



XXVI

26 al 28 de gener de 2017

Palau de Congressos de Lleida

CONGRÉS
Societat Catalana
de Digestologia

XXII Curs de FORMACIÓ
EN DIGESTOLOGIA

dijous, 26 de gener

MANIFESTACIONS EXTRAINTESTINALS: DIFERÈNCIES ENTRE HIDRADENITIS SUPURATIVA I LA MALALTIA PERIANAL

DAVID MONFORT MIQUEL
CONSORCI SANITARI TERRASSA
XXIV CONGRÉS SOCIETAT CATALANA DE
DIGESTOLOGIA
SIMPOSI ABVIE
LLEIDA 27 GENER 2017



EXACTAMENT DE QUE ESTEM PARLANT?

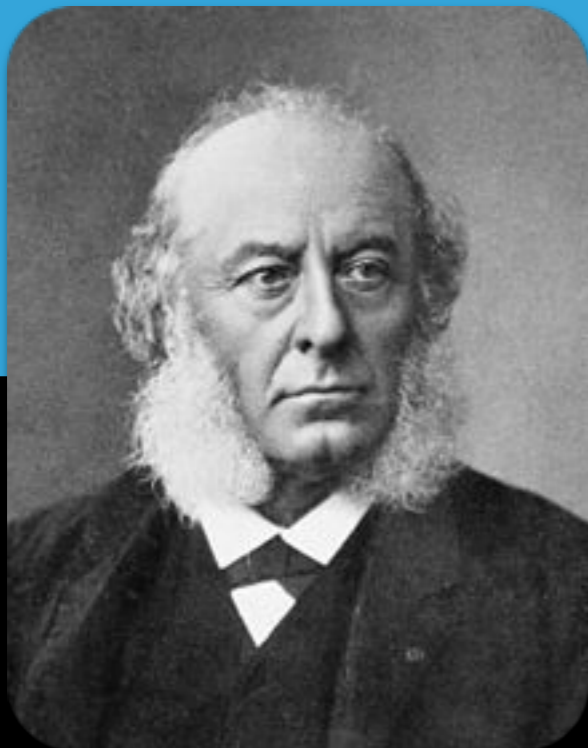
MALALTIA CROHN PERIANAL

HIDRADENITIS SUPURATIVA



Són dues malalties que es poden confondre i també es poden associar...

ETUDES SUR LES TUMEURS DE LA PEAU: DE QUELQUES MALDIES DES GLANDULES SUDORIPARES



Verneuil A. Arch Gen Med 1854; 447-68

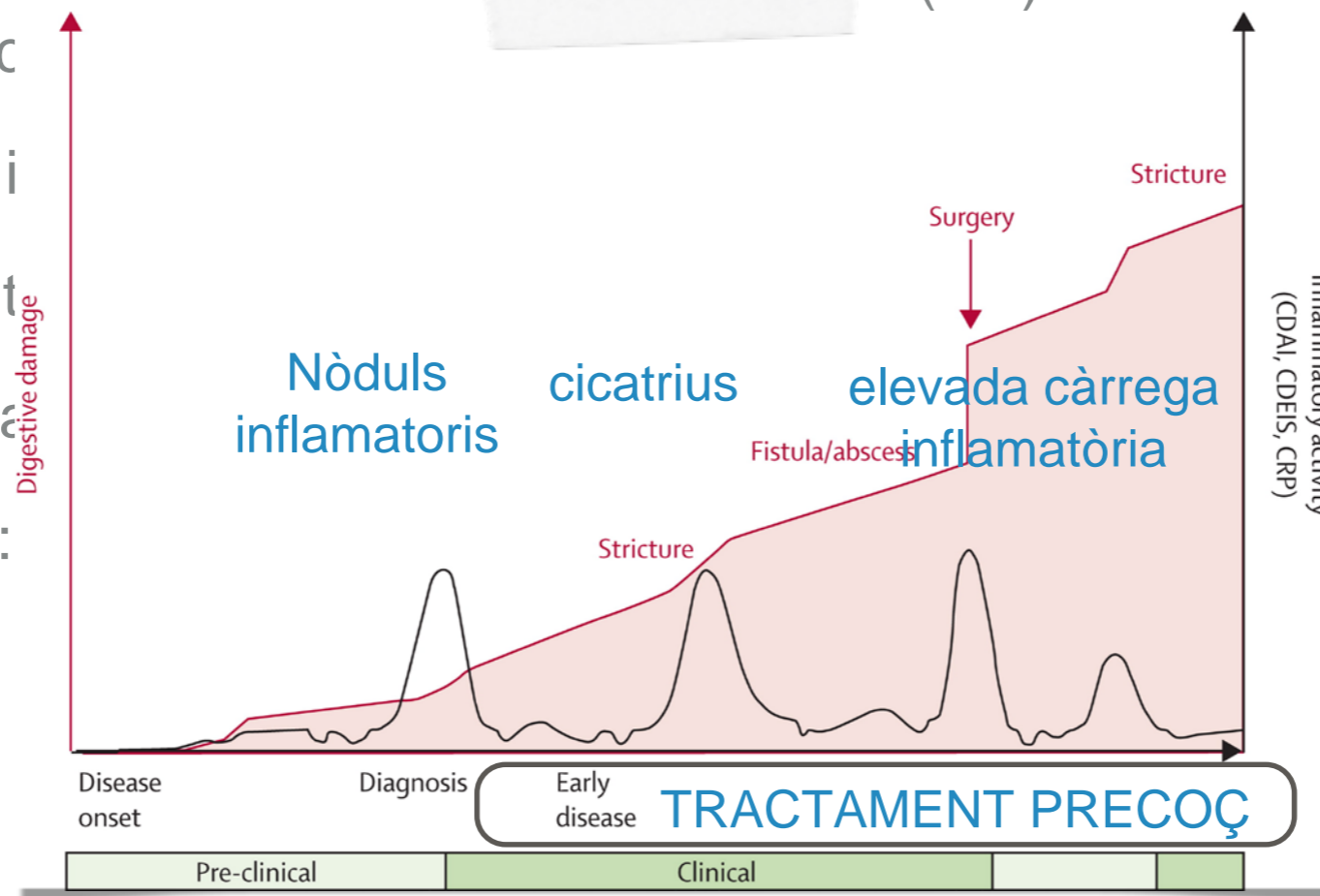
PARALELISMES ENTRE MALALTIA CROHN PERIANAL I HIDRADENITIS SUPURATIVA

La Malaltia de Crohn (MC) i la Hidradenitis supurativa (HS) són malalties inflamatòries cròniques d'etiologia complexa, pot ser difícil establir diagnòstic entre ambdues entitats



La HS té semblança amb malaltia inflamatòria intestinal (MII). Darrerament s'ha canviat manera d'avaluar i tractar

- és prevalent i
- és una malaltia
- és destructiva
- és invalidant:



ASPECTES EPIDEMIOLÒGICS: SÓN MALALTIES QUE S'ASSOCIEN?

- ▶ Estudis europeus prevalença 1-4% estudi danès i 1% estudi francès

Jemec GB J Am Acad Derm 1996
Revuz JE J Am Acad Derm 2008

- ▶ Prevalença inferior en EUA. Un únic estudi fet per càlcul de la prevalença real fet és de 0,13%

Shahi V Dermatology 2014

- ▶ Discordança d'estudis europa vs EUA per metodologia i probable infradiagnòstic dels casos lleus en alguns estudis
- ▶ Debut 2^a-3^a dècada de vida-postpuberal. Pediàtric poc freqüent



Més freqüent en dones (ratio 3:1) que millora post menopausa, localitzat en submamari i engonal



més freqüència de malaltia greu, perianal i localització glutia, mantenen malaltia >50 anys

ASPECTES EPIDEMIOLÒGICS: SÓN MALALTIES QUE S'ASSOCIEN?



- ▶ Dones i edat jove
- ▶ tabaquisme
- ▶ Sobrepes
- ▶ predisposició familiar-genètica



alteració immunitat innata

Akikhan A J Am Acad Dermatol 2009

ESTUDIS EPIDEMIOLÒGICS DE PREVALENÇA ENTRE MII-HS

Autor	Any	n	Població	Prevalença MII i HS
Van Der Zee et al	2014	1093	questionari pacients MII europeu	23%
Janse et al	2015	1260	questionari pacients MII europeu	10%
Deckers et al	2016	1076	questionari pacients MII europeu	3,5%
Yadav et al	2015	679	Cohort poblacional EUA (Minnesota)	1,2%

Típicament HS es presenta posteriorment a MII, però en ocasions pot ser invers

ETIOPAGÈNIA. NEXES EN COMÚ ENTRE MC I HS



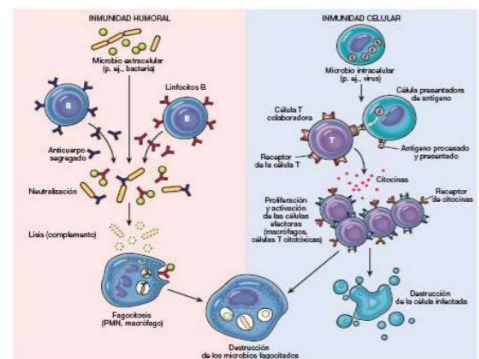
- 30-40% HS tenen familiar 1º grau afecte
- gens implicats: presenilina I, potenciador presenilina II i nicastrina però no correlació amb gens implicats habitualment amb MC



- més del 80% de pacients amb HS tenen antecedent de tabaquisme
- obesitat i també el síndrome metabòlic, condicionen elevació de TNF alfa en sang i també afavoreix la irritació mecànica de la pell (en plecs)
- no evidència de factors dietètics causals
- dubtós efecte estrés emocional, si estrés físic en la pell: depilació, desodorants



- es creu que hi ha relació en desequilibri entre biofilm i la HS, però no s'ha pogut demostrar. Si que la colonització bacteriana del folicle actúa d'estímul per a la cascada inflamatòria



- desequilibri en valors de citoquines inflamatòries (en especial IL-1 beta i TNF alfa en pell lesionada, també implicades IL-10 i IL-22) i cèl·lules de la immunitat innata (macròfags VD68, cèl·lules dendrítiques CD209 i limfòcits T CD3)

ASPECTES CLÍNICS I DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

HS **malaltia inflammatòria crònica i recurrent** del Folicle pilós englobant àrea apocrina: aixelles, submamari, engonal, àrea perineal-perianal i glutia; provocant nòduls inflamatoris, abscessos, supuració, destrucció tissular (fistules i cicatrius) i/o afectació sistèmica

FENOTIP LATENT (LC1) axilar-mamària (48%): més dones, IMC elevat, no fumadora

FENOTIP FOLICULAR (LC2) difusa (26%): més homes, fumadors, malaltia extensa, de major cronicitat i agresivitat

FENOTIP GLUTI (LC3) afectació glutia en forma de foliculitis i pàpules: crònica però lleu

FENOTIP FULMINANT: molt joves, afroamericans, fumadors i malaltia agressiva, extensa i ràpida

ASPECTES CLÍNICS I DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

Classificació de gravetat de HS de Hurley

Estadio	Abscesos	Tractos fistulosos/cicatrització	Prevalencia ²
I	Uno o más	No	7-68%
II	Separados en el espacio y recurrentes	Escasa afectación	28-83%
II	Múltiples	Múltiples	4-22%

Cal intentar establir diagnòstic diferencial amb MC perianal

	MALALTIA CROHN	HIDRADENITIS S.
localització	tracte G-I	plecs dèrmics
pla inflamació	transmural	dèrmic profund
catrització	si	si
fístules	si	si
Tabac	Agreuja	Agreuja
Cronicitat	si	si
Resposta antiTNFa	si	si

ASPECTES CLÍNICS I DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

	All patients (n = 1076)	HS (n = 1040)	HS-IBD (n = 36)	P value*
Gender, n (%)				
Female	752 (69.9)	725 (69.7)	27 (75.0)	.58
Male	324 (30.1)	315 (30.3)	9 (25.0)	
Age, years, mean ± SD	38.4 ± 12.7	38.5 ± 12.7	36.5 ± 12.6	.37
Age of disease onset of HS, years, mean ± SD	23.9 ± 10.7	23.9 ± 10.7	23.8 ± 10.0	.97
Disease duration of HS, years, median [IQR]	11.0 [5.0-21.0]	12.0 [5.0-21.0]	9.0 [3.0-16.0]	.14
Family history of HS, n (%)				
Positive	353 (35.8)	343 (36.0)	10 (30.3)	.58
Smoking status, n (%)				
Current smoker	700 (65.7)	680 (66.1)	20 (55.5)	.37
Ex-smoker	137 (12.9)	132 (12.8)	5 (13.9)	
Nonsmoker	228 (21.4)	217 (21.1)	11 (30.6)	
BMI, kg/m ² , mean ± SD	27.8 ± 6.0	27.9 ± 6.0	25.4 ± 5.1	.01
BMI subgroups, [†] n (%)				
Normal weight	389 (37.3)	369 (36.6)	20 (55.6)	.04
Overweight	336 (32.2)	325 (32.2)	11 (30.5)	
Obese	319 (30.5)	314 (31.2)	5 (13.9)	
Hurley stage, n (%)				
Hurley I	472 (43.9)	460 (44.2)	12 (33.3)	.27
Hurley II	476 (44.2)	455 (43.8)	21 (58.3)	
Hurley III	128 (11.9)	125 (12.0)	3 (8.4)	
Affected body regions, n (%)				
Axillary	679 (63.3)	658 (63.5)	21 (58.3)	.60
Inguinal/femoral	899 (83.8)	871 (84.0)	28 (77.8)	.36
Genital	337 (31.4)	321 (31.0)	16 (44.4)	.10
Gluteal	460 (42.9)	444 (42.8)	16 (44.4)	.87
Perianal	218 (20.3)	208 (20.0)	10 (27.8)	.29
Other [‡]	373 (34.8)	366 (35.3)	7 (19.4)	.05

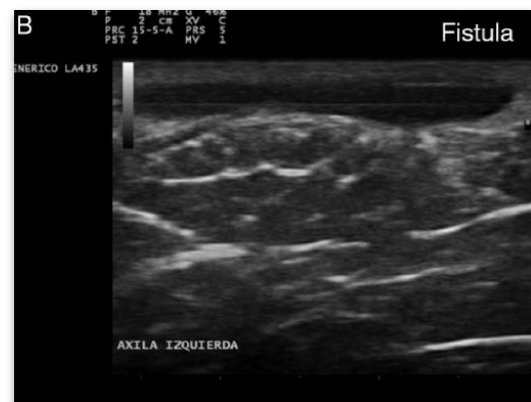
Deckers I Am Acad Dermatol 2016

La comorbiditat de tenir una MII amb HS afegida està associat a: **MALALTIA MÉS GREU**

- ▶ edat de debut jove de MII
- ▶ Més necessitat de fàrmacs biològics (antiTNF alfa)
- ▶ Més requeriment de cirurgia

MANEIG DEL PACIENT AMB HIDROADENITIS SUPURATIVA

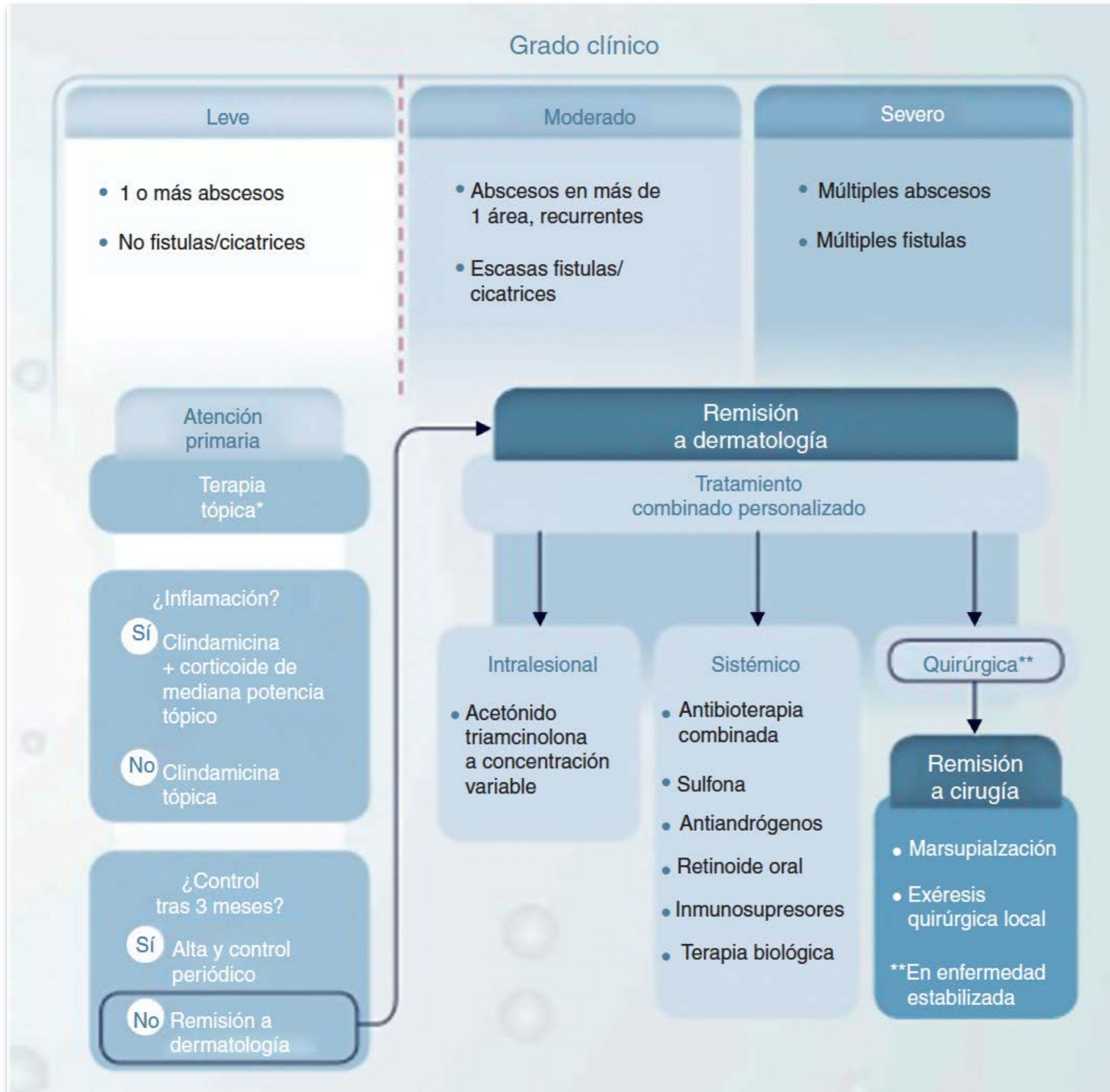
- ▶ És una malaltia crònica, 'sistèmica' i que pot deixar seqüeles irreversibles: cicatrius hipertròfiques, retraccions i problemes de mobilitat
- ▶ Abordatge multidisciplinari: mèdic (dermatòleg > digestòleg), patòleg, radiòleg i cirurgia
- ▶ Diagnòstic precís amb tècniques complementàries: ECO > RM (només superior a ECO en lesions perianals-gluties)



Estadio	Descripción
I	Una única colección fluida y cambios dérmicos (presencia de nódulos pseudoquísticos hipo o anecoicos, engrosamiento de los folículos pilosos, alteraciones en el grosor dérmico) Afectando un área corporal (por ejemplo: axila, ingle, mama, nalga) (uni o bilateral) Sin trayectos fistulosos
II	De 2 a 4 colecciones fluidas o un trayecto fistuloso, con cambios dérmicos afectando una o 2 áreas corporales (uni o bilateral)
III	≥ 5 colecciones fluidas o ≥ 2 trayectos fistulosos, con cambios dérmicos o afectación de ≥ 3 áreas corporales (uni o bilateral)

- ▶ Avaluar la gravetat de la HS amb index clínics com: **Hurley**, **HS-PGA** i index de Sartorius

MANEIG DEL PACIENT AMB HIDROADENITIS SUPURATIVA



- ▶ Càrrega inflamatorià
- ▶ Progressió inflamatorià
- ▶ Dolorosa i supurativa
- ▶ Invalidant
- ▶ Cicatrius permanents
- ▶ Impacte negatiu a QoL

EFICÀCIA DELS ANTI-TNF EN MANIFESTACIONS EXTRAINTESTINALS EN LA MII

Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease

Laurent Peyrin-Biroulet,* Gert Van Assche,† David Gómez-Ulloa,§ Laura García-Álvarez,§ Núria Lara,§ Chris M. Black,|| and Sumesh Kachroo||

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;

Study	EIM	IBD patients included	Study design	Follow-up	Treatment for EIMs	Baseline prevalence of EIM	Effectiveness of EIMs treatment
Caspersen et al, ⁴⁴ 2008	Skin and joint EIMs	CD (n = 619); 50 patients on IFX UC (n = 15); 4 patients on IFX	Retrospective population-based cohort	Median: 29.1 mo (range, 0.1–72.1 mo)	IFX	NR	Skin and/or joint symptoms CD (n = 50): CI in 35/50 (80%); CR in 19/50 (43%) UC (n = 4): CI in 4/4 (100%); CR in
Franchimont et al, ³⁶ 2004	MBD	CD (N = 71)	Prospective cohort study	8 wk	FD (n = 21): IFX 5 mg/kg (at 0, 2, and 6 wk) LD (n = 50): IFX 5 mg/kg (1 infusion)	NR	Bone formation markers: BAP: CI ^a in 29.7%; OC: CI ^a in 60.8%; P1NP: CI ^a in 46.5% Bone resorption markers: CTx: CI ^a in 38.2%
Ryan et al, ³⁷ 2004	MBD	CD (N = 24)	Prospective single-center cohort study	16 wk	IFX 5 mg/kg	NR	Bone formation markers: significant increase in BAP (P = .022) and OC (P = .008); no changes in P1NP (P = .5)
Koutroubakis et al, ³⁸ 2015	Anemia	CD (n = 324) UC (n = 106) 352 patients were analyzed (134 patients with anemia)	Prospective, single-center, longitudinal registry	1 y	Anti-TNF therapy: IFX; ADA; CZP (n = 352) 126/134 patients with anemia (94%) received iron replacement therapy	Anemia: 38.1% Severe anemia: 10.0%	Anemia: 36.6% (vs 38.1% at BL); hematopoietic response ^b : 45/134 (36.6%) Severe anemia: 9.9% (vs 10.0% at BL); hematopoietic response ^b : 14/35 (40%) Median minimum Hb (BL to y 1) (n = 134): 10.8 g/dL (IQR, 9.8–11.6) to 11.6 g/dL (IQR, 10.0–13.1) (P = .0001) Median Hb (BL to y 1) (n = 134): 11.4 g/dL (IQR, 10.4–12.0) to 11.8 g/dL (IQR, 10.8–13.3) (P = .0009)
Bergamaschi et al, ³⁹ 2010	Anemia	CD (n = 165) UC (n = 98) 27 CD patients received IFX	Retrospective cohort study	14 wk	IFX 5 mg/kg at 0, 2, and 6 wk	Anemia: 18/27 patients (66.6%)	Hematologic response ^c : 12/18 patients (66.6%) (10 major response, 2 minor response)
Argüelles-Arias et al, ⁴⁰ 2013	PG	CD (n = 41) UC (n = 25) IBDU (n = 1)	Multicenter retrospective cohort study	NR	IFX: 24 (35.8%) ADA: 7 (10.4%)	PG: n = 67 (100%)	IFX: CR in 22/24 (92%) ADA: CR in 7/7 (100%) Time to healing: range, 4–8 wk
Regueiro et al, ⁴¹ 2003	PG	CD (n = 12) UC (n = 1)	Multicenter retrospective case series	Range, 1 day–4 y	IFX 5 mg/kg (range, 1–24 doses)	PG: n = 13 (100%)	PG: CR in 13/13 (100%) Mean time to CI: 11 days (range, 2–30 days) Mean time to CR: 86.1 days (range, 7–210 days)
Bollen et al, ⁴³ 2015	Altered hemostasis	CD (n = 59) UC (n = 44) 91 IBD patients analyzed	Prospective cohort study	14 wk	IFX at 0, 2, 6 wk and every 8 wk	NR	PR (BL vs w14) (n = 78) AUC (29 [20–38] vs 20 [14–28]) (P < .001) Amplitude (0.4 [0.3–0.5] vs 0.3 [0.3–0.4]) (P < .001) PNR (BL vs w14) (n = 13): no changes

EXPERIENCIA D'ADALIMUMAB EN PACIENTS HS

Model de tractament de HS amb MC, no amb altres malalties dermatològiques

ESQUEMA **ADALIMUMAB** 160 mg-80 mg-40 mg cada 2 setmanes fase inducció

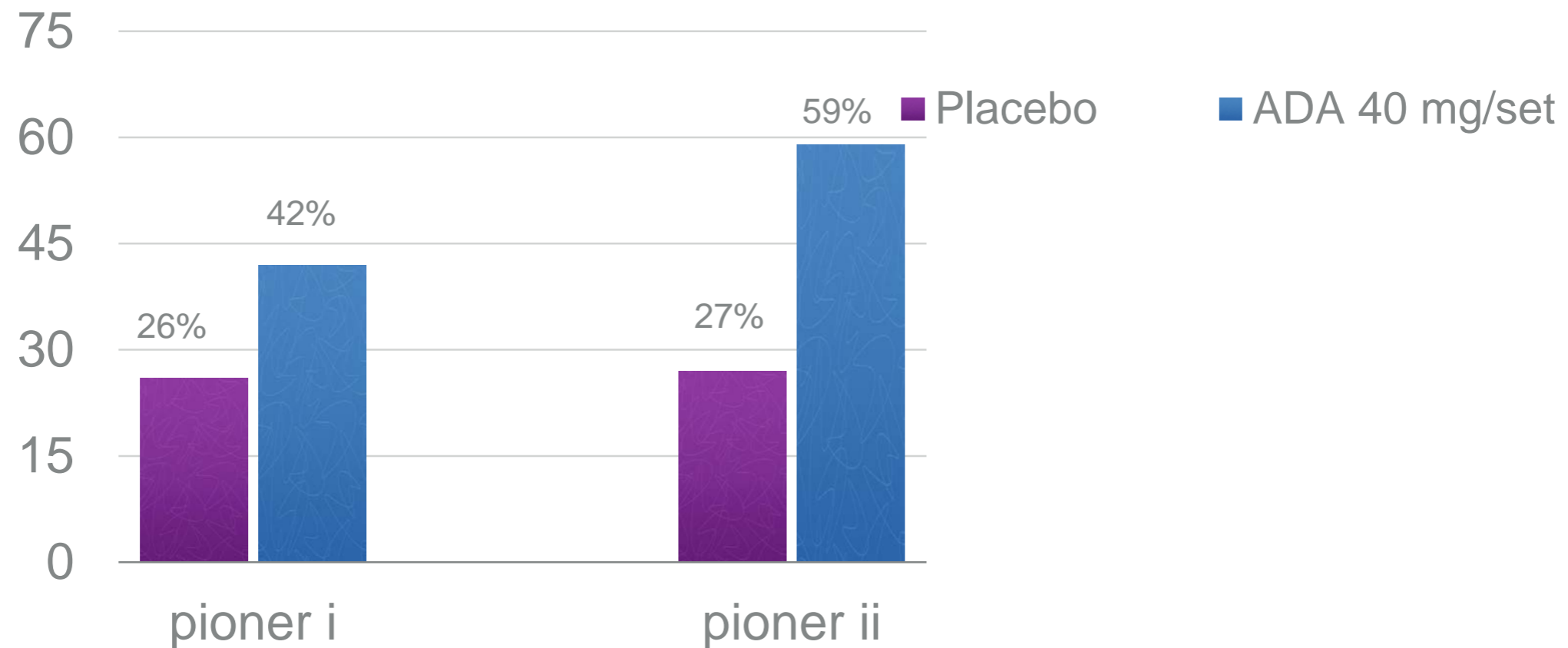
Psoriasis cutànea	Hidradenitis supurativa
Menos inflamatoria y más fácil de controlar	Más inflamatoria y más difícil de controlar
No duele aunque puede picar	Dolorosa y supurativa (maloliente y mancha la ropa)
No invalidante (salvo artritis psoriásica) y no desarrolla cicatrices	Invalidante y deja cicatrices permanentes
Menor afectación de la calidad de vida	Mayor afectación de la calidad de vida
No capacidad de degenerar en cáncer	Cancerización (inflamación crónica) predominantemente en localización perianal y glúteos
Terapia clásica y biológica (en ficha técnica y existencia de estudios con mayor nivel de evidencia)	Adalimumab, único tratamiento con recomendación de la Asociación Europea del Medicamento para su tratamiento tras finalización de ensayos clínicos

	Psoriasis	vs	Hidradenitis supurativa
IL-1	4		31
TNF α	1		5

*Nota: Los niveles tanto de TNF α como de IL-1 están incrementado en número de veces de forma clara en hidradenitis supurativa comparado con psoriasis.

EXPERIÈNCIA D'ADALIMUMAB EN PACIENTS HS

Recent aprovació per **EMA** d'Adalimumab com a primer tractament per HS refractària o agressiva. **ESTUDIS PIONEER I i PIONEER II**

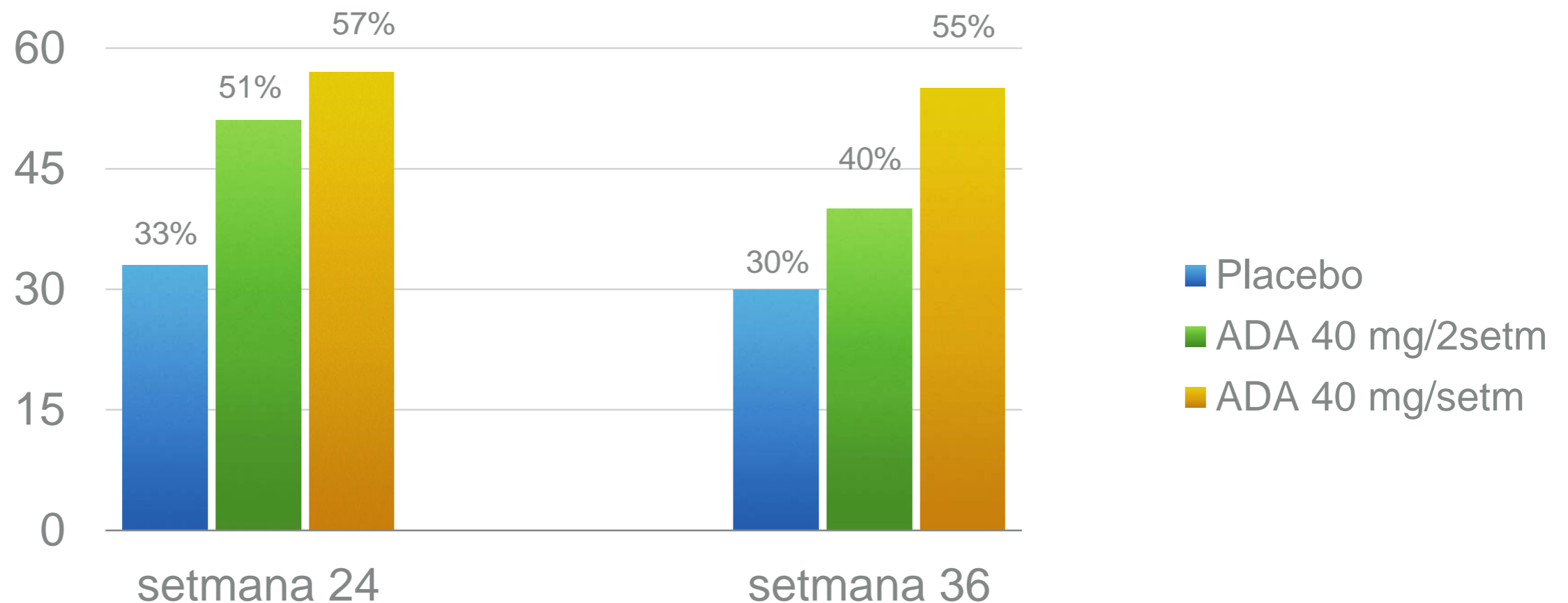


307 pacients PIONEER I i 326 pacients PIONEER II: Inducció ADALIMUMAB (160-80 mg i 40 mg setmanals) i eficàcia a setmana 12, mesura index HiSCR (hidradenitis suppurativa clinical response)

EXPERIÈNCIA D'ADALIMUMAB EN PACIENTS HS

Realeatorització dels pacients que havien rebut ADA a **PIONEER I** i **PIONEER II** a partir de setmana 12

Avaluació de HiSCR: placebo (n=73), ADA/2 setm (n=70) i ADA/setm (n=70)



PER CONCLOURE...

- Hidradenitis suppurativa i malaltia de Crohn perianal són dos malalties semblants per fenotipus i en patogènia, i que alhora es poden associar
- Ambdues són malalties inflamatòries cròniques recidivants, que poden provocar destrucció tissular i seqüeles irreversibles
- La HS és una malaltia dermatològica d'afectació profunda i més agressiva que altres malalties cutànies com la psoriasi
- Tot i que és important intentar establir diagnòstic diferencial, l'aproximació terapèutica és semblant
- Hi ha diversos tractaments mèdics i quirúrgics acceptats. Els fàrmacs biològics han d'ésser utilitzats en les formes més greus
- Adalimumab ha demostrat ser eficaç en HS i és l'únic Anti-TNF alfa acceptat per EMA en aquesta situació