



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.actasdermo.org



## Etiopatogenia: nexos en común entre la hidradenitis supurativa y la enfermedad de Crohn

F.J. García Martínez<sup>a,\*</sup> y L. Menchén<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón-IISGM, Madrid, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

<sup>d</sup>Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Hidradenitis supurativa;  
Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Enfermedad de Crohn;  
Etiopatogenia

### KEYWORDS

Hidradenitis suppurativa;  
Inflammatory bowel disease;  
Crohn disease;  
Pathogenesis

**Resumen** Tanto la hidradenitis supurativa como la enfermedad de Crohn se consideran enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por el sistema inmune. La elevada prevalencia de hidradenitis supurativa en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal sugiere la existencia de nexos patogénicos comunes. En el presente trabajo de revisión de la bibliografía se analizan las similitudes y diferencias en la patogenia de ambos procesos buscando nuevas dianas de investigación y aprendizaje.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Pathogenesis: common pathways between hidradenitis suppurativa and Crohn disease

**Abstract** Both hidradenitis suppurativa and Crohn disease are considered chronic inflammatory diseases due to immune dysregulation. The high prevalence of Crohn disease patients diagnosed with hidradenitis suppurativa suggests the existence of common pathogenic links. The present literature review analyses the similarities and differences in the pathogenesis of the two diseases, in the search for new research and knowledge targets.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

En la actualidad se acepta que tanto la hidradenitis supurativa (HS) como la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por el sistema inmune.

Podríamos considerar a ambas entidades como enfermedades de etiología desconocida, resultantes de la interacción de factores medioambientales sobre pacientes predispuestos genéticamente, en los que subyace un desequilibrio de la respuesta inmunológica<sup>1</sup>.

Recientemente se ha estimado que la prevalencia de HS en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se encuentra entre el 6,8 y el 23%<sup>2,3</sup>. Estas cifras, muy superiores a las esperables en la población normal, sumadas a las

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ffgarcia@aedv.es (F.J. García Martínez).

similitudes clínicas —presencia de abscesos, fístulas y cicatrices—, al curso de ambas enfermedades —brotes intermitentes con posibilidad de progresar a un estado inflamatorio crónico— y al manejo terapéutico equivalente —mejoría de ambos procesos con el empleo de inmunosupresores como corticoides e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ )—, sugieren una asociación patogénica entre ambos procesos.

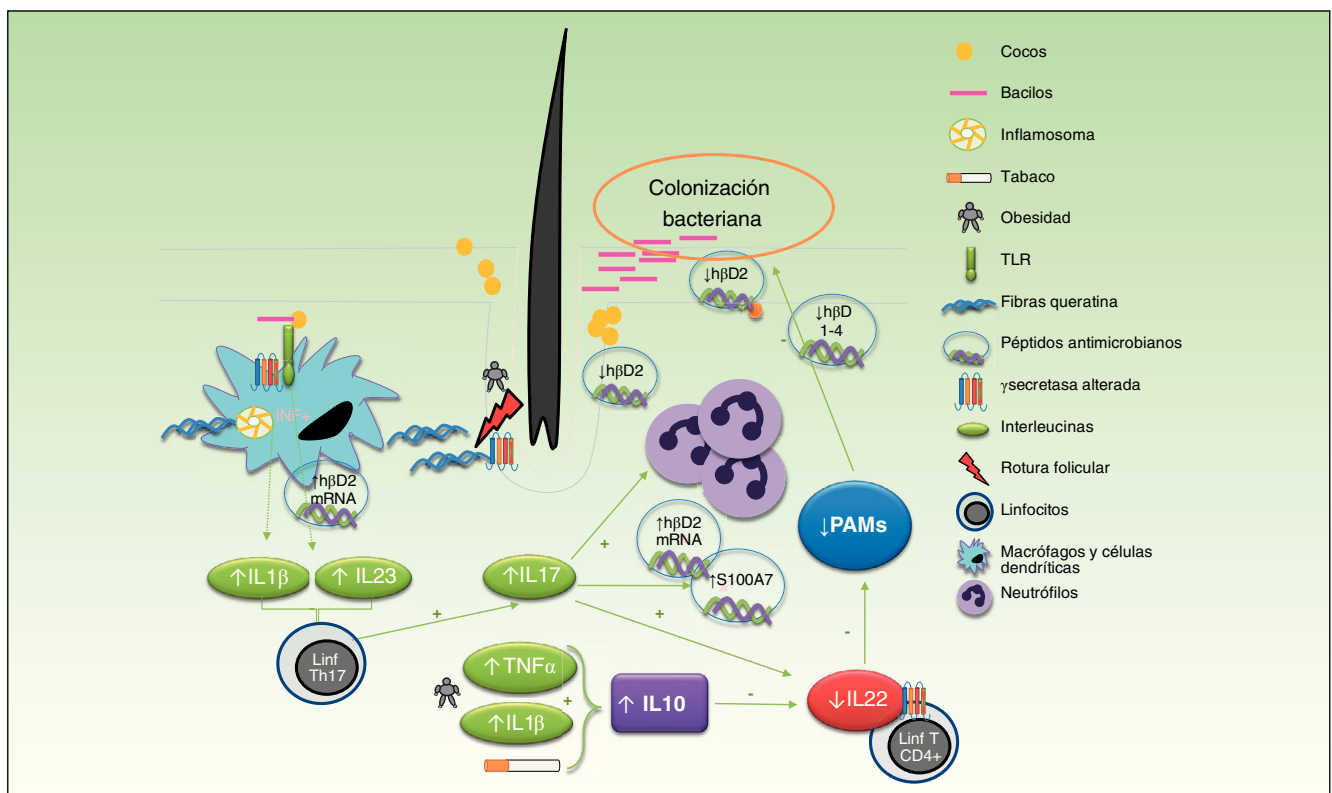
Si bien parece comprensible asumir que la EC se trata de una enfermedad sistémica, ya que la mayoría de los pacientes diagnosticados de EII presentan al menos una complicación extraintestinal a lo largo de su evolución, resulta más controvertido aceptar esta denominación para algunos fenotipos de la HS. En la HS, la diana patogénica es el folículo piloso localizado especialmente en las grandes áreas intertriginosas corporales, mientras que la EC afecta principalmente al tubo digestivo.

En el caso de la HS se ha propuesto una teoría etiopatogénica, que permite relacionar las alteraciones genéticas en los genes que codifican la  $\gamma$ -secretasa demostradas en un pequeño porcentaje de pacientes, con el desequilibrio en los valores de citocinas, péptidos antimicrobianos (PAM) y los receptores *toll-like* (TLR), a partir de alteraciones de la vía Notch. Todo ello bajo la influencia de factores exógenos (tabaquismo, obesidad, estrés mecánico) y estimulado por la colonización bacteriana (fig. 1)<sup>4</sup>. Este proceso inflamatorio subyacente daría lugar a la hiperqueratosis y oclusión del infundíbulo folicular y a su consiguiente dilatación y ruptura, dando lugar a una reacción a cuerpo extraño que perpetuaría el proceso.

La búsqueda de nexos comunes parte de la definición de las principales vías patogénicas.

## Genética

Las alteraciones genómicas han supuesto uno de los principales frentes de investigación sobre la etiopatogenia de la HS y de la EII, principalmente debido a la presencia de agrupación familiar en estos procesos. Se estima que entre el 30 y el 40% de los pacientes de HS tiene familiares de primer grado afectados; este porcentaje se reduce al 10% en la EC<sup>1</sup>. En la HS, el patrón de herencia más frecuentemente observado es autosómico dominante y tradicionalmente se considera una enfermedad monogénica. Los genes comúnmente implicados se encuentran situados en el locus 1p21.1-1q25.3<sup>5</sup>. Se han descrito mutaciones inactivantes en casos familiares y esporádicos en los genes presenilina I (*PSENI*), potenciador de presenilina II (*PSENIEN*) y nicastrina (*NCSTN*). La penetrancia de estas mutaciones es completa en la mayoría de los casos y la expresividad, variable. Estos genes codifican 3 de las 4 subunidades de la  $\gamma$ -secretasa, proteína implicada en la vía de señalización intracelular Notch. Estas mutaciones se han asociado con alteraciones epidérmicas y foliculares, con ausencia o alteración en la formación de las glándulas sebáceas en estudios en ratones<sup>4-7</sup>. La alteración también se ha vinculado con la pérdida de la supresión que ejerce la vía de señalización Notch sobre los TLR4 y con la producción aberrante de interleucina (IL) 22 dependiente de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> en piel afectada por la HS<sup>4,7,8</sup>. Dichas mutaciones solamente se han identificado en casos aislados y familiares que presentaban formas clínicas graves y atípicas. En la mayoría de los pacientes no se ha logrado identificar la mutación responsable, hecho que estimula la búsqueda de nuevas vías patogénicas y nuevos polimorfismos. Otras mutaciones en el



**Figura 1** Visión esquemática de la teoría etiopatogénica de la hidradenitis supurativa. IL: interleucina; PAM: péptidos antimicrobianos; TNF: factor de necrosis tumoral.

gen de la  $\gamma$ -secretasa se han relacionado con otras entidades, como la enfermedad de Alzheimer familiar, pero no con la EC.

Las asociaciones de la HS con otras enfermedades inflamatorias han abierto nuevas vías de investigación. Estudios recientes han demostrado mutaciones en los genes *NLRP3*, *IL1RN*, *PSTPIP1*, *MEFV*, *NOD2* y *PSMB8*, tradicionalmente asociadas a otros trastornos autoinflamatorios, en pacientes diagnosticados de síndrome PASH (pioderma gangrenoso, acné conglobata e HS)<sup>9</sup>. Recientemente se ha constatado la existencia de un nexo en la genómica de pacientes afectados por ambas entidades. En 59 pacientes con EC e HS se han identificado 2 prometedoras señales en el cromosoma 4, localizadas en la región intergénica entre *SULT1B1* y *SULT1E1*, y en el cromosoma 5 en el gen *ELOVL7*<sup>2</sup>.

En la EC, los estudios en gemelos y de grandes agrupaciones familiares no han demostrado una herencia mendeliana clásica en la inmensa mayoría de los casos; parece así más sugestiva una etiología poligénica resultado de efectos solapados de múltiples genes, excepto en los casos excepcionales recientemente descritos de EC pediátrica grave asociada a mutaciones autosómicas recesivas del gen que codifica el receptor de IL-10<sup>10</sup>. Entre los diferentes genes implicados en el desarrollo de EC destacaríamos los grupos que se comentan a continuación<sup>11</sup>.

### Genes relacionados con el reconocimiento de microorganismos por parte del sistema inmune innato

Entre ellos destaca *NOD2* (también denominado *CARD15*), que codifica una proteína que se expresa en los leucocitos y en las células epiteliales intestinales, y activa el factor de transcripción nuclear NF $\kappa$ B y la vía de señalización de MAP kinasas, desempeñando una función esencial en el desarrollo de reacciones inmunitarias innatas efectivas frente a bacterias. Se ha estimado que este gen está implicado en el 40% de los pacientes con EC. El riesgo de desarrollo de EC para los portadores (heterocigóticos u homocigóticos) de mutaciones de *NOD2* aumenta entre 3 y 20 veces aproximadamente en comparación con el resto de la población. En un estudio, en tan solo 6 pacientes con HS no se demostraron mutaciones en esta vía<sup>12</sup>.

### Genes que regulan el proceso de autofagia

La autofagia desempeña un papel esencial en los procesos de degradación y reciclado intracelular de proteínas y organelas propias, la respuesta celular a la falta de nutrientes o la apoptosis; además, recientemente se ha puesto de manifiesto su relevancia en la inmunidad innata y adaptativa frente a microorganismos intracelulares. El gen *ATG16L1* (*autophagy-related 16-like 1*) codifica una proteína que se expresa en las células epiteliales intestinales y en los leucocitos, necesaria para la formación del autofagosoma. Esta vía ha fomentado la hipótesis que sugiere que la EII es consecuencia de una respuesta inmune inadecuada frente a microorganismos comensales y/o patógenos. Algunos estudios de asociación genómica amplia ponen el foco en esta molécula como elemento relevante en la patogenia de la EII. *VAMP3*, que codifica una proteína de membrana implicada en la formación de vesículas y, por tanto, en el transporte intracelular de moléculas como el TNF $\alpha$  y la  $\beta$ 1-integrina, se ha relacionado con el proceso de

autofagia y el riesgo de desarrollo de EC. Para nuestro conocimiento, estos genes no se han relacionado con la HS.

### Genes que regulan la activación, proliferación y supervivencia de los linfocitos

Mutaciones puntuales en los genes que codifican los receptores o la síntesis de determinadas citocinas inflamatorias implicadas en la fisiopatología de ambas enfermedades, como IL-10 e IL-10R, se han demostrado suficientes para condicionar el desarrollo de EC pediátrica grave<sup>10</sup>. En la EC se han descrito también mutaciones en los genes *IL2RA*, *ERAP2*, *CPEB4*, *TNFSF11* y *SMAD3*, todos ellos implicados en la regulación de la respuesta inmune.

Este fenómeno también se ha observado en menor medida en la HS, donde polimorfismos en los genes de los TLR4 y TNF $\alpha$  determinan una mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad o una respuesta inferior a los tratamientos<sup>13</sup>. Determinados haplotipos del gen *IL-12R $\beta$ 1* se han relacionado con diferentes fenotipos de la HS<sup>14</sup>.

### Genes relacionados con la función de barrera intestinal

Dos variantes del gen *DLG5*, que codifica una proteína de andamiaje celular implicada en el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial, y *MUC1*, que codifica uno de los componentes esenciales de la capa de mucina, se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de EC y CU. Cabe destacar en este apartado que las mutaciones de *NOD2* descritas en la EC se asocian a una expresión disminuida de moléculas esenciales en la función de barrera, como las defensinas en la mucosa intestinal de estos pacientes. Paralelamente, en la HS la disminución de los valores de PAM altera la función de la barrera cutánea, facilitando la colonización bacteriana.

### Factores medioambientales

La relación epidemiológica entre el tabaquismo, la obesidad y la HS sugiere la implicación de ambos factores en el desarrollo de la enfermedad. El incremento de la incidencia de EII en Occidente a lo largo de la segunda mitad del siglo xx, su aparición cada vez más frecuente en países en vías de desarrollo que adoptan estilos de vida propios de zonas desarrolladas y la relativamente baja concordancia en gemelos monocigóticos, tanto de la EC (en torno al 50%) como de la CU (10%), ponen de manifiesto la relevancia del medio ambiente en la patogenia de estas entidades<sup>4,15</sup>.

### Tabaquismo

En la HS, más del 80% de los pacientes afectados tiene antecedentes de tabaquismo<sup>16,17</sup>. La nicotina del tabaco repercute sobre diferentes aspectos implicados en la fisiopatología de la HS: induce hiperplasia epidérmica, que facilita la hiperqueratosis y oclusión folicular; condiciona la respuesta inmunológica a partir de la quimiotaxis de neutrófilos y promueve la síntesis de citocinas proinflamatorias; altera el microbioma seleccionando organismos de mayor virulencia, y disminuye los valores de PAM. Además, inhibe el mecanismo de la vía de señalización intracelular Notch<sup>1,18,19</sup>.

Varios estudios realizados a lo largo de las últimas décadas han sugerido que el tabaquismo constituye un factor de riesgo para el desarrollo de EC, y además se asocia a una mayor gravedad de su curso clínico y a una peor respuesta al tratamiento farmacológico. La mayor gravedad del curso clínico de la EC en pacientes fumadores se ha demostrado en términos de mayor número de brotes y hospitalizaciones, mayor riesgo de desarrollo de enfermedad estenosante y fistulizante, así como mayor riesgo de recurrencia posquirúrgica. En un metaanálisis publicado en 2006, y que incluye un total de 22 artículos originales<sup>20</sup>, se confirma que el tabaco es un factor medioambiental de notable relevancia en la patogenia de la EII, confirmando el efecto diferencial entre la EC (mayor riesgo en pacientes con tabaquismo activo, *odds ratio* [OR]: 1,76) y la CU (mayor riesgo en pacientes que dejan de fumar, OR: 1,79, y efecto claramente protector en pacientes fumadores activos, OR: 0,58).

### Obesidad

Condiciona un estado proinflamatorio con valores elevados de TNF $\alpha$  en sangre; además se considera un factor exacerbante de la HS al favorecer la irritación mecánica, la oclusión y la maceración. El síndrome metabólico se define por la presencia de al menos 3 de los siguientes factores de riesgo: diabetes, hiperlipidemia, hipertensión arterial y obesidad y, al igual que en otros trastornos autoinmunes, parece estar relacionado de forma estadísticamente significativa con la HS (OR: 1,61; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,36-1,89). Numerosos estudios han sugerido que la HS podría estar asociada de forma independiente con la obesidad (OR: 1,71; IC del 95%, 1,53-1,91).

En el caso de la EC, la importancia de la grasa visceral en la patogenia se está poniendo de manifiesto en los últimos años con notable solidez. Así, se ha descrito un incremento de la actividad de la EII en pacientes obesos —que pueden representar hasta el 38% del total—, un incremento del riesgo de hospitalización y una necesidad más precoz de intervención quirúrgica. Es bien conocido, además, el desarrollo de proliferación adiposa mesentérica, cuya extensión se correlaciona con el grado de inflamación intestinal y que es independiente del índice de masa corporal en los pacientes con EC; se ha sugerido su relevancia en la patogenia de la inflamación intestinal en este contexto, merced a su capacidad de contribuir de forma decisiva a la inflamación local y sistémica mediante la secreción de citocinas proinflamatorias, como TNF $\alpha$  e IL-1 por parte de macrófagos de tipo M1, presentes en gran número en la grasa visceral<sup>21</sup>.

### Dieta

No se ha demostrado la relación entre factores dietéticos y el riesgo de desarrollo de EII o HS. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el consumo de azúcares refinados o dietas hiperglucémicas podría exacerbar el curso de estas enfermedades<sup>22</sup>.

### Fármacos

Fármacos como el litio, los anticonceptivos o la isotretinoína se han vinculado con brotes o empeoramiento en la HS<sup>23</sup>. La influencia de los antiinflamatorios no esteroideos, tanto en

el debut de la EII como en su curso clínico, continúa siendo objeto de debate. Por otra parte, no ha podido demostrarse que la toma de anticonceptivos orales y la isotretinoína aumenten el riesgo de EII, aunque los anticonceptivos podrían estar implicados en el aumento de riesgo de manifestaciones tromboembólicas asociado a estas enfermedades.

### Estrés psicológico y mecánico

El término estrés fue introducido desde el campo de la física de materiales —donde se aplica a la descripción entre la fuerza empleada y la tensión en un cuerpo elástico— a la medicina y la psicología a principios del siglo xx. En la actualidad, el término estrés se utiliza ampliamente en la literatura científica, y es un hecho considerablemente aceptado por médicos y por los propios pacientes que el estrés, tanto físico como psicológico, puede actuar como desencadenante y/o modificador del curso clínico de una amplia variedad de enfermedades cutáneas, como la psoriasis o la dermatitis atópica (DA), y gastrointestinales, como el síndrome del intestino irritable, la úlcera péptica o la EII<sup>24</sup>. A pesar de que la relación entre el estrés y las enfermedades inflamatorias es un hecho que en apariencia resulta evidente, la demostración científica de una relación causal no es sencilla, pese a lo cual cada vez se dispone de más información acerca de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la relación entre el estrés físico y/o psicológico y las enfermedades, que proviene de estudios experimentales llevados a cabo en animales de laboratorio<sup>24</sup>.

En la HS se ha definido también la importancia del estrés mecánico. Las fuerzas de cizallamiento debidas a la ropa ajustada, la maceración y el aumento de las superficies de fricción son estímulos para la aparición de nuevas lesiones. La descripción de casos de HS localizada en los muñones de pacientes amputados justifica esta teoría. La fragilidad de los folículos debida a la debilidad de la membrana basal en los pacientes con HS y la aparición de comedones fistulizados y túneles exclusivamente en zonas de fricción podrían estar relacionadas<sup>25-27</sup>.

Determinados desodorantes o métodos de depilación también podrían actuar como exacerbantes de la enfermedad<sup>23,28</sup>.

### Factores endocrinológicos

Resulta controvertido el papel de las hormonas sexuales, principalmente el exceso de andrógenos, como factor predisponente para el desarrollo de la HS. El predominio de casos en el sexo femenino, la existencia de brotes premensuales, el inicio después de la menarquía o en la adolescencia y la mejoría experimentada por algunas pacientes durante el embarazo o tras la menopausia, sustentaban la hipótesis de la disfunción en las hormonas sexuales en la patogenia de ambas enfermedades<sup>29,30</sup>. Sin embargo, los estudios analíticos hormonales en las pacientes afectadas no refrendan estas hipótesis<sup>31</sup>.

### Papel de la microbiota

El término microbiota o microbioma hace referencia al conjunto de microorganismos vivos residentes en un nicho eco-



lógico de forma simbiótica. En concreto, la piel y el tubo digestivo contienen un elevado número de bacterias —hasta  $10^{14}$  unidades formadoras de colonias por gramo de contenido luminal en el caso del colon— pertenecientes a cientos de especies diferentes y que contribuyen de forma esencial al mantenimiento de la homeostasis del organismo<sup>32</sup>. La presencia de bacterias comensales en la luz intestinal ha demostrado ser necesaria para el desarrollo de inflamación mucosa, tanto en pacientes con EII como en diversos modelos experimentales de colitis; y como se ha comentado previamente, es un hecho reconocido que la pérdida de tolerancia del sistema inmune gastrointestinal frente a antígenos de la flora comensal constituye, al menos en parte, el factor desencadenante esencial para el desarrollo de la EII. La modulación de la microbiota entérica mediante tratamiento antibiótico o probiótico en pacientes con EII constituye, por tanto, una de las aproximaciones terapéuticas más relevantes —y eficaces— en algunos de los escenarios clínicos de este conjunto de entidades. Entre los factores que subyacen a dicha pérdida de tolerancia, es probable que ciertas variaciones cuantitativas y cualitativas de la composición del microbioma comensal (la mencionada disbiosis) estén relacionadas, al menos en parte, con la reacción anómala del sistema inmune gastrointestinal frente a la misma que caracteriza la EII.

En la actualidad se desconoce qué papel desempeña el microbioma en la HS. Clásicamente se ha considerado a la HS como una enfermedad de etiología infecciosa, creencia rebatida en las últimas décadas en pos de una teoría etiopatogénica autoinflamatoria. La colonización bacteriana, facilitada por el desequilibrio inmunológico, ha abierto un nuevo campo para la investigación en dermatología, sobre todo en HS y DA. Se ha planteado que las alteraciones en la composición del microbioma pueden desencadenar la enfermedad o actuar como perpetuadores de la HS. La demostración de la existencia de biofilm tapizando los folículos pilosos y los trayectos fistulosos y la respuesta frente a terapias antibióticas de amplio espectro justificarían estas sospechas<sup>18,22,33-35</sup>. En cualquier caso, la colonización bacteriana demostrada condiciona un estímulo constante para la cascada inflamatoria y la producción de citocinas a partir del reconocimiento de patógenos por los receptores TLR de los macrófagos<sup>22</sup>.

### Desequilibrio en la respuesta inmune innata y adaptativa

La lámina propia intestinal de pacientes con EC y las biopsias obtenidas en piel lesional en la HS muestran un incremento del número y actividad (en términos de secreción de citocinas, quimiocinas y moléculas efectoras proinflamatorias) de macrófagos y células dendríticas.

Las alteraciones inmunológicas de la HS se han relacionado principalmente con un desequilibrio en los valores de citocinas proinflamatorias y con células de la inmunidad innata, mientras que en la EC se orienta más a una disfunción de la inmunidad adaptativa; en concreto se apunta al papel de los linfocitos Th1 y Th17.

### Citocinas

El conocimiento adquirido sobre la fisiopatología de la HS proviene, fundamentalmente, de estudios moleculares sobre

muestras obtenidas mediante biopsia de regiones afectadas y piel perilesional, que comparan los valores de citocinas y su expresión de ARNm con los de las muestras de piel sana a distancia o de controles sanos<sup>1,36-38</sup>.

La IL-1 $\beta$  es la citocina más destacada en la fisiopatología de la HS. Es un mediador inflamatorio, promotor de la maduración de los linfocitos Th17. Se produce principalmente por macrófagos y células dendríticas. Recientemente se ha demostrado que esta citocina se sintetiza fundamentalmente por células CD11c<sup>+</sup> CD1a<sup>-</sup> CD14<sup>+</sup><sup>38</sup>. En ellas, la pro-IL-1 $\beta$  pasa a su forma activa a través de la caspasa-1. La caspasa-1 forma parte del inflamosoma NLRP3, complejo proteico multimérico implicado en el reconocimiento de los receptores citosólicos de los patógenos. Se considera que la liberación de fibras de queratina de alto peso molecular de los corneocitos —liberadas a la dermis tras la ruptura de los quistes y folículos pilosos— y los microorganismos que forman el microbioma suponen la activación del inflamosoma y, por lo tanto, la síntesis de IL-1 $\beta$ <sup>39</sup>. Se ha demostrado que tanto en muestras de tejido de las lesiones (115 veces los valores en controles sanos) como en piel sana perilesional existe una elevación significativa de la expresión de ARNm de esta citocina. Existe además una correlación entre los valores de IL-1 $\beta$  y la gravedad de los síntomas<sup>37</sup>. Se ha relacionado también con la expresión aumentada tanto de caspasa-1 como de IL-18. Es significativa la mayor reducción en los valores de IL-1 $\beta$  con fármacos anti-TNF $\alpha$  en comparación con el resto de IL proinflamatorias<sup>1,37</sup>. La IL-1 $\beta$  está implicada en la mayoría de procesos autoinflamatorios como en los síndromes SAPHO, PAPA, PAPASH y PASH, siendo esta citocina la diana terapéutica de los antagonistas selectivos del receptor de la IL-1.

En relación con la determinación del TNF $\alpha$  existe cierta disparidad en los resultados de los diferentes estudios. Se ha demostrado una elevación de TNF $\alpha$  y de su ARNm en biopsias de piel lesional y sana perilesional, y estos valores son hasta 5 veces más altos que en la psoriasis<sup>37,40,41</sup>. Se han relacionado los valores de TNF $\alpha$  en piel lesional con la gravedad de la enfermedad<sup>42</sup>.

La IL-10 juega un papel determinante en el desequilibrio del sistema inmune en la HS<sup>20-23</sup>. Es una citocina antiinflamatoria producida por células de la inmunidad innata y adaptativa como las células dendríticas, los macrófagos, los mastocitos, los linfocitos T y NK. Induce la maduración de los linfocitos T reguladores y suprime el desarrollo de Th1, Th2 y Th17. De esta manera limita la respuesta inflamatoria frente a los patógenos, para poder evitar dañar al huésped. Se ha constatado la sobreexpresión de IL-10 en la piel afectada y perilesional. Los valores de esta citocina también se relacionan con la actividad de la enfermedad. Su expresión se ve estimulada en presencia de nicotina, IL-1 $\beta$  y por el TNF $\alpha$ . La IL-10 inhibe la producción de IL-22, pero no la de IL-17<sup>37,40,41,43</sup>.

La IL-22 se caracteriza por su efecto antimicrobiano, proinflamatorio y estimula la cicatrización manteniendo la función barrera cutánea, regulando la síntesis de PAM. Se han determinado valores de ARNm elevados comparados con piel sana, pero proporcionalmente más bajos que en psoriasis o en DA. Indirectamente, la sobreexpresión de IL-10 al disminuir la expresión de IL-22 provoca una inhibición de la respuesta inmune, dando lugar a una deficiencia en la síntesis de PAM epidérmicos; de esta manera se facilita la colonización cutánea por bacterias comensales.

La IL-17, citocina proinflamatoria producida por los linfocitos Th17, interviene en el reclutamiento de neutrófilos y en la expresión de péptidos antimicrobianos como la  $\beta$ -defensina 2 y S100A7 (psoriasina) e IL como el TNF $\alpha$  y la IL-22. Se ha observado una sobreexpresión tisular de esta proteína y de ARNm en la HS de entre 7 y 149 veces con respecto a piel normal<sup>38,40</sup>. Su expresión no está sometida al control de la IL-10. La elevación de esta citocina en piel sana alejada 10 cm de cualquier lesión demuestra que la inflamación va más allá de las lesiones visibles<sup>1,38,40</sup>. La inhibición de la vía de la IL-17 puede suponer una nueva diana terapéutica para la HS<sup>38</sup>.

En lo que respecta al rol de las citocinas en la patogenia de la EC, y a pesar de que existen aún muchas lagunas y resultados aparentemente discordantes, una creciente evidencia ha puesto de manifiesto el relevante papel ejercido por la vía IL-23/Th17, a saber: existe un incremento de la producción de IL-23 y del número y activación de linfocitos Th17 en la mucosa del colon en varios modelos experimentales de colitis crónica y en la EC humana; el tratamiento con anticuerpos dirigidos frente a la subunidad p40 de la IL-23 es eficaz en el tratamiento de diferentes modelos murinos de colitis y en la EC, y como se ha mencionado, se ha descrito la asociación tanto de la EC como de la CU con variantes alélicas del gen que codifica IL-23R<sup>44</sup>. El papel de la IL-23 en la HS es controvertido dada la disparidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios tisulares realizados<sup>45</sup>, pese a lo cual se han descrito casos aislados con buenas respuestas en HS a inhibidores selectivos de esta vía<sup>46</sup>.

### Péptidos antimicrobianos y receptores toll-like

Producidos por los queratinocitos de forma constitutiva, o inducida por inflamación o infección, desempeñan un papel determinante como parte de la inmunidad innata en la prevención de infecciones cuando existe una solución de continuidad en la barrera cutánea. Se les atribuyen propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras, bien sea estimulando o bien inhibiendo la expresión de citocinas a través de la quimiotaxis de neutrófilos, de la presentación antigénica e incluso de la cicatrización<sup>1</sup>. Entre ellas destacan las  $\beta$ -defensinas 1, 2, 3 y 4 (h $\beta$ D 1-4), la psoriasina (S100A7), la ribonucleasa 7 y las catalidicinas. Wolk et al demostraron una deficiencia relativa de PAM en la HS respecto a los valores obtenidos en muestras de piel de psoriasis o DA<sup>41</sup>. Se ha determinado una elevación de la expresión de ARNm de h $\beta$ D 2 a nivel tisular en áreas afectadas en la HS<sup>47</sup>. Sin embargo, su expresión proteica se encuentra muy disminuida a nivel epidérmico en la piel afectada y perilesional comparada con la encontrada en piel sana: h $\beta$ D 1 y 4 se encuentran en valores inferiores a los de la piel normal; h $\beta$ D3 se encuentra disminuida en HS graves, con la consiguiente propensión a la infección bacteriana y la pérdida de la inhibición que ejerce en la expresión de TNF $\alpha$  e IL-6<sup>48</sup>. La ribonucleasa 7 forma parte de la inmunidad innata del folículo piloso y está suprimida en la HS<sup>48</sup>. Esta disminución relativa en los valores de PAM se justifica por la disminución del estímulo de IL-22 e IL-20<sup>41</sup>. Sin embargo, la S100A7 está sobreexpresada en la HS, sobre todo a nivel epidérmico y de la vaina externa del folículo piloso<sup>47</sup>. De la misma manera, la actividad de la catalidicina LL-37 se encuentra aumentada en formas muy inflamatorias de la HS a nivel del epitelio de las glándulas apocrinas<sup>49</sup>.

Los TLR también están implicados en el reconocimiento de patógenos por parte de las células inflamatorias, desempeñando un importante rol en la inmunidad innata. En la HS se han demostrado alteraciones en la expresión de estos receptores, como el incremento en la expresión de TLR2 (ARNm y proteína) y supresión de otros TLR, especialmente TLR4<sup>43</sup>.

### Inmunidad celular

Desde el punto de vista de la inmunidad celular, en la HS las células más abundantes en los infiltrados son los macrófagos CD68<sup>+</sup> y las células dendríticas CD209<sup>+</sup> (células de la inmunidad innata), además de linfocitos CD3<sup>+</sup> y polimorfonucleares. En concreto, las células CD11c<sup>+</sup> CD1a<sup>+</sup> CD14<sup>+</sup> parecen ser las principales responsables de la producción de IL-1 $\beta$  en piel lesional. Si bien no se conoce con exactitud qué papel desempeñan los linfocitos T en la patogenia de la HS, se ha evidenciado una disminución relativa en el recuento de linfocitos en las fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo se observó una significativa disminución de linfocitos T CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> en formas moderadas-graves de HS respondedoras al tratamiento con adalimumab<sup>1,50</sup>. Se ha demostrado mediante citometría de flujo que la síntesis de IL-17 en la HS en piel lesional y perilesional está producida por linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD45<sup>+</sup>.

En el infiltrado de las formas crónicas predominan los linfocitos B y las células plasmáticas, junto a los ya mencionados linfocitos T CD3<sup>+</sup>, macrófagos y células dendríticas<sup>1</sup>. La presencia de numerosos mastocitos en el infiltrado justifica la aparición del prurito entre los síntomas predominantemente referidos por nuestros pacientes.

En el caso de la EC, una sólida evidencia sustenta la hipótesis de que los linfocitos T ejercen un papel central en la patogenia de la EII humana y en los modelos experimentales que la remedan con mayor similitud. De hecho, fármacos de uso frecuente en el tratamiento de la EII como los inmunosupresores tiopurínicos, el metotrexato o el infliximab y adalimumab ejercen su efecto antiinflamatorio en el intestino, al menos en parte, actuando de una u otra forma sobre esta estirpe celular. El concepto clásico, quizás excesivamente simplista, que asocia la inmunopatogenia de la EC con un patrón de activación linfocitaria Th1 (linfocitos T helper o cooperadores de tipo 1, caracterizados por el incremento de la producción de interferón- $\alpha$  e IL-12, entre otras) exclusivamente, está siendo revisado en los últimos años a raíz de la caracterización de subpoblaciones de células T reguladoras con actividad tolerogénica y de células T efectoras Th17 con actividad proinflamatoria. La subpoblación de linfocitos Th17 —que requiere para su diferenciación a partir de linfocitos T CD4<sup>+</sup> *naïve* la acción combinada de IL-6/TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformador beta), y para su proliferación y mantenimiento la acción de IL-23— se caracteriza por la expresión específica del factor de transcripción ROR- $\gamma$ t, la expresión de los marcadores de superficie IL-23R y CCR6, y la síntesis de las citocinas proinflamatorias IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26, así como de la quimiocina CCL20<sup>51</sup>.

Las células Th17 parecen ejercer un papel determinante en la defensa del huésped frente a ciertos patógenos —especialmente bacterias y hongos extracelulares en las superficies mucosas— y en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes, al menos en parte, merced a la mencionada capacidad de inducir la expresión de metaloproteasas, de otras

citocinas proinflamatorias y de quimiocinas esenciales en el reclutamiento y activación de células de estirpe inmune inata (macrófagos y neutrófilos) y adaptativa (p. ej., linfocitos Th1).

## Conclusiones

La patogenia de ambas entidades se sustenta en 4 pilares fundamentales comunes: predisposición genética, alteración en el sistema inmunológico, disbiosis y en la presencia de factores desencadenantes o agravantes. Las similitudes conceptuales no pueden esconder las diferencias objetivas entre ambos procesos. Esta revisión evidencia que en la actualidad numerosos interrogantes sobre la etiología y fisiopatología de estas enfermedades aún siguen sin responderse adecuadamente, fundamentalmente en la HS.

Consideramos que la búsqueda de estas respuestas, especialmente el papel del microbioma y el origen del desequilibrio inmune, podría acortarse tomando como referencia las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad en otras patologías como la EI.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Kelly G, Sweeney CM, Tobin A-M, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol*. 2014;53:1186-96.
- Janse IC, Koldijk MJ, Spekhorst LM, Vila AV, Weersma RK, Dijkstra G, et al. Identification of Clinical and Genetic Parameters Associated with Hidradenitis Suppurativa in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;22:106-13.
- Van der Zee HH, Van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2010;162:195-7.
- Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch signalling: the unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol*. 2013;168:876-8.
- Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gsmma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*. 2010;330:1065.
- Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW.  $\gamma$ -Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2013;133:601-7.
- Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: An approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol*. 2013;22:172-7.
- Shahi V, Alikhan A, Vazquez BG, Weaver AL, Davis MD. Prevalence of hidradenitis suppurativa: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatology*. 2014;229:154-8.
- Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e187.
- Glocker E, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361:2033-45.
- Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140:1704-12.
- Van Rappard DC, Mekkes JR. Hidradenitis suppurativa not associated with CARD15/NOD2 mutation: a case series. *Int J Dermatol*. 2014;53:e77-9.
- Savva a, Kanni T, Damoraki G, Kotsaki a, Giatrikou S, Grech I, et al. Impact of toll-like receptor-4 and tumour necrosis factor gene polymorphisms in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2013;168:311-7.
- Giatrikos S, Huse K, Kanni T, Tzanetakou V, Kramer M, Grech I, et al. Haplotypes of IL-12RB1 impact on the clinical phenotype of hidradenitis suppurativa. *Cytokine*. 2013;62:297-301.
- Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig Dis Sci*. 2015;60:290-8.
- Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161:831-9.
- Micheletti RG. Hidradenitis suppurativa: current views on epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(3 Suppl):S48-50.
- Kelly G, Prens EP. Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34:51-8.
- Missaghi B, Barkema HW, Madsen KL, Ghosh S. Perturbation of the human microbiome as a contributor to inflammatory bowel disease. *Pathogens*. 2014;3:510-27.
- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galanduk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462-71.
- Gonçalves P, Magro F, Martel FF, Gonçalves P, Magro F, Martel FF. Metabolic inflammation in inflammatory bowel disease: crosstalk between adipose tissue and bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:453-67.
- Gill L, Williams M, Hamzavi I. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. *F1000Prime Rep*. 2014;6:112.
- Pedraz Muñoz J, Daudén E. Manejo práctico de la hidrosadenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:101-10.
- Caso JR, Leza JC, Menchén L. The effects of physical and psychological stress on the gastro-intestinal tract: lessons from animal models. *Curr Mol Med*. 2008;8:299-312.
- Boer J, Jemec GBE. Mechanical stress and the development of pseudo-comedones and tunnels in hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Exp Dermatol*. 2016;25:396-7.
- De Winter K, Van Der Zee HH, Prens EP. Is mechanical stress an important pathogenic factor in hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol*. 2012;21:176-7.
- Danby FW, Jemec GBE, Marsch WC, Von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol*. 2013;168:1034-9.
- Morgan WP, Leicester G. The role of depilation and deodorants in hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 1982;118:101-2.
- Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1996;134:1057-9.
- Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:1013-27.
- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29:619-44.
- Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361:512-9.
- Jahns AC, Killasli H, Nosek D, Lundskog B, Lenngren A, Muratova Z, et al. Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients. *APMIS*. 2014;122:804-9.
- Kathju S, Lasko L-A, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65:385-9.

35. Scheinfeld N. Extensive hidradenitis suppurativa (HS) Hurly stage III disease treated with intravenous (IV) linezolid and meropenem with rapid remission. *Dermatol Online J.* 2015;21.
36. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32:397-408.
37. Van Der Zee HH, Laman JD, De Ruiter L, Dik W, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor- $\alpha$ ) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: An in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol.* 2012;166:298-305.
38. Kelly G, Hughes R, McGarry T, Van den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and non-lesional skin in Hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2015;173:1431-9.
39. Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: Viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol.* 2012;21:735-9.
40. Van der Zee HH, De Ruiter L, Van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: A rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Br J Dermatol.* 2011;164:1292-8.
41. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol.* 2011;186:1228-39.
42. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol.* 2009;89:601-3.
43. Dreno B, Khammari A, Brocard A, Moysé D, Blouin E, Guillet G, et al. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol.* 2012;148:182-6.
44. Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1090-100.
45. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:790-8.
46. Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:911-4.
47. Schlapbach C, Yawalkar N, Hunger RE. Human beta-defensin-2 and psoriasis are overexpressed in lesions of acne inversa. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:58-65.
48. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S, Kern WV, Bruckner-Tuderman L, Rieg S. Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:966-74.
49. Emelianov VU, Bechara FG, Gläser R, Langan EA, Taungjaruwinai WM, Schröder JM, et al. Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol.* 2012;166:1023-34.
50. Van Der Zee HH, De Ruiter L, Boer J, Van Den Broecke DG, Den Hollander JC, Laman JD, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol.* 2012;166:98-106.
51. Korn T, Oukka M, Kuchroo V, Bettelli E. Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. *Semin Immunol.* 2007;19:362-71.