

PROEFSCHRIFT

# Hidradenitis suppurativa. Pathogenesis, burden of disease and surgical strategies

I. C. Janse

*Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch  
Centrum Groningen*

*Correspondentieadres:  
Dr. Ineke C. Janse  
E-mail: i.c.janse@umcg.nl*

Op 30 mei 2016 promoveerde Ineke Janse met de eervolle vermelding cum laude aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG). Haar proefschrift 'Hidradenitis suppurativa. Pathogenesis, burden of disease and surgical strategies' kwam tot stand onder begeleiding van haar promotor prof. dr. M.F. Jonkman en haar copromotor dr. B. Horváth. In het proefschrift worden verschillende facetten van de invaliderende huidziekte onderzocht.

## **PATHOGENESE**

De pathogenese van HS is grotendeels onbekend. In het proefschrift worden suggesties gedaan over de pathofysiologie van deze ziekte en worden enkele hypothesen over de ontstaanswijze van HS weerlegd.

Uit recent onderzoek bleek dat HS geassocieerd is met inflammatoire darmziekten (IBD). De overeenkomsten tussen HS en IBD suggereren het bestaan van een gezamenlijke pathogenese. Derhalve werd de relatie tussen HS en IBD verder onderzocht in het tot nu toe grootste IBD-cohort bestaande uit 1260 patiënten. De prevalentie van HS in deze IBD-populatie was significant hoger dan de prevalentie van HS in een gezonde populatie (6,8%-10,6% versus 1%-2%). Het gezamenlijk voorkomen van HS en IBD was geassocieerd met vroeg optreden van IBD waarbij behandeling met monoklonale antistoffen tegen tumornecrosefactor- $\alpha$  en chirurgie geïndiceerd waren. Mutaties in de *ELOVL7*-, *SULT1B1*- en *SULT1E1*-genen waren geassocieerd met het optreden van HS bij IBD. Echter, omdat de bovengenoemde resultaten geen genomwijde signi-



Cover proefschrift.

ficantie haalden, dienen deze genetische associaties te worden bevestigd in nog grotere cohorten.

Folliculaire occlusie is waarschijnlijk de primaire gebeurtenis in de pathogenese van HS. Een andere theorie is dat fragiliteit van de basale membraan van de infundibulaire epidermis of haarfollikels van patiënten met HS leidt tot sinusvorming. Om de mogelijke fragiliteit van de basale membraan verder te onderzoeken werd ter plaatse van de verschillende segmenten van de folliculopilosebaceous unit (FPSU) de relatieve expressie van type XVII-collageen (BP180), type VII-collageen, laminin-332 en integrine  $\alpha 6 \beta 4$  in de basale membraanzone (BMZ) van perilesionale HS-huid en gezonde controlehuid met elkaar vergeleken. HS toonde een continue *periodic acid*-Schiff-aankleuring en normale expressie van de vier belangrijkste eiwitten in de BMZ. Deze resultaten pleiten tegen de hypothese dat de BMZ van patiënten met HS fragieler is dan de BMZ van gezonde mensen.

Daarnaast werd de expressie van meerdere cytokeratines (CKs) in de epidermis en intacte haarfollikels van HS-patiënten met die van gezonde proefpersonen vergeleken om de ontstaanswijze van de folliculaire occlusie te identificeren. Er waren geen verschillen in de expressie van CKs 1, 2e, 10, 14, 15, 17 en 25 tussen HS-patiënten en gezonde proefpersonen. Aangezien de perilesionale HS-huid, waarin infundibulaire hyperkeratose aanwezig was, een normaal CK-expressiepatroon toonde, werd de ontstaanswijze van de folliculaire occlusie niet ontrefeld.

Opvallende bevindingen uit beide studies waren een toegenomen expressie van integrine  $\alpha 6 \beta 4$  ter plaatse van de talgklier en upregulatie van CK16 ter plaatse van de interfolliculaire en infundibulaire epidermis in HS-huid. De toename van deze eiwitten kan optreden in het kader van een overactief aangeboren immuunsysteem of het gevolg zijn van bacteriële kolonisatie bij HS.

### ZIEKTELAST

HS gaat gepaard met een aanzienlijke ziektelast. Zo is de kwaliteit van leven (KvL) bij HS sterker verstoord dan bij andere ziekten zoals neurofibromatose type I, chronische urticaria, psoriasis of atopisch eczeem. In samenwerking met de afdelingen dermatologie van het Erasmus MC en Deventer Ziekenhuis werden twee belangrijke aspecten van de ziektelast onderzocht; de seksuele gezondheid en sociaal-economische status.

Hoewel aangenomen wordt dat HS een negatieve invloed heeft op seksualiteit, is er slechts één kleine studie verricht naar het seksueel functioneren bij HS. Daarom werden de KvL en seksuele gezondheid onderzocht in een groep van 300 HS-patiënten. KvL en seksuele gezondheid waren sterk verstoord zijn bij HS. Seksuele gezondheid was geassocieerd met KvL bij vrouwen, maar niet bij mannen. Vrouwelijk geslacht en het optreden van HS op oudere leeftijd waren geassocieerd met een verminderde seksuele gezondheid. Een slechte KvL was geassocieerd met anogenitale betrokkenheid, vroeg optreden van HS, de ernst en activiteit van de ziekte. Dit impliceert dat seksuele gezondheid vaker ter sprake zou moeten komen in de spreekkamer tijdens de behandeling van HS.

Aangezien HS kan leiden tot school en/of werkverzuim, bestaat het vermoeden op een lage sociaal-economische status (SES) bij HS-patiënten. De SES werd bepaald in een groep van 1018 HS-patiënten en 2039 algemene dermatologie patiënten. Deze studie toonde aan dat HS-patiënten een lagere SES hebben dan algemene dermatologie patiënten van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Het blijft onduidelijk of de lage SES bij HS een gevolg is van een ongezonde leefstijl die geassocieerd is met HS. Verder speelt pijn een belangrijke rol in de ziektelast bij HS. In het proefschrift wordt een samenvatting gegeven van de bestaande literatuur over de behandeling van pijn bij HS. Doordat er geen specifieke studies zijn gedaan naar de behandeling van

pijn bij HS, zijn de aanbevelingen gebaseerd op deskundigenadvies en algemene richtlijnen voor pijnbestrijding. Eerste keus middelen voor de behandeling van pijn bij HS zijn topicale pijnstillers, paracetamol en niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca. Bij onvoldoende effect van bovengenoemde middelen, kunnen opiaten, anticonvulsiva en selectieve serotonineheropnameremmers overwogen worden.

### CHIRURGISCHE BEHANDELING

Bij ernstigere vormen van HS is chirurgie noodzakelijk. De klassieke 'deroofing techniek' is momenteel de meest geaccepteerde methode voor de behandeling van HS Hurley stadium I/II. Voor Hurley stadium II/III worden doorgaans wijde excisies toegepast. Onlangs is er een nieuwe chirurgische techniek voor de behandeling van HS Hurley stadium II/III beschreven: de 'Skin-Tissue-sparing Excision with Electrosurgical Peeling' (STEEP) -procedure. Bij deze procedure worden opeenvolgende tangentiële excisies verricht totdat al het aangedane weefsel verwijderd is; tegelijkertijd wordt zoveel mogelijk



Dr. Ineke Janse met haar promotor prof. dr. M.F. Jonkman en haar copromotor dr. B. Horváth.

gezond weefsel gespaard. Theoretisch leidt deze techniek tot snelle wondgenezing, fraaie cosmetische resultaten en voorkomt het contracturen. In een prospectieve studie werd de STEEP-procedure onderzocht in een groep van 16 HS-patiënten (27 operatiegebieden). De studie toonde aan dat STEEP een effectieve en veilige methode is voor de behandeling van HS. De patiënttevredenheid was hoog; alle 16 patiënten zouden de procedure aanraden aan andere HS-patiënten. Daarnaast waren de grootte van de wond en het Hurley stadium geassocieerd met de wondgenezing.

Tot slot geeft het proefschrift een overzicht van alle chirurgische interventies bij HS. Als gevolg van afwezigheid van gestandaardiseerde uitkomstmaten voor HS en heterogene populaties in de beschikbare studies, kon geen hard oordeel geveld worden over de meest effectieve chirurgische behandeling van HS. Voor toekomstige studies is het belangrijk dat

recidieven duidelijk gedefinieerd worden zodat verschillende chirurgische methodes met elkaar vergeleken kunnen worden.

## CONCLUSIE

---

Het proefschrift toont aan dat multidisciplinair werken een vereiste is in deze complexe groep patiënten. Zo moeten patiënten die naast HS ook de ziekte van Crohn hebben, agressiever behandeld worden door de MDL-arts voor hun darmziekte. Daarnaast bestaat de chirurgische behandeling van HS uit meer dan een simpele incisie en drainage. In het proefschrift worden meerdere chirurgische technieken beschreven, die door de dermatoloog uitgevoerd kunnen worden of samen met de plastische chirurg. Tot slot is uitermate belangrijk HS-patiënten te verwijzen voor psychologische ondersteuning indien dit nodig is.