

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.024

文章编号: 1005-8982(2019)07-0121-04

临床报道

## 52例化脓性汗腺炎患者的临床特点 及遗传异质性分析\*

高敏, 郑丽云, 李玉玮, 韩洋, 林达, 李卉, 张安平

(安徽医科大学第一附属医院 皮肤性病科, 安徽 合肥 230022)

**摘要:** **目的** 了解中国人群化脓性汗腺炎(HS)临床特征以及遗传学发病机制。**方法** 收集52例HS患者(其中1例有家族史),对其临床特征进行分析,并收集每位患者的外周血标本,采用Sanger直接测序的方法,在每位患者中对NCSTN、PSENEN和PSENI基因进行突变检测。**结果** ①经典型(腋窝-乳房型)HS为23例、聚合型HS为18例、摩擦疖肿型HS为5例、瘢痕-毛囊炎型HS为6例;②51例散发HS和1例具有家族史的HS中未发现NCSTN、PSENEN和PSENI基因突变位点。**结论** 52例HS患者的临床类型以经典型和聚合型为主;家族性和散发性HS发病可能具有一定的遗传异质性。

**关键词:** 汗腺炎, 化脓性; 临床特征; 遗传学

**中图分类号:** R758.746

**文献标识码:** B

化脓性汗腺炎(hidradenitis suppurativa, HS, OMIM: 142690)临床又称为逆向性痤疮(inversa acne, OMIM: 613736),是一种以主要发生在乳房下、腹股沟、腋窝、臀部及肛周的反复发生的皮肤脓肿、窦道及瘢痕的慢性炎症性疾病。一般以女性和青年患者居多,吸烟、肥胖、高脂血症和糖尿病等均是HS发病的危险因素<sup>[1]</sup>。HS有家族性和散发性之分,家族性HS呈常染色体显性遗传,一般发病较早,皮损较为严重<sup>[2]</sup>。HS有不同的学者进行临床分型,其中HURLEY分型和HESSEL分型较为常用。毛囊闭锁是HS重要的发病原因。近年来其遗传学发病机制取得突破性进展。2006年本课题组首次将家族性化脓性汗腺炎定位在1号染色体上,2010年,我国学者发现家族性HS的3个致病基因,分别为nicastrin(NCSTN)、presenilin enhancer 2(PSENEN)和presenilin 1(PSENI)<sup>[3-4]</sup>。陆续有学者发现家族性HS和少数散发HS的致病基因突变位点。临床上HS主要以散发为主,而且临床表现差异较大。散发性HS的遗传学发病机制至今未明。本文收集52例HS患者,对其临床特征进行总结,并对其遗传学发病机制进行初步探讨。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

根据欧洲S1的HS指南的诊断标准<sup>[5]</sup>:①病史:每6个月超过2次以上反复发作的疼痛性或者化脓性皮肤损害;②皮损:临床出现结节(炎症性/非炎症性)、窦道(炎症性/非炎症性)、脓肿、瘢痕;③部位:皮损主要累及腋窝、腹股沟、会阴部位和女性的乳房下。收集的HS患者,对临床症状不典型患者,行组织病理检查以明确。

本研究收集2015~2017年在安徽医科大学第一附属医院皮肤性病科就诊的52例HS患者为研究对象。其中,男性24例,女性28例;年龄10~46岁,平均(22.25±10.50)岁;发病年龄10~42岁,平均(23.50±8.04)岁;病程6个月~20年,平均(27.21±33.84)个月;其中1例有家族史。

#### 1.2 方法

设计流行病学调查表格,收集患者姓名、性别、年龄、发病年龄、发病部位、皮损特点、伴发疾病以及治疗经过等信息,并进行整理分析。

收稿日期: 2018-11-03

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81573065)

受试者知情同意的情况下,抽取外周血 2 ml,利用 QIAamp DNA 试剂盒(德国 QIAGEN 公司)提取 DNA。Primer 3 软件设计 *NCSTN*, *PSENE1* 和 *PSENI* 3 个基因的外显子和启动子区引物。PCR 扩增、产物纯化后在 ABI PRISM<sup>®</sup> 3730 测序仪进行测序。使用 Phred-Phrap-Consed 软件包 Version 12.0 进行分析。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 11.5 统计软件,计数资料以率(%)表示。突变位点序列采用 Chromas 软件进行分析。

## 2 结果

### 2.1 临床特征及治疗效果

患者临床特征见表 1。根据患者皮损部位、类型及严重程度不同,采用不同的治疗方法:46 例患者采用药物治疗(内服及外用),包括抗生素抗感染、维甲酸类药物抗增生、中药调节免疫、小剂量激素抗炎和营养支持治疗;6 例患者接受手术治疗。同一患者根据皮疹严重程度先后采用几种治疗方法(见表 2)。患者疗程为 2 周~6 个月不等。治疗后发现 46 例(88.46%)患者获得较好的疗效,6 例(11.54%)患者疗效较差。

表 1 患者临床特征

临床类型	n	男/女/例	发病年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程时间/(月, $\bar{x} \pm s$ )	皮损部位	皮损类型
腋窝-乳房型	23	8/15	22.91 ± 10.01	26.26 ± 48.17	腋窝、乳房为主,少数腹股沟	脓肿、窦道及增生性瘢痕
聚合型	18	10/8	23.94 ± 5.97	27.27 ± 14.02	头面颈、背部、臀部	炎性丘疹、囊肿及脓肿、瘢痕
摩擦疖肿型	5	3/2	27.40 ± 1.67	38.80 ± 26.36	腋窝、腹股沟、腹部	深在性结节、脓肿,较少见窦道
瘢痕-毛囊炎型	6	3/3	21.00 ± 8.32	21.00 ± 7.27	头颈部、腹股沟	炎性丘疹、表浅的脓肿、浅表结节以及轻度凹陷性瘢痕为主,部分可见粉刺样皮损

表 2 不同治疗方法及药物

治疗方法	例数	例(%)
红霉素(阿奇霉素)、甲硝唑(奥硝唑)	36	36/52 (69.23)
阿维 A	28	28/52 (53.85)
丹参酮、白芍总苷	30	30/52 (57.69)
强的松	10	10/52 (19.23)
白蛋白、血浆	3	3/52 (5.77)
手术	6	6/52 (11.54)

### 2.2 基因突变检测结果

51 例散发的 HS 和 1 例家族性的 HS 中,对 *NCSTN*、*PSENE1* 和 *PSENI* 3 个基因的外显子、和外显子与内含子交界处进行测序,均未发现功能性突变位点。

## 3 讨论

HS 是发生在毛囊和皮脂腺的慢性炎症性的皮肤病,少数患者可伴发其他系统性疾病。其临床表现较为复杂,需要与其他疾病进行鉴别。①毛囊炎、疖肿等细菌感染性疾病:主要以皮肤出现大小不等的炎性丘疹、脓疱为主,严重时可能出现硬结、破溃及流脓,一般很少出现瘢痕。而 HS 的发病部位以大汗腺分布

部位如腋下、腹股沟和乳房下为主,临床以结节、窦道和瘢痕为主。②溃疡性皮肤结核:是由结核杆菌引起的慢性皮肤病,一般好发于下肢,初起为小丘疹,此后发展为成群小溃疡,很快融合成大溃疡,边缘不规则呈潜行性,基底部可见肉芽组织生长,组织病理有助于诊断。③腹股沟肉芽肿:好发于腹股沟、生殖器以及肛门部位,是肉芽肿荚膜杆菌引起的一种性传播疾病,其溃疡一般为无痛性浅表性,境界清楚、边缘卷起,基底可见牛肉红样的肉芽组织,易出血,可伴有腹股沟淋巴结肿大。病理可发现杜诺凡小体。根据患者有无冶游史,以及典型的临床表现可以鉴别,必要时行组织病理。④聚合型痤疮:好发于面部、背部及胸部等皮脂腺部位,临床表现为粉刺、丘疹及脓疱,严重时可有瘢痕形成,青年人好发。根据典型的发病部位和临床表现可以与 HS 鉴别。本研究中收集的患者根据发病部位、皮损特点、个人史以及部分患者的病理表现可以排除上述疾病。HS 严重影响美观,给患者带来严重的身心负担。国外学者先后根据其发病部位、皮损类型以及严重程度,给出不同的临床分型方法,但是临床上以 HURLEY 分型最为常用,但是该方法相对比较简单。随着学者们对 HS 临床表现差异性的认识越来越全面,2015 年 HESSEL 提出更为全

面和实用的分型方法,他将HS分为经典型(即腋窝-乳房型)、摩擦疔肿型、瘢痕-毛囊炎型、聚合型、综合型和异位类型<sup>[6]</sup>。综合型是指除皮损外,患者可伴有其他的疾病,异位型是指大部分皮损以面部为主。本研究收集的52例患者中,以经典型和聚合型为主,共占78.85%;而摩擦疔肿型和瘢痕-毛囊炎型较为少见;未见患者合并其他系统性疾病,因此无综合型和异位类型患者。而国内外学者先后有多篇报道发现HS可伴发恶性肿瘤、炎症性肠病以及贫血等,因此综合型也不在少数。

关于HS的治疗,目前的药物抗感染、抗炎、抗增生等虽然在短期内获得较好的治疗效果,但是复发的概率仍然很高。近年,大量的国外文献报道生物制剂,如阿达木单抗和英夫利昔单抗这2种不同的抗TNF- $\alpha$ 单克隆抗体可以有效治疗严重的HS以及改善患者的生活质量<sup>[7-8]</sup>。但是由于价格昂贵,国内患者使用该类药物治疗HS的患者极少,本研究未发现患者使用此类药物治疗,因此无数据可供参考。此外,秋水仙碱等抑制中性粒细胞趋化的药物也对本病有一定疗效<sup>[9]</sup>。对皮损较为严重的HS,近年来光动力治疗也是一种可供选择的治疗手段<sup>[10]</sup>,但是发展最快的治疗手段为外科手术治疗。有大量数据表明,手术治疗HS可获得较为持久的疗效,手术的方法也在日新月异,创伤逐渐减小,如切开引流术、局限性切除缝合术及皮肤移植术<sup>[11]</sup>。对急性期,可用去顶开创术;对病变严重,皮损持久的患者,可使用根治性切除术,但是该方法有待于更多的临床实践去进一步证明。本研究中,发现常规的治疗手段在大部分患者中可获得较好的疗效,由于部分患者还在随访之中,因此,远期疗效有待于进一步证实。必要时,如患者经济条件许可,可建议使用生物制剂观察效果,以寻求更多的治疗手段为患者减轻痛苦。

HS的发病机制包括:①遗传因素。HS发病具有一定的遗传因素,部分HS呈现常染色体显性遗传。本课题组在2006年将家族性化脓性汗腺炎的致病基因定位在1号染色体上,2010年WANG等<sup>[4]</sup>发现,部分家族性化脓性汗腺炎的发病是由于编码 $\gamma$ -分泌酶不同亚单位的基因发生功能缺失突变引起的,包括PSEN1、PSENEN和NCSTN基因。该基因突变使得Notch信号通路被破坏,降低丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶1(MAPK phosphatase-1)的活性从而导致炎症发生;②免疫因素。HS可合并炎症性肠病(如

Crohn's病)、脊柱关节炎等自身免疫性疾病,有学者发现由TLR(Toll-like receptor)介导的信号传导可活化固有免疫细胞,促进炎症的产生。其中TNF- $\alpha$ 是导致TLR激活的主要参与者,在HS患者病灶部位及周围皮肤发现TNF- $\alpha$ 过表达,表达量与HS病情严重程度呈正相关<sup>[12]</sup>;③其他因素。包括细菌感染、吸烟与肥胖等。其中,遗传因素是目前研究的热点。本研究在1例家族性的HS中未发现上述3个致病基因突变,结合国外学者发现染色体6q25.1~25.5和9p12~13.11区域也可能存在HS致病基因,说明家族性HS存在着较大的遗传异质性。对散发HS的分子发病机制,目前为止还没有学者进行系统的研究。在本研究中,出于对HS自发突变的考虑,对51例散发的HS进行NCSTN、PSENEN和PSEN1基因突变检测,同样未发现任何突变位点,说明散发性的HS的遗传学发病机制更为复杂。鉴于目前分子生物学、生物信息学、分子遗传学的发展日新月异,使得采用合适的手段对散发的HS进行遗传学发病机制的研究成为可能。本研究小组下一步拟利用GSA芯片技术对散发的HS患者和其父母组成的trios进行系统的遗传学分析,以期能够发现散发型HS的分子发病机制,为患者提供更为准确的诊断,为发现更为有效的治疗手段提供一定的基础。

#### 参 考 文 献:

- [1] REVUZ J E, CANOUI-POITRINE F, WOLKENSTEIN P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 59(4): 596-601.
- [2] PINK A E, SIMPSON M A, DESAI N, et al. Mutations in the  $\gamma$ -secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa)[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(10): 2459-2461.
- [3] GAO M, WANG P G, CUI Y, et al. Inversa acne (Hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3[J]. J Invest Dermatol, 2006, 126(6): 1302-1306.
- [4] WANG B, YANG W, WEN W, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa[J]. Science, 2010, 330(6007): 1065.
- [5] ZOUBOULIS C C, DESAI N, EMTESTAM L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29: 619-644.
- [6] van der ZEE H H, JEMEC G B. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes[J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 73(5 Suppl 1): S23-S26.

- [7] ARENBERGEROVA M, GKALPAKIOTIS S, ARENBERGER P. Effective long-term control of refractory hidradenitis suppurativa with adalimumab after failure of conventional therapy[J]. *Int J Dermatol*, 2010, 49(12): 1445-1449.
- [8] PARADELA S, RODRÍGUEZ-LOJO R, FERNÁNDEZ-TORRES R, et al. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa[J]. *J Dermatolog Treat*, 2012, 23: 278-283.
- [9] ARMYRA K, KOURIS A, MARKANTONI V, et al. Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients[J]. *Int J Dermatol*, 2017, 56(3): 346-350.
- [10] SUÁREZ V M J, EIRIS S N, RODRÍGUEZ P M A. Treatment of hidradenitis suppurativa with intralesional photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and 630 nm laser beam[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 85(3): 241-246.
- [11] 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]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63(3): 475-480.
- [12] HUNGER R E, SUROVY A M, HASSAN A S, et al. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158(4): 691-697.

(张蕾 编辑)