt lehetőség a dózist heti 40 mg-ra sűríteni. A vizsgálat első szakaszában a heti 40mg adalimumab kezelés szignifikánsan hatásosabbnak mutatkozott a placebonál, míg a kéthetenti adalimumab kezelésről ez nem volt elmondható. A heti adagolással indított betegek körében a második nyílt fázis során kétheti alkalmazásra áttérve megemelkedett a relapszus ráta. A vizsgálat során nem fordultak elő súlyos adverz reakciók. Az idézett vizsgálat adatai tehát megerősítették, hogy magasabb dózisú rezsim szükséges a HS tüneteinek eredményes visszaszorításához.

Ezen eredmények birtokában tervezték meg középsúlyos-súlyos (Hurley II-III) HS-ben szenvedő betegek bevonásával a két fázis III multicentrikus törzskönyvezési vizsgálatot (PIONEER I és II), melyek eredményét 2016 augusztusában közzétették. A heti 40 mg adalimumabnak többek között a HS tüneteire és a tünetek miatti fájdalomra gyakorolt hatását vizsgálták placebóval összevetve. A vizsgálatban a kezelés biztonságosságát is kiemelt figyelemmel követték. A heti 40 mg dózisú adalimumab kezelés szignifikánsan hatásosabb volt a placebonál az elsődleges eredményességi végpont (HiSCR) vonatkozásában. (A HiSCR elérése azt jelentette, hogy az abszcesszusok és gyulladt csomók száma legalább 50%-al csökkent, és mindeközben nem jelentek meg új tályogok és fisztulák.) A kezelés hatása már a 2.

héten észlelhető volt. Az eredményességi végpontokat nagyon leegyszerűsítve és gyakorlati szempontból értékelve azt lehet mondani, hogy az adalimumab kezelés a betegek 50%-ánál viszonylag gyorsan igen jelentős javulást eredményez, és a terápia hatására a betegek további csaknem 20%-a mutat – a fentiekhez viszonyítva sok esetben kevésbé gyors és látványos, de – értékelhető regressziót. Az adalimumab és placebo csoportok mellékhatásprofilja összemérhető volt (25). A jelenleg több mint 10 indikációban törzskönyvezett adalimumab mögött 15 év klinikai tapasztalata, illetve a tapasztalatok által körvonalazott biztonságossági profil áll, a hidradenitisben végzett törzskönyvezési vizsgálatokban újabb biztonságossági szignált nem regisztráltak. Fontos hangsúlyozni, hogy a regisztrációs vizsgálatokban a fenti pozitív eredményeket (a protokollnak megfelelően) emelt indukciós (160 mg az 1., majd 80 mg a 15. napon) és emelt fenntartó (heti 40 mg a 29. naptól) s.c. adalimumab dózisok alkalmazásával érték el.

#### *Infliximab és Adalimumab*

Egy retrospektív vizsgálat ismert, (26) melyben az infliximab és az adalimumab hatását hasonlították össze. 10 beteget infliximabmal kezeltek 8 hétig, 3 alkalommal kaptak infúziókat a 0, 2, 6. héten (5 mg/kg), míg a másik csoportban 10 beteg 1 éven át kéthetente 40 mg adalimumabot kapott. Mindkét csoportnál hasonló paramétereket mértek (Sartorius skála, PGA, DLQI, vörösvértest-süllyedés, CRP, és a terápiás hatás időtartama). Egy év után a Sartorius pontszám átlagosan 54%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest az infliximab csoportban, míg 66%-kal az adalimumab csoportban. A gyulladási laborparaméterek is csökkentek, mely változás az infliximab csoportban 1 év után is szignifikáns maradt. A DLQI is javult mindkét csoportban, de ennek mértéke csak az infliximabnál volt szignifikáns. A szerzők szerint mindkét kezelés hatásos, de összességében a 3 alkalommal adagolt infliximab infúziót hatásosabbnak értékelték, mint a folyamatos, kéthetente alkalmazott adalimumabot. A közleményben nem tértek ki arra, hogy a betegek kaptak-e egyéb terápiát a követés során. A kis betegszám, illetve az a tény, hogy a retrospektív design miatt a betegeket nem egy időben és azonos feltételekkel kezelték, illetve nem egységes szempontrendszer szerint értékelték jelentős korlátai ennek a vizsgálatnak, így a levont következtetések relevanciája is bizonytalan. Ráadásul jelenleg már heti 40 mg az adalimumab törzskönyvezett fenntartó dózisa HS-ben.

#### *Etanercept*

Az etanercept egy rekombináns fúziós fehérje, amely a TNF-alfa receptorhoz kapcsolódva kompetitíven gátolja a TNF-alfa kötődését. Két részből áll: a humán TNF receptor 2 extracelluláris ligand-kötő részéből és az IgG1 konstans régiójából. Az etanercept kötődik és neutralizálja mind a szolubilis, mind a transzmembrán TNF-alfa-t. Ezen kívül befolyásolja a dendritikus sejtek, T sejtek és neutrofilek migrációját (27). Szubkután adagolású biológikum.

Az első etanercept-tel végzett prospektív nyílt vizsgálat HS-ben biztató eredményeket mutatott. A betegek heti 50

mg etanerceptet kaptak. 12 hét után a 10 betegből 6-nál a betegség aktivitásának több mint 50%-os csökkenését találták. Ez a hatás megmaradt a 12 hetes követés során is (28). Később, a nyílt, illetve placebo-kontrollált vizsgálatokban ezeket az eredményeket nem tudták reprodukálni (29, 30). A nyílt vizsgálatban 15 beteget kezeltek heti 50 mg etanercept injekciókkal. Csak 10 beteg fejezte be a vizsgálatot, közülük 3 érte el az elsődleges végpontot, a PGA érték 50%-os csökkenését (29).

Az egyetlen kettős vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatban 10 beteget kezeltek heti két alkalommal 50 mg etanercept injekciókkal, 10 beteg placebót kapott. 12 hét kezelés után nem volt különbség a PGA értékben, a betegek értékelésében vagy a DLQI-ban a két csoport között. Az ezt követő 12 hetes nyílt vizsgálati részben sem találtak javulást vagy különbséget (30). Az etanercept nem tekinthető hatásos kezelésnek hidradenitisben, ezért ebben az indikációban alkalmazása nem ajánlott.

#### *Ustekinumab*

Az ustekinumab egy humán anti-p40 monoklonális antitest, melyet közepesúlyos-súlyos psoriasis kezelésében használnak. A p40 az IL-12 és IL-23 közös alegysége. Az IL-12 a T sejteket aktiválja, melyek így IFN-gamma-t és TNF-alfa-t szekretálnak. Az IL-23 a Th17 sejtek túlélését segíti, így segíti az IL-17A termelést. (31, 32). Az ustekinumab megakadályozza az IL-12 és IL-23 kötődését. Szubkután adagolású biológiai szer.

A megjelent közlemények tanúsága szerint korábban összesen 6 beteg kapott HS diagnózissal 45 mg ustekinumabot a 0., 4. és a 12. vagy a 16. héten, majd ezt követően 3 havonta. Az eredményeket összegezve elmondható, hogy 3 esetben komplett remissziót, 2 esetben részleges választ értek el, illetve egy beteg nem reagált az ustekinumab terápiára (33-36).

2016 első felében közzétették Blok és munkatársai (37) az első ustekinumabbal végzett prospektív, nyílt vizsgálat eredményeit HS-ben. 17 beteget kezeltek 45-90 mg dózissal a 0., 4., 16. és 28. héten. 12 beteg fejezte be a vizsgálatot. A 40. héten a módosított Sartorius skála (mSS) kifejezett csökkenését 6 (35%), közepes fokú csökkenést 8 beteg (47%) érte el, kismérvű csökkenést 1 betegnél (6%) tapasztaltak, 2 betegnél pedig (12%) nem történt változás vagy romlást észleltek. Egy utólagos elemzésben a HiSCR eredményességi mutatót is vizsgálták, eszerint a 40. hétre a HiSCR-t 8 beteg (47%) érte el.

Megemlítendő, hogy az ustekinumab hatása a HS-ben nem gyors, a javulás hónapokat vehet igénybe. Randomizált, kettős-vak vizsgálatok híján a fenti eredmények – a prospektív, nyílt vizsgálatot is beleértve – egyelőre csak hasznos információként szolgálnak arra nézve, hogy az ustekinumab egy további potenciális kezelési lehetőség lehet HS-ben szenvedő betegek számára, és további vizsgálatokra érdemes (38).

#### *Anakinra*

Az anakinra egy rekombináns humán IL-1 receptor antagonist. Gátolja mind az IL-1-alfa, mind az IL-1-béta bio-

lógiai hatásait, mivel kompetitíven gátolja kötődésüket az 1-es típusú IL-1 receptorhoz (39). Az IL-1 a gyulladáshoz válasz egyik fő mediátora. HS-ben mind a lézionális, mind a perilezionális bőrben emelkedett IL-1 szinteket találtak (11).

2016 elejéig 10 beteget kezeltek anakinrával vegyes eredménnyel (40-44). Hét betegnél a HS-es tünetek javulását észlelték (40, 41, 44), míg a maradék 3 súlyos HS-ben szenvedő betegnél nem észleltek kedvező hatást (42, 43).

Egy szintén 2016 elején megjelent közleményben a szerzők a legújabb prospektív, kettős-vak, randomizált és placebo kontrollált vizsgálat eredményeiről számoltak be. 20 Hurler II-III. stádiumú beteget vontak be a vizsgálatba, mely egy 12 hetes kezelési, majd egy 12 hetes követési periódusból állt. 10 beteg kapott napi 100 mg anakinrát szubkután injekciók formájában, 10 beteg pedig placebót. A betegség aktivitása a kezelés végére az anakinra csoport 67%-ánál, míg a placebo csoport 20%-ánál csökkent. A HiSCR eredményességi végpontot a 12. héten az anakinra csoport 78%-a, a placebo csoport 30%-a érte el. Az új hidradenitises tünet kialakulásáig eltelt idő az anakinra csoportban szignifikánsan hosszabb volt (45). Mindezek alapján az anakinra egy biztató kezelési lehetőség HS-ben.

## Biztonság

Általánosságban: a TNF-alfa gátlók jól tolerálhatóak, így a betegek hosszú ideig kezelhetőek. A leggyakoribb mellékhatások az injekció helyén jelentkező bőrreakció és az infúziós reakció. Az előbbi esetében általában enyhe, átmeneti lokális erythema, csomó, urtica vagy viszketés jelentkezik. Infliximabbal kezelt betegeknél túlérzékenységi reakció fejlődhet ki, a generalizált urticariától egészen az anafilaxiáig sokkig. Az adalimumabbal vagy infliximabbal kezelt betegek gyakrabban kaphatnak el felső légúti fertőzést, rhinitist, bronchitist, illetve húgyúti fertőzéseket. Mivel a TNF-alfa kulcsszerepet játszik a tuberkulózis elleni immunválaszban, ismert, hogy a TNF-alfa gátló szerek növelhetik a tuberkulózis (TBC) rizikóját. Emiatt az összes beteget szűrni kell látens TBC-re a terápia elindítása előtt. Ezen kívül a szívelégtelenséget, a hepatitis B-t és a malignus betegségeket kell ki zárni, mielőtt a kezelés elindul.

A TNF-alfa inhibitorok hatással lehetnek az újszülöttek immunválaszára, ezért terhességben használatuk kontraindikált, és mivel a feltételezések szerint (hasonlóan az immunoglobulinokhoz) kiválasztódnak az anyatejbe, alkalmazásuk szoptatás alatt is kerülendő.

Az ustekinumabmal végzett vizsgálatok kapcsán súlyos adverz reakciókat nem írtak le, egyedül enyhe fejfájást, fáradtságot és felső légúti fertőzéseket találtak. Az anakinra esetében leginkább helyi reakciókat írtak le, és egy régebbi vizsgálat közlésekor 1-1 hasmenés, illetve *Candida* vaginitis esetről számoltak be.

Jelentős mellékhatásként az irodalomban egy etanercepttel kezelt HS-ben szenvedő betegnél tapasztalt bilaterális *Can-*

*didia chorioretinitis*-t, illetve egy infliximabbal kezelt betegnél kialakuló fatális pneumococcus szepszist találtunk (46).

Ismert az immunmediált szisztémás gyulladásos kórképeket kísérő fokozott kardiovaszkuláris kockázat, amit az egyes betegségekhez nagyobb arányban társul és önmagában is szisztémás gyulladást generáló elhízás tovább súlyosbíthat. A közelmúltban megjelent szisztémás elemzések felvetik a psoriasisban alkalmazott hosszú távú biológiai terápia mellett jelentkező kardiovaszkuláris kockázatsökkenés trendjét (47, 48). Bár hidradentitisben értelemszerűen ezek az analízisek még nem elérhetőek, a korszpecifikus megjelenés szempontjából egycsúcsú betegségben szenvedő páciensek alacsonyabb átlagéletkora, a talán még gyakoribb túlsúly, illetve egy a közelmúltban publikált elemzés szerint (49) igen gyakran társuló rizikófaktorok jelenléte (hipertrigliceridémia, alacsony HDL lipoprotein szint, diabétesz, metabolikus szindróma) miatt a tartós anti-TNF kezelés előrevetített pozitív kardiovaszkuláris hatásainak kiemelt jelentősége lehet HS-ben.

## A jövő: új célpontok – új várható vizsgálatok

Az utóbbi időben a hidradentitises léziókban emelkedett IL-17 és IL-23 szinteket találtak (50, 51). Ezen eredmények alapján új terápiás lehetőségek jöhetnek szóba a közeljövőben. A fenti célpontokra ható új inhibitorokat (IL-17 és a csak IL-23 gátlók) eddig csak pikkelysömörben vizsgálták. Közülük jelenleg csak a IL-17A ellenes, humán IgG1 típusú monoklonális antitest, a secukinumab van túl a regisztrációs vizsgálatokon psoriasisban, a további készítmények (az IL-17A neutralizáló hatású IgG4 alosztályú humanizált monoklonális antitest, az ixekizumab; és az IL17R-t blokkoló IgG2 típusú humán monoklonális antitest, a brodalimumab)

még vizsgálati fázisban (fázis III) vannak. A brodalimumab fejlesztése a fázis III klinikai programban jelentkező súlyos potenciális mellékhatások gyanúja miatt megtorpant, de nem állt le.

Vannak csak az IL-23 ellen irányuló antitestek vizsgálati fázisban (szintén csak psoriasisban), mint a tildrakizumab (humanizált IgG1k típusú, monoklonális IL-23p19 ellenes antitest) és a guselkumab (humán IgG1 típusú, monoklonális IL-23p19 ellenes antitest) (52, 53).

Egy további immunmoduláns szer az apremilast, melyet szintén psoriasisban, illetve arthritis psoriaticában vizsgáltak és használnak. Az apremilast a phosphodiészteráz 4 (PDE4) szelektív inhibitora, gátolja a proinflammatorikus citokinek (IL-2, IL-5, IL-12A, IL-13, IL-17, IL-23A, TNF $\alpha$ , INF $\alpha$ , INF $\alpha$ ) és kemokinek (CXCL9, CXCL10) termelését (54).

Bár ezeket a terápiás lehetőségeket már vizsgálták psoriasisban, ezekkel, vagy hasonló támadáspontú más biológiai szerekkel kapcsolatban még nem rendelkezünk HS-specifikus adatokkal. Jóllehet már folyamatban vannak a MABp1 (anti-IL-1 $\alpha$  antitest), a CJM112 (IL-17 gátló) és az apremilast vonatkozásában ilyen klinikai vizsgálatok, az eredmények azonban jelenleg még nem elérhetőek.

## Megbeszélés

A hidradentitis suppurativa egy krónikus gyulladásos bőrbetegség, a betegek számára kifejezett életviteli teherrel. Bár az elváltozások többnyire ruhával fedett területeken fordulnak elő, mégis a kísérő gyulladás, fájdalom, váladékozás, odor miatt főleg súlyosabb, kiterjedtebb betegség esetén a szociális izoláció veszélye is fenyegeti a betegeket.



1/a ábra

Egy 23 éves nőbeteg intermammaris területen jelentkező Hurley II. stádiumú HS tünetei adalimumab kezelés előtt



1/b ábra

Ugyanezen terület adalimumab terápia megkezdése után 8 hónappal



2/a ábra

20 éves Hurley II-III. stádiumú HS-ben szenvedő férfibeteg glutealis területen jelentkező tünetei adalimumab terápia előtt



2/b ábra

A beteg inguinalis tüneteinek kezelése előtt



2/c ábra

A 20 éves férfibeteg glutealis maradványtüneteinek kezelése után 12 hónappal



2/d ábra

A beteg inguinalis maradványtüneteinek kezelése után 12 hónappal

Definitív megoldása mind a mai napig nincs a HS-nek, az évek során javasolt terápiák egyike sem kuratív. A kezelési javaslatok számához viszonyítva rendkívül kevés randomizált kontrollált vizsgálatot ismerünk, legtöbb vizsgálat kevés beteg bevonásával történt.

Az ezidáig rendelkezésre álló evidenciák alapján Gulliver és munkatársai készítettek egy ajánlást 2016 elején a HS kezeléséhez (8), illetve 2016 januárjában egy Cochrane szisztematikus áttekintés is megjelent a HS terápiájával kapcsolatban (55). Mindkét cikkben említést tesznek a biológiai kezelések hatásáról HS-ben, ezek szerint az adalimumab és az infliximab hatásosak hidradenitisben és javítják a betegek életminőségét. Gulliver ajánlása szerint első vonalban közepes-súlyos HS-ben az adalimumab, másodvonalban az infliximab adható (8). Az adalimumabot 2015 nyarán HS indikációban az Egyesült Államokban (Food and Drug Administration - FDA) és Európában (European Medicines Agency - EMA) is regisztrálták a gyulladásos bélbetegségekben használatos emelt dózissal. Ezek alapján az adalimumab első vonalban törzskönyvi indikáció alapján, az infliximab másodvonalban indikáción kívül alkalmazható

a HS kezelésében. Az IL12/23 gátló humán monoklonális antitesttel (ustekinumab) kevés esettanulmány áll rendelkezésre HS-ben, hatásosságára vonatkozóan nincsen még konkluzív evidencia az irodalomban (33, 37).

A jelenleg elérhető bizonyítékok tükrében az infliximab és az adalimumab terápia eredményesek a közepes és súlyos HS kezelésében és javítják a betegek életminőségét, az adalimumab esetén kedvezőbb tolerálhatóság mellett.

A biológiai terápia egyik lényeges eleme lehet a hidradenitis suppurativa komplex ellátásának. Az utóbbi javítása érdekében fontos a betegség minél korábbi kórismézésének elérése az érintett társszakmák bevonásával, megfelelő beteg-stratifikációs rendszer kialakítása, a komplex ellátást biztosító centrumokba vezető betegutak támogatása. A jelenleg egyedi méltányosság alapján finanszírozott biológiai terápia más indikációkhoz hasonló társadalombiztosítási támogatásának elérése mellett az adekvát ellátás biztosítása érdekében a sebészeti beavatkozások finanszírozásának javítása is elengedhetetlen. Az egységes szemlélet kialakításának, a hazai eljárásrend kidolgozásának fontos kiindulópontja lehet az EDF 2015-ben kibocsátott, magyar

nyelven is elérhető hidradenitis suppurativa terápiás útmutatása (5).

Magyarországon eddig 40 hidradenitis-ben szenvedő beteg kapott biológiai terápiaként adalimumabot. Ennek adagolása: 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg, a 4. héttől heti 40 mg szubkután injekció. Adalimumabot általában véve az egyéb gyógyszeres kezelésre nem reagáló, közép-súlyos-súlyos hidradenitises betegek kaphatnak rövidebb-hosszabb távú indukciós és fenntartó kezelés céljából. A kezelt betegcsoporton belül a műtétre váró betegeknél a terápia hatására várható a műtéti feltételek javulása, a gyulladásos jelek mérséklődése, a kiterjedt és olykor diffúz folyamat demarkációja, a műtét után folytatott kezelés pedig várhatóan segít a relapszusok megelőzésében (1. ábra, 2. ábra). Más biológiai szer hazánkban történő indikáción túli adásáról HS-ben ezidáig nincsen még tudomásunk. A biológiai szer 12 héten túli alkalmazásának racionális feltétele a biológikumra adott megfelelő válasz, ami a gyakorlatban az AN 25 válasz (a tályogok és gyulladt csomók számának legalább 25%-os csökkenése) elérése lehet. Ha ezt nem éri el a beteg, úgy más terápiás opció választása szükséges. Végül hangsúlyozni kell, hogy HS-ben, úgy mint sok más krónikus immunmediált gyulladásos kórképben, az idejekorán elindított és erélyes kezeléssel – sok esetben legjobban biológiai terápiával – elérhető gyulladásgátlás segíthet a struktúrális károsodások és hosszú távú következményének, a súlyos egészségkárosodásnak a megelőzésében.

#### IRODALOM

1. van Rappard D. C., Mekkes J. R., Tzellos T.: Randomized Controlled Trials for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) 34(1), 69-80.
2. Hurley H.: (1989): Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: *Dermatologic Surgery*, edited by R. R. Roenigh, pp. 729-739. Marcel Dekker, New York.
3. Sartorius K., Entestam L., Jemec G. B. és mtsai: Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* (2009) 161(4), 831-839.
4. Sartorius K., Lapins J., Entestam L. és mtsai: Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2003) 149(1), 211-213.
5. Zouboulis C. C., Desai N., Entestam L. és mtsai: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) 29(4), 619-644.
6. Kimball A. B., Kerdel F., Adams D. és mtsai: Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* (2012) 157(12), 846-855.
7. Kimball A. B., Jemec G. B., Yang M. és mtsai: Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* (2014) 171(6), 1434-1442.
8. Gulliver W., Zouboulis C. C., Prens E. és mtsai: Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* (2016)
9. Martinez F., Nos P., Benlloch S. és mtsai: Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* (2001) 7(4), 323-326.
10. Katsanos K. H., Christodoulou D. K., Tsiianos E. V.: Axillary hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab in a Crohn's disease patient. *Am J Gastroenterol* (2002) 97(8), 2155-2156.
11. van der Zee H. H., de Ruiten L., van den Broecke D. G. és mtsai: Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol* (2011) 164(6), 1292-1298.
12. Sullivan T. P., Welsh E., Kerdel F. A. és mtsai: Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2003) 149(5), 1046-1049.
13. Cusack C., Buckley C.: Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2006) 154(4), 726-729.
14. Paradelo S., Rodriguez-Lojo R., Fernandez-Torres R. és mtsai: Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* (2012) 23(4), 278-283.
15. Moriarty B., Jiyad Z., Creamer D.: Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2014) 170(4), 986-987.
16. Deckers I. E., Prens E. P.: An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs* (2016) 76(2), 215-229.
17. Grant A., Gonzalez T., Montgomery M. O. és mtsai: Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* (2010) 62(2), 205-217.
18. van Rappard D. C., Mooij J. E., Baeten D. L. és mtsai: New-onset polyarthritis during successful treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab. *Br J Dermatol* (2011) 165(1), 194-198.
19. Lozeron P., Denier C., Lacroix C. és mtsai: Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol* (2009) 66(4), 490-497.
20. Scheinfeld N.: Treatment of coincident seronegative arthritis and hidradenitis suppurativa with adalimumab. *J Am Acad Dermatol* (2006) 55(1), 163-164.
21. Moul D. K., Korman N. J.: The cutting edge. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatol* (2006) 142(9), 1110-1112.
22. Miller I., Lynggaard C. D., Lophaven S. és mtsai: A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2011) 165(2), 391-398.
23. Amano M., Grant A., Kerdel F. A.: A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* (2010) 49(8), 950-955.
24. Blanco R., Martinez-Taboada V. M., Villa I. és mtsai: Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* (2009) 145(5), 580-584.
25. Kimball A. B., Okun M. M., Williams D. A. és mtsai: Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *New England Journal of Medicine* (2016) 375(5), 422-434.
26. van Rappard D. C., Leenarts M. F., Meijerink-van 't O. L. és mtsai: Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* (2012) 23(4), 284-289.
27. Kerensky T. A., Gottlieb A. B., Yaniv S. és mtsai: Etanercept: efficacy and safety for approved indications. *Expert Opin Drug Saf* (2012) 11(1), 121-139.
28. Giamarellos-Bourboulis E. J., Pelekanou E., Antonopoulou A. és mtsai: An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2008) 158(3), 567-572.
29. Lee R. A., Dommasch E., Treat J. és mtsai: A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (2009) 60(4), 565-573.
30. Adams D. R., Yankura J. A., Fogelberg A. C. és mtsai: Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* (2010) 146(5), 501-504.
31. Sehgal V. N., Pandhi D., Khurana A.: Biologics in dermatology: an integrated review. *Indian J Dermatol* (2014) 59(5), 425-441.
32. Lee R. A., Eisen D. B.: Treatment of hidradenitis suppurativa with biologic medications. *J Am Acad Dermatol* (2015) 73(5 Suppl 1), S82-S88
33. Gulliver W. P., Jemec G. B., Baker K. A.: Experience with uste-

- kinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26(7), 911-914.
34. *Baerveldt E. M., Kappen J. H., Thio H. B. és mtsai:* Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behcet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis* (2013) 72(4), 626-627.
  35. *Sharon V. R., Garcia M. S., Bagheri S. és mtsai:* Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. *Acta Derm Venereol* (2012) 92(3), 320-321.
  36. *Santos-Perez M. I., Garcia-Rodicio S., Olmo-Revuelto M. A. és mtsai:* Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report. *Actas Dermosifiliogr* (2014) 105(7), 720-722.
  37. *Blok J. L., Li K., Brodmerkel C. és mtsai:* Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* (2016) 174(4), 839-846.
  38. *Eisen D. B.:* Ustekinumab, another biologic with potential to help patients with hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol* (2016) 174(4), 718-719.
  39. *Pazyar N., Feily A., Yaghoobi R.:* An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharmacol* (2012) 7(4), 271-275.
  40. *Hsiao J. L., Antaya R. J., Berger T. és mtsai:* Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol* (2010) 146(11), 1265-1270.
  41. *Zarchi K., Dufour D. N., Jemec G. B.:* Successful treatment of severe hidradenitis suppurativa with anakinra. *JAMA Dermatol* (2013) 149(10), 1192-1194.
  42. *van der Zee H. H., Prens E. P.:* Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: a case report. *Dermatology* (2013) 226(2), 97-100.
  43. *Menis D., Maronas-Jimenez L., Delgado-Marquez A. M. és mtsai:* Two cases of severe hidradenitis suppurativa with failure of anakinra therapy. *Br J Dermatol* (2015) 172(3), 810-811.
  44. *Leslie K. S., Tripathi S. V., Nguyen T. V. és mtsai:* An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (2014) 70(2), 243-251.
  45. *Tzanetakou V., Kanni T., Gitrakou S. és mtsai:* Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* (2016) 152(1), 52-59.
  46. *Wollina U., Koch A., Heinig B. és mtsai:* Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): A review with a focus on pathogenesis and treatment. *Indian Dermatol Online J* (2013) 4(1), 2-11.
  47. *Back M., Hansson G. K.:* Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* (2015) 12(4), 199-211.
  48. *Armstrong A. W., Brezinski E. A., Follansbee M. R. és mtsai:* Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des* (2014) 20(4), 500-512.
  49. *Tzellos T., Zouboulis C. C., Gulliver W. és mtsai:* Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* (2015) 173(5), 1142-1155.
  50. *Schlappbach C., Hanni T., Yawalkar N. és mtsai:* Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (2011) 65(4), 790-798.
  51. *Kelly G., Hughes R., McGarry T. és mtsai:* Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2015) 173(6), 1431-1439.
  52. *Gaspari A. A., Tyring S.:* New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatol Ther* (2015) 28(4), 179-193.
  53. *Chiricozzi A., Krueger J. G.:* IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* (2013) 22(8), 993-1005.
  54. *Deeks E. D.:* Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs* (2015) 75(12), 1393-1403.
  55. *Ingram J. R., Woo P. N., Chua S. L. és mtsai:* Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol* (2016) 174(5), 970-978.

Érkezett: 2016. 09. 06.

Közlésre elfogadva: 2016. 09. 08.

## Bőrgyógyász és sebész által végezhető minor és major (radikális) sebészeti beavatkozások hidradenitis suppuratívában

### Minor and major (radical) HS surgical procedures performed by dermatologists and surgeons

VARGA JÁNOS DR.

SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Plasztikai és Égési Sebészeti Osztály, Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa (HS) krónikus, visszatérő gyulladásos bőrbetegség, diagnózisa a sokszínű, de jellegzetes klinikai kép és a kórlefolás együttese alapján állítható fel. A HS kezelésére kuratív megoldás jelenleg nem áll rendelkezésre: az alkalmazott terápia gyógyszeres és sebészeti kezelésből áll. Az érintett bőrterület teljes eltávolításával végzett radikális sebészeti beavatkozás és az azt követő különböző sebzárási módszerek vagy per secundam intentionem sebgyógyulás az alacsony rekurrencia miatt egyes esetekben definitív megoldást jelenthet.

**Kulcsszavak:**  
**hidradenitis suppurativa – sebészi kezelés**  
**– sebzárási módszerek**

#### SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, recurrent inflammatory skin disease, its diagnosis is based on the typical clinical presentation and disease course. Curative treatment of HS is currently not available: therapy encompasses medical and surgical options. Removal of the entire affected skin area with radical surgery followed by different wound closure techniques or secondary wound healing can in certain cases be the best solution with a low disease recurrence.

**Key words:**  
**hidradenitis suppurativa –**  
**surgical management**  
**– wound closure techniques**

A hidradenitis suppurativa a betegeket mind testileg, mind lelkileg rendkívüli módon megterhelő gyulladásos, szövetroncsoló megbetegedés. A változó mértékű heges torzulások kialakulása az egyénenként eltérő súlyosságú és progresszivitású betegségfolyás függvénye.

A legfontosabb kérdés akkor merül fel, amikor a HS páciens először jelentkezik panaszaiival: gyógyszeres, sebészi vagy kombinált kezelést alkalmazunk?

Szisztémás gyógyszeres kezeléssel a gyulladásos léziók kedvezően befolyásolhatók, az irreverzibilis szöveti elváltozások azonban már nem. A sebészi kezelés viszont ideális esetben is csak az adott régióra nézve jelenthet megoldást, és ott sem törvényszerű, hogy nem alakul ki a beavatkozást követően recidíva. A fentiek alapján körvonalazódó kezelési stratégia lényege, hogy az idejekorán indított erélyes gyulladáscsökkentő kezeléssel megelőzhető lehet a súlyos irreverzibilis szöveti károsodások kialakulása, míg a manifestálódott szöveti malformációk sebészileg távolíthatók el. A HS az apocrin mirigyekkel borított bőrterületekre lokalizálódó betegség, ezért természetéből adódóan az érintett

apocrin régió teljes eltávolítása nemcsak elméletben, de az esetek nem elhanyagolható részében a gyakorlatban is kuratív megoldás lehet. Korábban gyakran tapasztaltuk, hogy számos sikertelen (gyógyszeres és sebészi) terápia próbálkozás után a betegség kuratív megoldásának a széles radikális kimetszés bizonyult. Még nem áll rendelkezésre kellő tapasztalat azzal kapcsolatban, hogy a nemrég törzskönyvezett biológiai terápia opció hogyan módosítja vagy írja át ezt a – progresszív esetekben szokásosnak tekinthető – menetrendet. Az apocrin mirigyekben gazdag régiók elhelyezkedése és átlagos kiterjedése ismert, ez az adott beteg esetében is jól feltérképezhető (1), a kimetszés határait azonban empirikus úton jelöljük ki. A tapasztalatok szerint a radikális kimetszést az axilláris régióban legkevesebb 0,5–1 cm-es, a gluteális régióban 1–1,5 cm-es ép szegély kimetszésével kell elvégezni. A subcutan zsírszövet eltávolításával kapcsolatban nincs konszenzus, intézetünkben preferáljuk egészen az izomfasciáig történő eltávolítását. A nagyajkakat vagy a scrotum-okat fedő bőr eltávolítása is szükséges azok érintettsége esetén. A perianalis régióban végzett műtét



során a külső anális sphincterek megőrzése rendkívül fontos. A kimetszés során teljesen haj és apocrin verejétkmirigy-mentes területek létrehozása a cél. A széles kimetszést követően kiterjedt defektusok jönnek létre, ezek zárása további problémákat vet fel.

### Sebészi kezelés típusai HS-ben (2, 3)

A műtéti indikációt multidiszciplinális team állítja fel, ennek tagjai: bőrgyógyász, plasztikai sebész, szükség esetén

radiotherapeuta, onkológus. A műtét az orvos és a beteg közös döntése alapján történik.

*Sebészi kezelés abszolút indikációi:*

- szinuszjáratok
- harmonikaszerű hegek
- kontraktúrák
- mutiláló HS
- malignitás gyanuja
- amennyiben a szisztémás kezelés hatástalan, ellenjavallt, vagy azt a beteg elutasítja (pl. terhesség)

Minor sebészeti beavatkozások	Major sebészeti beavatkozások
Incisio és drainage	Széles/radikális kimetszés
Szoliter lézió kimetszése + primer sebzárás	Sebzárási technikák
Deroofing	
„STEEP” technika + másodlagos sebgyógyulás	
Cryoterápia	
NPWT/VAC, „Internal Vacuum-Assisted”	
	bőr graftok (félvastag vagy teljes bőrátültetés)
	per secundam sebgyógyulás
	lebenyplasztika (lokális bőrlebenyek, musculocutan lebenyek, nyeles vagy szabadlebenyek, perfátor lebenyek)

1. táblázat  
Az alkalmazott sebészeti beavatkozások felosztása

### Minor sebészeti beavatkozások

A minor sebészeti beavatkozásokat megfelelő tapasztalattal és sebészeti jártassággal rendelkező bőrgyógyász, sebész vagy plasztikai sebész végezheti.

#### *Incisio + drainage*

A kezelés célja a fájdalom megszüntetése, a (főként akut) tályogok megnyitásával. A beavatkozás nem javasolható be nem olvadt nodulus(ok) esetén. A feszülő tályogok szikével történő megnyitását követően a fájdalom, a feszítő érzés és a környező bőr gyulladási tünetei gyorsan enyhülnek. A posztoperatív időszakban naponta alkalmazott kötésekkel, csíkcserékkel megakadályozzuk a tályogüreg gyors záródását és a sebet másodlagos gyógyulásra utaljuk. A beavatkozás a betegség klinikai lefolyását nem befolyásolja. Sok esetben a tályog spontán megnyílik és kiürül. Az utánkövetéses vizsgálatok csaknem 100%-os recidíva arányt igazolnak (2, 4). A beavatkozás evidenciaszintje és az ajánlási erőssége: III, C.

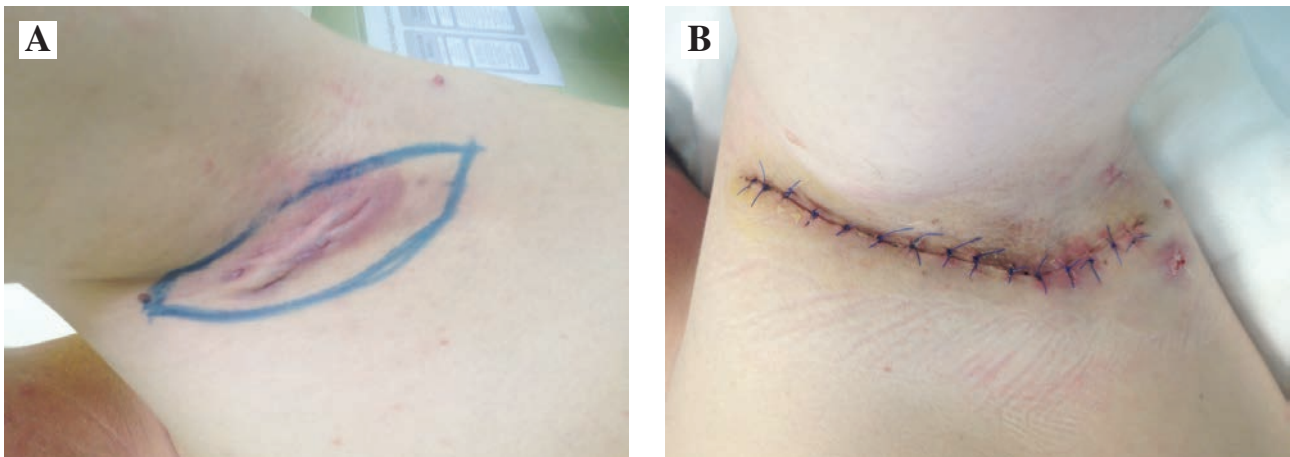
*Limitált kimetszés kis kiterjedésű lézió esetén, primer sebzárással*

Jól alkalmazható lokalizált, körülírt, egy régióra korlátozódó elváltozás esetén. Diffúz, kiterjedt, vagy több ré-

giót is érintő elváltozások esetén nem javasolt. A módszer előnye a „lokális radikálítás”, a primer sebzárást követő gyorsabb sebgyógyulás és kevesebb fájdalom. Az eljárás hátrányaként említhető, hogy a primer varratra való törekvés miatt az excisio kiterjedése limitált, és ez magasabb, akár 33%-os kiújulási arányt is eredményezhet (4, 5) (1. ábra).

#### *Deroofing elektrokauterrel, másodlagos sebgyógyulással*

A deroofing technikát először Mullins és mtsa-i 1959-ben közölték (6). A deroofing esetében egy limitált sebészeti beavatkozásról van szó, elvégzése akkor indokolt, ha a nagyobb beavatkozás nem megvalósítható. Megbízható technika, alacsony recidíva aránnyal (17%). Hurley I (enyhe) és Hurley II (középsúlyos) stádiumban kezelhetjük deroofing-al a tályogokat, szinuszokat és fisztulákat. Szövetmegőrző technika, mely a tályogok, cysták, szinuszjáratok „tetejének” elektrokauteres horoggal való eltávolítását jelenti. A szinuszok és tályogok kocsonyás, gyulladási necroticus szövettörmelékét Volkmann-kanállal kiürítjük, majd a posztoperatív időszakban naponta kötéscserét alkalmazunk. A feltárt sebet per secundam gyógyulásra kényeszerítjük. A beavatkozás evidenciaszintje és az ajánlási erőssége: IV, D (4, 5).



1. ábra

Limitált kimetszés kis kiterjedésű lézió esetén, primer sebzárással, Axilláris HS, Hurley III. stádium

A: Az excisio határának kijelölése

B: Kimetszést követően a defektus zárása primer varrattal

#### „STEEP” technika (Skin-Tissue-sparing Excision with Electrosurgical Peeling)

A beavatkozás az érintett terület áttapintásával kezdődik, azonosítva a gyulladt nodulusokat és a fibrózis kiterjedését. A szinuszjárat szondázásával meghatározzuk annak kiterjedését, majd eltávolítjuk a járatok „fedelét” elektrokauteser eszközhöz csatlakoztatott dróthoroggal. Szakaszosan, akár 4 egymást követő metszési rétegben tangenciális metszésekkel eltávolítjuk a károsodott szövetet (a hegszövetet is) minden érintett lézió esetében. Az epithelizált szinuszjáratok alapját a zsírszövettel együtt érintetlenül hagyjuk. A beavatkozás végén aprólékosan ellenőrizzük a széli részeket, hogy csak ép szöveteket hagyjunk hátra. A fibrotikus részek eltávolítása azért is szükséges, mert a bennük lévő bőrfüggelékéből a betegség recidiválhat. A széli részekbe 10–20 mg triamcinolon acetone (Kenalog) és 0.5% bupivacaine oldatát (10 ml) fecskendezzük a hipergranuláció megakadályozása céljából. A sebet nyitva hagyjuk, naponta kétszer öblítjük, majd alginát és szilikon kötést alkalmazva per secundam gyógyulni hagyjuk. Ez a szövetkímélő módszer a tangenciális kimetszések révén megkíméli a szinuszjáratok epithelizált alapját és a subcutan zsírszövetet, és ez a sebalap gyors sarjadásának köszönhetően a gyors gyógyulás szempontjából igen előnyös (7-9).

#### Cryoterápia

A cryoterápia során egy tű segítségével folyékony nitrogént (LN) juttatunk közvetlenül a szinuszjáratokba (10, 11). A beavatkozás 1%-os lidocaine-hydrochlorid alkalmazásával történő lokális anesztéziában végezhető. A tályogot vagy szinuszjáratot 21-gauge tű használatával feltöltjük folyékony nitrogénnel. A fisztulák nyílását egyesével kanüláljuk, majd LN-t juttatunk be az egyes járatokba. A folyadék gázzá való átalakulása miatt a feszítő hatás igen nagy. Szakaszos befecskendezéssel elkerülhető a túltágulás, az ezzel járó fájdalom és jéggolyó képződés. Javasolt 5 másodperces beadást követően 1 másodperc szünetet tartani, ezt ismételve 3 alkalommal minden léziónál. Néhány hónapon át

havonként alkalmazva a módszert a hegesezés elzárhatja a szinuszjáratokat, minimális bőrfelszíni károsodás mellett. A terápia kombinálható más kezelésekkel, illetve monoterápiaként is használható, amennyiben a szisztémás kezelés ellenjavallt. Érdekes módon a hegek kezelésében jól alkalmazható és bevált módszer, hiszen a harmonikaszerű és köteges hegeket a fagyasztást követően mikroszkopikus fibrózis váltja fel.

#### Negatív nyomás kezelés (NPWT/VAC) bőr graft alkalmazásával, széles kimetszést követően

A negatív nyomás kezelés önállóan vagy bőr graffal együtt alkalmazható széles kimetszést követően a gyógyulás elősegítésére. A negatív nyomás terápia széles körben elterjedt, a traumatológiában és a krónikus sebek ellátásában egyaránt sikerrel alkalmazzák. A módszer védi a sebet a kontaminációtól, folyamatosan eltávolítja a sebváladékot és felgyorsítja a sebgyógyulás folyamatát. A terápia céljai: sarjszövet stimulálása, a sebalap vérellátásának javítása, sebkondicionálás és tisztítás, az ödéma csökkentése, a mérgeanyagok eltávolítása és a kórokozók csíraszámának csökkentése. A negatív nyomás kezelést (NPWT) a fisztulák, szinuszjáratok, granulációs- és proliferatív hegszövetek eltávolítását követően a alkalmazzuk (12-15). A sebágyat a szivaccsal kitöltjük, majd filmmel lezárjuk. A negatív nyomást -16 és -40 kPa közötti értékre beállítva szívóeszköz segítségével végezzük a kezelést. A drain csövön keresztül gentamycint és fiziológiás sóoldatot fecskendezünk a sebbe. A 7 napon át folytatott vákuumkezelés után sebrevizió és debridement történik. Megfelelő sebalap esetén a defektus félvastag bőrrel fedhető. A kezelés előnye, hogy folyamatosan drenálja a tályogokat, eltávolítja a necrotikus részeket, csökkenti a toxinok felszívódását. Az alkalmazott semi-permeabilis film egyirányú szellőzést biztosít és izolálja a sebet a környezettől. A módszer alkalmazása során fontos szem előtt tartani, hogy a seb-debridement gondos elvégzésével jelentősen csökkenthető a TNP alkalmazási ideje (16-18). A felgyülemelő necrotikus szö-

vettörmelék elzárhatja a szívótubust, ezt rendszeres fiziológiai sóoldattal kivitelezett öblítésekkel kerülhetjük el.

## Major sebészeti beavatkozások

A hidradenitisben végzett major sebészeti beavatkozások hazánkban sebész vagy plasztikai sebész bevonásával történnek. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy elsősorban német nyelvterületen a széles kimetszéseket is gyakran bőrgyógyász szakorvosok végzik.

### Széles/radikális kimetszés

Az eljárás célja minden érintett terület eltávolításával haj és apocrin verejtékmirigy-mentes bőrfelület létrehozása. A keletkezett defektusok zárására számos megoldás létezik a másodlagos sebgyógyulástól (bőrgrafttal vagy anélkül), a széles kimetszést követően bőr graft alkalmazásával végzett negatív nyomás kezelésén (NPWT/VAC), át egészen a különböző lebenyek alkalmazásáig. A beavatkozás evidenciaszintje és az ajánlási erőssége: IIb, B (4, 19).

### Excisio és bőr graft

A plasztikai sebész és sebész eszköztárának megbízható, jó eredményt biztosító alapeleme (20, 21). (2. ábra). A mesh graft plasztikai alkalmazása során nagy területek fedésére vagyunk képesek. Vizsgálatok igazolták, hogy megfelelően sarjadt sebalapra történő transzplantáció növeli a megtapadás esélyét. Az eljárás hátrányaként említhető a zsugorodás és az ennek következtében kialakuló húzó heg, mely gyakran okozhat mozgáskorlátozottságot és ezzel számos további korrekciós műtét szükségességét hordozza magában.

### Széles kimetszés, per secundam sebgyógyulás

1989-es cardiffi Acne Kongresszus javaslata alapján a kezelésben elfogadott és javasolt módszer a korai széles kimetszés per secundam sebgyógyulással, a granuláció elősegítése tranzitorikus sebfedő (Epigard) használatával. A másodlagos sebgyógyulás előnye, hogy kozmetikai eredménye elfogadható és a recidívák kialakulása is ritkább alkalmazása során. Hátránya az elhúzódó, gyakran 3 hónapos kezelési idő és a kezelés jelentős költségvonzata. A szim-

metrikus testtájakat, úgy mint az axilla-kaz, inguinalis régiókat egy ülésben operáljuk. Sokáig a hidradenitis suppurativa kezelésének „gold standard” eljárásaként szerepelt. Természetesen az eltelt időszakban a különböző munkacsoportok által alkalmazott és jó eredményeket biztosító lebenyes megoldások némileg háttérbe szorították alkalmazását, ennek ellenére mind a mai napig részét képezi a kezelési repertoárnak. Alkalmazása az alábbi tényezők figyelembevételével történik: az érintett terület nagysága és anatómiai elhelyezkedése (kiterjedt perinealis/parianalis defektus), megelőző sebészi beavatkozások, a beteg compliance-e, a posztoperatív kezelés lehetőségei.

A beavatkozás evidenciaszintje és az ajánlás erőssége: IIb, B (4, 22) (3. ábra).

### Lebenyplasztika

Indikáció:

radiodermatitis

szabaddá váló, sérülésnek kitett erek megfelelő vastagságú szövetekkel való fedése

előzetes graft okozta kontrakturák, ízületi mozgáskorlátozottság

esztétikailag elfogadhatóbb eredmény

gyorsabb gyógyulás, kevesebb ápolási idő és kisebb költségek

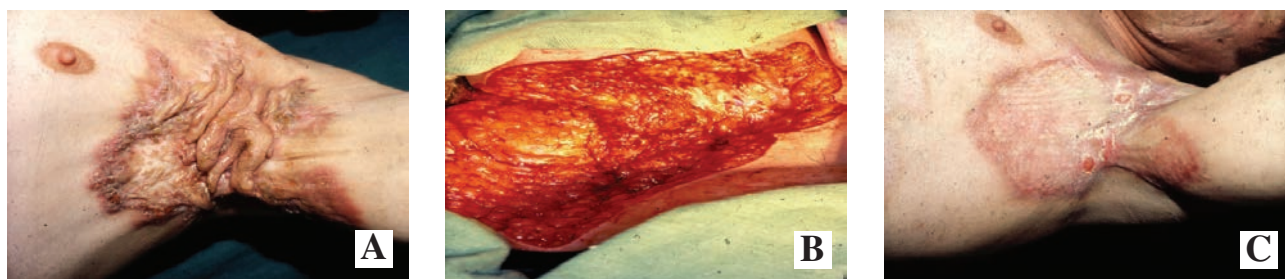
A széles radikális kimetszést követő lebenyplasztikával végzett rekonstrukciós lehetőségek tárháza rendkívül széles. A legmegfelelőbb módszer kiválasztása mindig az adott régióknak megfelelően történik. A hosszú távú vizsgálatok igazolták a módszer eredményességét és megbízhatóságát, valamint az alacsony posztoperatív recidíva hajlamot (23).

A beavatkozás evidenciaszintje és az ajánlás erőssége: Ia /IIa, A / B.

Az egyes régióknak megfelelően a leggyakrabban használt lebenyek a következők.

Axilláris HS esetén korai stádiumban jól használható a transzpozíciós fasciocután (**Limberg-**) lebeny (24) (4. ábra).

Nagy defektusok esetén, széles kimetszést követően főleg axilláris rekonstrukcióra alkalmazható a **fasciocutan V-Y advancement** lebeny (25), vagy a kettős **V-Y perforátor**



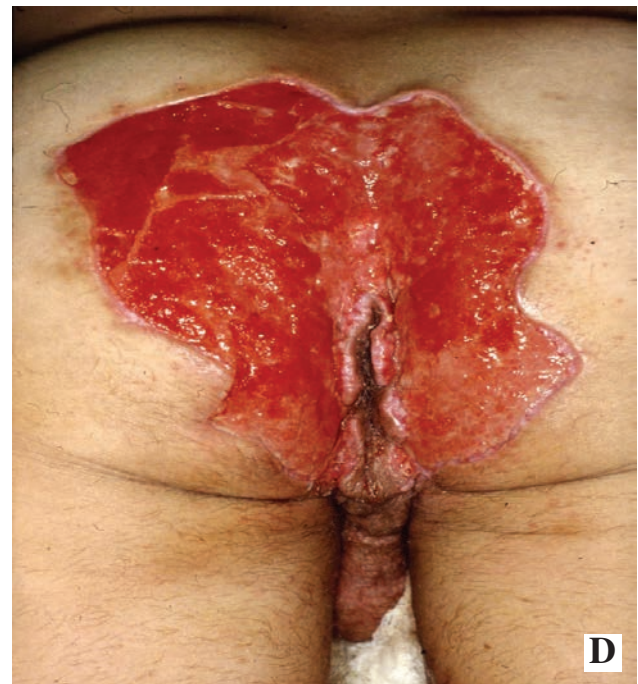
2. ábra

Széles kimetszés és bőrgraft alkalmazása, Axilláris HS, Hurley III. stádium

A: Kiterjedt axilláris HS, egybeolvadó tályogok, többszörösen kapcsolt szinuszjáratokkal/sipolyképződéssel, áthidaló hegekkel

B: Radikális, 2 cm-es széles ép zónával történő kimetszés

C: Félvastag bőr transzplantációját követően gyógyult műtési terület



### 3. ábra

Széles kimetszés, per.secundam sebgyógyulás, perineális/perianális HS, Hurley III. stádium

A: Perineális/perianális elhelyezkedésű váladékozó HS

B: Radikális eltávolítást követően kialakult defektus, ép szövetekkel

C: A hiány fedése tranzitorikus sebfedő (Epigard) használatával

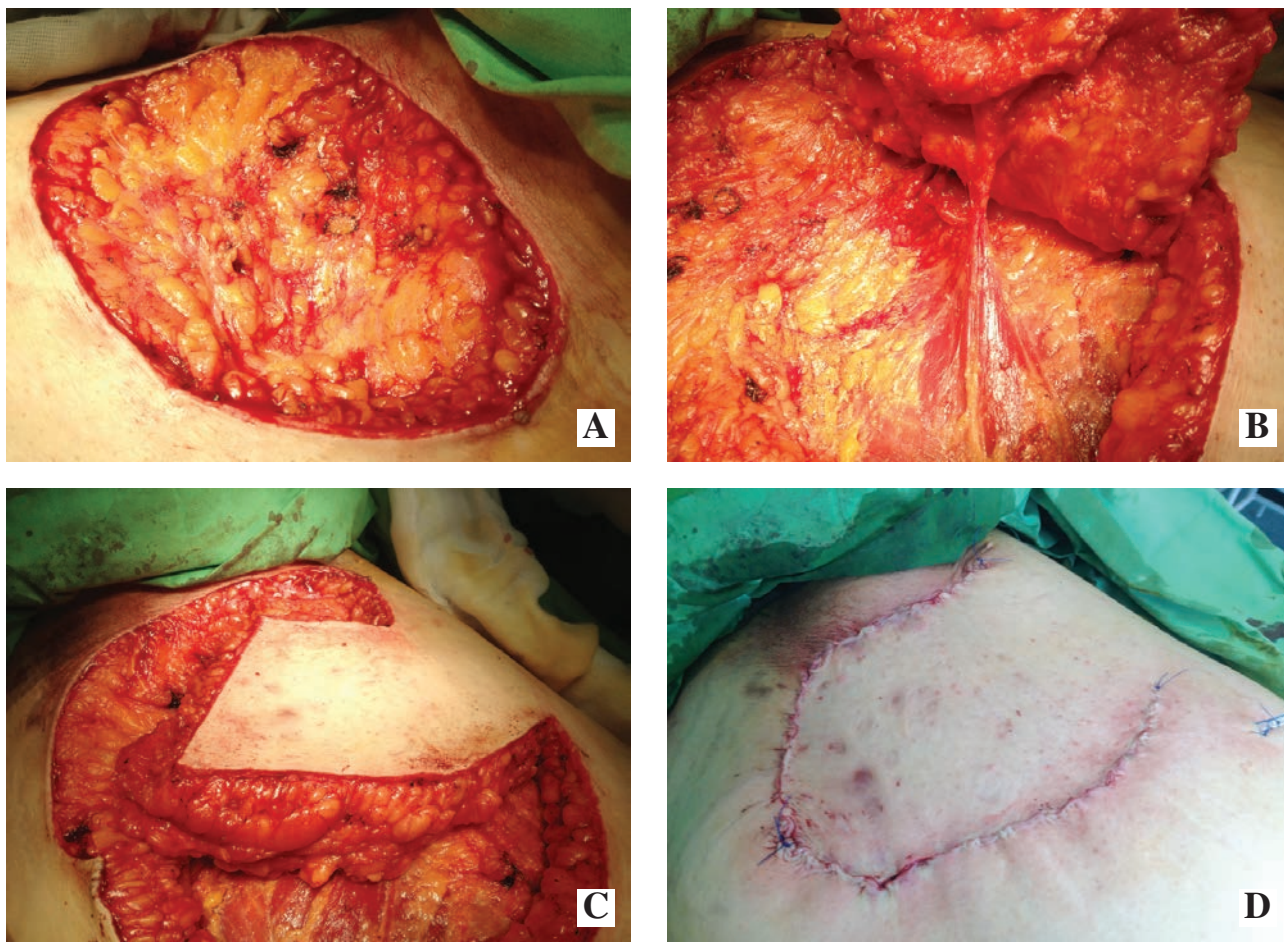
D: Kialakult sarjszövet és már per secundam gyógyult területek

lebeny, melyek a keletkezett konturdefektusok helyreállítását szolgálják a radikális kimetszést követően (26).

A *thoracodorsalis artéria perforátor lebeny (TDAP)* (23) (5. ábra) kiterjedt hónalji Hurley III-as stádiumú HS eltávolítását követően használható rekonstrukciós célból, a kialakult széles defektusok fedésére. A lebeny fasciocután nyeles lebeny, melynek vérellátását a perforátor artéria biz-

tosítja. Megbízható, széles lebeny metszhető és forgatható a defektusok zárására.

A *lateralis thoracodorsalis sziget lebeny* Angrigiani és mtsai írták le először (27). A lebeny vérellátását biztosító perforátor artéria 1-2 cm-e lép ki a m. latissimus dorsi laterális szélétől, ez a fő perforátor az axilláris ároktól 8-10 cm-re. Az anatómiai variációk tárháza széles. A lebeny gyorsan,



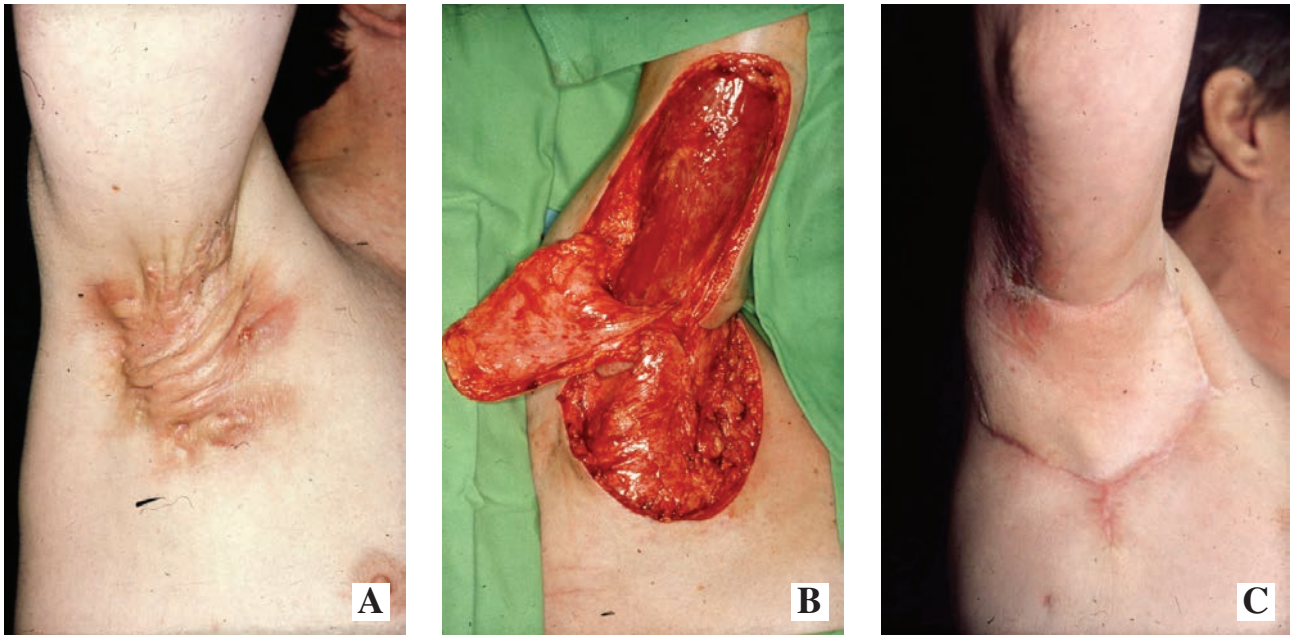
4. ábra

- Fasciocután perforátor lebeny, Axilláris HS, Hurley III. stádium
- A: Az elváltozás eltávolítását követően látható, megkímélt ép szövetek
  - B: A lebenyt tápláló kipreparált perforátor artéria
  - C: Széles, jól mobilizálható, mozgatható, a defektusra fordított lebeny
  - D: A bevarrt, feszülésmentes, jó vérellátású lebeny



5. ábra

- Thoracodorsalis fasciocután perforátor lebeny, Axilláris HS, Hurley III. stádium
- A: A lebeny előzetes tervezése, ultrahangos perforátor artéria kijelölést követően.
  - B: A defektus fedése a perforátor artériára nyelzett fasciocután lebennyel



6. ábra

Fasciocután felkari lebeny, axilláris HS, Hurley III. stádium

A: Heges, váladékozó axilláris elhelyezkedésű, Hurley III-as HS

B: A radikális eltávolítást követően a tervezett artériára nyelezett felkari fasciocután lebeny

C: A lebeny gyógyulását követően látható felkari lebeny

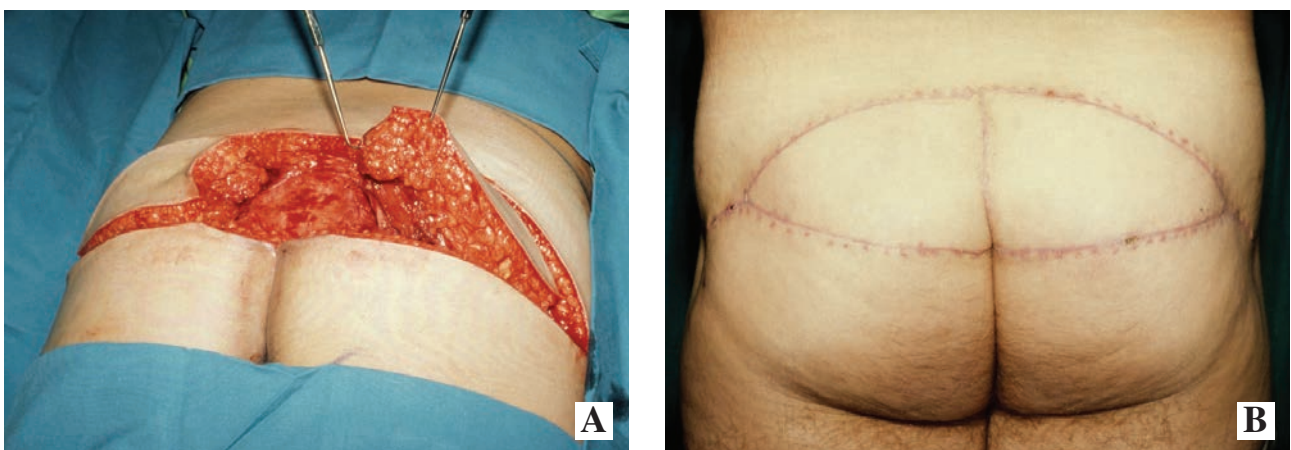
könnyen preparálható, a perforátor artéria kielégítő vérellátást tud biztosítani az artériás nyélen szigetként függő lebeny számára.

*Hátsó felkari fasciocutan lebenyt* Elliot 1992-ben írta le és használta hónaljhi rekonstrukcióra először (28). Más bőrtületeken szabadlebenyként 1985-ben Masquelet alkalmazta (29), és a lebeny pontos anatómiai leírása is tőle származik (30). A hazai irodalomban Kapitány és mtsai számos közleményben adtak számot a lebeny alkalmazásával kapcsolatos tapasztalataikról, eredményeikről (31, 32). A lebeny vérellátását a m. latissimus dorsi és m. triceps me-

diális feje közt eredő, önálló elnevezéssel nem rendelkező kicsiny artériák biztosítják („branches from brachial and superior ulnar collateral arteries”), melyek átmérője 1,0-1,5 mm. A lebeny axilláris defektusok zárására alkalmazható, az adóhely 13x7 cm-es lebenyméretig primer varratokkal zárható (6. ábra).

A perineum és lágyékhajlati HS eltávolítását követően fellépő bőr- és lágyrészhány pótlására, a defektus zárására nyeles *musculocutan gracilis lebeny* használható (33).

Sacrális és perianalis elhelyezkedésű HS (pl. sinus pilonidales) esetén az érintett bőr széles kimetszését követő re-



7. ábra

Musculus gluteus maximus musculocután kettős lebeny Sacralis HS esetén (sinus pilonidales), Hurley III. stádium

A: Sacralis elhelyezkedésű pilonidális cysta kimetszése után a defektus zárása kétoldali musculocután lebeny alkalmazásával

B: A varratok eltávolítását követően gyógyult műtéti terület

konstrukcióra kézenfekvően adódó, nagy defektusok megbízható fedésére alkalmas a *musculus gluteus maximus musculocután* lebeny. A rekonstrukció során a musculocután lebenyt egy vagy akár kétoldali alkalmazással is használhatjuk - a keletkezett hiány nagyságától függően. A lebeny vérellátását az art. sup. et inf. glutei (Mathes and Nahai III.) biztosítja (34, 35) (7. ábra).

## Megbeszélés

A HS egy krónikus, recidiváló gyulladós bőrbetegség, melyet visszatérő váladékozó fisztulák, draináló szinuszok és tályogok jellemeznek. A betegség kezelésére – természetéből adódóan – nagyon széles kezelési repertoár áll rendelkezésre. A konvencionális konzervatív kezelési módszerek sokszor csak enyhe vagy elhanyagolható eredményt biztosítanak, különösen a gluteális, perineális/perianális és, axilláris régiókban. Itt kell megjegyeznünk, hogy – amint már említettük – még nem áll rendelkezésre kellő tapasztalat azzal kapcsolatban, hogy a nemrég törzskönyvezett biológiai terápia hogyan fogja befolyásolni a fentieket, illetve azt, hogy a sebészettel komplementaritásban milyen hosszú távú eredményeket biztosít majd. Súlyos, Hurley–III-as stádiumú HS esetén az egyetlen kuratív megoldást a diffúz lézió széles, az ép rétegekig történő radikális kimetszése jelenti. A kialakult defektus fedésének számos lehetősége adott, a megfelelőt mindig egyedileg választjuk ki, tekintettel az adott betegre és az érintett régiókra. A rendelkezésre álló módszerek többek között a per. secundam intentionem sebgyógyulás, azonnali vagy késleltetett bőrgraftok, lokális bőrlebeny vagy fasciocután-musculocután lebenyek, perforátor vagy szabad lebenyek alkalmazása. Fontos a megfelelő sebészi módszer megválasztása a későbbi kontraktúrák, ízületi mozgáskorlátozottságot okozó hegek elkerülése érdekében (36). A műtéti eljárásoknál fontos szempont, hogy mind esztétikailag, mind funkcionálisan megfelelő eredményeket érjünk el a kezelés végén. Egy közelmúltban megjelent és 22 közlemény feldolgozásával végzett szisztémás elemzés és meta-analízis eredményei szerint az esetek nem elhanyagolható részében a sebészeti megoldás sem jelent végleges megoldást, azzal a megjegyzéssel, hogy a különböző vizsgált sebészeti megoldások között jelentős különbségek mutatkoztak az átlagos becsült posztoperatív rekurrencia arány vonatkozásában: széles kimetszés 13%; lokális incízió 22%; deroofting 27%. A széles kimetszés csoporton belül a rekurrencia arányok a következők voltak: primer zárás 15%; lebenyplasztika 8%; graft beültetés 6% (37). További megoldásra váró fontos feladat a biológiai terápia helyének pontos meghatározása a potenciális sebészeti megoldások kontextusában: előzetes adatok alapján a középtávú, 3-6 hónapos preoperatív alkalmazás mellett szólhat a gyulladós tünetek mérséklése, a folyamat kiterjedésének csökkentése, a műtét feltételeinek javítása; a posztoperatív időszakban alkalmazott kezelést pedig a sebgyógyulás javítása, a recidívák előfordulási arányának csökkentése indokolható (38).

## IRODALOM

1. Acne and related disorders. (Eds: Marks R., Plewig G.) Martin Dunitz 1989, London
2. Zouboulis C. C., Desai N., Emtestam L. és mtsai: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol (2015) 29(4), 619-644.
3. Dessinioti C. and Zouboulis C. (2015): Hidradenitis suppurativa. In: European Handbook of Dermatological Treatment, edited by A.Katsambas, et al, pp. 411-422. Springer,
4. Gulliver W., Zouboulis C. C., Prens E. és mtsai: Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. Rev Endocr Metab Disord (2016)
5. Watson J. D.: Hidradenitis suppurativa-a clinical review. Br J Plast Surg (1985) 38(4), 567-569.
6. Mullins J. F., McCash W. B., Boudreau R. F.: Treatment of chronic hidradenitis suppurativa: surgical modification. Postgrad Med (1959) 26, 805-808.
7. Blok J. L., Spoo J. R., Leeman F. W. és mtsai: Skin-Tissue-sparing Excision with Electrosurgical Peeling (STEEP): a surgical treatment option for severe hidradenitis suppurativa Hurley stage II/III. J Eur Acad Dermatol Venereol (2015) 29(2), 379-382.
8. van der Zee H. H., Prens E. P., Boer J.: Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. J Am Acad Dermatol (2010) 63(3), 475-480.
9. van Hattem S., Spoo J. R., Horvath B. és mtsai: Surgical treatment of sinuses by deroofting in hidradenitis suppurativa. Dermatol Surg (2012) 38(3), 494-497.
10. Pagliarello C., Fabrizi G., Feliciani C. és mtsai: Cryoinsufflation for Hurley stage II hidradenitis suppurativa: a useful treatment option when systemic therapies should be avoided. JAMA Dermatol (2014) 150(7), 765-766.
11. Bong J. L., Shalders K., Saihan E.: Treatment of persistent painful nodules of hidradenitis suppurativa with cryotherapy. Clin Exp Dermatol (2003) 28(3), 241-244.
12. Deeks E. D.: Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Drugs (2015) 75(12), 1393-1403.
13. Elwood E. T., Boliitho D. G.: Negative-pressure dressings in the treatment of hidradenitis suppurativa. Ann Plast Surg (2001) 46(1), 49-51.
14. Chen E., Friedman H. I.: Management of regional hidradenitis suppurativa with vacuum-assisted closure and split thickness skin grafts. Ann Plast Surg (2011) 67(4), 397-401.
15. Jianbing T., Biao C., Qin L. és mtsai: Topical negative pressure coupled with split-thickness skin grafting for the treatment of hidradenitis suppurativa: a case report. Int Wound J (2015) 12(3), 334-337.
16. Lee D. L., Ryu A. Y., Rhee S. C.: Negative pressure wound therapy: an adjuvant to surgical reconstruction of large or difficult skin and soft tissue defects. Int Wound J (2011) 8(4), 406-411.
17. Thompson J. T., Marks M. W.: Negative pressure wound therapy. Clin Plast Surg (2007) 34(4), 673-684.
18. Egemen O., Ozkaya O., Ozturk M. B. és mtsai: Effective use of negative pressure wound therapy provides quick wound-bed preparation and complete graft take in the management of chronic venous ulcers. Int Wound J (2012) 9(2), 199-205.
19. Danby F. W., Hazen P. G., Boer J.: New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol (2015) 73(5 Suppl 1), S62-S65
20. Bohn J., Svensson H.: Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg (2001) 35(3), 305-309.
21. Bocchini S. F., Habr-Gama A., Kiss D. R. és mtsai: Gluteal and perianal hidradenitis suppurativa: surgical treatment by wide excision. Dis Colon Rectum (2003) 46(7), 944-949.
22. Humphries L. S., Kueberuwa E., Beederman M. és mtsai: Wide excision and healing by secondary intent for the surgical treatment of hidradenitis suppurativa: A single-center experience. J Plast Reconstr Aesthet Surg (2016) 69(4), 554-566.
23. Rehman N., Kannan R. Y., Hassan S. és mtsai: Thoracodorsal artery perforator (TAP) type I V-Y advancement flap in axillary hidradenitis suppurativa. Br J Plast Surg (2005) 58(4), 441-444.

24. *Varkarakis G., Daniels J., Coker K. és mtsai:* Treatment of axillary hidradenitis with transposition flaps: a 6-year experience. *Ann Plast Surg* (2010) 64(5), 592-594.
25. *Sharma R. K., Kapoor K. M., Shing G.:* Reconstruction in extensive axillary hidradenitis suppurativa with local fasciocutaneous V-Y advancement flaps. *Indian J Plast Surg* (2006) 39(1), 18-21.
26. *Chuang C. J., Lee C. H., Chen T. M. és mtsai:* Use of a versatile transpositional flap in the surgical treatment of axillary hidradenitis suppurativa. *J Formos Med Assoc* (2004) 103(8), 644-647.
27. *Angrigiani C., Grilli D., Siebert J.:* Latissimus dorsi musculocutaneous flap without muscle. *Plast Reconstr Surg* (1995) 96(7), 1608-1614.
28. *Elliot D., Kangesu L., Bainbridge C. és mtsai:* Reconstruction of the axilla with a posterior arm fasciocutaneous flap. *Br J Plast Surg* (1992) 45(2), 101-104.
29. *Masquelet A. C., Rinaldi S., Mouchet A. és mtsai:* The posterior arm free flap. *Plast Reconstr Surg* (1985) 76(6), 908-913.
30. *Masquelet A. C., Rinaldi S.:* Anatomical basis of the posterior brachial skin flap. *Anat Clin* (1985) 7(3), 155-160.
31. *Kapitány K., Ágoston Zs., Kis E. és mtsai:* Acne inversa sebészi megoldása hónaljban fasciocutan lebennyel. *Bőrgyógy Vener Szle* (1999) 75, 141-143.
32. *Kapitány K., Kis E., Mohos G. és mtsai:* Hónalji defektusok zárása hidradenitis suppurativa miatti exstirpatio után. *Bőrgyógy Vener Szle* (2006) 82(2), 109-111.
33. *Solanki N. S., Roshan A., Malata C. M.:* Pedicled gracilis myocutaneous flap for treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa of the groin and perineum. *J Wound Care* (2009) 18(3), 111-112.
34. *Hurwitz D. J., Swartz W. M., Mathes S. J.:* The gluteal thigh flap: a reliable, sensate flap for the closure of buttock and perineal wounds. *Plast Reconstr Surg* (1981) 68(4), 521-532.
35. *Unal C., Yirmibesoglu O. A., Ozdemir J. és mtsai:* Superior and inferior gluteal artery perforator flaps in reconstruction of gluteal and perianal/perineal hidradenitis suppurativa lesions. *Microrosurgery* (2011) 31(7), 539-544.
36. *Menderes A., Sunay O., Vayvada H. és mtsai:* Surgical management of hidradenitis suppurativa. *Int J Med Sci* (2010) 7(4), 240-247.
37. *Mehdizadeh A., Hazen P. G., Bechara F. G. és mtsai:* Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* (2015) 73(5 Suppl 1), S70-S77
38. *DeFazio M. V., Economides J. M., King K. S. és mtsai:* Outcomes After Combined Radical Resection and Targeted Biologic Therapy for the Management of Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa. *Ann Plast Surg* (2016) 77(2), 217-222.

Érkezett: 2016. 09. 06.

Közlésre elfogadva: 2016. 09. 08.

## Hazai hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a lap  
**2015. évi Nívódíját**  
az alábbi közleményeknek ítélte:

### Legjobb összefoglaló munka

*Gáspár Krisztián dr., Baráth Sándor dr., Kapitány Anikó dr., Szegedi Andrea dr.:*  
A természetes regulatív T sejtek szerepe atópiás dermatitisben  
(91. évf. 2015/4. szám 135-139.)

### Legjobb kazuisztika

*Kassay Erzsébet dr., Fekete György dr., Buga Klára dr., Tunyogi Csapó Miklós dr.,  
Solymosi Ágnes dr., Szalai Zsuzsanna dr.:*  
Ehlers-Danlos szindróma IV. Esettanulmány és irodalmi áttekintés  
(91. évf. 2015/2. szám 89-95.)

### Legjobb kísérletes munka

*Bognár Péter dr., Temesvári Erzsébet dr., Németh Ilona, Hársing Judit dr.,  
Kuzmanovszki Daniella dr., Kárpáti Sarolta dr.:*  
Fluoreszcein-izotiocianát kiváltotta fokozott perkután szenzibilizáció, különböző életkorú transzglutamináz-3  
knockout egerekben  
(91. évf. 2015/1. szám 5-9.)

### Legjobb terápiás közlemény

*Kuzmanovszki Daniella dr., Tóth Béla dr., Szakonyi József dr., Hársing Judit dr.,  
Kuroli Enikő dr., Kárpáti Sarolta dr., Holló Péter dr.:*  
Kezdeti tapasztalatok dabrafenib kezeléssel előrehaladott melanómában  
(91. évf. 2015/1. szám 57-61.)



## Társbetegségek hidradenitis suppuratívában

### Concomittant diseases in hidradenitis suppurativa

HOLLÓ PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai  
Klinika, Budapest, Magyarország

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa (HS) az apocrin verejtékmirigyekkel borított bőr folliculusainak gyulladással járó megbetegedése. Az életminőséget nagymértékben rontó tünetek háttérben a szervezet általános gyulladással járó reakciója húzódik, melyhez számos egyéb szervrendszer megbetegedése társulhat. A gyulladással járó bélbetegségekkel, szeronegatív spondylarthropathiákkal, az acne-val, acne tetraddal és a follicularis hiperkeratózissal járó szindrómákkal szoros patogenetikai összefüggések mutathatók ki. A HS rizikófaktorai között is számon tartott túlsúly, metabolikus és endokrinológiai zavarok, dohányzás, valamint a kardiovaszkuláris kockázat pedig fokozott rizikót jelentenek a súlyos szövődmények kialakulása szempontjából. A szerző a közleményben részletesen bemutatja a HS-ben előforduló komorbid állapotokat.

#### Kulcsszavak:

**hidradenitis suppurativa – társbetegségek  
– TNF-alpha**

#### SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is an inflammatory disease affecting the follicles of apocrine gland-containing skin areas. Behind the scene of disabling skin eruptions systemic inflammation can be detected, with unfavourable consequences on different other organs. Close pathogenetic correlation is confirmed to inflammatory bowel diseases, seronegative spondylarthropathies, acne, acne tetrad and follicular hyperkeratotic syndromes. Obesity, smoking, metabolic and endocrine disorders are all risk factors of HS, these and other comorbidities like cardiovascular disease pose serious risk for further complications. The author gives a detailed presentation of HS comorbidities.

#### Key words:

**hidradenitis suppurativa –  
concomittant diseases – TNF-alpha**

A hidradenitis suppurativa (HS) az apocrine verejtékmirigyekben gazdag bőrterületeken kialakuló gyulladással járó, az életminőséget nagymértékben rontó megbetegedés. A kórkép bőrön észlelt tüneteinek háttérben a szervezet általános gyulladással járó reakciója társul. A betegségben nem érintett populációhoz viszonyítva számos szervrendszer megbetegedése lényegesen gyakrabban fordul elő HS-ben. Dessinioti és munkatársai a HS-hez társuló szisztémás tüneteket, az egyéb megbetegedésekkel vagy kórállapotokkal való társultságot, valamint a szisztémás következmények jelenlétét vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a HS nagy valószínűséggel szisztémás betegség (1). A hidradenitis suppurativa-t (HS) kísérő társbetegségek bemutatásánál hangsúlyozni kell az egymástól nagyrészt függetlennek tűnő manifesztációk részben közös patofiziológiai gyökereit: a mára már ismertté vált hasonló citokin-profil változásokat; a gyulladással járó citokinek szabályozásának genetikai vagy szerzett zavarait; és a következményes krónikus gyulladás

patofiziológiai szerepét. A komorbiditások részletes tárgyalása előtt meg kell említeni, hogy ezek egy része egyúttal a HS rizikófaktora is. Más részről viszont a HS számos áttételen (mozgáskorlátozottság, szociális izoláció) keresztül sok esetben tovább ronthatja az adott – komorbiditásként számon tartott – kórképet.

#### **Immunmediált gyulladással járó kórképek: gyulladással járó bélbetegségek, szeronegatív spondylarthropathiák**

Jelentős számú – és gyakran idézett – esettanulmány felvetette a HS és a Crohn-betegség összefüggését. Church és mtsai tanulmányukban a Crohn-betegség (CD) rendkívül magas (24/61, 39%) előfordulási arányát írták le HS-ben. Ennek magyarázata, hogy vizsgálatukban perianális és/vagy perineális érintettségű HS-ben vizsgálták a CD-től való elkülönítés differenciáldiagnosztikai lehetőségeit, és ezzel

Levelező szerző: Dr. Holló Péter  
e-mail: hollo.peter@med.semmelweis-univ.hu

összefüggésben igen sok perianális Crohn-betegséget diagnosztizáltak ezeknél a betegeknek. Plauzibilisnek tűnik, hogy perianális/perineális HS érintettség mellett kiemelten nagy a CD kockázat (2). CD betegek között vizsgálva a HS gyakoriságát, egy 158 gyulladós bélbetegségben (IBD) szenvedő beteg részvételével végzett vizsgálat eredményét idézhetjük: 25 beteg (16%) számolt be fájdalmas csomók és abszcesszusok előfordulásáról a hónaljárkokban és/vagy az ágyékon, köztük 17 CD és 8 UC beteg volt (3). A közölt esetek többségében a bélbetegség diagnózisa a HS-ét megelőzően született, de előfordulhat ennek az ellenkezője is. Janse és mtsai több mint 1200 IBD-ben szenvedő beteg kétéves vizsgálatával a következőket igazolták: a HS előfordulása IBD-ben 6,8-10,6% volt, ami többszöröse a normál populációénak (4). A HS-ben szenvedő betegeknek az IBD korábban lépett fel és súlyosabb volt; nagyobb arányban volt szükség anti-TNF-alfa kezelésre és sebészeti beavatkozásra; illetve a dohányzás, női nem, magas BMI és fiatalabb életkor független kockázati tényezőknek bizonyultak. További igen érdekes megfigyelés az idézett vizsgálatból a ELOVL7 és a SULT1B1 és SULT1E1 genetikai locus-ok és a HS kockázata közötti protektív kapcsolat IBD-ben. Az előbbi (ELOVL7) egy hosszú láncú zsírsav elongáz, nem ismert közvetlen kapcsolata a HS-el, az utóbbiak azonban a szulfotranszferáz családba tartoznak, és közülük a SULT1E1 az ösztrogén homeosztázis fontos komponense. Tekintettel arra, hogy a relatív ösztrogén-hiányos állapotok provokálják a HS-t, az ösztrogének (és áttételesen a szulfát konjugát aktivitású SULT1E1) hatása protektív lehet HS-ben (4). Egy kurrens eset-kontroll vizsgálatból idézhető további érdekes gasztroenterológiai vonatkozás az emelkedett epekő kockázat HS-ben: a korrekciók után az esélyhányadosok (OR) 1,72 és 3,28 voltak az ambuláns illetve hospitalizált HS betegek vonatkozásában. Az egyidejű obezitás, metabolikus szindróma és az ezekkel együtt járó emelkedett triglicerid szintek jelenthetik a jelenség nyilvánvaló magyarázatát (5).

A HS és a Crohn-betegség lehetséges közös patogenetikai tényezői is ismertek. Mindkét kórkép a kommenzális baktériumok által benépesített epitélium krónikus betegsége, közös jellegzetességeik a genetikai predispozíció, a dohányzás kóroki szerepe, a fisztulaképződési hajlam és az anti-TNF-alfa terápiára adott igen jó klinikai válasz (3). Egy lehetséges magyarázat szerint a hBD-2 (human beta-defenzin) csökkent szintje egyszerre kockázati tényezője a Crohn-betegségnek és a HS-nek. Mindkét betegséget az autoinflammatorikus megbetegedések csoportjában tartjuk nyilván.

Fontos a kután Crohn-betegség és a HS-t kísérő CD megkülönböztetése, ami olykor a perinealis régiót érintő hidradentitis-ben differenciáldiagnosztikailag nehéz lehet. Kolonoszkópia, valamint a CD-ben magas specificitással és szenzitivitással rendelkező széklet calprotectin szűrővizsgálat elvégzése segíthet a kérdés eldöntésében.

A HS-hez sokszor kevert reumatológiai megbetegedések társulnak: axiális és perifériás arthritis (például dactylitis), enthesopathiák, SAPHO szindróma. Bár pontos adatok nincsenek, az együttes megjelenés előfordulási gyakorisága a gyulladós bélbetegségeknek tapasztaltaknál mindenkép-

pen alacsonyabb. A csoportba a következő kórképei tartoznak: spondylitis ankylopoetica, reaktív arthritis, IBD-hez csatlakozó arthritis, nem differenciált SpA. A HS-hez csatlakozó szeronegatív arthritis jellemzői: az ízületi gyulladás szinte kizárólag a HS megjelenése után alakul ki, a sacroileitis legtöbbször egyoldali, gyakran érintettek az elülső mellkasfal és a nagyizületek; a laboratoriumi jellemzők közül az anémia, az emelkedett gyulladós marker szintek és a reumafaktor negativitás emelhetők ki (6, 7). A lokalizáció szerinti megoszlás egy felmérésben a következő volt: perifériás gyulladós arthropathia 29%, axiális arthropathia 14%, a kettő kombinációja 57% (7).

### Acne, acne tetrad, follicularis hiperkeratózissal járó szindrómák

A HS etiopatogenezisének sarkallatos tényezője a szőr-tüsző epiteliális hiperpláziája, az infundibuláris hiperkeratózis és a folliculus következményes elzáródása (8, 9). Az okklúzió a folliculus rupturájához és gyulladásához vezet, ezt később ciszták, tályogok és szinuszjáratok, sipolyok megjelenése követi. A fenti eseménysor mind az acne, mind a hajas fejbőr disszekáló cellulitise kialakulásában tettenérhető. Az említett közös tényezők később kiegészültek a bakteriális invázió-szuppuráció és a hegesedés mindegyik kórképre jellemző jegyeivel (10). A három, egymással szoros patofiziológiai rokonságot mutató, olykor kapcsolatos előforduló kórképre a Mayo Klinika munkatársa, Kierland alkotta meg 1951-ben a „follikuláris okklúziós triád” kifejezést (11). Érdekes módon a HS Canoui-Poitaine és munkatársai által javasolt ú.n. „latent class” fenotípus-besorolása (LC1, axilláris-mammáris; LC2, folliculáris; LC3, gluteális) is utal a tetrad tagjainak szoros kapcsoltságára (12).

#### *Acne vulgaris*

Az Egyesült Államokban, ill. Franciaországban egy-egy keresztmetszeti populációs vizsgálatban elemezték a HS és az acne vulgaris együttes előfordulását: az akne előfordulása HS betegek körében 36,2%, a HS-aránya az acne-ben szenvedők között 27,7% volt (13, 14).

HS-ben az acne 23-44%-ban szerepel a kórelőzményben, illetve 13-36%-ban fordulnak elő együtt a kórképek, de az acne-s kórelőzmény és a HS súlyossága között nem igazolódott jelentős összefüggés (13, 14, 15). Nem ismert, hogy vajon az elsőként felbukkanó kórképben alkalmazott adekvát, szisztémás szerekekkel (antibiotikumok, retinoidok, immunszuppresszívumok, immunmodulánsok, biológiai készítmények) történő kezelés segíthet-e az itt említett társbetegségek megelőzésében, de az feltételezhető, hogy a kórképek az alkalmazott kezelésre hasonlóan fognak reagálni.

#### *Acne tetrad*

A folliculáris okklúziós triád mellett megfigyelték a sinus pilonidalis gyakoribb előfordulását is, így a negyedik taggal kibővült csoportot folliculáris okklúziós (röviden acne) tetrádnak nevezzük. Számos esetismertetés közöl adatokat

a különböző folliculáris elzáródásos szindrómák együttes előfordulásáról (16-19), de a Kierland-i értelemben még együttes előfordulásra (is) utaló triád kifejezéssel szemben a tetrad ernyőkifejzés már inkább nozológiai eredetű meghatározás (20). Prospektív adatok hiányában nincs egyértelmű válasz arra kérdésre, hogy az acne tetrád bármelyikének jelenléte milyen kockázatot jelent a csoport valamely másik tagjának későbbi megjelenésére nézve. Legtöbb adat a 6%-os általános prevalenciával leggyakoribbnak tekinthető pilonidális szinusz és a HS vonatkozásában van. A keresztmetszeti populációs vizsgálatok adatai szerint a pilonidális szinusz prevalenciája HS-betegyek között 30% körüli, de a kórelőzményben való előfordulása és a HS súlyossága között itt sem igazoltak összefüggést (13-15).

### Szindrómák és a HS együttes előfordulása

A KID szindrómára (keratitis–ichthyosis–deafness) jellemző tényezők mellett ismert a szakirodalomban a kórkép HS-el, illetve HS-el, disszekáló hajás fejbőr cellulitisszel és acne-val való együttes megjelenése is. Egy esetben a connexin 26 gén pontmutációját igazolták, melyet a szenzoneurális károsodásért és a hiperkeratózisért egyaránt felelős potenciális genetikai faktornak tartanak (21-24).

Az autoszomális domináns öröklésmentű, a flexurális bőrfelületen jelentkező foltos, retikuláris pigmentációval járó Dowling-Degos betegségben is jellemző a folliculáris okklúzió, a hasonló lokalizáció pedig tovább erősíti a közös patofiziológiai háttér lehetőségét. Esetismertetésekben és esetsorozatokban 14 betegnél írták le a szindróma és a HS együttes előfordulását, az utóbbiak közül az egyikben a Dowling-Degos betegek csaknem 40%-a volt HS-el érintett (25-31).

A Down szindróma és a HS koincidenciájára vonatkozó adatok igen sporadikusak (32).

### Túlsúly, metabolikus és endokrinológiai zavarok, dohányzás, kardiovaszkuláris kockázat

#### Túlsúly

Dessinioti és munkatársai a HS vonatkozásában a túlsúlyt és a hormonális zavarokat szisztémás manifesztációknak tekintik (1) (túlsúly: BMI 25–30; elhízás; BMI $\geq$ 30; súlyos elhízás: BMI $\geq$ 35). Több eltérő adat áll rendelkezésre, de az biztosra vehető, hogy a túlsúly és elhízás együttes aránya legalább 75%-os gyakoriságú HS-ben. Ezzel együtt Edlich és munkatársai csak az elhízás 75%-os előfordulását regisztrálták HS-ben (33). Nemek szerinti bontásban a következő további adatok állnak rendelkezésre: a HS-ben szenvedő férfiak 77%-a túlsúlyos, ezen belül 26% elhízott; ugyanez az arány a nőknél 69%, illetve 33% (34); egy másik tanulmány szerint a betegek 51,6%-a elhízott, 21,5%-a súlyosan elhízott (35). A súlytöbblet kóroki szerepe nyilvánvaló, mert a jelentős felesleggel rendelkező betegeknél jóval kiterjedtebb és kifejezettebb az összefekvő bőrfelületek kö-

zötti érintkezés és súrlódás. A túlsúllyal járó fokozott frikció mellett a nagy bőrredők között kialakuló meleg és párás milió, az ezzel együtt járó mikrobiológiai változások is fokozhatják a betegség kialakulásának, súlyosbodásának vagy kiújulásának veszélyét. A önálló endokrin szervként is funkcionáló zsírszövet számos hormont és proinflammatorikus citokint képes termelni, az utóbbiak – amellet, hogy fokozzák a HS-re jellemző szisztémás gyulladást – a HS-ben kialakuló kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásában is negatív szerepet játszhatnak. Az obezitás összefüggést mutat a szisztémás hormonális milió változásaival is, így az androgének és ösztrogének termelődésének, metabolizmusának és biológiai aktivitásának változásaival, melyekre a következő alfejezetben térünk ki (36).

A HS-nek, ennek a rejtőzködő és ezért sok esetben későn felismert betegségnek a megelőzésében is segíthetne a testsúlykontroll, de ez – ha a társzszakmák látókörébe került esetleges társbetegség miatt még nem, akkor – csak a már diagnosztizált esetek ellátásánál merül fel. Bár a testsúlykontroll fontos komponense lehet a kezelési stratégiának, már kialakult betegség esetén csak a szisztémás gyógyszeres és sebészi beavatkozásokkal együtt járulhat hozzá a HS eredményes kezeléséhez.

#### Metabolikus zavarok

Az imént részletezett speciális megfontolások mellett, szoros összefüggésben az elhízással, a **metabolikus szindróma** jelentőségét HS-ben is a hozzá rendelhető emelkedett kardiovaszkuláris kockázat adja.

Sabat és mtsai vizsgálatában a metabolikus szindróma előfordulása statisztikailag jelentős mértékben nagyobb volt HS-ben mint a nem érintett kontrollcsoportban (40,0% vs. 13,0%, OR: 4,46; 95% CI: 2,02–9,96; p < 0,001) (37). A tények ismeretében joggal merülhet fel a metabolikus szindróma fokozott kockázatáért okolható patomechanizmus kérdése HS-ben. Az egyik elképzelés szerint maga a krónikus inflammáció felelős az anyagcserezavarok kialakulásáért. Számos szerző véleménye szerint viszont az anyagcsere-változások inkább primer mint szekunder kóreltani események, azaz inkább okai mint következményei a HS-nek. A két látszólag ellentétes irányú elképzelés antagonizmusát a kétirányú visszacsatolás lehetősége oldhatja fel. A HS következtében kialakuló mozgásszegény életmód és/vagy mozgáskorlátozottság magától értetődő módon elhízáshoz és metabolikus szindróma kialakulásához vezethet, amit a krónikus szisztémás gyulladásra jellemző citokinprofil is facilitál. Primer elhízás esetén viszont a jelentős szubkután zsírszövet miatt egyes bőrterületek vérellátása romlik, a hipoxia fokozza a CD4+ T-sejtek IL-10-termelését, ez gátolja az IL-22 expressziót, ami a keratinocyták IL-20-termelésének fontos induktora. Mivel az IL-22 és az IL-20 az epitélium antibakteriális proteinjeinek fő induktora, az elégtelen perfúzió áttételesen fokozott bakteriális perzisztenciához vezethet a bőrben és ez – további hajlamosító tényezőkkel együtt – hozzájárulhat a hidradenitis kialakulásához (37). Ennek nem feltétlenül mond el, hogy HS-ben több antimikrobiális hatású peptid, például a  $\beta$ -defenzin-2, a pszoriazin és a katelicidin kifeje-

ződése egyébként jelentősen magasabb (38), hiszen ez valószínűleg másodlagos jelenség. A Crohn betegséghez hasonlóan, a HS-ben primeren alulregulált antimikrobiális peptidek kifejeződése a folyamat előrehaladott stádiumában a gyulladáshoz vezető citokinprofil miatt már fokozott. Metabolikus szindrómára jellemző szisztémás gyulladás megfelelő etiopatogenetikai hajlamosító tényezőkkel találkozási lehetősége a HS kialakulását, amit az is bizonyít, hogy a primeren metabolikus szindrómában szenvedő betegnél a HS kialakulása valóban korábban történik meg (39, 40).

A metabolikus szindrómával átfedésben a HS vonatkozásában érdemes a diabétesz, a diszlipidémiák és a hipertónia összefüggéseit külön ismertetni. A cukorbetegség és a HS kapcsoltsága évtizedek óta ismert, ezt újabb elemzések is megerősítették (41, 39, 42). A diabétesz előfordulási aránya HS-ben elérheti a 20%-ot; a hiperglikémia és glükóz-intolerancia gyakorisága pedig a különböző tanulmányok eredményei szerint akár a 30-40%-ot is (37, 40, 43). A metabolikus szindrómához hasonlóan a diabétesz és a HS súlyossága között sem igazolódott összefüggés, de az elhízást mint zavaró tényezőt itt is figyelembe kell venni a kockázatbecslés során (15).

A hipertrigliceridémia és a hidradenitis összefüggését szintén számos korábbi és újabb tanulmány igazolta, de a túlsúly és a helytelen táplálkozás itt is legalább annyira zavarhatják az értékelést, mint a cukorbetegség vonatkozásában (37, 40). *Miller és mtsai* populációs vizsgálatában a hipertrigliceridémia esélyhányadosa 1,49 (CI 1.18-1.87) volt HS esetén (39); bár az alacsony HDL koleszterin esetében nem egybehangzóak az eredmények, az mindenképpen figyelemreméltó, hogy az alacsony HDL-C előfordulási gyakorisága hozzávetőleg 30-50% HS-ben (37, 39, 40). Érdekes módon, jöhet a metabolikus szindróma potenciális komponense, a tanulmányok többsége a kórelőzményben szereplő vagy aktuális hipertónia és a HS jelenléte vagy súlyossága között nem igazolt összefüggést (39, 40, 43, 44).

#### Endokrin eltérések

Az endokrinológiai zavarok kapcsán fontos kiemelni a HS hormonális dependenciájának szerepét, amit a következő három tény alapján feltételezünk: az előfordulás 2:1 arányú női dominanciája, a HS előfordulásának visszaesése a menopauzát követően, illetve összefüggése a policisztás ovárium szindrómával. Újabb eredmények tanúsága szerint a hirsutizmus/virilizációs tünetek és a menstruációs zavarok nem fordulnak elő gyakrabban mint egészséges kontrolloknál (45, 46). Ami a laboratóriumi eredményeket illeti, a legtöbb betegnél a különböző hormonszintek a normál tartományban vannak (47). A szintén hormonális dependenciát mutató acné és a HS együttes előfordulása a már idézett vizsgálatok szerint gyakori (13, 14).

Tekintve, hogy betegeink többsége nő, ezen belül az újonnan jelentkező fiatal páciensek jelentős része túlsúlyos, úgy – amennyiben még nem történt meg – a *policisztás ovárium szindróma* kizárása endokrinológus és nőgyógyász bevonásával elengedhetetlen. Ez annak ellenére igaz, hogy – bár egy frissen közölt eset-kontroll vizsgálat nagyon erős asz-

szociációt igazolt (42) – a HS és a PCOS összefüggését nem minden közlemény támasztja alá (48). A genetikai és környezeti tényezők által meghatározott ovarialis vagy mellékvese eredetű hiperandrogenizmus, az alacsony SHBG szint, az előbbieket súlyosbító – részben szintén az androgen túlsúly miatt kialakuló – tartósan emelkedett hipofízis LH termelés mellett PCOS-ben az inzulin-rezisztencia szerepe is kiemelkedően fontos. Az inzulin-rezisztencia gyakorlatilag minden imént felsorolt tényezőre negatív hatást gyakorol és tovább súlyosbítja a hiperandrogenizmust. Ismert, hogy a metabolikus szindróma és a PCOS patofiziológiailag kapcsolt kórképek. Egyik oldalról az inzulin az IGF-1 hatását utánozva (az IGF-1 receptrohoz kötődve) az ovárium theca sejtjeinek LH-függő androgentermelését fokozza, a másik oldalról – bár patofiziológiailag kevésbé ismert, de klinikailag igazolt módon – az androgentúlsúly fokozza az inzulin-rezisztenciát, bezárva ezzel a circulus vitiosus-t (49). A PCOS kezelése lényegében tüneti, de egyre több adat támasztja alá, hogy az idejekorán megkezdett és tartósan alkalmazott metformin és/vagy ösztrogén-pregosztozogen tartalmú fogamzásgátló tabletta kezelés a hosszútávú következmények és komorbiditások megelőzésében előnyös lehet (70). A HS önmagában nem képezi a metformin kezelés indikációját, de – hasonlóan a metabolikus szindrómához – a PCOS metformint is magába foglaló adekvát ellátása segítheti a konkomittáló HS kezelését is.

#### Dohányzás

A dohányzás nem klasszikus értelemben vett komorbiditás, de a HS kockázata és komorbiditásai szempontjából egyaránt nagyon jelentős tényező. A HS és a dohányzás közötti összefüggést több vizsgálat is kétséget kizáróan igazolta (51). Egy évtizedekkel korábban közölt eset-kontroll vizsgálatban a dohányzók aránya csaknem 90% volt (52), az újabb eredményeket is figyelembe véve az eredmények 40-92% között változnak (53). Egy Franciaországban végzett többváltozós elemzés rendkívül szignifikáns összefüggést állapított meg a HS prevalenciája és az aktuális dohányzás között (esélyhányados [odds ratio, OR]: 12,55 [95% CI 8,58–18,38]), de ez a megelőző időszakban folytatott dohányzás vonatkozásában már nem volt érvényes (43).

Annak ellenére, hogy a dohányzás a HS elismert kockázati tényezője, a dohányzás és a HS első tüneteinek megjelenéséig eltelt idő összefüggéséről nem állnak rendelkezésre adatok. Az eredmények alapján úgy tűnik, a HS betegek nem kezdenek el korábban dohányozni, mint a kontroll személyek, mégis, valamely speciális érzékenység miatt az érintetteknél a dohányzás nagyobb eséllyel járul hozzá a HS kialakulásához (43). Ez utóbbit többek között a NOTCH jelátviteli utat érintő genetikai változások okozhatják, ennek következtében a dohányzás follikuláris keratinizációs zavart, epidermális cisztaképződést és csökkent szebocita differenciációt okozó hatásai fokozottan érvényesülhetnek. Azt is felvetették, hogy a dohányzás megváltoztatja a bőr mikroflóráját, illetve a verejtékmirigyekben történő elhúzó nikotin kiválasztás fokozza a TNF-alfa expressziót, ami szintén follikuláris keratinizációhoz és elzáródáshoz vezethet (51).

A metabolikus és endokrinológiai- zavarok fejezetben felsorolt valamennyi komorbiditás egyben a kardiovaszkuláris morbiditás kockázati tényezője is, a HS-t kísérő nyilvánvalóan emelkedett kardiovaszkuláris kockázat tulajdonképpen ezek eredőjének is tekinthető. Újabb tanulmányok a hidradentitisben szenvedők emelkedett kardiovaszkuláris kockázatát igazolták. *Egeberg és mtsai* a Dán nemzeti regiszter kohorszában a több mint 5000, 1997 és 2011 között kórházban diagnosztizált HS betegnél az életkorra, nemre, szocioökonómia státuszra, dohányzásra, komorbiditásokra és komedikációkra tekintettel elvégzett illesztés után a következő IRR (incidence rate ratio, incidencia arány hányados) adatokat kapták: miokardiális infarktusz: 1,57; isémiás stroke: 1,33, kardiovaszkuláris halálozás: 1,95; MACE (major adverse CV events): 1,53; általános halálozás: 1,35. A szerzők súlyos psoriasisban szenvedő kontrollal történő összevetésben is elvégezték a Poisson regresszió analízist, a legszembeötlőbb különbség a kardiovaszkuláris halálozásban volt, az előfordulási arányok hányadosa a HS vs PS vonatkozásában 1,58 volt. Ez azt jelenti, hogy a psoriasisban dokumentáltan emelkedett CV kockázatnál jelentősen nagyobb kockázattal néznek szembe hidradentitisben szenvedő betegek (54). A primer és szekunder kardiovaszkuláris prevenció HS-ben természetesen kardiológus irányításával történik. Amellett, hogy minden hidradentitisben hosszú távon alkalmazott kezelés esetén fontos kérdés, itt merülhet fel a HS-ben nemrég regisztrált adalimumab kardiovaszkuláris biztonsági profilja. HS-ben nem állnak még rendelkezésre adatok, de utalhatunk a hasonlóan krónikus lefolyású és tartós fenntartó kezelést igénylő kórképekben, például reumatoid artritiszben végzett retrospektív elemzések eredményeire. Az NF-kappaB és p38 jelátviteli utak aktivitációjához köthető, az arterioszklerotikus gyulladásban is központi szerepet játszó TNF-alfát gátló adalimumab két reumatológiai vizsgálat tanúsága szerint is számottevően csökkentette a kardiovaszkuláris események kockázatát (55, 56).

### **Pszichés terhek (fájdalom, életminőség, depresszió, stigmatizáció)**

A pszichés hatásokat összefoglalva azt lehet mondani, hogy a HS sokféle módon, de egyértelműen negatív irányban befolyásolja a betegek életét. A betegek kapcsolatait a léziók látványa, kellemetlen szaga mellett a betegek különböző érzelmi reakció is veszélyeztetik. A gyógyulást hiába kereső betegeket elborítja a kiszolgáltatottság, tehetetlenség és „kontrollvesztettség” érzése is, ezek pedig hozzájárulnak a szociális elszigetelődéshez. Nem lepődhetünk meg azon, hogy sok betegünknek tapasztalunk – leplezett vagy nyílt – ingerültséget és szégyenérzetet. Fontos szempont és az érintett tárgykörben végzett tanulmányok eredményei is megerősítik, hogy a rokkantság és munkanélküliség arányára jelentős a hidradentitisben szenvedők körében, noha többségük keresőképes korú (57–59). A betegek ellátása már pusztán a pszichés vonatkozások miatt is rendkívül időigényes, sok empátiát feltételező feladat. Hidradentitisben magától értetődő módon az életminőség egyik meghatározó tényezője a betegségaktivitással szoros korrelációt mutató

fájdalom, mely a HS-ben szenvedő betegek számára az egyik legnehezebben elviselhető probléma. Ami az életminőséget illeti, a HS-ben végzett tanulmányok szerint a betegség a DLQI kérdőív összes aldóménjét súlyosan érinti, a legkifejezettebben a „panaszok és érzések”, valamint a „napi aktivitás” aldóméneket. A DLQI-vel végzett felmérések szerint a gyulladással járó bőrbetegségek körében hidradentitis mellett a legnagyobb az életminőség romlása.

#### *Depresszió*

Egy korábban már idézett, 12 adatbázis elemzésével végzett összesítés szerint HS-ben a betegek 42,9%-ának van depressziója (13). Onderdijk és Matusiak tanulmányaiban a depresszió valószínűségének és súlyosságának becsléséhez használt Beck (BDI-SF, Beck Depression Inventory – Short Form) és MDI skálák (Major Depression Inventory) alapján jóval kisebb, 21% körüli depresszió prevalencia igazolódott. Amennyiben az utóbbiból indulunk ki, ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy HS-ben minden ötödik beteget depresszió fenyeget, és ez magasabb kockázat mint bármely más dermatózis esetében tapasztalható, illetve vetekszik a legsúlyosabb szomatikus kórképek esetén tapasztaltakkal (60, 61). Nem meglepő módon a depresszió súlyossága pozitív korrelációt mutat a HS klinikai stádiumával ( $p=0,0015$ ), az anogenitális lokalizációval ( $p=0,017$ ), valamint a magasabb életkorral a betegség kezdetén ( $p=0,03$ ); az MDI pontszám pedig több más tényező mellett a megelőző 3 hónapban a betegség miatt munkából kiesett napok számával.

A fentiek alapján teljesen egyértelmű, hogy a HS fizikális és érzelmi egészségére gyakorolt igen negatív hatásai, illetve a megbélyegzéstől való következményes félelem szükségszerűen elvezetnek a betegek elszigetelődéséhez és stigmatizációjához. A betegek szexuális funkcióit vizsgáló kutatók arra következtetésre jutottak, hogy a HS-ben szenvedők szexuális élete az életkor, nem és BMI szerint illesztett kontroll személyekéhez viszonyítva jelentős mértékben sérül ( $p<0,01$ ). A szexualitással kapcsolatos szorongás sokkal kifejezettebb volt nőknél, de meglepő módon a bőrelváltozások Sartorius-skála szerinti súlyossága nem mutatott összefüggést sem a szexuális diszfunkcióval, sem a szexuális szorongással (62).

#### *Alkoholizmus, kábítószer használat*

A fent részletezett óriási pszichés terhek ellenére eddig egy kivételtől eltekintve a kontrollált tanulmányok nem igazoltak magasabb alkohol- vagy kábítószer-dependencia arányt HS betegeknek. A kivétel egy fázis-II tanulmány volt, ebben az opiát használat HS-ben valmivel felülmúlta az USA átlagot (42, 43).

### **Rosszindulatú daganatok, elszarusodó laphámrák**

Egy Svédországban végzett regiszteres vizsgálatban (63) számos viszcerális daganattípus gyakoribb előfordulását tapasztalták HS-ben (standardizált incidencia arányszám [standardized incidence rate, SIR] 1,1–1,8), ezt az ered-

ményt azonban további tanulmányokban kell még megerősíteni.

Az elszarusodó laphámrák kialakulása krónikus (10-30 éve fennálló) léziók talaján, elsősorban férfiaknál és a gluteális régióban várható (nőknél néhány elszórt esetről számoltak be): a publikációk többsége egy-egy beteget bemutató esetismertetés; de a közelmúltban megjelent egy nagyobb esetsorozat is (64). A daganat diagnosztizálására rendszerint később kerül sor és ezért a prognózis igen rossz, a krónikus gyulladás talaján kialakuló daganatokhoz hasonlóan a mortalitás 40% felett van. Szövetani vizsgálatot kell végezni minden nem szokványos megjelenésű folyamat és/vagy hosszú időn át fennálló lézió esetén, különösen, ha ezek a gluteális régióban vannak. Nemrég közöltek egy perineális HS talaján kialakuló metasztatikus vulváris SCC esetet is (65).

Végezetül – részben visszautalva a HS és a szisztémás gyulladás kapcsolatára – még egy érdekes jelenség: a HS betegek csak ritkán szenvednek egyéb bőrfertőzésekben, aminek az lehet a magyarázata, hogy aktív HS-ben jelentősen magasabb a szöveti antimikrobiális peptidok, például a  $\beta$ -defenzin-2, a pszoriazin és a katelicidin kifejeződése (66). (Mindez tehát nincs konfliktusban a krónikus gyulladás patofiziológiai szerepénél illetve a Crohn-betegség és a HS kapcsolatánál részletezett mechanizmussal!)

## Összefoglalás

Mint látható, a HS számos ponton összefonódik a társuló betegségekkel, ezért az ellátás során törekedni kell a holisztikus és multidiszciplináris megközelítésre. A bőrgyógyász felelőssége elsősorban a HS ellátásáért közvetlenül felelős team (bőrgyógyász, sebész) koordinálása, a terápiás stratégia meghatározása és a kezelés végrehajtásának irányítása, de figyelmének ki kell terjednie a komorbiditásokra is, hiszen azok megfelelő kezelése alapvető lehet a HS eredményes terápiájához is. A metabolikus, endokrinológiai és kardiovaszkuláris társbetegségek érintik a legtöbb beteget, a hosszú távú következmények szempontjából ezek a legmeghatározóbbak. A páciensek jelentős része már a megfelelő szakmák látókörébe került, de minden további komorbiditás gyanúja esetén fontos további társszakmák bevonása, a kivizsgálás és kezelés, illetve – amennyiben lehetséges – a prevenció mielőbbi megkezdése. A komorbiditások vonatkozásában a siker titka a szakmák összehangolt együttműködése.

## IRODALOM

1. Dessinioti C., Katsambas A., Antoniou C.: Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. (2014), 32(3), 397-408.
2. Church J. M., Fazio V. W., Lavery I. C. és mtsai: The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa and perianal Crohn's disease. Int J Colorectal Dis. (1993) 8(3), 117-9.
3. van der Zee H. H., van der Woude C. J., Florencia E. F. és mtsai: Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. Br J Dermatol. (2010) 162(1), 195-7.
4. Janse I. C., Koldijk M. J., Spekhorst L. M.: Identification of Clinical and Genetic Parameters Associated with Hidradenitis Suppurativa in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. (2016) 22(1), 106-13.
5. Miller I. M., Vindsand Naver A., Mogensen U. B.: Gallstones are associated with hidradenitis suppurativa: a population-based and hospital-based cross-sectional study from Denmark. Eur J Gastroenterol Hepatol. (2015) 27(12), 1392-8.
6. Nassif A., Jemec G. B. E.: Associated diseases, causality or complications. In Jemec G. B. E., Revuz J., Leyden J., eds. Hidradenitis Suppurativa. Springer, Berlin, (2006) 38-49.
7. Revuz J. W., Wendling D., Liote F.: L'hidradenite suppuree ou maladie de Verneuil: une cause de spondylarthrite? Revue Du Rhumat Monog (2011) 78, 152-7.
8. Yu C. C., Cook M. G.: Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. Br J Dermatol (1990) 122, 763-9.
9. von Laffert M., Stadie V., Wohlrab J. és mtsai: Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. Br J Dermatol (2011) 164, 367-71.
10. Brunsting H. A.: Hidradenitis and other variants of acne. AMA Arch Derm Syphilol (1952) 65(3), 303-15.
11. Kierland R. R.: Unusual pyodermas (hidrosadenitis suppurativa, acne conglobata, dissecting cellulitis of the scalp). Minn Med (1951) 34(4), 319-25.
12. Canoui-Poitrine F., Le T. A., Revuz J. E. és mtsai: Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. J Invest Dermatol (2013) 133, 1506-11.
13. Vazquez B. G., Alikhan A., Weaver A. L. és mtsai: Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. J Invest Dermatol (2013) 133, 97-103.
14. Canoui-Poitrine F., Revuz J. E., Wolkenstein P. és mtsai: Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. Am Acad Dermatol (2009) 61, 51-7.
15. Schrader A. M., Deckers I. E., van der Zee H. H. és mtsai: Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. J Am Acad Dermatol. (2014) 71, 460-7.
16. Chicarilli Z. N.: Follicular occlusion triad: hidradenitis suppurativa, acne conglobata, and dissecting cellulitis of the scalp. Ann Plast Surg (198) 18, 230-7.
17. Deschamps M. E., Payet S., Tournadre A. és mtsai: Efficacy of infliximab in the treatment of follicular occlusion triad. Ann Dermatol Venereol (2010) 137, 546-50.
18. Bhalla R., Sequeira W.: Arthritis associated with hidradenitis suppurativa. Ann Rheum Dis (1994) 53, 64-6.
19. Thein M., Hogarth M. B., Acland K.: Seronegative arthritis associated with the follicular occlusion triad. Clin Exp Dermatol (2004) 29, 550-2.
20. Vasanth V., Chandrashekar B. S.: Follicular occlusion tetrad. Indian Dermatol Online J (2014) 5, 491-3.
21. Montgomery J. R., White T. W., Martin B. L. és mtsai: A novel connexin 26 gene mutation associated with features of the keratitis-ichthyosis-deafness syndrome and the follicular occlusion triad. J Am Acad Dermatol (2004) 51, 377-82.
22. Maintz L., Betz R. C., Allam J. P. és mtsai: Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome in association with follicular occlusion triad. Eur J Dermatol (2005) 15, 347-52.
23. Wenghoefer M., Allam J. P., Novak N. és mtsai: Surgical therapy in a patient with Keratosis-Ichthyosis-Deafness (KID) syndrome associated with follicular occlusion triad. Eur J Dermatol (2007) 17, 449-50.
24. Kelsell D. P., Di W. L., Houseman M. J.: Connexin mutations in skin disease and hearing loss. Am J Hum Genet (2001) 68, 559-68.
25. Li M., Hunt M. J., Commens C. A.: Hidradenitis suppurativa, Dowling Degos disease and perianal squamous cell carcinoma. Australas J Dermatol (1997) 38, 209-11.
26. Loo W. J., Rytina E., Todd P. M.: Hidradenitis suppurativa, Dowling-Degos and multiple epidermal cysts: a new follicular occlusion triad. Clin Exp Dermatol (2004) 29, 622-4.

27. Balus L., Fazio M., Amantea A. *és mtsai*: Dowling-Degos disease and Verneuil disease. *Ann Dermatol Venereol* (1993) 120, 705–8.
28. Fenske N. A., Groover C. E., Lober C. W. *és mtsai*: Dowling-Degos disease, hidradenitis suppurativa, and multiple keratoacanthomas. A disorder that may be caused by a single underlying defect in pilosebaceous epithelial proliferation. *J Am Acad Dermatol* (1991) 24, 888–92.
29. Weber L. A., Kantor G. R., Bergfeld W. F.: Reticulat pigmented anomaly of the flexures (Dowling-Degos disease): a case report associated with hidradenitis suppurativa and squamous cell carcinoma. *Cutis* (1990) 45, 446–50.
30. Bedlow A. J., Mortimer P. S.: Dowling-Degos disease associated with hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* (1996) 21, 305–6.
31. Choudhary S. V., Jain D., Agrawal P. *és mtsai*: Dowling-Degos disease and hidradenitis suppurativa: co-occurrence or association? *Indian Dermatol Online J* (2013) 4, 191–4.
32. Blok J., Jonkman M., Horvath B.: The possible association of hidradenitis suppurativa and Down syndrome: is increased amyloid precursor protein expression resulting in impaired Notch signaling the missing link? *Br J Dermatol* (2014) 170, 375–7.
33. Edlich R. F., Silloway K. A., Rodeheaver G. T. *és mtsai*: Epidemiology, pathology, and treatment of axillary hidradenitis suppurativa. *J Emerg Med* (1986) 4, 369–78.
34. Harrison B. J., Read G. F., Hughes L. E.: Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* (1988) 75, 972–75.
35. Rompel R., Petres J.: Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* (2000) 26, 638–43.
36. Harrison B. J., Read G. F., Hughes L. E.: Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* (1988) 75, 972–5.
37. Sabat R., Chanwangpong A., Schneider-Burrus S. *és mtsai*: Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLOS ONE*. (2012) 7, 31810.
38. Schlappach C., Yawalkar N., Hunger R. E.: Human beta-defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesions of acne inversa. *J Am Acad Dermatol*. (2009) 61, 58–65.
39. Miller I. M., Ellervik C., Vinding G. R. *és mtsai*: Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* (2014) 150, 1273–80.
40. Gold D. A., Reeder V. J., Mahan M. G. *és mtsai*: The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. (2014) 70, 699–703.
41. O’Loughlin S., Woods R., Kirke P. N. *és mtsai*: Hidradenitis suppurativa. Glucose tolerance, clinical, microbiologic, and immunologic features and HLA frequencies in 27 patients. *Arch Dermatol*. (1988) 124, 1043–46.
42. Shlyankevich J., Chen A. J., Kim G. E. *és mtsai*: Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol*. (2014) 71, 1144–50.
43. Revuz J. E., Canoui-Poitrine F., Wolkenstein P. *és mtsai*: Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. (2008) 59, 596–601.
44. Crowley J. J., Mekkes J. R., Zouboulis C. C. *és mtsai*: Association of hidradenitis suppurativa disease severity with increased risk for systemic comorbidities. *Br J Dermatol*. (2014) 171, 1561–65.
45. Harrison B. J., Kumar S., Read G. F. *és mtsai*: Hidradenitis suppurativa: evidence for an endocrine abnormality. *Br J Surg*. (1985) 72, 1002–4.
46. Revuz J.: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2009) 23, 985–98.
47. Harrison B. J., Read G. F., Hughes L. E.: Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg*. (1988) 75, 972–975.
48. Kromann C. B., Deckers I. E., Esmann S. *és mtsai*: Risk factors, clinical course and long-term prognosis in *hidradenitis suppurativa*: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. (2014) 171, 819–24.
49. Corbould A.: Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome? *Diabetes Metab Res Rev* (2008) 24, 520–32.
50. Hessel H., van der Zee *és mtsai*: Medical Treatments of Hidradenitis Suppurativa More Options, Less Evidence, *Dermatol Clin* 34 (2016) 91–96
51. Kurzen H., Kurokawa I., Jemec G. B. *és mtsai*: What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* (2008) 17, 455–72.
52. Knaysi G. A. Jr., Cosman B., Crikelair G. F.: Hidradenitis suppurativa. *JAMA* (1968) 203, 19–22
53. Kohorst J. J.: Systemic associations of hidradenitis suppurativa, *J Am Acad Dermatol* (2015) 73, 27–35.
54. Egeberg A.: Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. (2016) 152(4), 429–34.
55. Jacobsson L. T.: Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. (2005) 32, 1213–18.
56. Dixon W. G.: Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. (2007) 56, 2905–12
57. Hongbo Y., Thomas C. L., Harrison M. A. *és mtsai*: Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol* (2005) 125, 659–64.
58. Jemec G. B., Heidenheim M., Nielsen N. H.: Hidradenitis suppurativa-characteristics and consequences. *Clin Exp Dermatol* (1996) 21, 419–23.
59. von der Werth J. M., Williams H. C.: The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2000) 14, 389–92.
60. Onderdijk A. J., der van Zee H. H., Esmann S. *és mtsai*: Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) 27, 473–78.
61. Matusiak L., Bieniek A., Szepietowski J. C.: Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* (2010) 90, 264–68.
62. Kurek A., Peters E. M., Chanwangpong A. *és mtsai*: Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol* (2012) 67, 1.
63. Lapins J., Ye W., Nyren O. *és mtsai*: Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* (2001) 137, 730–34.
64. Lavogiez C., Delaporte E., Darras-Vercambre S. *és mtsai*: Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology* (2010) 220, 147–53.
65. Pena Z.G.: Squamous cell carcinoma in the setting of chronic hidradenitis suppurativa; report of a patient and update of the literature. DOI Permalink: <http://escholarship.org/uc/item/9q9707dp>
66. Burrows N. P., Jones R. R.: Crohn’s disease in association with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. (1992) 126, 523

Érkezett: 2016. 09. 06.

Közlésre elfogadva: 2016. 09. 08.

## Útmutató szerzőinknek a *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe* írott közleményekhez

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle célja a dermo-venerológia és kozmetológia területeinek fejlesztése, a tudományág módszertanának terjesztése, a tudományág hazai és külföldi eredményeinek ismertetése, a tudományos eredmények gyakorlati felhasználásának elősegítése, a magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismereteinek bővítése és orvostikai nevelése.

Kérjük szerzőinket, hogy a szerkesztőség és a nyomda munkájának megkönnyítése érdekében a kézirat szerkesztését a következő irányelvek szerint végezzék:

A publikálás feltétele, hogy a cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinki deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti. Ezenkívül összeférhetetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljáráson mennek keresztül.

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevík alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél név és az e-mail cím,

Például: Szerző Neve<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi- és Bőrgyógyászati Klinika, Budapest<sup>1</sup>;

- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással látalmazza,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

Levelező szerző: név

e-mail: [levelezoszerzo.neve@email.hu](mailto:levelezoszerzo.neve@email.hu)

A kézirat 2. oldala tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az összefoglalók többes szám 3. személy használatával írójának és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelem szerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettes sortávolsággal, oldal-számozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. Az apróbetűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettes sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal jelöltek.

A kézirat terjedelme: referátumnál, összefoglalónál 10-20 oldalt, eredeti közleménynél 10-15 oldalt, kazuisztika, terápiás közlemény esetén 20 oldalt nem meghaladó terjedelmű.

A dolgozatban lehetőleg a szokásos tagolás alkalmazása javasolt. A dolgozat *bevezetése* exponálja a kézirat tárgyát, az *anyag és módszer* fejezetben az alkalmazott módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az *eredmények* között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A *megbeszélés* alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A *köszönetnyilvánítás* a dolgozat szövege és az *irodalomjegyzék* közé kerül *petit* jelzéssel.

Az *irodalomjegyzék* külön oldalon, folytatott oldalszámozással a szerzők neve, az idézett cikk címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése (National Library of Medicine's Title Abbreviation/NLM katalógus – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>), megjelenés éve, kötetszám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „*mtsai.*” rövidítés alkalmazandó.

*Hivatkozásminták:*

1. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E., MacGregor G. A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) 85(2), 679-715.
2. Eyre H. J., Lange D. P., Morris L. B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.
3. Kaul S., Diamond G. A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A *táblázatokat, ábrákat* külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és külön borítékban kérjük mellékelni. Az ábraaláírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Beteg fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerülendő az idegen szavak halmozása. A rövidítéseket első használatkor zárójelben javasolt megadni. Nem alkalmazható rövidítés a címben és az összefoglalásban.

Az egységes helyesírás érdekében az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

A kéziratokra vonatkozó irányelvek a „szponzorált” közleményekre is érvényesek.

A szerzőktől kérjük, hogy a nyomtatott kézirat mellett a kéziratokat elektronikus úton (E-mail, CD) is juttassák el a szerkesztőségbe, a levelező szerző e-mail címének feltüntetésével.

**A lapban megjelent közlemények idézésekor használt rövidítésre a Bőrgyógy. Vener. Szle. helyett BVSZ javasolt.**

Kéréseink figyelembevételével megtakarítható a kézirat visszaküldése és a nyomdai kívánalmakat kielégítő átirás, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

*Szerkesztőség címe:*  
1085 Budapest, Mária u. 41.



## KONGRESSZUSI NAPTÁR 2016

### Magyar Dermatológiai Társulat 89. Nagygyűlése – Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XV. Dermato-Pharma Kiállítás

Rendezvény kezdete: 2016.11.24-26.  
Helyszín: Budapest  
Információ: <http://www.derma.hu>

### European College of Aesthetic Medicine & Surgery

ECAMS Master Courses  
MASTER COURSE IN BLEPHAROPLASTY  
Rendezvény időpontja: 2016. 11.02-03.  
Helyszín: Dubai  
Információ: <http://ecamedicine.com/>

### 3rd Meeting of Middle – European Societies for Immunology and Allergology

Rendezvény időpontja: 2016.12.01-04.  
Helyszín: Budapest  
Információ: <http://www.mesiainconference2016.hu>

### 24th FRT SCIENTIFIC MEETING 2016

Rendezvény időpontja: 2016.12.02.  
Helyszín: Párizs  
Információ: <http://www.d19cgyi5s8w5eh.cloudfront.net/eml/7VY5UV82-UV7W-4595-Y192-85Y702ZW9Y33>

### Vitiligo International Symposium

Rendezvény időpontja: 2016.12.02-03.  
Helyszín: Róma  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

### AAD 75th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2017.03.03-06.  
Helyszín: Orlando, FL  
Információ: <https://www.aad.org/>

### 2nd International Dermatology and Cosmetology Congress (INDERCOS 2017)

Rendezvény időpontja: 2017.03.15-18.  
Helyszín: Isztanbul  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

### Gyakorlati Allergológia Továbbképző Tanfolyam

Rendezvény időpontja: 2017.04.22-23.  
Helyszín: Budapest  
Információ: <http://www.convention.hu>

### 14th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2017.05.25-28.  
Helyszín: Brüsszel  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

### 26th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2017.09.13-17.  
Helyszín: Genf  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

### ESDR 2017 - 47th Annual ESDR Meeting

Rendezvény időpontja: 2017.09.27-30.  
Helyszín: Salzburg  
Információ: <http://www.esdr.org>

### AAD 76th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2018.02.16-19.  
Helyszín: San Diego  
Információ: <https://www.aad.org/>

### 15th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2018.05.03-06.  
Helyszín: Montenegro, Budva  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

### 27th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2018.10.31-11.04.  
Helyszín: Párizs  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

### 28th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2019.10.09-13.  
Helyszín: Madrid  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

### EADV Fostering training courses for residents 2016-2017.

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/educational-programme-2017/>

### Hair & Scalp

Rendezvény időpontja: 2016.10.18-20.  
Helyszín: Bologna

### STIs

Rendezvény időpontja: 2016.11.23-25.  
Helyszín: Amsterdam

### Cosmetics

Rendezvény időpontja: 2016.12.16-18.  
Helyszín: Brüsszel

### Paediatric Dermatology

Rendezvény időpontja: 2017.02.03.-04.  
Helyszín: Barcelona

### Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa

Rendezvény időpontja: 2017.02.06.-07.  
Helyszín: Roskilde, Dánia



NYOMDAIPARI KFT

1145 Budapest, Bosnyák u 20-22.

Tel: 383-0773, 460-0105 • e-mail: [folpress@t-online.hu](mailto:folpress@t-online.hu)

Felelős vezető: Várlaki Imre