

Újdonságok a hidradenitis suppurativa betegségben

Update on hidradenitis suppurativa

PALATKA RÉKA DR.^{1,2}, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2,3}, JUHÁSZ ISTVÁN DR.¹,
KAPITÁNY ANIKÓ DR.^{1,2,3}, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2,3}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹, Debreceni Egyetem, Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai
és Allergológiai Doktori Iskola², ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport³, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa (HS) az apokrin mirigyben gazdag bőrrégiókat érintő krónikus, szisztémás, gyulladásos betegség. A kórfolyamat a szőrtüszőben a follicularis epithel hyperplasiájával, az infundibulum oclusiójával kezdődik, majd cystaképződés alakul ki, melyet annak rupturája követ. A gyulladásban a veleszületett- és szerzett immunrendszer elemei is részt vesznek. A kialakult gyulladt, nedvező csomók, tályogok, hegesedés jelentős életminőségromlást jelentenek. Az antibiotikus kezelés mellett középsúlyos-súlyos formában továbbra is az adalimumab az egyedülként törzskönyvezett biológiai terápia. A cikk az elmúlt években a diagnózis felállításában, a súlyosság értékelésében, a betegség pathomechanizmusában és a terápia lehetőségeiben megismert újdonásokat foglalja össze.

Kulcsszavak:

hidradenitis suppurativa – biológiai terápia –
Th17 milió – folliculáris okklúzió

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, systemic, inflammatory disease that affects the apocrine gland-rich areas of the skin. The primary alteration is epithelial hyperplasia and follicular occlusion of the pilosebaceous unit, followed by cyst formation and follicular rupture. Both the innate and adaptive immune response elements participate in inflammation. As a result, painful, inflamed nodes, abscesses, fistulas, and scarring occur which has a detrimental effect on the quality of life. Besides antibiotic treatment, the only approved biological therapy is still adalimumab. This article provides an overview of the recent findings in diagnosis, severity assessment, pathomechanism, and novel treatments of HS.

Key words:

hidradenitis suppurativa –
biological therapy – Th-17 milieu – follicular
occlusion

A hidradenitis suppurativa (HS) egy szisztémás, krónikus gyulladást mutató, az apokrin mirigyben gazdag bőrrégiókra (elsősorban az axilláris, inguinális, genitális és submammáris régiók) lokalizálódó, fájdalmas csomók, tályogok, nedvező sinusjáratok, fistulák, hegesedés megjelenésével járó kórkép (1). Prevalenciája európai és amerikai kohorsz vizsgálatok alapján 0,7-1,2% körüli. A betegség általában fiatalon (20-30 évesen) kezdődik, és a kaukázusi népcsoportban női dominanciát mutat (1, 2).

Klinikai kép, diagnózis, etiológia

A diagnózis felállítása a klinikai kép alapján történik; a magas diagnosztikus szenzitivitású és specificitású módosított Dessau definíció szerint három kritérium egyidejű teljesülése szükséges: 1.) jellegzetes elemi jelenségek, 2.) típusos helyen való, 3.) krónikus (6 hónapon belül két új

vagy rekurrens lézió) fennállása. Ezen túl a pozitív családi anamnézis, más folliculáris okklúzióval járó betegségek (pl. pilonidális cysta) fennállása, súrlódásnak kitett területen (nadrág derekánál, belső combokon) furunculások jelenléte és a gyulladást/primer infekciót magyarázó patogén microbák hiánya (negatív, vagy normál bőrfloorát mutató tenyésztési eredmény) szintén erősíti a diagnózist (1, 2). Mindezek ellenére a diagnózis sokszor késik, a tünetek megjelenésétől számítva átlagosan 7 év telik el annak felállításáig (3).

A betegség megjelenése igen változatos lehet. Egyik megközelítés szerint három klinikai alcsoport azonosítható, az axilláris-mammáris, a folliculáris és a gluteális csoport (2). Egy másik vélemény szerint a vezető elemi jelenségek, azon belül is a tályogképződés hiánya vagy megéléte alapján elkülöníthető folliculáris (folliculitis, nyílt és zárt comedók, szoliter nodulusok, keskeny sinusjáratok,

tályogképződés nélkül) és *inflammatorikus* fenotípus (abszcessusok, mélyre terjedő fistulák, hegesedés, folliculitis és comedók nélkül), ahol utóbbi rosszabb prognózisú, súlyosabb lefolyású állapot (4). Széles körben elfogadott, és a mindennapi gyakorlatban alkalmazott, átfogó morfológiai klasszifikáció egyelőre nem született.

Az esetek harmadában a HS családi halmozódást mutathat. A fenotípus kialakulásáért egyértelműen felelős génmódosulást egyelőre nem azonosítottak. Az epidermis és folliculus sejteinek differenciációjában és proliferációjában résztvevő gamma-szekretáz komplexet kódoló génekben kialakuló mutáció szerepet játszik a patogenezisben, ám ez csak az esetek kis százalékában fordul elő (5). A jelenlegi elképzelések szerint a HS kialakulása komplex; a genetikailag predisponált egyéneknél provokáló környezeti faktorok hatására jelenik meg a betegség (6). Ritkán egyéb dermatosisokkal is együtt járhat, például Dowling-Degos betegség, illetve monogenikus autoinflammációs szindrómák (pl. pyogen arthritis, acne, pyoderma gangrenosum, suppuratív hidradenitis: PAPASH) részjelenségeként is leírták (2).

A HS mellett gyakran előfordul számos komorbidi-tás; egyes immun-mediált kórképekkel (pl. rheumatoid arthritis, psoriasis, pyoderma gangrenosum) az átlagpopulációban mérthez képest magasabb a közös előfordulási gyakorisága. Az egyik legerősebb összefüggést a krónikus gyulladásos intestinális kórképekkel (chronic inflammatory intestinal disorders: CIID) mutatja. Ezek főleg a 45-65 év közötti, kaukázusi, normál testsúlyú, dohányzó HS populáció tagjait érintik (7). A perianális és perineális

HS sipolyok jelenléte, gyakori hasi fájdalom, véres széklet a CIID irányú kivizsgálás szükségességét veti fel. Jelen szerzők által végzett pilot vizsgálat eredménye alapján a CIID előfordulása akár 28% is lehet, és főként az enyhén elhízott (de nem obes), súlyos HS tünetekkel jelentkező beteget érinti. A CIID szűrésére alkalmazható egyszerű, non-invazív módszerként szolgálhat a széklet calprotectin teszt elvégzése (8). A HS-ben szenvedő betegek körében a fentiek mellett szignifikánsan magasabb a cardiovascularis rizikótényezők (elhízás, dohányzás, magas triglicerid- és alacsony HDL-szint, cukorbetegség, metabolikus szindróma) előfordulási aránya az átlagpopulációhoz képest, ami a rizikótényezők szűrésének, korai felismerésének, illetve a terápiaválasztás társbetegségekhez illesztésének fontosságát hangsúlyozza. A nem-melanoma bőrdaganatok kialakulásának rizikója is magasabb a HS-s betegek körében. Általános életminőség romlás, szorongás, depresszió, is gyakrabban érintheti ezt a populációt (7).

HS klinikai súlyosságú beosztások

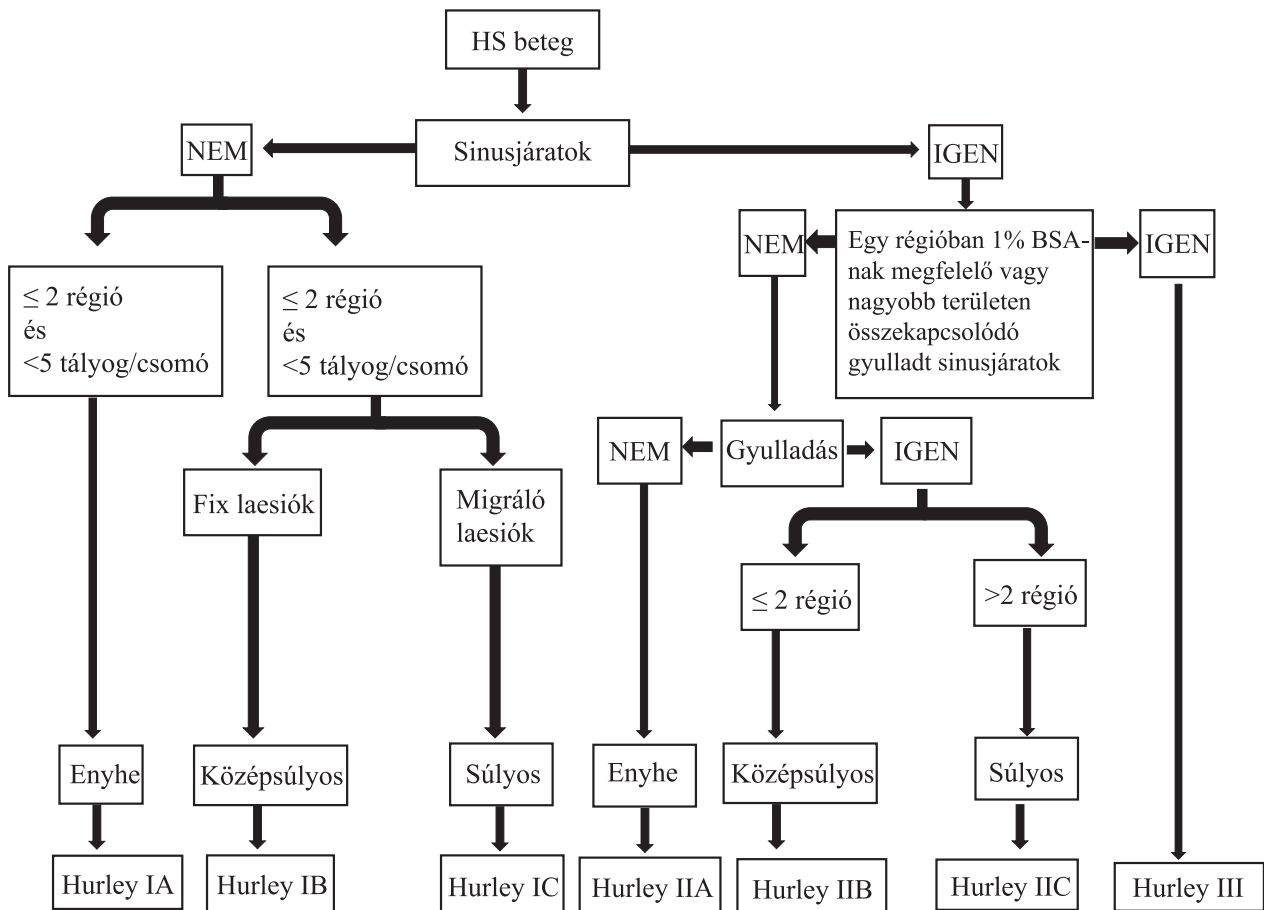
A HS tünetek osztályozására több pontrendszer is alkalmazható. A legkorábbi, statikus, eredetileg a kezelési terv megválasztásában segítő *Hurley* stádium beosztás (1. ábra), a módosított Sartorius Score (mSS), és a HS Physician's Global Assessment a leggyakrabban használtak. 2017-ben egy holland kutatócsoport a gyulladás mértékét és kiterjedését is figyelembe véve alkotta meg a módosított *Hurley* beosztást (2. ábra) (9). Klinikai vizsgálatokban a terápiás válasz követésére a HS Clinical



Hurley I	Nodus, abszcessus (solier vagy multiplex), hegesedés, sipolyképződés nélkül
Hurley II	Rekurrens, különálló abszcessusok, sipolyok, hegesedés
Hurley III	Diffúz, egybeolvadó tályogok, többszörösen kapcsolódó szinuszjáratok, áthidaló hegek (mozgáskorlátozottság, ízületi kontraktúra)

1. ábra

Klinikai stádiumok, *Hurley* szerinti súlyossági beosztás (1)



2. ábra
Módosított Hurley stádium beosztás (9)

Response (HiSCR) módszert is gyakran alkalmaznak. Az újabb, dinamikusabb International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) a gyulladás mértékéről is információt ad (3. ábra) (10). A holisztikus megközelítés részeként a betegek által kitöltött önbevallásos skálák, mint a Dermatology Life Quality Index (DLQI) és annak módosított változata (DLQI-R), valamint a Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HiSQOL) kérdőívek is egyre gyakrabban használatosak (11, 12).

Pathomechanizmus

A HS pontos pathomechanizmusa egyelőre nem ismert. Feltételezhető, hogy a korai léziók környezeti tényezők hatására (pl. dohányzás, obesitas és hormonális változások), genetikai predispozíció háttérében jönnek létre (5). A jelenlegi elképzelés szerint a folliculus összejt kompartmentumában bekövetkező intrinsic dysregulatio eredményeként infundibuláris epithel hyperplasia indul el, ami follicularis oclusióhoz, keratin- és baktériumfragmentumok felhalmozódásához, a folliculus kitágulásához, és cysta képződéshez vezet (4. ábra). Ehhez a keratinocyták fokozott immunaktivitásának következményeként szubklinikai mértékű gyulladás is társul kevert mononukleáris infiltrátum formájában. Későbbiekben az infiltrátum

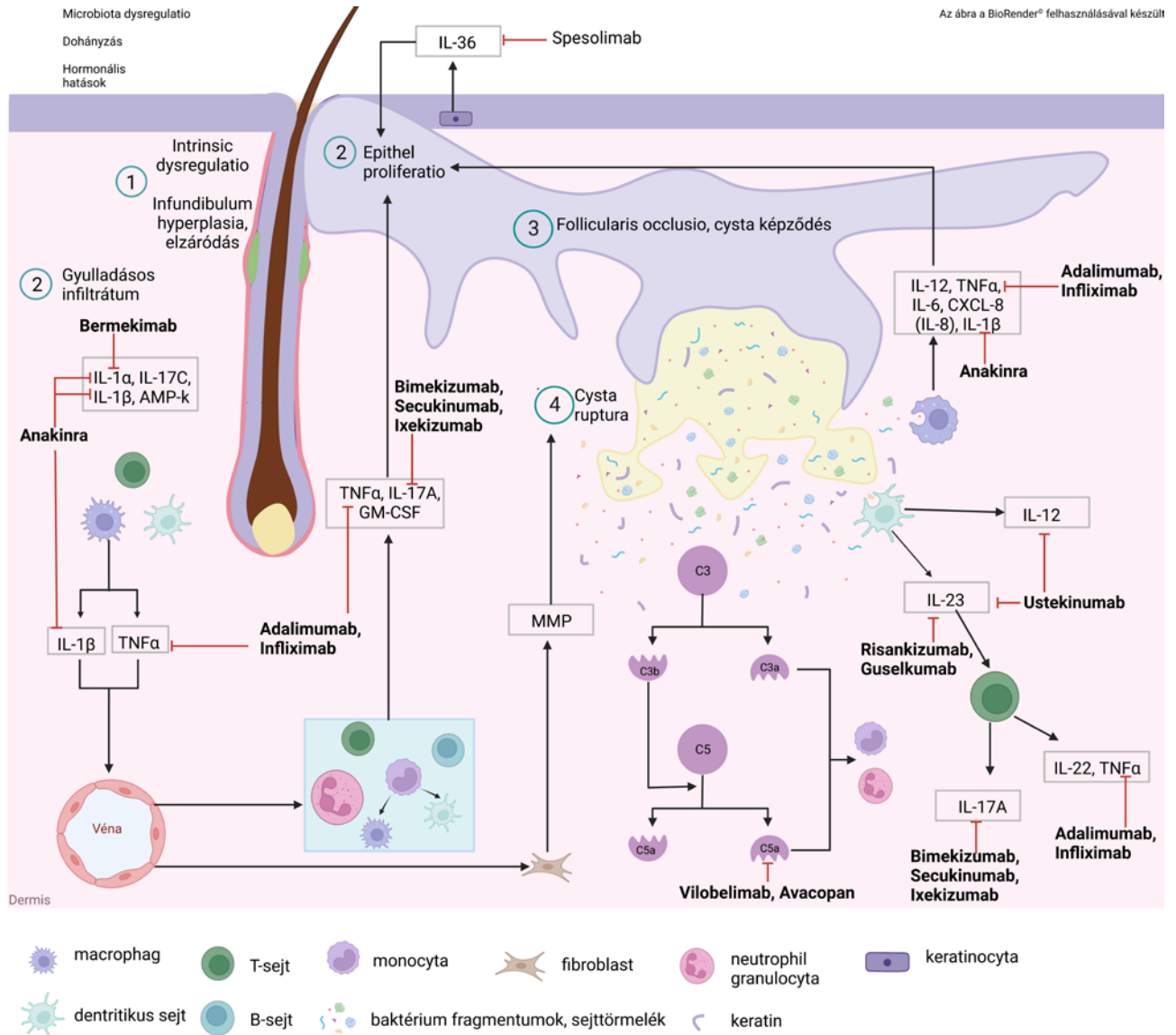
IHS4 pontok=

nodulusok száma	x	1 +
abscessusok száma	x	2 +
váladékozó járatok száma (fistula/sinus)	x	4

Enyhe HS:	≤ 3 pont
Középsúlyos HS:	4-10 pont
Súlyos HS:	≥ 11 pont

3. ábra

International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) alkalmazása a HS súlyosságának meghatározásában (10)



IL: interleukin, AMP: anti-microbiális peptid, TNF α : tumor necrosis factor alfa, GM-CSF: granulocytá-macrophag kolónia-stimuláló faktor, C3: complement component 3, C3b és C3a: complement component 3 fragmentumok, C5: complement component 5, C5a és C5b: complement component 5 fragmentumok

4. ábra

A HS korai pathomechanizmusának sematikus ábrázolása a lehetséges biológiai terápiás célpontok megjelölésével. (van Straalen és mtsai. alapján módosítva) (12)

proinflammatorikus citokineken [tumor necrosis faktor alfa (TNF α), interleukin (IL)-17A és granulocytá-macrophag kolónia-stimuláló faktor (GM-CSF)] keresztül a folliculáris epithelen kívül az interfollikuláris epidermisben is hyperplasiát és további immunsejt beáramlást okoz. A proliferáló keratinocyták a környező dermisben lefűződő kacsokat képeznek, így újabb keratin tartalmú sinusjáratok és cysták jönnek létre a kiindulási infundibulumtól egyre távolabb. Ezek a mélyen dermisbe nyúló, biofilmmel bélelt keratinocytá járatok kiváló táptalajt képeznek az anaerob (pl. *Prevotella* és *Actinomyces*) kolonizációhoz (13). A keratinocytáknak a pathomechanizmus korai szakaszában betöltött driver szerepét támasztja alá az a megfigyelés, hogy a keratinocyták nem-léziós HS bőrben is az an-

ti-microbiális peptidek és IL-1 β mellett nagy mennyiségű TNF α -t és IL-23-t termelnek, ami hozzájárul az apokrin-mirigyben gazdag bőrrégió egészséges, non-inflammatorikus IL-17 miliójének gyulladásos állapotúvá válásához (4. ábra) (12-15).

Az akut gyulladásos szakaszban a cysták rupturája következtében a magas immunogenitású keratin fragmentumok és baktériumok a dermisbe kerülnek, mely további immunválaszt provokál, a myeloid (neutrophil, macrophag, dendritikus) sejtek beáramlását a T- és B-sejtek aktivációja követi. Ebben a fázisban jellennek meg az akut gyulladásos csomók, amik később tályogokká, váladékozó sipolyokká alakulnak tovább. A macrophagok, miután a rupturált cysta bennékevel találkoztak, ak-

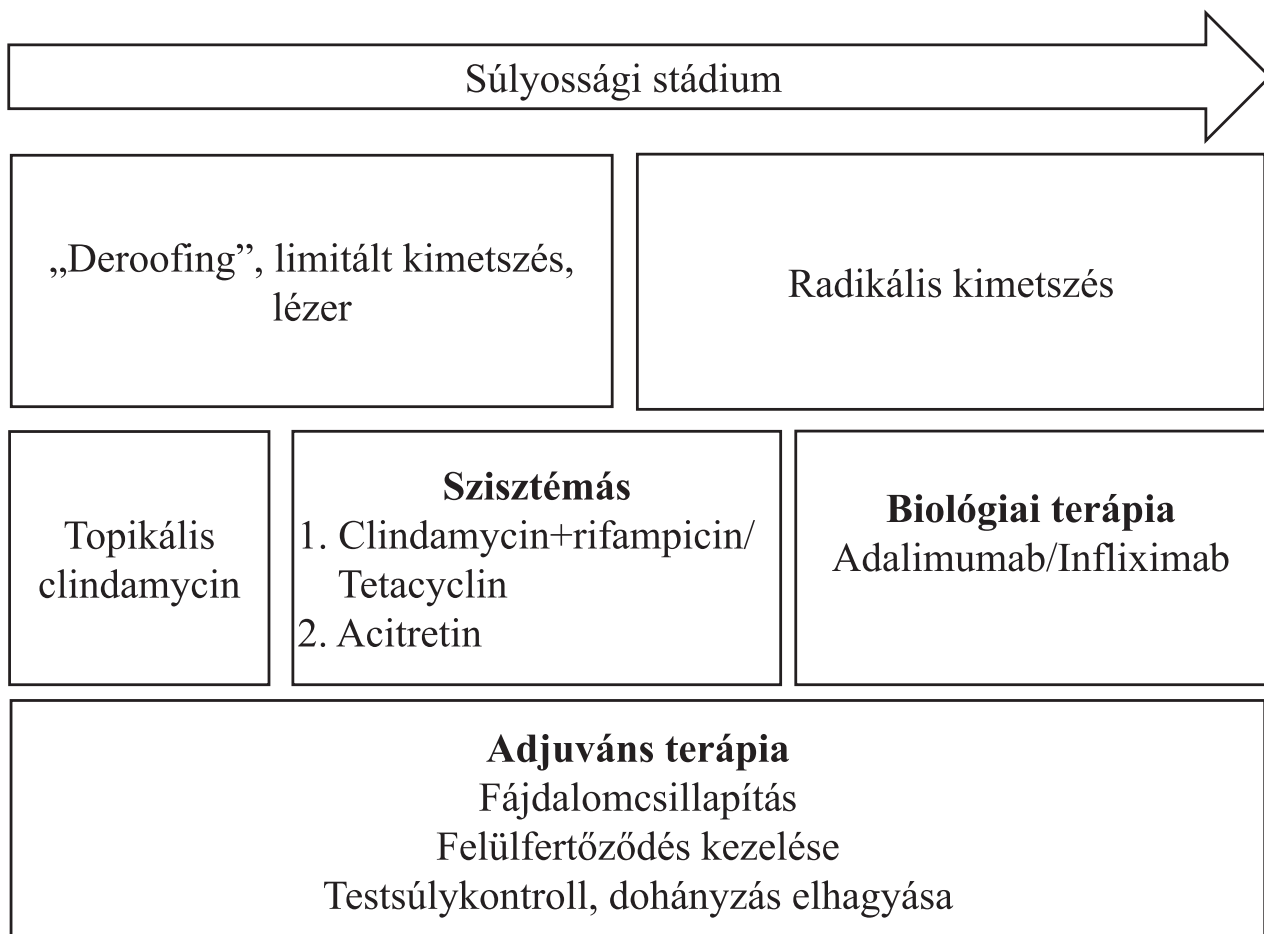
tiválódnak és proinflammatorikus mediátorokat (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8) termelnek, amik további kemokinek expressziójára serkentik a keratinocytákat és fibroblastokat, ezzel neutrophileket, T-sejteket és monocitákat toborozva a dermisbe. A fibroblastok IL-1 hatására még további kemokinek és mátrix-metalloproteinázokat termelnek, amik a cysták, keratinocytá járatok széteséséhez, hám nélküli, vagy minimálisan epithelizált járatok kialakulásához vezet. A beáramló monocyták macrophagokká és dentriktikus sejtekké differenciálódnak, amik IL-2 és IL-23 termelésén keresztül Th1 és Th17 sejtek proliferációját serkenti. Utóbbiak IL-17A-t, IL-22-t és TNF α -t termelnek, felerősítve a gyulladást. A lokális komplementaktiváció bakteriális opszonizációt, phagocytosist és neutrophil infiltrációt indít a komplement rendszer elemein (C3a és C5a) keresztül. A neutrophil beáramlást tovább fokozzák a keratinocyták (lipocalin 2, IL-8, IL-36), a neutrophilek (lipocalin 2), a fibroblastok (granulocytá kolónia-stimuláló faktor: G-CSF) és a macrophagok (leukotrien B4) által termelt kemoattraktánsok (4. ábra) (13).

Egyetlen cysta rupturája és az ezzel járó gyulladás általában kb. egy hétig zajlik. Az akut, gyulladt, nedvező léziók szanálódása a gyulladástos infiltrátum kitisztulásá-

tól és az azt követő helyreállító mechanizmusoktól függ. Utóbbiak segítenek a cysták/járatok lumene és a dermis közötti epithel barrierjének visszaállításában. A nagyméretű cysták, sinusjáratok ismétlődő rupturája (és csak részleges gyógyulása) krónikus gyulladás kialakulásához vezet. A környező dermisben további szerkezeti eltérések, pl. az aktivált fibrocyták hatására fibrosis jön létre, ami akár lymphoedema kialakulásához is vezethet. A dermisben krónikusan jelen lévő szövettörmelék, cystafal-maradványok, keratinocytá fragmentumok hozzájárulnak az újabb járatok kialakulásához, a betegség progressziójához (13).

Terápiás lehetőségek

A terápia megválasztása a betegség súlyosságától függ. Jelenleg a helyi és szisztémás gyógyszeres kezelések, valamint a sebészi megoldások tárházából választhatunk, amit fontos kiegészíteni életmódbeli változtatásokkal (pl. dohányzás elhagyása, obesitas esetén testsúlycsökkentés) és adekvát fájdalomcsillapítással is. Az alábbiakban a jelenleg is érvényben lévő, 2015-ben megjelent *Hidradenitis Suppurativa* S1 európai irányelv ajánlása szerinti terápiás lehetőségeket foglaljuk össze (5. ábra) (16).



5. ábra

Hidradenitis suppurativa kezelési lehetőségei súlyossági stádium szerint. (16)

Helyi kezelés

A helyi kezelés a korai, akut gyulladásos szakaszban, a HS enyhe formáiban, az egyedülálló léziók kezelésében használatos. A cél egyrészt a bakteriális kolonizáció féken tartása antiszeptikumokkal (chlorhexidin, benzoil-peroxid, cink-pirition), vagy antibiotikumokkal (1%-os clindamycin krém), másrészt a folliculáris eltömődés lassítása keratolyticumokkal (15%-os resorcinol). Intralaesionális corticosteroid, valamint triamcinolon-acetonid (5-10 mg/ml-es hígításon) is alkalmazható akut, soliter fellángolások enyhítésére, amennyiben bakteriális felülfertőzés kizárható (16, 17).

Szisztémás terápia

A szisztémásan alkalmazott antibiotikumok jelentik továbbra is a kiterjedt, középsúlyos-súlyos HS kezelésének alapját. Az európai S1 guideline javaslata szerint első vonalban orális tetracyclin (4 hónapig napi 2x500mg), vagy clindamycin (2x300mg) és rifampicin (1x600mg) kombinációja 12 hétig javasolt (16). Más terápiás javaslatok szerint doxycyclin is (napi 2x 50-100 mg), hosszan adva megpróbálható (18). Egyéb lehetőségként dapson, vagy hármas kombinációban metronidazol, moxifloxacin és rifampicin is alkalmazható. Ezen gyógyszerek és kombinációk a gyulladáscsökkentő (nem antimikrobiális) hatásukkal javíthatják a klinikai képet. Alternatívaként, illetve kiegészítésként cink supplementatio, antiandrogének és acitretin (0,3-0,8 mg/tskg/nap) alkalmazása is szóba jöhet. Szisztémás corticosteroid (0,5-0,7 mg/tskg prednizolon ekvivalens) terápia csak akut fellángolások kezelésére vagy áthidaló terápiaként, rövid távon javasolt (16, 17).

A TNF α -gátló adalimumab 2015-ös törzskönyveztése komoly áttörést jelentett a HS terápiás lehetőségeit illetően. Alkalmazása középsúlyos-súlyos HS-ben indikált, már 12 éves kortól adható. A kezdeti indukció után (160 mg 0. napon, 80 mg 14. napon) hosszú távon heti 40 mg-os fenntartó dózisban alkalmazzuk, szubkután injekció formájában. A kezelés indításának feltételei az akut infekció kizárása, negatív quantiferon teszt és negatív vírusserológia (humán immundeficiencia-vírus, hepatitis), fertiles korú nők esetében fogamzásgátló ajánlása és terhesség kizárása. Abszolút kontraindikációt jelent a súlyos szívelégtelenség, tuberculosis/egyéb súlyos, krónikus fertőzés, terhesség és szoptatás, relatív kontraindikáció a súlyos májelégtelenség, demyelinisatióval járó, lymphoproliferatív és egyéb malignus megbetegedések (kivételesen basalis carcinomák), illetve élő, attenuált vakcina felvétele. Az adalimumab alkalmazásával elért klinikai válasz (tályogok és gyulladásos csomók számának $\geq 50\%$ -os csökkenése, újabb váladékozó fistulák megjelenése nélkül) multicentrikus, fázis III vizsgálatok alapján 41-58% körüli (16, 19). Egy nagy elemszámú, retrospektív, multicentrikus kohorsz vizsgálatban egyértelmű összefüggést találtak a „terápiás késés” és a „terápiás válasz elmaradása” közt; minél előrehaladottabb, súlyosabb állapotban indult az immunmoduláns terápia, annál kisebb volt az esély a tartós klinikai javu-

lás elérésre. Ezt a megfigyelést támasztja alá az a hipotézis, miszerint van egy optimális időablak („window of opportunity”) a betegség kezdetén, amikor a korai laesiók (gyulladásos csomók, tályogok) még visszafordíthatók, és amikor a biológiai terápia akár első vonalbeli alkalmazásával a jelentősen magasabb klinikai hatékonyságot is el lehet érni (20).

A 2018-as HS ALLIANCE ajánlása alapján adalimumab hatástalanság/hatásvesztés esetén másodvonalban a szintén TNF α -gátló infliximab, harmadvonalban pedig az IL-1 receptor antagonistá anakinra alkalmazható, egyedi méltányossági engedély alapján, off-label indikáció szerint (21).

Sebészi kezelés

Krónikus, szisztémás terápiára nem reagáló laesiók esetén sebészi megoldás válhat szükségessé. Az érintett testtájtól és a tünetek kiterjedésétől, súlyosságától függően számos különböző operatív módszer választható. Hurley I-II stádiumban a soliter laesiók eltávolíthatók curettage-zsal, elektrocoagulatióval, vagy helyi kimetszéssel. Az ún. „deroofting” adott lokalizációban ismétlődően kiújuló, nedvező sinusjartok kezelésére kifejlesztett, alacsony invazivitású beavatkozás, mely takarékos az egészséges szövetek vonatkozásában és akár ambulánsan vagy egy napos sebészet keretében elvégezhető, alacsony eszköz-igényű technika. Helyi érzéstelenítésben egy tompa végű szondával követve a sinusjartot, az a bőrfelszín síkjából elemelhető, így a falai a szonda mentén elektrokauterrel eltávolíthatóvá válnak. Az így keletkezett sebfelszín a járat bennéke és falmaradványok curettage-zsal történő eltávolítása után nyitva kezelve, másodlagosan gyógyul (16, 17). Ennek az eljárásnak az alternatívája lehet a járatokba fecskendezett folyékony nitrogénnel történő roncsolás, a cryoinsufflatio (22).

Súlyos, nagy kiterjedésű laesiók (Hurley II-III stádium) esetén radikális kimetszés, a teljes érintett terület, vagy akár az egész, apokrin-mirigyben gazdag (szórtüszők által kijelölt) bőrrégió 1-2 cm-es ép széllal történő eltávolítása alkalmazandó. A defektus ritkán akár elsődlegesen is zárható varratokkal, vagy többnyire félvastag bőr grafftal fedhető, amelyet egy ülésben vagy 10-14 nap késleltetéssel alkalmazunk (az eljárás kiegészíthető negatív-nyomással alkalmazunk (az eljárás kiegészíthető negatív-nyomással terápiával is). A környezet bőréhez leginkább hasonlító textúrát lebenyes bőrpótlással érhetjük el; a lokális bőrlebenszövetek, vagy bőr-izom lebenyes számos változata használatos erre a célra. A technika egyszerűsége miatt sokan választják a másodlagos sebgyógyulást, amely a felsorolt rekonstrukciós technikáknál lassabb gyógyulást biztosít ugyan, azonban a felmérések szerint a végeredmény sem a funkcionalitást, sem az esztétikumot illetően nem alacsonyabb rendű, és az általa nyert életminőség is kiváló (23).

Az érintett területek radikális kimetszése eredményesebbnek bizonyul a limitált kimetszésnél; a laesiók kiújulásának esélye ezzel a módszerrel csökkenthető a leghatékonyabban. A sebzés módjának kiválasztása első sorban az anatómiai adottságoktól és a laesió méretétől függ, a re-

cidívák szempontjából nem találtak különbséget az egyes módszerek között (16).

A szövetszpóroló eljárások és radikális kimetszés előnyeit ötvöző szén-dioxid (CO₂) lézerrel is végezhető excízió, marsupializáció és vaporizáció Hurley II-III stádiumban. A CO₂ lézer hatékonysága vetekszik a hagyományos kimetszésével, a vérvesztés és komplikációk előfordulása pedig minimális. A pilosebaceus egység a betegség korai pathomechanizmusában betöltött szerepe miatt felvetődik mind az eredetileg szőrtelenítésre kifejlesztett Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG) lézer, mind a villanófényes szőrtelenítés (Intense pulsed light) terápiás alkalmazásának lehetősége is. Ezzel kapcsolatban egyelőre kevés adat áll rendelkezésre, ugyanakkor a lézerek alkalmazása a fotodinamikus terápiával (PDT) együtt ígéretes kiegészítői lehetnek a HS kezelésének (16, 17).

Jövőbeli terápiás lehetőségek, biológiai terápia/célzott molekulák

A biológiai terápiás és immunmoduláns szerek alkalmazásának bevezetését a hatékonyságukat és biztonságukat bizonyító randomizált kontrollált vizsgálatok (randomised controlled trial: RTC) előzik meg. A HS-ben végzett vizsgálatok eredményeit árnyalhatja, hogy az RTC-k beválasztási kritériumai közt általában szerepel a hegesedő léziók jelenléte, így az enyhe (Hurley I) lefolyású, és még visszafordítható állapotban lévő betegek nem kerülnek bevonásra, a kizárási kritériumok pedig gyakran a biológiai terápiát legjobban igénylő, súlyos (Hurley III) lefolyású HS-ben szenvedőket zárják ki. (24)

A jelenleg rendelkezésre álló fázis III vizsgálatok eredményei alapján a legígéretesebb kezeléseknél az IL-17-ellenes *bimekizumab*, *ixekizumab* és *secukinumab*, valamint az IL-1 α ellenes *bermekimab* mutakozhatnak. Emellett az IL-36-gátló *spesolimab*, IL-12/23 ellenes *ustekinumab* és IL-23-gátló *risankizumab* és *guselkumab* hatékonyságát vizsgáló fázis II-es vizsgálatok is zajlanak jelenleg (4. ábra) (24).

A további célzott terápia fókuszában a C5a complement-gátlás (*vilobelimab* [IFX-1], *avacopan*), a Janus Kináz (JAK) inhibitorok, CXCR1 és CXCR2 receptor blokkolók, és a rekombináns anti-G-CSF receptor mAb (NCT03 972280) gátlók állnak. Potenciális támadáspontot jelentenek a B- és plasmasejtek a brutone tirozin kináz (BTK) vagy a lép tirozin-kináz (SYK) gátlásán keresztül. Ezen kívül vizsgálják az anti-CD40 antitest, a leukotrien A4 hidrolase inhibitor és az IL-1 receptor asszociált-kináz-4-degradáló ellenes antitest hatását is. Ezekben közös, hogy célpontjuk specifikus útvonal gátlása a már meglévő aktív gyulladásban, és nem a korai események folyamatait célozzák (13, 24, 25).

Összefoglalás

A HS első sorban az apokrin-mirigyben gazdag bőrégiót érintő krónikus, szisztémás, gyulladós betegség, kialakulásában számos környezeti és genetikai faktor sze-

repet játszik. Az életminőséget rontó, társas kapcsolatokra és munkavégzésre gyakorolt negatív hatása miatt a betegségteher jelentős, a magas hatásfokú és tartós terápia megtalálása továbbra is a klinikai kutatások fókuszában áll. A pathomechanizmusról egyre több adat áll rendelkezésre; a kórfolyamat kezdetén a folliculáris keratinociták szerepe kiemelt, majd a veleszületett és adaptív immunrendszer sejtjei és citokinjei részvételével komplex gyulladós válasz jön létre. Számos új támadáspontot célzó terápiás szer van jelenleg is kipróbálás alatt, melyekkel a jövőben személyre szabottan, korai fázisban (fisztulák, hegesedés megjelenése előtt) elindítva ígéretes eredményeket érhetünk el. A multidiszciplináris megközelítés, bőrgyógyász, sebész és belgyógyász együttműködése más immunmediált kórképekhez hasonlóan a HS kezelése esetén is nélkülözhetetlen.

IRODALOM

1. Zouboulis CC, del Marmol V, Mrowietz U és mtsai.: Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *J Dermatol* (2015) 231, 184-190.
2. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV és mtsai.: Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2021) 35, 50-61.
3. Saunte DM, Boer J, Stratigos A és mtsai.: Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* (2021) 173, 1546-1549.
4. Martorell A.: Defining Hidradenitis Suppurativa Phenotypes Based on the Elementary Lesion Pattern: Results of a Prospective Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020) 34, 1309-1318.
5. Gáspár K, Remenyik É, Szegedi A: A hidradenitis suppurativa pathofiziológiája. *BVSZ* (2016) 92, 215-219.
6. Scala E: Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells* (2021) 10, 2094.
7. Tzellos, T, Zouboulis CC.: Review of Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa: Implications for Daily Clinical Practice. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2020) 10, 63-71.
8. Palatka R, Janka EA, Soltész L és mtsai.: Chronic inflammatory intestinal disorders in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol* (2023) doi: 10.1159/000530434. Epub ahead of print.
9. Horváth B, Janse I, Blok J és mtsai.: Hurley Staging Refined: A Proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol* (2017) 97, 412-413.
10. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A és mtsai.: Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol* (2017) 177, 1401-1409.
11. Rencz F, Gergely LH, Wikonkál N és mtsai.: Dermatology Life Quality Index (DLQI) score bands are applicable to DLQI-Relevant (DLQI-R) scoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020) 34, e484-e486.
12. van Straalen KR, Ingram JR, Augustin M és mtsai.: New treatments and new assessment instruments for Hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* (2022) 31 Suppl 1, 33-39.
13. van Straalen KR, Prens EP, Gudjonsson JE és mtsai.: Insights into hidradenitis suppurativa. *J Allergy Clin Immunol* (2022) 149, 1150-61.
14. Jenei A, Dajnoki Zs, Medgyesi B és mtsai.: Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* (2019) 139, 964-968.

15. *Dajnoki Zs, Somogyi O, Medgyesi B és mtsai.*: Primary alterations during the development of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2022) *36*, 462-471
16. *Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L és mtsai.*: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) *29*, 619-44.
17. *Lewandowski M, Świerczewska Z, Barańska-Rybak W.*: Hidradenitis suppurativa: a review of current treatment options. *Int J Dermatol* (2022) *61*, 1152-1164.
18. *Saunte DML, Jemec GBE.*: Hidradenitis Suppurativa. *Advances in diagnosis and treatment. J Am Med Assoc* (2017) *318*, 2019-32.
19. *Kimball AB, Okun MM, Williams DA és mtsai.*: Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* (2016) *375*, 422-34.
20. *Marzano AV, Genovese G, Casazza G és mtsai.*: Evidence for a “window of opportunity” in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicenter cohort study. *Br J Dermatol* (2021) *184*, 133-140.
21. *Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization—systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) *33*, 19–31.
22. *Pagliariello C, Fabrizi G, di Nuzzo S.*: Cryoinsufflation for hidradenitis suppurativa: technical refinement to prevent complications. *Dermatol Surg* (2016) *42*, 130-132.
23. *Dick J, Kröhl V, Enk A és mtsai.*: Improvement in Quality of Life and Pain in Patients With Hidradenitis Suppurativa After Wide Local Excision: A Prospective Study. *Dermatol Surg* (2021) *47*, 1556-1561.
24. *Čagalj MA, Marinović B, Mokos ZB.*: New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci* (2022) *23*, 3753.
25. *Zouboulis CC, Frew JW, Giamarellos-Bourboulis EJ és mtsai.*: Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment. *Exp Dermatol* (2021) *30*, 8-17.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.07.