



## Διαπηνητική ιδρωταδενηίτιδα σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό θεραπεία με λεφλουνομίδη: Παρουσίαση περιστατικού και σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση

Μελπομένη Θεοφίλη, Ευθυμία Αγιασοφίτου, Ουρανία Κοτσαύτη, Ευαγγελία-Κωνσταντίνα Μπόμπου, Βασιλική Χασάπη, Αλέξανδρος Στρατηγός  
Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

## Hidradenitis suppurativa in a patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide: Case report and brief literature review

Melpomeni Theofili, Efthimia Agiasofitou, Ourania Kotsafti, Evagelia-Konstantina Bompou, Vassiliki Chasapi, Alexander Stratigos  
1<sup>st</sup> Department of Dermatology and Venereology, "Andreas Sygros" Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαπηνητική ιδρωταδενηίτιδα είναι χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια στη παθογένεια της οποίας εμπλέκονται η απόφραξη και ρήξη των τριχικών θυλάκων, με επακόλουθη χρόνια φλεγμονή μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων τύπου Toll του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπρόσθετα συμβάλουν γενετικοί και ορμονικοί παράγοντες, το κάπνισμα, η χρήση κάνναβης, καθώς και ορισμένα φάρμακα. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό θεραπεία με λεφλουνομίδη, η οποία ανέπτυξε διαπηνητική ιδρωταδενηίτιδα. Στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφονται σπάνια περιστατικά εμφάνισης της νόσου σε συσχέτιση με τη λήψη λεφλουνομίδης, με την αιτιολογική σχέση να ενισχύεται από την υποχώρηση των βλαβών μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Διαπηνητική ιδρωταδενηίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, λεφλουνομίδη

### ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory skin disorder involving follicular occlusion and rupture, followed by sustained inflammation mediated through activation of Toll-like receptors of the innate immune system. Additional contributing factors include genetic and hormonal influences, smoking, cannabis use, and certain medications. We present the case of a patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide who developed hidradenitis suppurativa. Although rare, similar cases have been reported in the literature, suggesting a potential association supported by the resolution of skin lesions following discontinuation of the drug.

**KEYWORDS:** Hidradenitis suppurativa, rheumatoid arthritis, leflunomide



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η **διαπυητική ιδρωταδενίτιδα** είναι μια **χρόνια φλεγμονώδης νόσος των τριχικών θυλάκων**, η οποία εντοπίζεται σε περιοχές του δέρματος πλούσιες σε αποκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες, όπως οι μασχάλες, η μεσωμαζική και υπομαζική περιοχή, η βουβωνική χώρα και η πρωκτογεννητική περιοχή<sup>1</sup>. Η νόσος αφορά περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού, παρουσιάζοντας **σαφή υπεροχή στις γυναίκες** (αναλογία γυναικών προς άνδρες: 3:1) με **συνήθη ηλικία έναρξης μεταξύ της δεύτερης και τρίτης δεκαετίας της ζωής**<sup>2,3</sup>.

Κλινικά, η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα ή μόνιμα επώδυνα οζίδια, βαθιά αποστήματα, καθώς και το σχηματισμό συριγγίων και ουλών. Η βαρύτητα της νόσου αξιολογείται με βάση τη ταξινόμηση κατά Hurley, ως εξής:

- Στάδιο I: Μεμονωμένα οζίδια ή αποστήματα, χωρίς παρουσία συριγγίων ή ουλών
- Στάδιο II: Υποτροπιάζοντα οζίδια ή αποστήματα, με σχηματισμό συριγγίων και ουλών
- Στάδιο III: Διάχυτη νόσος, με πολλαπλά συρίγγια, ουλές και εκτεταμένες προσβεβλημένες περιοχές<sup>4</sup>.

Η **αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Η παθογένεια της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας περιλαμβάνει τρία βασικά στάδια**. Αρχικά, παρατηρείται απόφραξη των τελικών τριχικών θυλάκων, ως αποτέλεσμα υπερκεράτωσης και υπερπλασίας του θυλακικού επιθηλίου, γεγονός που ευνοεί τη βακτηριακή ανάπτυξη λόγω στάσης. Στη συνέχεια, η ρήξη του διατεταμένου θυλάκου οδηγεί σε απελευθέρωση του περιεχομένου του στο χόριο, προκαλώντας απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών, κυρίως της ιντερλευκίνης (IL)-1β, η οποία ενεργοποιεί μακροφάγα και ουδετερόφιλα, και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-α. Τα ενεργοποιημένα δένδριτικά κύτταρα παράγουν IL-12 και IL-23, προκαλώντας τη διαφοροποίηση των T βοηθητικών κυττάρων (Th) σε Th1 και Th17 αντίστοιχα. Τα Th1 εκκρίνουν ιντερφερόνη (IFN)-γ, ενώ τα Th17 υπό την επίδραση του TNF-α παράγουν IL-17. Η IL-17 αποτελεί βασικό παράγοντα για τη διατήρηση της χρόνιας φλεγμονής— το τρίτο στάδιο της παθογένειας της νόσου— καθώς και στο σχηματισμό συριγγίων και ουλών<sup>2,5</sup>.

Η συνύπαρξη της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας με άλλες αυτοφλεγμονώδεις παθήσεις, όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και το γαγγραινώδες πυόδερμα, ενισχύει το ρόλο της αυτοφλεγμονής στη παθογένεια της νόσου. Επιπλέον, η χρήση βιολογικών παραγόντων όπως η αδαλιμουμάμπη, η ινφλιξιμάμπη,

η ανακίρα, η ουστεκινουμάμπη και η σεκουκινουμάμπη στη θεραπεία της νόσου, υποδηλώνει την ύπαρξη παθολογικής ανοσολογικής απόκρισης στην παθοφυσιολογία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας<sup>1</sup>.

Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν ότι η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα συνδέεται στενά τόσο με την ανώμαλη κερατινοποίηση όσο και με την ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα αποτελεί μορφή αυτοφλεγμονώδους διαταραχής της κερατινοποίησης<sup>1</sup>.

Ορμονικοί παράγοντες συμβάλλουν επίσης στην παθογένεια της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας, καθώς η νόσος επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως και βελτιώνεται μετά την εμμηνόπαυση. Επιπλέον, η απουσία εκδήλωσης της νόσου πριν την εφηβεία ή μετά την εμμηνόπαυση, ενισχύει περαιτέρω τη συσχέτισή της με τις ορμονικές μεταβολές<sup>6,7</sup>.

Η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Σε ορισμένους ασθενείς έχουν ανιχνευθεί μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τη γ-σεκρετάση, οι οποίες σχετίζονται με διαταραχές της φυσιολογικής ωρίμανσης του θυλάκου της τρίχας, οδηγώντας σε **υπερκεράτωση** και απόφραξη των τριχικών θυλάκων – βασικό παθογενετικό μηχανισμό της νόσου<sup>1</sup>.

Συσχέτιση της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας με το κάπνισμα, τη παχυσαρκία και τη χρήση κάνναβης είναι αποδεδειγμένη<sup>8</sup>. Επιπρόσθετα, έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις φαρμακοεπαγόμενης διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας. Οι αντι-TNF βιολογικοί παράγοντες αναφέρονται συχνότερα ως πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες, ενώ και η λεφλουνομίδα —ανοσοτροποποιητικός παράγοντας με ένδειξη για τη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας—έχει ενοχοποιηθεί για τη πρόκληση ή την επιδείνωση της νόσου<sup>9,10</sup>.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζουμε τη περίπτωση 75χρονης ασθενούς, παχύσαρκης, μη καπνίστριας, με ιστορικό υπερλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, κολπικής μαρμαρυγής και ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η οποία προσήλθε λόγω διαγνωσμένης διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σταδίου I-II κατά Hurley. Η νόσος εκδηλώθηκε δύο έτη μετά την έναρξη θεραπείας με λεφλουνομίδης (20 mg/ημέρα) για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Κατά τη κλινική εξέταση, η ασθενής εμφάνιζε διάσπαρτα υποτροπιάζοντα οζίδια στη μασχαλαία, κοιλιακή και μηροβουβωνική χώρα αμφοτερόπλευρα,



**ΕΙΚΟΝΑ 1** | Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (διάσπαρτα οζίδια) μασχαλιαίας χώρας.

χωρίς συνοδά συρίγγια ή ουλές (Εικόνες 1, 2). Αντιμετώπιστηκε επιτυχώς με τοπική χορήγηση διαλύματος κλινδαμυκίνης 1% και συστηματική χορήγηση δοξικυκλίνης (200 mg ημερησίως επί ένα μήνα και στη συνέχεια 40 mg για ένα επιπλέον μήνα) (Εικόνα 3).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιστατικά διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν λεφλουνομίδη και η διακοπή του φαρμάκου οδήγησε σε θεαματική υποχώρηση της νόσου. Για το λόγο αυτό η ασθενής παραπέμφθηκε στο θεράποντα ρευματολόγο προκειμένου να εξεταστεί η αντικατάσταση του φαρμάκου για την αποφυγή νέας έξαρσης της νόσου.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα είναι μία νόσος με πολυπαραγοντική παθογένεια, όπου η **φλεγμονώδης αντίδραση** στο θύλακο της τρίχας αποτελεί θεμελιώ-



**ΕΙΚΟΝΑ 2** | Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (οζίδια) κοιλιακής χώρας.



**ΕΙΚΟΝΑ 3** | Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σε αποδρομή (πολλαπλές επιφανειακές ατροφικές ουλές, καθώς και περιοχές μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης) μηροβουβωνικής περιοχής.

δες στοιχείο. **Φάρμακα όπως οι** αντι-TNF βιολογικοί παράγοντες, η λεφλουνομίδη και το λίθιο, ενδέχεται να εμπλέκονται στην εμφάνιση ή επιδείνωση της νόσου<sup>9,11,12</sup>. Κοινό χαρακτηριστικό όλων αυτών των φαρμάκων, αποτελεί η υπερβολική ενεργοποίηση των υποδοχέων Toll (TLRs). Οι TLRs αποτελούν βασικό στοιχείο του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Η ενεργοποίησή τους προκαλεί καταρράκτες σηματοδότησης που οδηγούν στη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ιντερφερόνης. Ωστόσο, η υπερβολική ενεργοποίηση των TLRs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, διαταράσσοντας την ανοσολογική ομοιόσταση και συμβάλλοντας στην εμφάνιση φλεγμονωδών και αυτοάνοσων νοσημάτων.

Η λεφλουνομίδη είναι ανοσοτροποποιητικό φάρμακο που δρα αναστέλλοντας την αφυδρογονάση του διϋδροοροτικού οξέος (DHODH), ένα ένζυμο απαραίτητο για τη σύνθεση των πυριμιδινών, οδηγώντας σε αναστολή του πολλαπλασιασμού των Τ-λεμφοκυττάρων<sup>13</sup>. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η λεφλουνομίδη ενδέχεται να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σχετίζεται με διαταραχή της ανοσολογικής ομοιόστασης και υπερενεργοποίηση των TLRs. Η υπερενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α, και IL-1β, οι οποίες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας<sup>14</sup>.

Επιπρόσθετα, η χορήγηση λεφλουνομίδης έχει συσχετιστεί με την πρόκληση ή έξαρση και άλλων φλεγμονωδών δερματολογικών νοσημάτων, όπως η ψωρίαση και η δερματίτιδα, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση της πιθανής συμμετοχής της και στην εμφάνιση διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας, ιδίως σε άτομα με προϋπάρχουσα γενετική προδιάθεση.



Σύμφωνα με βιβλιογραφική ανασκόπηση, η χρήση της λεφλουνομίδης, έχει συσχετιστεί με τη πρόκληση διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε δύο περιστατικά. Το πρώτο περιστατικό αφορά 66χρονη γυναίκα, μη καπνίστρια, παχύσαρκη με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας διάρκειας 14 ετών και λήψη λεφλουνομίδης 20mg ημερησίως επί 7 μήνες, η οποία παρουσίασε διαπυητική ιδρωταδενίτιδα. Η αντιμετώπιση περιλάμβανε τοπική εφαρμογή υπεροξειδίου του βενζολίου και συστηματική χορήγηση ρετινοειδών για τρίμηνο, χωρίς ιδιαίτερη ανταπόκριση. Σημαντική βελτίωση επήλθε μετά από πειραματική διακοπή της λεφλουνομίδης, καθώς η έναρξη της συμπτωματολογίας είχε χρονική συσχέτιση με την εισαγωγή του φαρμάκου στη θεραπεία. Η βαθμολογία στη κλίμακα πιθανοτήτων ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αντιδράσεων Naranjo ήταν 4, ένδειξη πιθανής φαρμακευτικής αντίδρασης<sup>9</sup>.

Το δεύτερο περιστατικό αφορά 34χρονη παχύσαρκη γυναίκα, με δετές ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας υπό λεφλουνομίδη 20 mg ημέρησίως και ζετές ιστορικό διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας, καθώς και θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο. Η ασθενής, λόγω προσωρινής αδυναμίας προμήθειας του φαρμάκου από τα φαρμακεία, διέκοψε αναγκαστικά τη θεραπεία με λεφλουνομίδη και ανέφερε θεαματική βελτίωση των δερματικών βλαβών της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας, η οποία επιβεβαιώθηκε και κατά τον επανέλεγχο. Η βαθμολογία Naranjo σε αυτή την πε-

ρίπτωση ήταν 5, ένδειξη εν δυνάμει φαρμακευτικής αντίδρασης<sup>9</sup>.

Παρά τη σπανιότητα της φαρμακοεπαγόμενης διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας από λεφλουνομίδη, υπάρχουν αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία που δείχνουν τη πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης βασιζόμενες στην υποχώρηση των δερματικών βλαβών μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Είναι δε απαραίτητο να αναγνωρίζεται έγκαιρα για τη καλύτερη διαχείριση των ασθενών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η λεφλουνομίδη, ανοσοτροποποιητικός παράγοντας χρησιμοποιούμενος στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανός εκλυτικός παράγοντας διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας. Αν και πρόκειται για σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια, η συσχέτιση φαίνεται να υποστηρίζεται από τη χρονική αλληλουχία εμφάνισης των συμπτωμάτων και την υποχώρηση των βλαβών μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν δερματικές αλλοιώσεις συμβατές με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα κατά τη διάρκεια θεραπείας με λεφλουνομίδη, θα πρέπει σε συνεργασία με τον θεράποντα ρευματολόγο, να εξετάζεται η πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης και να αξιολογείται η διακοπή ή η αντικατάσταση της φαρμακευτικής αγωγής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Nomura T. Hidradenitis Suppurativa as a Potential Subtype of Autoinflammatory Keratinization Disease. *Front Immunol.* 2020;11:847. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00847. PMID:32508815.
- Gonzalez-Lopez MA. Hidradenitis suppurativa. *Med Clin (Barc).* 2024;162(4):182-189. DOI: 10.1016/j.medcli.2023.09.018. PMID:37968174.
- Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):990-998. DOI: 10.1111/bjd.19435. PMID:32880911.
- Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, and Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):50-61. DOI: 10.1111/jdv.16677. PMID:32460374.
- Marzano AV, Bartoletti M, Bettoli V, et al. Hidradenitis suppurativa, from basic science to surgery and a new era of tailored targeted therapy: An expert opinion paper. *Arch Dermatol Res.* 2025;317(1):511. DOI: 10.1007/s00403-025-04016-1. PMID:40021535.
- Chu CB, Yang CC, and Tsai SJ. Hidradenitis suppurativa: Disease pathophysiology and sex hormones. *Chin J Physiol.* 2021;64(6):257-265. DOI: 10.4103/cjp.cjp\_67\_21. PMID:34975118.
- Fernandez JM, Hendricks AJ, Thompson AM, et al. Menses, pregnancy, delivery, and menopause in hidradenitis suppurativa: A patient survey. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(5):368-371. DOI: 10.1016/j.ijwd.2020.07.002. PMID:33898700.
- Chen GF, Shipman WD, Hodelin C, et al. The association of hidradenitis suppurativa with cigarette smoking and cannabis use: a cross-sectional study in the All of Us Research Program. *Clin Exp Dermatol.* 2025;50(5):1042-1044. DOI: 10.1093/ced/llae521. PMID:39573984.
- Machan A, Azendour H, Toufik H, et al. Leflunomide-Induced Hidradenitis Suppurativa. *Case Rep Rheumatol.* 2020;2020:3549491. DOI: 10.1155/2020/3549491. PMID:32148994.
- Delobbeau M, Abdou A, Puzenat E, et al. Observational case series on adalimumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(3):251-3. DOI: 10.3109/09546634.2015.1094179. PMID:26368546.

11. Wut T, Vynnytska A, Ali A, and Tiesenga F. Uncommon Drug-Induced Hidradenitis Suppurativa: A Case Report of A Patient on Lithium Therapy. *Cureus*. 2024;16(10):e72049. DOI: 10.7759/cureus.72049. PMID:39569215.
12. Pellegrino M, Taddeucci P, Peccianti C, *et al*. Etanercept induced hidradenitis suppurativa. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146(6):503-4. PMID:22095184.
13. Herrmann ML, Schleyerbach R, and Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):273-89. DOI: 10.1016/s0162-3109(00)00191-0. PMID:10878294.
14. Elshaer RE, Tawfik MK, Nosseir N, *et al*. Leflunomide-induced liver injury in mice: Involvement of TLR4 mediated activation of PI3K/mTOR/NFkappaB pathway. *Life Sci*. 2019;235:116824. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116824. PMID:31476305.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

---

**Μελπομένη Θεοφίλη**, MD, MSc  
 Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων,  
 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
 Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»  
 melpomenitheofili@hotmail.com