TRABAJO ORIGINAL Y DE REVISION

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Hidradenitis supurativa

HIDRADENITIS SUPPURATIVA

Oct - Dic 2013 | Vol. 94 N°4

Trabajo original y de revisión
Rev. argent. dermatol. 2013; 94 (4): 16 - 25.
Publicado en línea 2013, Diciembre / Published online December 2013.
Hidradenitis supurativa

Autores | Contacto

RE Achenbach * y C Greco **

*** Jefe de Unidad Dermatología. Hospital Dr. Ignacio Pirovano.**
**** Médico Dermatólogo. Concurrente. Unidad Dermatología Hospital Dr. Ignacio Pirovano.**

Hospital General de Agudos Dr. "Ignacio Pirovano". Monroe 3550 (1430). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

E-mail: rachenbach@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

RESUMEN

Se comunican tres casos de hidradenitis supurativa, que respondieron con relativo éxito al adalimumab sub-cutáneo. Revisamos el tema y proponemos la hipótesis de su futura inclusión, en el amplio espectro de las enfermedades autoinflamatorias.

PALABRAS CLAVES

Hidradenitis supurativa; Enfermedades autoinflamatorias.

SUMMARY

Three cases of hidradenitis suppurativa with a relative good response to the adalimumab sub cutaneous, are reported. A comprehensive review of the subject is made. The hypothesis of hidradenitis suppurativa as an autoinflammatory diseases, is proposed.

KEY WORDS

Hidradenitis suppurativa; Autoinflammatory diseases.

INTRODUCCIÓN

La hidradenitis supurativa (HS) constituye una afección inflamatoria crónica, con severo impacto en la calidad de vida del paciente. La circunstancia de haber atendido varios casos en poco tiempo, nos llevó a realizar una revisión del tema.

Caso Clínico 1: AG mujer de 46 años, casada, historia de acné en la adolescencia, a los 36 años comienza con la aparición de múltiples nódulos profundos en las nalgas y área perineo-genital; luego de descartar una enfermedad de Crohn dado que en las biopsias de intestino nunca se hallaron granulomas, se efectúa el diagnóstico de hidradenitis supurativa (HS), Hurley III. Se la trató con clindamicina 1% tópica, antibióticos sistémicos con mejoría parcial del dolor y la secreción especialmente con la combinación de rifampicina y trimetoprima-sulfametoxazol, cirugías múltiples parciales y drenajes, sin resultado, al igual que con isotretinoína vía bucal. Desarrolló abscesos, fístulas y fibrosis residual. Intenso dolor y mala calidad de vida. Las fístulas y abscesos drenaban abundante material maloliente y una de ellas rozaba el esfínter anal. Padecía serias alteraciones en su trabajo y vida de relación. La respuesta al adalimumab sub cutáneo, 40 mg cada 15 días durante seis meses es aceptable y actualmente estamos evaluando, luego de un año de control evolutivo, repetir tres a seis meses más del citado biológico con el fin de "fibrosar" y reducir la mayor masa posible de tejido afectado (Figs 1 a 4).

Figs 1 y 2 Hurley III: al poco tiempo de iniciar el adalimumab. Fibrosis subyacente a los abscesos y fístulas.

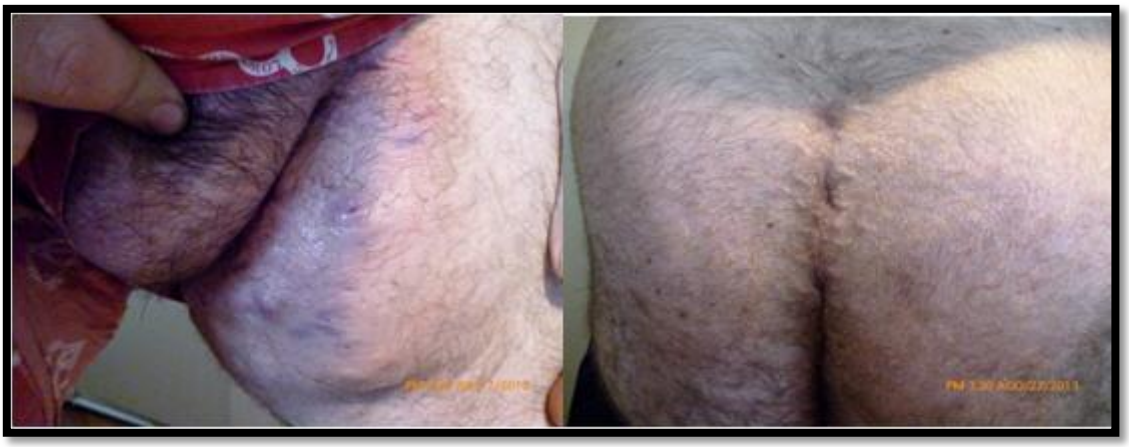
Caso 1 - Figs 3 y 4: fibrosis residual post tratamiento con adalimumab.

Caso Clínico 2: AIJ varón de 36 años, hidradenitis crónica supurativa, Hurley II varios años de evolución con diagnóstico de forunculosis a repetición, recibió antibióticos sistémicos junto a meprednisona con resultados de modestos a pobres, mejora transitoriamente con trimetoprima-sulfametoxazol. Lesiones extendidas en área glútea, infra-mamarias y los flancos con múltiples orificios fistulosos. Inició adalimumab hace dos meses con mejoría de los síntomas y de la cantidad de supuración (Figs 5 y 6).

Caso 2 - Figs 5 y 6: múltiples nódulos dolorosos, supurativos, dos meses de adalimumab.

Caso Clínico 3: AN varón de 21 años, consulta en 2010, a los 17 años de edad por una HS no diagnosticada previamente. Padre psiquiatra, madre psicóloga, fracaso de la isotretinoína en 2010, operado de quiste dermoide, escasa mejoría con minociclina, RFP+clindamicina vía bucal, mala calidad de vida. Luego de conversar con el psiquiatra de cabecera, que no es su padre, con la madre y el padre, coincidimos iniciar el adalimumab, con buena respuesta en lo que concierne a la inflamación, dolor y secreción maloliente, mejorando la relación con los padres que era pésima. Inició adalimumab hace seis semanas (Figs 7 a 10).

Caso 3 - Figs 7 y 8: orificios fistulosos en la ingle, secreción mal-oliente. Seno pilonidal-quiste dermoide operado, aún supura.



Caso 3 - Figs 9 y 10: moderada mejoría luego del tratamiento, menor inflamación y dolor.

COMENTARIO

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica, recurrente, que se presenta con nódulos dolorosos, comedones y trayectos fistulosos, una de las sinonimias más utilizadas es el de acné inverso.

Epidemiología: predomina en la segunda y tercera décadas de la vida, en mujeres (3:1) post-puberales con una incidencia del 1 al 4% según los centros. La localización perianal parece ser más frecuente en los hombres. La severidad de la inflamación y la incidencia disminuyen con la edad, 0.5 % en pacientes de más de 55 años contra 1,4% en los de menos de 55.[1,12,13]

Manifestaciones Clínicas: son muy amplias tanto en la morfología de las lesiones como en los síntomas que ocasiona; posee una topografía específica: los sitios donde se encuentran las glándulas

sudorales apócrinas, aunque probablemente estas no sean el "blanco" principal del proceso inflamatorio; si bien no es necesariamente infecciosa, los antibióticos son un tratamiento de primera línea, posiblemente debido a sus efectos antiinflamatorios.
La mitad de los pacientes poseen historia familiar de la enfermedad, a pesar que el diagnóstico es eminentemente clínico y relativamente sencillo, en algunos trabajos se ha notado un retardo en el diagnóstico de hasta doce años. La localización más frecuente es la axila (72%), seguidas por la perianal (32%), ingle (24%), mamaria e infra-mamaria (8%), pueden surgir en áreas de fricción como la nuca, comienza en ocasiones con sensación de ardor, prurito o calor local y luego aparecen los abscesos profundos, dolorosos, con orificios redondeados con necrosis, pero sin un punto central como en el forúnculo vulgar; son frecuentes y característicos los "dobles comedones", si ocurre coalescencia de las fístulas el área afectada semeja un "panal de abejas" con destrucción del tejido subcutáneo, músculo estriado, fascia, ganglios, uretra e intestino; este último en su sector distal, a diferencia de la enfermedad de Crohn. Las exacerbaciones suelen durar de 7 a 14 días, con abundante secreción maloliente, dolor e inflamación del área comprometida. Las complicaciones pueden ser: estenosis del canal anal distal, afectación uretral, contracturas, anemia, úlceras crónicas con mayor incidencia de carcinoma espinocelular, si se agrega el HPV se potencia el riesgo de carcinoma por cuatro; sin embargo, no se observa esta complicación en axila y el período en que la HC precede al carcinoma espinocelular es de unos 25 años, absceso peridural lumbosacro (grave), osteomielitis, linfedema crónico con deformidad vulvar y enorme afectación de la calidad de vida, infecciones sobre-agregadas y artralgias.[1,2,12,13,14]
La evaluación de la enfermedad o la clasificación en estadios de la misma, fue establecida por Hurley (1989) en tres estadios, según la presencia y extensión de cicatrices y sinus[2]:

I - Formación de abscesos sin fístulas y sin cicatrices.
II - Uno o más abscesos recurrentes separados, fístulas y cicatrices.
III - Tractos múltiples interconectados y abscesos en toda el área afectada.

La ventaja de la clasificación de Hurley es la simplicidad, sin embargo, Sartorius propone un sistema que incorpora regiones anatómicas involucradas, número y tipo de lesiones, distancia entre ellas y presencia de piel normal entre lesiones y agrega una escala visual análoga del dolor e índice de calidad de vida dermatológico (DLQI).
Simple y de uso corriente, sin embargo, para ensayos clínicos prospectivos controlados parecen insuficientes y ha tomado vigencia la de Sartorius (2003), más compleja en base a puntajes aplicados a las lesiones individuales, el área afectada y la distancia entre las lesiones fistulosas.
Sartorius: para ensayos clínicos controlados randomizados de tratamientos médicos, más que quirúrgicos.
Región anatómica afectada: axila, ingle, glúteos, perianal, infra-mamaria izquierda o derecha u otras; tres puntos por región. Número y puntaje de las lesiones: (abscesos, nódulos, fístulas, cicatrices: puntos por lesiones de todos los sitios afectados: nódulos: 2; fístulas: 4; cicatrices:1 y otros: 1). La distancia más larga entre dos lesiones relevantes en cada región o el tamaño si hubiese una sola, ≤5 cm: 2; ≤10 cm: 4 y más de 10 cm: 8. Si están claramente separadas por piel normal en cada región, si: 0 / no: 6. Se suma el "score" total o por región: 3. Resulta un tanto engorrosa, especialmente si están afectadas regiones distantes. Se agregan dolor: escala analógica visual de 1 a 10. El índice de calidad de vida dermatológico: actividad diaria, trabajo-estudio, actividades de descanso o placer, relaciones personales y la escala análoga visual del paciente (su propia percepción). Se estima que el hecho de padecer HS supera en afectación de la calidad de vida a: la psoriasis moderada a severa, la neurofibromatosis[1], alopecia, entre otras con una dificultad en las relaciones interpersonales enorme y pérdida de días laborales anuales.

Etiopatogenia: no comprendida en su totalidad y controvertida, se ha propuesto el nombre de acné inversa, pero tal vez sea erróneo también. La HS fue descrita por un cirujano francés, Velpeau en 1839 y luego Verneuil en 1854, también cirujano, quien agrega casos similares.
En 1955 Shelley y Cahn observaron una glándula apócrina inflamada, en un estudio histopatológico por lo que se creyó durante años, que la inflamación de éstas era la causa primaria. En 1958, Anderson-Dockerty en 261 especímenes de cirugías no observaron inflamación glandular, salvo en casos muy severos, concluyendo que las glándulas apócrinas no eran fundamentales en la patogenia. Yu y Cook hallaron orificios foliculares dilatados con epitelio estratificado, delineando la dilatación y queratina en el infundíbulo, sugieren la secuencia de oclusión, dilatación, ruptura con extrusión a la dermis del contenido, mayor quimiotaxis con nuevos abscesos y recurrencia. [4,5]
La perifoliculitis inicial y la hiperplasia folicular serían primarias para otros autores.
Existen varias hipótesis tratando de explicar cómo se obstruye el infundíbulo, con hiperqueratosis o hiperparaqueratosis; Kunzen afirma que la sub-óptima propiedad biomecánica de la queratina lleva a pequeños derrames en el folículo piloso.[6] El nombre de HC induce a pensar que el evento primario ocurre en las glándulas apócrinas, la tendencia actual es creer que lo primario es oclusivo, pero de qué sector del folículo, "stem" o no proliferante, los "microcomedones" iniciarían el incendio inflamatorio aunque no todos concuerdan; Revouz sostiene que la calidad del sebo de las glándulas apócrinas es tóxica, por lo que la denominación sería válida. Otros autores dan a la nicotina un papel importante, lo mismo que a la fricción (obesidad) y otros a las bacterias, ninguno de estos factores ni el supuesto hiperandrogenismo son convincentes como causas etiológicas, tal vez sí como factores que empeoran el cuadro.[6,7]
Se ha demostrado que los marcadores de la inmunidad innata se encuentran disminuidos en piel lesional y no lesional, excepto la IL-10 que se eleva, se le atribuye evento clave.[11]
Recientemente se ha demostrado que existe un aumento de las catelicidinas (LL-37) o sea, un incremento de péptidos antimicrobianos en la secreción de la glándula apócrina y en el epitelio folicular (vaina radicular externa), lo que podría inducir la secreción de citocinas pro-inflamatorias, estos péptidos antimicrobianos mantendrían la inflamación, las fístulas y su progresión. Aunque no está del todo claro si esto es causa o consecuencia.[9]
Existen familias con herencia autosómica dominante, en una familia china se halló una mutación en el locus 1p21 1-1q 25 sin gen específico, gran área del cromosoma. Existe una mutación en el gen de ɣ-secretasa en casos de HS familiares y no familiares; en una familia japonesa fue encontrada una nueva mutación en el gen de nicastrina, una de las seis llaves que codifican la ɣ-secretasa, este último sólo en casos familiares. Si bien no existe un marcador biológico útil, el marcador mieloide S100A8/9 y el receptor soluble para IL-2 están siendo estudiados para tal efecto.[1,6,8,10] Autores holandeses que preconizan el destechado de las fístulas como tratamiento, refieren que existiría una debilidad genética de la glicoproteína vítrea de membrana, que soporta la pared infrafundibular, este defecto físico predispondría a la "explosión" lateral formándose así las fístulas, el contenido derramado estimularía la inmunidad innata con más inflamación y más ruptura lateral, el organismo trata en vano de reconstruir la normalidad.[16,17] Es notable que el defecto genético se halla además en la nicastrina, en las presenilina, sub-unidades de la ɣ-secretasa que están involucradas en la enfermedad de Alzheimer, la alteración en el gen de nicastrina produciría una queratinización tricolemal, lo que justifica la ausencia de lesiones en palmas-plantas. No todos los estudios han podido confirmar dichas mutaciones (Gales de Sur).[8]

Diagnósticos Diferenciales:

- Etapa precoz: acné, ántrax, forúnculos, quiste dermoide, erisipela, quistes epidermoideos, abscesos peri-rectales, quiste pilonidal.
- Etapa tardía: actinomicosis, fístulas anales, Crohn, enfermedad por arañazo de gato, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, nocardiosis, TBC, tularemia, pioderma gangrenoso, entre otros.[1]
- Entidades que cursan con HS: varios síndromes tienen entre sus síntomas-signos a la HS, la mayoría se incluyen entre las entidades autoinflamatorias, PASH: pioderma gangrenoso, acné e HS, relacionado al síndrome de los abscesos múltiples, suele responder al tratamiento con un inhibidor de la IL-1 el anakinra, aunque el pioderma responde mejor que la HS, si existe una repetición de bases CGTG en la región promotora del PSTPI1.
- Se ha descrito el PASH post "by-pass" intestinal y la HS se ha asociado al pioderma gangrenoso o fagedenismo geométrico; PAPASH: nuevo síndrome autoinflamatorio que incluye artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné y HS con una mutación del gen PSTPI1 y el SAPHO: sinovitis, osteítis, acné, pustulosis e hiperostosis, si bien el cuadro es más de un acné grave que de una clásica HS.[23]

Tratamientos: ninguno es curativo por completo y si bien la cirugía se ha tenido como el tratamiento estándar, esta es sumamente agresiva y hasta mutilante en los casos severos, dado que se deben extirpar todas las glándulas apócrinas del área afectada, lo que no siempre es aceptado por los pacientes; los mejores resultados se logran en axila.
Tres niveles de tratamiento: tópicos, drogas sistémicas y la cirugía (incluyendo láser y terapia fotodinámica) y lo más novedoso, la terapia biológica.
Tópicos: el más estudiado, clindamicina: 1% dos veces / día durante 12 semanas, fracasa en nódulos, equivale a tomar 500 mg de tetraciclina.
Drogas sistémicas: antibióticos: clindamicina y rifampicina ambos 300 mg/d por 10 semanas. Dapsona: poco útil. Retinoides: poca efectividad, parece actuar algo mejor la acitretina que la isotretinoína. Hormonas: antiandrógenos al igual que el finasteride con escasos resultados. Gluconato de zinc: 90 mg/d representa el doble de lo que la OMS sugiere, mejoraría a esta dosis la inmunidad innata. Inmunosupresores: en casos pos-trasplante hubo mejorías con tacrolimus, micofenolato mofetil y en un caso con PG mejoró con ciclosporina. Se ha utilizado la metformina con resultado pobre. Se pueden indicar antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos para el dolor y antisépticos locales, dejar de fumar y la reducción de la masa corporal ayudaría secundariamente.
Cirugía: se reserva en general para casos graves-avanzados, agresiva con lenta recuperación y secuelas cicatrizales. No efectuarla "en brote", puede haber recaídas a distancia del área operada. Ya se mencionó el destechamiento de las fístulas en casos leves-moderados, con curetaje del trayecto fistuloso en el piso y brazos para eliminar el detritus que mantendría el proceso.[1,15,16,17]
Terapia biológica: el más estudiado es hasta el momento el infliximab, por su uso extenso en la enfermedad de Crohn, le seguirían en eficacia el adalimumab y luego el etarnecept. Reducen la inflamación más que "curar" la enfermedad, pueden preparar la lesión para ser operada al reducir tamaño-supuración, anakinra con resultados dispares y hasta opuestos según algunos escasos trabajos. Otros métodos: láser, toxina botulínica, radiofrecuencia, radioterapia y terapia fotodinámica. Tratamiento psicológico: de ser necesario, fundamental, especialmente la buena relación médico-paciente. En general las dosis son similares a las utilizadas para el tratamiento de la psoriasis, aunque el adalimumab puede iniciarse a dosis más altas, 160 mg en la primera semana, 80 a los 15 días para continuar con 40 mg cada 15 días. Si bien los antibióticos sistémicos aún son la primera opción de tratamiento para los casos moderados, en los severos (Hurley III) calculamos que serán reemplazados por los biológicos.[18,19,20,21,22]
Pueden combinarse los biológicos para reducir la inflamación y el volumen de la zona afectada y

efectuar luego la cirugía ablativo.[22]
Si bien dos de los tres casos mejoraron con un biológico, esto no indica curación de la HS, entidad poco conocida por los dermatólogos jóvenes, si no concurren a un hospital diariamente. Creemos que en un futuro se la ubicará nosológicamente en el amplio capítulo de las enfermedades auto-inflamatorias.

REFERENCIAS

1. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis Suppurativa. A comprehensive review. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 539-561.

2. Hurley H. Dermatologic surgery, principles and practice. New York. Marcel Dekker, 1989.

3. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L y col. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. Br J Dematol 2003; 149: 211-213.

4. Sellheyer K, Krahl D. What cause acne inversa (or hidradenitis suppurativa)? The debate continues. J Cutan Pathol 2008; 35: 795-797.

5. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GBE y col. What causes hidradenitis suppurativa? Exper Dermatol 2008; 17: 455-472.

6. Nomura Y, Nomura T, Sakai K y col. A novel splice site mutation in NCSTN underlies a Japanese family with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2013; 168: 106-109.

7. Von Laffert M, Stade V, Wohirab J y col. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epitelial hiperplasia with very different saquelae. Br J Dermatol 2011; 164: 367-371.

8. Ingram JR, Wood M, John B y col. Abscence of pathogenic ɣ-secretase mutation in a South Wales cohort of familial and sporadic hidradenitis suppurativa (acne inversa). Br J Dermatol 2013; 168: 874-875.

9. Emelianov VU, Bechara FG, Glaser R y col. Immunohistological pointers to a posible role for excesive cathelicidin (LL-37) expresión by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2011; 166: 1023-1034.

10. Jemec GBE. Biomarkers in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2013; 168; 1151-1154.

11. Dréno B, Khammar JA, Brocard A y col. Hidraenitis suppurativa: The role of deficient cutaneous innate immunity. Arch Dermatol 2012; 148 (2): 182-186.

12. Jernec GBE. Hidradenitis suppurativa. N Engl J Med 2012; 12: 158-163.

13. Smith RC, Morton CA. Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa. BMJ 2013; 346: 1212-1236.

14. Chu EY, Kovarik CL, Lee RA. Lymphedematous verrucous changes simulating squamous cell carcinoma in long-standing hidradenitis suppurativa. Inter J Dermatol 2013; 52: 806-812.

15. Wollina U, Tilp M, Meseg A y col. Management of severe anogenital acne inversa (hidradenitis suppurativa). Dermatol Surg 2011; 38 (1): 110-114.

16. Van der Zee HH, Prens EP y Boer J. Derrofing a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. J Am Acad Dermatol 2010; 63: 475-480.

17. Danby FW. Commentary: Unroofing for hidradenitis suppurativa, why and how. J Am Acad Dermatol 2010; 63: 481-482.

18. Alhusayen R, Shear NH. Pharmacologic Interventions for hidradenitis suppurativa. What does the evidence say? Am J Clin Dermatol 2012; 13 (5): 283-291.

19. Shuja F, Chan S, Rosen T. Biologic Drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: An Evidence Based Review. Dermatol Clin 2010; 28: 511-524.

20. Lee RA, Dommasch E, Treat J y col. A prospective clinical trial of open-label etarnecept for the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 563-573.

21. Zarchi K, Dufour DN, Gregor BE y col. Successful treatment of severe treatment of hidradenitis suppurativa with anakinra. Arch Dermatol 2013; 21: E1-3.

22. Van der Zee HH, Prens EP. Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: A case report. Dermatology 2013; 226: 97-100.

23. Achenbach RE. Fagedenismo geométrico. Rev Argent Dermatol [online]. 2013; 94 (3) [citado 2013-10-01], pp. 0-0. Disponible haciendo click aquí. ISSN 1851-300X.