

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	3
2. IDROSADENITE SUPPURATIVA.....	5
2.1 Definizione.....	5
2.2 Epidemiologia.....	6
2.3 Eziologia.....	7
2.3.1 Fattori genetici.....	7
2.3.2 Fattori ambientali.....	8
2.3.3 Patogenesi.....	10
2.4 Clinica.....	12
2.5 Diagnosi.....	18
2.5.1 Clinica.....	18
2.5.2 Score.....	21
2.5.3 Questionari.....	28
2.5.4 Biomarker.....	29
2.5.5 Biopsia cutanea.....	29
2.5.6 Ecografia.....	30
2.5.7 Diagnosi differenziale.....	31
2.6 Terapia.....	33
2.6.1 Terapia adiuvante.....	34
2.6.2 Terapia medica.....	35
2.6.3 Terapia chirurgica.....	40
2.6.4 Terapia mirata a seconda dello stadio di Hurley.....	41
2.7 Impatto psicologico e sulla qualità della vita.....	43
2.8 Comorbidità.....	45
2.9 Complicanze.....	46
3. LIPOPROTEINE E RUOLO NELLA PEROSSIDAZIONE LIPIDICA.....	48
3.1 LDL.....	48
3.2 HDL.....	53
3.2.1 Paraoxonasi.....	56

4. STUDIO CLINICO.....	66
4.1 Materiali e metodi.....	66
4.1.1 Selezione dei pazienti.....	66
4.1.2 Database.....	66
4.1.3 Caratteristiche del campione.....	70
4.1.4 Separazione del siero.....	78
4.1.5 Valutazione dell'attività dell'enzima Paraoxonasi-1.....	78
4.1.6 Valutazione delle proprietà funzionali delle HDL.....	82
4.1.7 Statistica.....	85
4.2 Risultati e discussione.....	86
4.2.1 Caratteristiche del profilo lipidico: confronto tra HS pazienti e controlli...86	
4.2.2 Attività dell'enzima Paraoxonasi-1: confronto tra HS pazienti e controlli.....	83
4.2.3 Proprietà antiossidanti delle HDL isolate da siero: confronto tra HS pazienti e controlli.....	89
4.2.4 Relazione tra alterazioni delle HDL e parametri clinici.....	92
4.3 Conclusioni.....	94
5. BIBLIOGRAFIA.....	92

1. INTRODUZIONE

Per molte decadi, il ruolo delle lipoproteine plasmatiche è stato analizzato soprattutto per quanto concerne i valori ematici di colesterolo, dato il loro ruolo nel trasporto di quest'ultimo. Ciò ha fatto sì che l'attenzione fosse posta su tutte quelle patologie del versante cardiovascolare, nelle quali si riscontrano alterazioni del profilo lipidico.

Si parla quindi di aterosclerosi, sindrome metabolica, ictus, patologie coronariche e molte altre.

A dimostrazione di quanto detto, la letteratura è ricca di studi che trattano l'argomento, vista anche l'elevata mortalità delle suddette patologie; infatti, quando si alterano i meccanismi di trasporto del colesterolo gli effetti possono essere deleteri.

Le lipoproteine però, oltre ad avere un ruolo fondamentale nel trasporto del colesterolo, sono coinvolte anche in altri processi e, in particolar modo le lipoproteine ad alta densità (HDL), hanno degli effetti pleiotropici, tra cui ricordiamo quello antiinfiammatorio e quello antiossidante.

Il tutto è fondamentale per l'omeostasi dei vari sistemi e apparati, perché qualora venissero meno questi effetti, il risultato sarebbe una risposta infiammatoria disregolata e un'alterazione a carico dello stato ossidativo della cellula, con conseguenti danni a diversi livelli.

Negli ultimi anni l'attenzione si è spostata su questo ambito finora trascurato, cercando di chiarire gli aspetti patogenetici di quelle patologie il cui quadro non è del tutto chiaro.

Volendo essere più precisi, al giorno d'oggi ci si focalizza sulla stretta correlazione tra **lipoproteine plasmatiche** e patologie con una **base di natura infiammatoria**, come patologie epatiche, patologie renali, artrite reumatoide, ipertiroidismo, malattia di Alzheimer e demenza vascolare [1].

Si tratta di concetti applicabili anche in ambito dermatologico.

Dalla letteratura emerge, ad esempio, che ci sono evidenze per quanto riguarda malattie come la Psoriasi [2] e la Dermatite Atopica [3], mentre non ce ne sono per l'Idrosadenite Suppurativa, malattia infiammatoria cronica della pelle, che sarà il focus del nostro lavoro.

L'obiettivo che ci si pone è dimostrare che le lipoproteine ad alta densità abbiano un ruolo antiossidante importante, grazie all'enzima Paraoxonasi-1 ad esse associato.

Il loro ruolo positivo sussiste fintanto che ci si trova in condizioni fisiologiche: nel momento in cui le HDL diventano disfunzionali questo effetto viene perso.

Elementi chiave di tale processo sono le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la perossidazione lipidica che, tra i vari target, hanno anche le lipoproteine.

La trattazione si svilupperà in diversi capitoli.

Verrà analizzata in primis l'Idrosadenite Suppurativa, malattia dermatologica la cui patogenesi non è ancora ben conosciuta, per poi passare allo sviluppo dell'argomento della perossidazione lipidica, concentrandoci sulle Paraoxonasi.

Il capitolo successivo andrà invece a trattare lo studio clinico il cui scopo è valutare l'attività dell'enzima Paraoxonasi-1 (PON-1) nel siero e le proprietà antiossidanti delle HDL dei soggetti, in modo da valutare se eventuali alterazioni lipoproteiche correlano con la malattia e con la severità della stessa.

Per fare ciò sono stati inclusi nello studio 44 soggetti, di cui 28 affetti da HS e 16 sani, divisi rispettivamente in due gruppi: casi e controlli.

2. IDROSADENITE SUPPURATIVA

2.1 Definizione

L'idrosadenite suppurativa (HS) è una malattia infiammatoria cronica della pelle che colpisce il follicolo pilifero, in particolar modo l'unità pilo-sebacea, e secondariamente le ghiandole apocrine ad esso associate.

Il nome potrebbe far pensare che la problematica primaria sia a livello delle ghiandole sudoripare, ma in realtà il primum movens è l'ostruzione del follicolo e solo secondariamente verranno coinvolte anche le ghiandole [4].

Le aree di maggiore interesse sono quelle a livello delle pieghe cutanee, come quelle ascellari, inguinali, perianali e sottomammarie [5], sottoposte a maggior frizione meccanica; se viene coinvolto anche il cuoio capelluto parliamo di perifollicolite cicatriziale.

L'idrosadenite suppurativa è anche nota come “acne inversa” o “malattia di Verneuil”; quest'ultima dicitura è stata coniata da Verneuil stesso nel 1854 [4].

La lesione fondamentale è un nodulo cutaneo rosso, infiammato, dolente; le lesioni però, che si collocano a livello profondo, possono essere di vario tipo:

- Placche fibrose
- Tramiti fistolosi
- Pustole/ascessi
- Cicatrici

Il tutto dipende dalla fase clinica in cui ci troviamo, poiché nella fase acuta troviamo soprattutto noduli, i quali successivamente evolveranno verso la suppurazione, lasciando fuoriuscire materiale sieropurulento maleodorante, a causa della proliferazione batterica all'interno del follicolo pilifero ostruito; da questi successivamente residueranno tragitti fistolosi e cicatrici [6].

Vedremo il tutto in maniera più approfondita nel Paragrafo 1.4.

Il dolore a cui si associano può essere davvero di grande impatto, andando a modificare la qualità della vita di questi pazienti [7]; infatti, possono essere anche fonte di disagio e isolamento sociale per vari motivi: limitazioni motorie, cattivo odore e aspetto estetico, se in parti del corpo ben visibili.

2.2Epidemiologia

La prevalenza della malattia va dall'1% al 4% [8] e risulta essere circa 3 volte più frequente nelle donne piuttosto che negli uomini, nei quali però la malattia è tendenzialmente più grave.

Potrebbero esserci delle influenze ormonali non del tutto chiare che spiegano la maggiore incidenza nelle donne e la presenza in alcune di esse di cicli mestruali più brevi (polimenorrea), con una fase di sanguinamento più lunga (menorragia).

In alcuni casi si osserva anche una trasmissione madre-figlia, quindi anamnesi familiare positiva.

Viene considerata una patologia poco frequente, ma probabilmente ciò è dovuto anche a una sottostima delle persone affette, poiché il paziente in primis può avere delle difficoltà nel parlare al medico delle lesioni, ma anche perché è una patologia la cui diagnosi non è sempre semplice.

L'insorgenza della malattia si ha generalmente dopo la pubertà, in particolare tra la seconda e la terza decade di vita, con drastico decremento dopo i 50 anni [9]; poco frequente in età prepuberale, ma sono descritti dei rari casi anche in questa fascia d'età, forse sottostimati [10].

Colpisce tutte le razze, ma la sua incidenza sembra più alta negli Africani rispetto ai Caucasici.

L'incidenza è inoltre maggiore in soggetti obesi [11] e fumatori [12]: questi rappresentano due fattori di rischio molto importanti che prenderemo in considerazione successivamente, ma che sono fondamentali sia a livello preventivo che terapeutico.

2.3 Eziologia

Si tratta di una patologia complessa, la cui patogenesi è multifattoriale: alla predisposizione genetica si vanno a sommare i fattori ambientali, i quali rappresentano un trigger affinché la malattia si manifesti [9].

2.3.1 Fattori genetici

Circa un paziente su tre ha familiarità per HS [13].

Tra le cause che ritroviamo più frequentemente abbiamo:

- **Mutazioni del complesso della γ -secretasi**

Si tratta di un complesso endoproteasico che catalizza il clivaggio di proteine di membrana, come il precursore dell'amiloide e i recettori di Notch.

Numerosi studi sono stati fatti su famiglie cinesi; quello che ho analizzato ha mostrato che in 32 soggetti malati in 7 famiglie diverse [14], c'è una correlazione tra la mutazione del complesso della γ -secretasi e lo sviluppo della patologia.

- **Riduzione del signalling di Notch**

Questo pathway sembra essere implicato nella patogenesi della HS, come dimostra uno studio in cui sono state incluse undici famiglie danesi: è emerso che c'è una mutazione del pathway di Notch in tutte le famiglie [15].

Però raramente la malattia è dovuta alla mutazione di un singolo gene, bensì è più comune una trasmissione poli-genica.

2.3.2 Fattori ambientali

I fattori ambientali invece sono rappresentati da:

- **Obesità**

La prevalenza di HS sembra essere maggiore negli obesi piuttosto che nella popolazione normale e una perdita di peso di più del 15% è associata a una riduzione significativa della gravità della malattia [11].

L'obesità sembra favorire l'insorgenza della patologia tramite un aumento della frizione meccanica (porta a ipercheratinizzazione follicolare), una cute umida (favorisce la crescita batterica) e uno stato di infiammazione sistemica.

In particolare, parliamo di una obesità di tipo centrale e sembra che una dieta ricca di carboidrati e caseina rappresenti un ulteriore fattore di rischio associato.

- **Sindrome metabolica [16]**

- **Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) [17]**

- **Diabete [16]**

- **Fumo di sigaretta**

È considerato uno dei fattori ambientali con maggior impatto sullo sviluppo della HS; pazienti fumatori hanno un maggior numero di aree colpite dalla malattia rispetto a pazienti non fumatori o che hanno smesso [12].

Per questo si raccomanda di smettere di fumare, visto che anche la risposta alla terapia ne trae beneficio.

La nicotina, in primo luogo, promuove la produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-1) che ritroviamo nelle lesioni; un altro meccanismo che rappresenta un trigger è l'attivazione del recettore nicotinico dell'acetilcolina che determina iperplasia dell'epitelio infundibolare.

Un ultimo meccanismo patogenetico è la riduzione dell'attivazione del pathway di Notch.

- **Occlusione/frizione al livello del follicolo pilifero [18]**

- **Uso di abiti sintetici e depilazione aggressiva [18]**

- **Tetrade dell'occlusione follicolare**

L'HS è spesso associata a queste altre tre patologie: acne conglobata, cisti pilonidale e cellulite dissecante del cuoio capelluto. Nei pazienti che ritroviamo una delle suddette patologie, è probabile che si sviluppi, prima o poi, anche l'HS.

- **IBD [19], psoriasi [20], spondiloartriti sieronegative [21],** patologie autoinfiammatorie.

- **Utilizzo di contraccettivi orali [22]**

Obesità e fumo di sigaretta sono due fattori fondamentali su cui andare ad agire in questi soggetti, essendo modificabili.

2.3.3 Patogenesi

Ancora oggi non si conoscono interamente i meccanismi di sviluppo della patologia. Nei soggetti predisposti, dopo la pubertà si ha un'occlusione a livello dell'infundibolo pilifero; da ciò scaturisce un mancato drenaggio del secreto, che tenderà ad accumularsi all'interno della ghiandola, fino a portare a dilatazione e rottura della stessa (Figura 1).

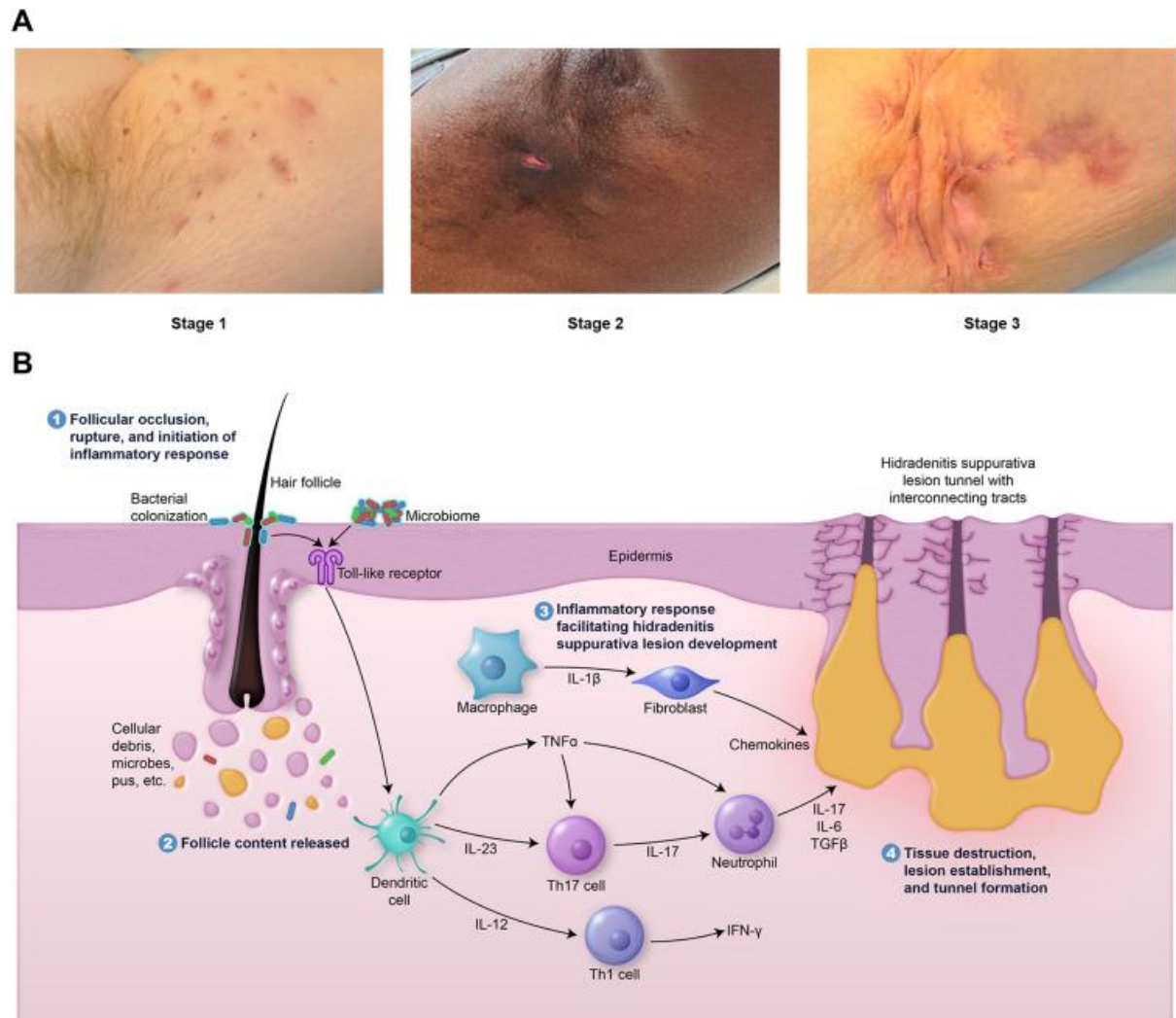


Figura 1. A: stadi evolutivi della patologia; B: patogenesi

L'occlusione del follicolo è l'evento scatenante e la rottura della ghiandola dà origine a un quadro infiammatorio secondario [23], a cui fanno seguito sovrainfezioni batteriche, i cui principali agenti eziologici sono batteri della normale flora microbica cutanea come *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, ma anche anaerobi come *Pseudomonas spp*.

Si ha così la formazione di noduli dolorosi che tendono a fistolizzare, drenando il loro contenuto all'esterno, e cicatrizzare, lasciando un cordone fibroso.

La suppurazione è anche responsabile del cattivo odore che queste lesioni possono emanare.

Inoltre, se la flora batterica normale di un distretto è alterata [24], si può innescare una risposta infiammatoria disregolata mantenuta appunto da questo dismicrobismo; si arriva alla formazione dell'inflammosoma.

Riassumendo, i vari step patogenetici sono i seguenti:

- *Occlusione follicolare*

È il *primum movens*; è dovuta a iperplasia dei cheratinociti follicolari e conseguente danno da anossia.

- *Infiemmazione*

Segue l'occlusione, che ne è la causa; si ha produzione di citochine proinfiammatorie a seguito della liberazione di antigeni che stimolano il sistema immunitario [25].

- *Rottura del dotto follicolare*

Questo determina il rilascio del contenuto del follicolo nel derma, portando ad un'eventuale risposta infiammatoria di tipo granulomatoso.

- *Formazione di un ascesso*

La risoluzione dell'evento ascessuale determina la cicatrizzazione.

- *Epitelizzazione e formazione del sinus tract*

I cheratinociti non fagocitati possono epitelizzare il derma, mentre la cavità esito della necrosi determina la formazione del *sinus tract*, un tramite fistoloso che sbocca a livello della superficie.

Tutto ciò determina il carattere recidivante della patologia [26].

Un eventuale presenza di biofilm rende le lesioni vittima di riacutizzazioni frequenti e anche resistenti a terapia antibiotica, a causa della difficoltà degli antibiotici nel penetrare nelle porzioni più interne. I ceppi che più frequentemente determinano la formazione di questi biofilm sono *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

2.4 Clinica

L'esordio è piuttosto insidioso in quanto consiste in una sintomatologia del tutto aspecifica, quale prurito, sensazione di disagio, eritema, bruciore, che non ci consente di porre il sospetto diagnostico di HS.

Non è una sintomatologia sempre presente, ma tende ad avere carattere di ricorrenza, soprattutto in condizioni che la esacerbano, come fumo, pasto ricco di lipidi o zuccheri, attività fisica, stagionalità ecc.

Possiamo quindi definire il decorso come cronico-recidivante.

Quando compare la lesione elementare il quadro è più facile da inquadrare: troveremo noduli profondi di tipo infiammatorio che sono eritematosi, dolenti e/o dolorabili [27]. Nelle fasi più avanzate troveremo anche lesioni ascessuali, fistole, cicatrici [6].

Sulla base dell'evoluitività di queste lesioni, possiamo distinguerle in:

- Primarie: noduli e ascessi
- Secondarie: tunnel e fistole drenanti
- Terziarie: cicatrici e doppi comedoni [28]

Lesioni primarie

Noduli

Sono generalmente lesioni isolate, dolorose e profonde; se molto profondi, i noduli possono essere difficili da apprezzare a livello clinico.

Hanno dimensioni che vanno da 0,5 cm a 2 cm e la loro permanenza è variabile: si può andare da pochi giorni a diversi mesi. Altrettanto variabile è la loro evoluzione:

- persistenza senza cambiamenti
- risoluzione spontanea
- comparsa di episodi recidivanti di infiammazione

Il 50% dei pazienti riferisce una sintomatologia prodromica dalle 12 alle 48 ore prima dell'evento infiammatorio; i sintomi riferiti sono bruciore, sensazione pungente, dolore, prurito, calore e/o iperidrosi.

La ricorrenza di questi episodi può condurre alla comparsa di lesioni croniche secondarie. Importante la diagnosi differenziale perché possono essere scambiati per lesioni bollose o foruncoli.

Ascessi

Rappresentano l'evoluzione dei noduli infiammatori; possono aprirsi sulla superficie cutanea producendo un drenaggio purulento o sierolemico, con miglioramento del quadro doloroso.

Gli ascessi possono poi guarire ed evolvere nelle lesioni terziarie, esitando in fibrosi, retrazione dermica, indurimento cutaneo e cicatrizzazione.

Lesioni secondarie

Fistole

Parliamo di *sinus tracts*, ossia tunnel sottocutanei, che presentano due aperture, chiamate *drainage sinuses* (tunnel drenanti):

- apertura più interna: può estendersi fino a toccare la sottostante fascia muscolare e il piano muscolare
- apertura esterna: si apre sulla superficie cutanea e può drenare sostanze liquide.

Possono persistere per mesi o anni e frequentemente vengono colonizzate da parte di batteri Gram negativi e anaerobi che producono sostanze dall'odore sgradevole.

Inizialmente sono singole ma poi si dividono formando una rete con delle interconnessioni multiple.

Lesioni terziarie

Doppi comedoni (tombstone)

Riflettono lo stadio terminale del danno dell'unità follicolo-pilo-sebacea, con associata perdita della ghiandola sebacea e dei peli.

Essi sono considerati patognomonici della HS e sono formati da piccole cavità accoppiate che presentano un capo nero (*black-head*) ad ogni estremità in una pelle più chiara e con cicatrici.

Vista la cronicità della malattia e delle lesioni, le cicatrici seguono le linee di tensione della cute e si possono formare dei pattern particolari, tra cui ricordiamo quello a nido d'ape, detto *Honeycomb*.

Quando la proliferazione cellulare continua in maniera disregolata, si possono formare i cheloidi.

Cicatrici

Possono essere di due tipi:

- aspetto ipertrofico (cheloidi): si ha eccessiva proliferazione cutanea
- aspetto atrofico

Una delle conseguenze cliniche più rilevanti è il linfedema, poiché a causa della retrazione cutanea e della fibrosi, si ha ostruzione linfatica o scarsa mobilità degli arti.

A livello genito-perineale può determinare esiti invalidanti locali, come problematiche urologiche o disfunzioni sfinteriali con incontinenza urinaria e fecale.

Andando ad analizzare più nel dettaglio le lesioni, possiamo descriverle come segue:

LESIONI RILEVATE

A contenuto solido	
<i>Nodulo</i>	Lesione tondeggiante di diametro > 10 mm
<i>Cresta</i>	Lesione allungata e sottile
<i>Cordone</i>	Lesione lineare spessa
<i>Papula</i>	Lesione di diametro < 10 mm
<i>Placca</i>	Lesione di diametro > 10 mm, in cui predomina l'estensione piuttosto che il rilievo cutaneo
A contenuto liquido	
<i>Pustola</i>	Lesione contenente liquido torbido, ossia pus

LESIONI DEPRESSE

<i>Superficiale</i>	
<i>Profonda</i>	
<i>Erosa</i>	
<i>Cribriforme</i>	Multiple depressioni circolari di piccole dimensioni
<i>Honeycomb</i>	Multiple depressioni di forma esagonale
<i>Cripta</i>	Depressione irregolare e profonda

Vediamo una localizzazione che ricalca spesso la “milkline mammaria” (Figura 2), ossia la linea seguita dalla ghiandola mammaria durante il suo sviluppo; essa rappresenta la linea di distribuzione del tessuto mammario in relazione alle ghiandole apocrine.

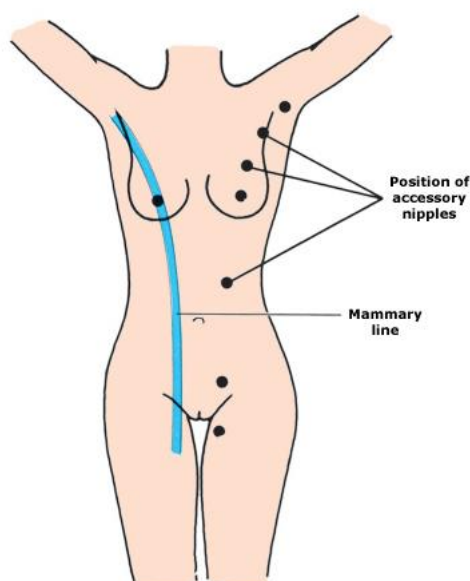


Figura 2. Milkline mammaria

Possiamo però osservare delle differenze di localizzazione nei due sessi; più nello specifico, nella donna sono spesso coinvolte le pieghe sotto-/intermammarie, inguinali e ascellari, mentre nell'uomo sono più frequentemente coinvolte la regione ascellare, inguinale e perianale.

La superficie cutanea in corrispondenza delle lesioni può essere semplicemente assottigliata, quindi parleremo di *atrofia*, oppure può avere delle soluzioni di continuo a causa della formazione di *tunnel*, che possono avere dimensioni e profondità variabile. I tunnel possono essere sia drenanti che non; i tunnel drenanti riversano il loro contenuto all'esterno, aggiungendo a tutto il corredo sintomatologico anche un odore sgradevole, che può limitare la socialità dell'individuo.

Inoltre, i tunnel possono anche essere interconnessi tra loro.

Se invece si ha una perdita completa di sostanza profonda parliamo di *ulcerazioni*.

2.5 Diagnosi

2.5.1 Clinica

La diagnosi è essenzialmente clinica; mancando uno specifico test che rappresenti in gold standard diagnostico, dobbiamo affidarci all'anamnesi e alla valutazione clinica, che ci possono aiutare molto, soprattutto per una individuazione precoce della patologia, prima che gli esiti siano debilitanti per il paziente.

Spesso però ciò non avviene e si ha un ritardo diagnostico medio di 7 anni [27].

Bisogna andare alla ricerca delle lesioni che caratterizzano la patologia; l'ispezione è fondamentale, partendo dalla ricerca delle lesioni nelle sedi tipiche, andando però a valutare anche localizzazioni più nascoste, come quella perianale, e localizzazioni atipiche. È importante che esse vengano individuate il più precocemente possibile sia dal medico di medicina generale che dal dermatologo.

Evidenze recenti suggeriscono che una risposta positiva alle seguenti domande possa identificare l'HS con una sensibilità e specificità rispettivamente del 90% e 97%:

“Ha avuto eruzione di bolle negli ultimi 6 mesi con un minimo di 2 bolle in una delle 5 seguenti localizzazioni?”

- *Ascella*
- *Inguine*
- *Genitali*
- *Zona sottomammaria*
- *Altre zone: perianale, collo, addome ecc.”*

Si utilizza il termine “bolla” poiché è quello più frequentemente utilizzato dai pazienti in questione.

Vista l'elevata sensibilità e specificità di tale quesito, è raccomandato il suo utilizzo nella medicina di base per sospettare precocemente la patologia.

Una volta che si ha questo sospetto, devono poi essere soddisfatti alcuni criteri clinici, che possiamo distinguere in criteri obbligatori e criteri addizionali.

Criteri obbligatori

Devono essere soddisfatti tutti i seguenti [27]:

1. Presenza di lesioni patognomoniche

Come già detto precedentemente, le tipiche lesioni cutanee si possono suddividere in:

- Primarie: noduli e ascessi
- Secondarie: tunnel e fistole
- Terziarie: doppi comedoni e cicatrici

2. Localizzazione tipica delle lesioni

I punti maggiormente colpiti sono inguine, zona ascellare, sottomammaria/intermammaria e perianale, ma possiamo trovare l'acne inversa anche a livello di glutei e cosce [29].

Nell'uomo possono essere coinvolti anche pene e testicoli.

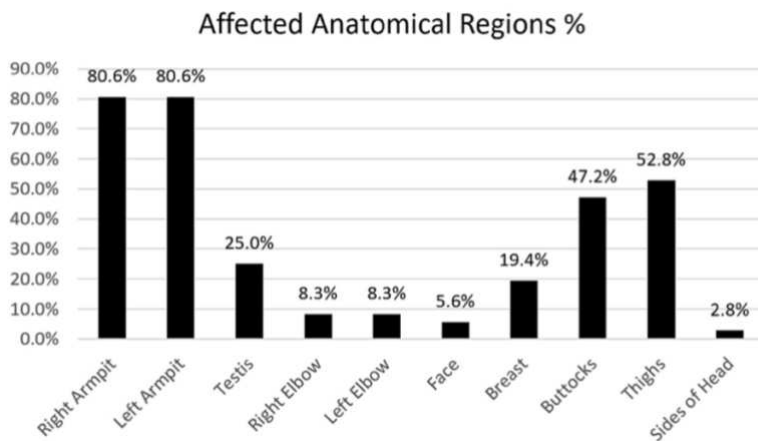


Figura 3. Distribuzione anatomica delle lesioni.

3. Cronicità e ricorrenza delle lesioni

Generalmente troviamo almeno due ricorrenze in 6 mesi.

Criteri addizionali

1. Familiarità

Storia familiare positiva per Idrosadenite Suppurativa.

2. Microbiologia

Non c'è evidenza di patogeni a livello della lesione o si ha un microbiota normale.

Per una diagnosi di certezza ci si può avvalere di ulteriori strumenti come score clinici, questionari, biomarker, biopsia cutanea ed ecografia.

2.5.2 Score

Sono molto utilizzati nella pratica clinica e sono importanti perché ci permettono di suddividere le manifestazioni in diversi stadi di gravità.

Score di Hurley

È uno dei più utilizzati ed è stato proposto da Hurley nel 1989; individua 3 stadi di malattia sulla base della gravità [30]:

- **Stadio I: forma lieve**

Ascessi singoli o multipli, senza fistole o cicatrici (Figura 4).

Spesso la patologia a questo stadio è misconosciuta e viene confusa per semplice acne, poiché le lesioni possono sembrare brufoli o bolle, che spesso scompaiono spontaneamente, a seguito della remissione della riacutizzazione.

Per questo motivo, non è comune avere pazienti che si recano dal dermatologo in questo stadio, perché non ci sono grosse problematiche, se non di tipo estetico.

Le riacutizzazioni potrebbero trarre vantaggio da un trattamento (erroneo) per l'acne oppure peggiorare progressivamente, portando alla formazione di un nodulo molto doloroso, infiammato e gonfio.



Figura 4. Lesione nodulare: stadio I di Hurley.

- **Stadio II: forma moderata**

Ascessi ricorrenti singoli o multipli, distanti fra loro, con formazione di fistole o cicatrici (Figura 5).

Abbiamo una sintomatologia più fastidiosa ed evidente.

I noduli possono diventare davvero grandi e formare ascessi, che tendono a scoppiare: fuoriesce pus insieme a molto sangue.

Una volta scoppiate, impiegano mesi a guarire completamente, a causa della suppurazione e della profondità della lesione che ne impedisce la risoluzione.

In alcuni pazienti ci sono alcuni mesi liberi da lesioni, mentre generalmente ci sono più lesioni in varie parti del corpo; talvolta le lesioni possono comparire nella stessa zona, ancor prima che sia guarita la lesione precedente.

Essendo delle lesioni profonde, la formazione di fistole determina poi la comparsa di cicatrici, talvolta molto evidenti.



Figura 5. Stadio II di Hurley.

- **Stadio III: forma grave**

Coinvolgimento totale o quasi della zona o più fistole interconnesse e ascessi in tutta l'area (Figura 6); abbiamo lesioni di dimensioni davvero esagerate, anche a causa della confluenza.

Il dolore in questa fase riduce notevolmente la qualità della vita del paziente, rendendo la patologia debilitante.

Si possono aggiungere anche cefalea, dolori articolari, depressione.

In questa forma si ricorre maggiormente alla chirurgia.



Figura 6. Stadio III di Hurley

Riassumendo:

<i>HURLEY SCORE</i>	
Stadio I	Ascessi singoli o multipli senza tramiti fistolosi né esiti cicatriziali
Stadio II	Ascessi ricorrenti con fistole e cicatrici; lesioni estese, ma separate
Stadio III	Interessamento diffuso ed eventuali tratti interconnessi

Sartorius score

È stato proposto da Sartorius nel 2003 [31].

Aggiunge allo score di Hurley l'attività di malattia, quindi viene definito come score per HS modificato (HSS).

La formulazione richiede più tempo e il calcolo risulta essere più complesso, ma presenta una maggiore dinamicità, in quanto è sensibile all'evoluzione delle lesioni, anche in seguito a terapia.

Esso prende in considerazione i seguenti criteri:

- Regione anatomica coinvolta

Si attribuiscono 3 punti per ogni zona coinvolta.

- Tipo di lesione

Si attribuisce un punteggio crescente all'aumentare della gravità delle lesioni.

Il nodulo corrisponde al limite inferiore (1 punto), mentre la fistola a quello superiore (6 punti).

- Maggior distanza tra due lesioni rilevanti per ogni regione

- < 5 cm: 1 punto
- 5-10 cm: 3 punti
- > 10 cm: 9 punti

- Presenza di cute normale fra tutte le lesioni

- Sì: 0 punti
- No: 9 punti

Questo corrisponde allo stadio III di Hurley

HS-PGA (Physician Global Assessment in HS)

Classifica la malattia in sei stadi, che, come nello score precedente, sono dinamici; il paziente viene ricollocato se si ha una evoluzione clinica, sia in positivo che in negativo.

Risulta utile per il follow-up della patologia.

- Libero da malattia: score = 0

Il paziente non manifesta nessun tipo di lesione tipica dell'HS (ascessi, fistole, noduli infiammatori e non).

- Minimo: 1

Ci sono solo noduli non infiammatori, ma nessun altro tipo di lesione.

- Lieve: 2

- Da 1 a 4 noduli infiammatori, in assenza di ascessi o fistole oppure
- 1 ascesso o fistola drenante, ma senza noduli infiammatori

- Moderato: 3

- Almeno 5 noduli infiammatori in assenza di ascessi/fistole oppure
- 1 ascesso o fistola drenante e almeno 1 nodulo infiammatorio oppure
- Da 2 a 5 ascessi o fistole e meno di 10 noduli infiammatori

- Severo: 4

Da 2 a 5 ascessi o fistole e almeno 10 noduli infiammatori

- Molto grave: 5

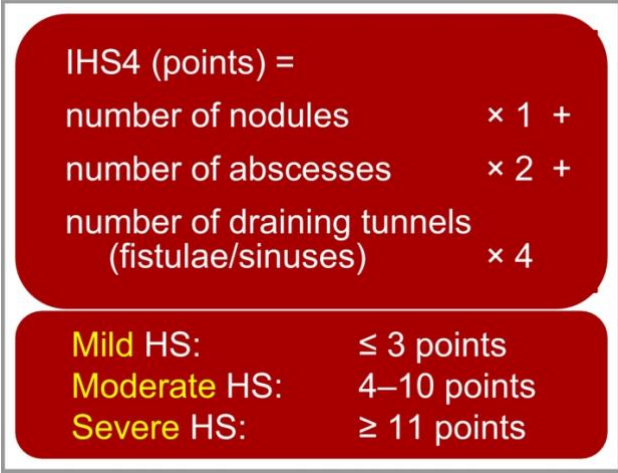
Più di 5 ascessi o fistole drenanti

Altri score

- IHS4

Indica la severità della malattia dal punto di vista clinico (Figura 7), andando ad analizzare le varie manifestazioni [32].

Vedremo che è lo score che è stato utilizzato nella parte sperimentale per correlare i risultati con le manifestazioni cliniche.



IHS4 (points) =	
number of nodules	× 1 +
number of abscesses	× 2 +
number of draining tunnels (fistulae/sinuses)	× 4
Mild HS:	≤ 3 points
Moderate HS:	4–10 points
Severe HS:	≥ 11 points

Figura 7. Score IHS4

- HSSI (HS Severity Index)

Indica la gravità della malattia (Figura 8), analizzando parametri oggettivi e soggettivi ed è stato impiegato per valutare l'efficacia della terapia con Infliximab [33].

Hidradenitis suppurativa severity index (HSSI)

Score/ Category	Number of sites	BSA (%)	# Lesions	# Dressing changes	Pain (VAS)
0	0	0	0	0	0–1
1	1	1	1–2		
2	2	2–3	2–3	1	2–4
3	3	4–5	4–5	>1	5–7
4	>4	>5	>5		8–10

Figura 8. Score HSSI

- **AISI**

Prende in considerazione anche la scala VAS del dolore (Figura 9) [34] [35].

AISI	If observed	Multiplied by the overall number of sites where the lesion occurs	Subtotal
Comedonic lesion	1 point		
Abscess / Inflammatory nodule	2 points	2	4
Sinus tract	3 points	2	6
Keloid, fibrotic adherence	4 points	1	4
Fibrosclerotic inflammatory plaque	5 points		
Illness-VAS (pain-discomfort-disability)	0-10	////////////////////	6
Total	////////////////////	////////////////////	20

Figura 9. Score AISI

- **HiSCR** (HS Clinical Response)

Esprime la risposta alla terapia [36].

Identifica aree che possono manifestare un miglioramento dell'attività di malattia.

HiSCR

Riduzione >50% del numero di lesioni o di noduli infiammatori

Nessun aumento del numero di ascessi

Nessun aumento del numero di fistole drenanti

Si confrontano questi risultati con quelli basali.

- **DLQI** (Dermatology Life Quality Index)

Si tratta di un questionario che riguarda l'impatto della malattia sulla qualità della vita del paziente (Figura 10) [37].

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI)

Hospital No: Date:
 Name: Score:
 Address: Diagnosis:

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick (✓) one box for each question.

1. Over the last week, how itchy, sore, painful or stinging has your skin been?	Very much	<input type="checkbox"/>	
	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	
2. Over the last week, how embarrassed or self conscious have you been because of your skin?	Very much	<input type="checkbox"/>	
	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	
3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden?	Very much	<input type="checkbox"/>	
	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
4. Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear?	Very much	<input type="checkbox"/>	
	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
5. Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities?	Very much	<input type="checkbox"/>	
	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport?	Very much	<input type="checkbox"/>	
	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
7. Over the last week, has your skin prevented you from working or studying?	Yes	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
If "No", over the last week how much has your skin been a problem at work or studying?	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	
8. Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives?	Very much	<input type="checkbox"/>	
	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
9. Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties?	Very much	<input type="checkbox"/>	
	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
10. Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?	Very much	<input type="checkbox"/>	
	A lot	<input type="checkbox"/>	
	A little	<input type="checkbox"/>	
	Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

Please check you have answered EVERY question. Thank you.

Figura 10. Questionario DLQI

2.5.3 Questionari

Si tratta della domanda che abbiamo preso in considerazione all'inizio, ossia quella che indaga un'eventuale eruzione di almeno 2 bolle negli ultimi 6 mesi con localizzazione tipica.

Come già sottolineato, la sensibilità e la specificità sono davvero alte [27].

2.5.4 Biomarker

La PCR può essere utile, ma essendo elevata in numerosissimi quadri infiammatori, risulta essere piuttosto aspecifica, quindi da sola non può bastare.

Al contrario, i livelli del recettore dell'IL-2 sembrano essere piuttosto sensibili e specifici, senza correlare però con la gravità della patologia.

Altre citochine pro-infiammatorie risultano essere aumentate, quali IL-17 [38], IL-23, IL-12, ma non si possono considerare marker di HS.

2.5.5 Biopsia cutanea

Oltre alla diagnosi clinica, si può fare un prelievo dalla lesione alla ricerca di patogeni, ma spesso non si trova nulla.

Può essere utile nella diagnosi differenziale di carcinoma squamocellulare.

Lesioni che ci indirizzano verso HS sono:

- Occlusione e dilatazione del follicolo
- Linfocitosi
- Ipercheratosi

In una fase iniziale troviamo l'infundibolo dilatato, all'interno del quale sono presenti cheratina e materiale infiammatorio; la parte inferiore del follicolo invece è caratterizzata da follicolite e perifollicolite.

Successivamente, troviamo un infiltrato infiammatorio di natura mista, costituito da plasmacellule, monociti-macrofagi, granulociti e neutrofili; esso si localizza nella parte inferiore del derma e si estende alla cute, andando a determinare la formazione di ascessi, che a loro volta possono fistolizzare.

Possiamo trovare anche cellule giganti da corpo estraneo e tessuto di granulazione.

Negli stadi avanzati possiamo vedere la distruzione dell'unità pilosebacea e fibrosi [39].

2.5.6 Ecografia

Può risultare utile l'ecografia, in associazione alla clinica, ma non è indispensabile.

Ciò che possiamo osservare a livello ecografico (Figura 11) sono le seguenti caratteristiche, che rappresentano i criteri diagnostici [40]:

- Base del follicolo slargata
- Ecogenicità del derma alterata
- Pseudocisti
- Raccolte fluide [41]
- Tunnel (bande anecogene)

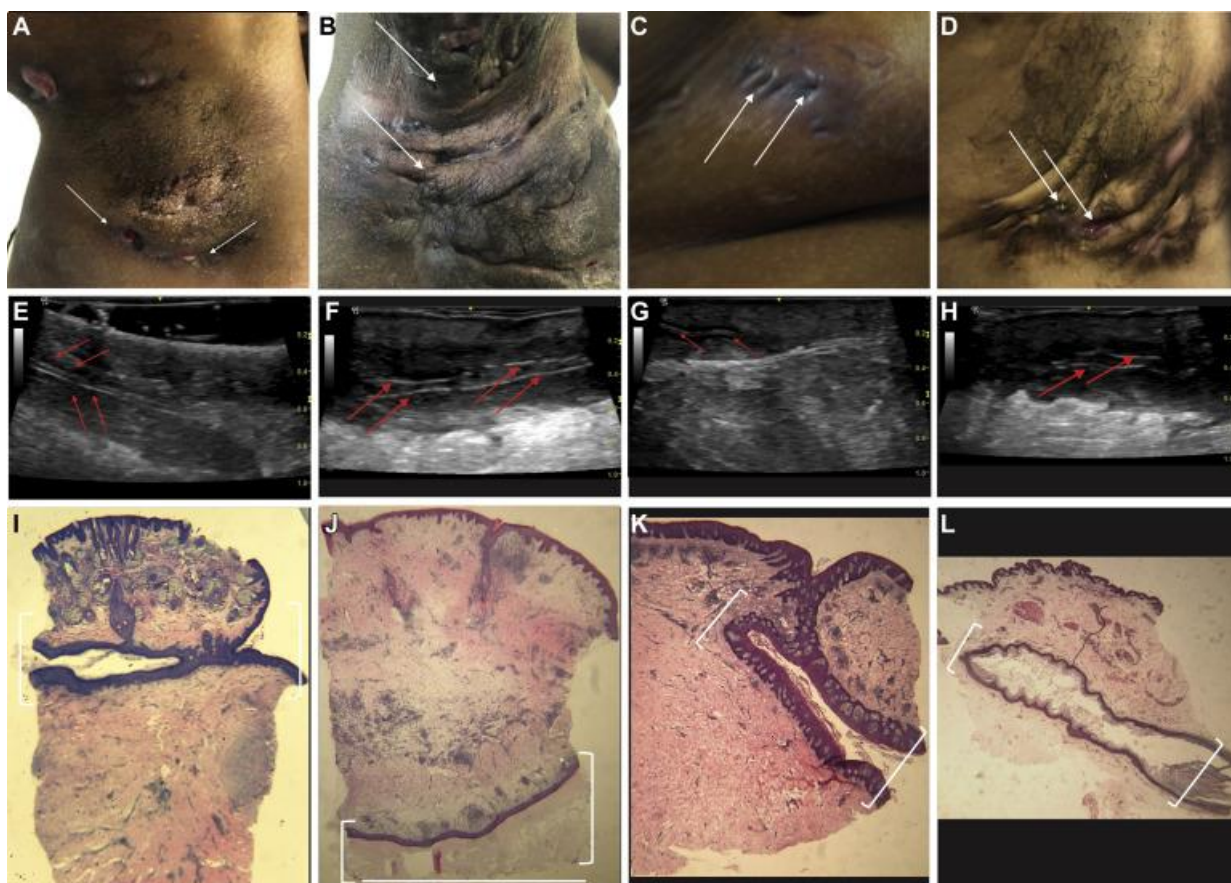


Figura 11. Rappresentazione ecografica ed istologica delle lesioni cliniche.

Questi criteri sono stati elaborati dalla Dott.ssa Wortsman [40] e hanno permesso di elaborare lo score SOS-HS [42], uno score ecografico che indica la gravità della patologia.

SOS-HS-SCORE	
I	Single fluid collection and dermal changes (hypoechoic or anechoic pseudocystic nodules, widening of the hair follicles, alterations in the dermal thickness or echogenicity) affecting a single body segment (e.g., axilla, groin, breast, buttock) (uni- or bilateral) without fistulous tracts
II	Two to four fluid collections or a single fistulous tract with dermal changes affecting up to two body segments (uni- or bilateral)
III	Five or more fluid collections or two or more fistulous tracts with dermal changes or involvement of three or more body segments (uni- or bilateral)

2.5.7 Diagnosi differenziale

Le patologie con cui va in diagnosi differenziale l'HS sono molteplici, sia per la varietà delle lesioni, sia per la difficoltà di inquadramento delle stesse, soprattutto nelle fasi iniziali, in quanto simili ad altre affezioni dermatologiche [43]:

- *Acne volgare*

L'HS viene definita anche acne inversa; spesso la diagnosi è errata e si comincia un trattamento per l'acne volgare, ma da questo trattamento erroneo in un primo momento ci potrebbe essere un miglioramento clinico, che porta il clinico a rimanere sulla propria diagnosi, anche se errata.

- *Linfogranuloma venereo*

È dovuto a infezione da *Chlamydia trachomatis*.

- *Ascessi perianali*

Sono tipici del morbo di Chron, il quale va escluso nell'iter diagnostico, anche se, come vedremo successivamente le due patologie sono talvolta compresenti.

- *Piodermite follicolare*

È causata da infezione da Staphylococcus, quindi recede rapidamente a seguito di terapia antibiotica adeguata

- *Actinomicosi cutanea*

- *Tubercolosi cutanea*

- *Neoplasie primarie e secondarie*

- *Morbo di Crohn*

- *Erisipela*

- *Sifilide*

- *Pemfigo benigno familiare*

- *Cisti epidermoide*

- *Cisti pilonidale*

2.6 Terapia

Trattandosi di una patologia cronica e recidivante, non abbiamo una terapia definitiva.

Gli obiettivi della terapia attuale però sono molteplici:

- Ridurre le riacutizzazioni e la loro gravità
- Portare alla risoluzione delle lesioni già presenti
- Evitare la comparsa di nuove lesioni
- Risolvere la sintomatologia dolorosa
- Risolvere l'infiammazione

Come esposto precedentemente, una diagnosi precoce ci permetterebbe di controllare più facilmente la malattia, per questo è necessaria moltissima attenzione da parte dei medici. Spesso il ritardo diagnostico porta a situazioni in cui la terapia medica, di prima scelta, non è più sufficiente e di conseguenza bisogna ricorrere a quella chirurgica.

La prima cosa da fare dopo aver fatto diagnosi di HS è stadiare la malattia utilizzando lo score di Hurley, perché ciò ci permetterà di avere degli approcci più adeguati.

Ora andremo a vedere più nel dettaglio le terapie che abbiamo a disposizione, per poi analizzare come si applicano ai vari stadi.

Nei prossimi paragrafi vedremo nel dettaglio la terapia:

- Adjuvante
- Medica
 - o Topica
 - o Sistemica
- Chirurgica

2.6.1 Terapia “adiuvante”

Misure generali

I fattori di rischio principali su cui possiamo andare ad agire sono il fumo di sigaretta e l'obesità, i quali correlano anche con la gravità della patologia.

Per questi pazienti è mandatorio smettere di fumare [44] e controllare il loro peso corporeo, facendo attenzione alla dieta, riducendo il consumo di alcolici, praticando attività fisica giornaliera ecc. [45]

Questo è valido per tutti i pazienti, indipendentemente dalla severità della malattia.

Inoltre, bisogna consigliare di evitare l'utilizzo di indumenti troppo stretti, che potrebbero aggravare il quadro a causa della frizione meccanica, e di tessuti sintetici, preferendo invece il cotone.

Infine, risulta importante anche una corretta igiene, tramite l'utilizzo di detergenti non aggressivi, in modo da evitare l'aggravamento delle lesioni, ma anche complicanze acute come superinfezioni.

Bendaggio

Può risultare utile nel tentativo di ridurre il disagio psicologico e sociale che le lesioni possono creare nel paziente.

Le bende utilizzate devono essere assorbenti e non irritanti; l'obiettivo è quello di mantenere la cute asciutta e assorbire i cattivi odori che queste lesioni, soprattutto se drenanti, possono emanare.

Supporto psicologico

Abbiamo ripetuto più e più volte che questa patologia ha un impatto psicologico non indifferente sulla vita del paziente [37], portando a disagi sociali a livello di vari ambiti, fino ad arrivare anche alla depressione, come vedremo nel paragrafo dell'impatto psicologico.

Risulta quindi un valido alleato il supporto psicologico.

2.6.2 Terapia medica

Possiamo suddividerla in topica e sistemica.

Terapia topica

1. Esfolianti e peeling

L'unico esfoliante il cui utilizzo è supportato da evidenze è il *resorcinolo*, un fenolo [46].

La formulazione utilizzata è quella a 15%.

Oltre ad avere funzione esfoliante, quindi cheratolitica, ha anche potere antiinfiammatorio ed antipruritico; è indicato negli stadi I e II.

È raccomandato l'utilizzo:

- 2 volte/die in fase acuta
- 1 volta/die come mantenimento

Può avere come effetto collaterale l'insorgenza di una dermatite da contatto.

Non ci sono evidenze riguardo altri esfolianti.

2. Antibiotici

Anche in questo caso abbiamo evidenze per quanto riguarda un farmaco solo e parliamo della *clindamicina 1%* [47].

Il meccanismo d'azione della clindamicina è quello di legare la subunità ribosomiale 50S dei batteri, determinando problemi per quanto riguarda la sintesi proteica.

È indicata negli stadi I e II di Hurley.

Il trattamento consiste nell'utilizzo di lozioni contenenti clindamicina 1% due volte al giorno per 3 mesi.

3. Corticosteroidi intralesionali

La formulazione topica è costituita da *triamcinolone acetonide* [48] ad un dosaggio di 5 mg/ml; hanno un potente effetto antiinfiammatorio.

Terapia sistemica

È indicata in caso di lesioni severe o ampiamente diffuse.

1. Antibiotici

○ *Tetracicline*

Legano la subunità 30S del ribosoma batterico, determinando problematiche per quanto riguarda la sintesi proteica.

Anch'esse indicate negli stadi I e II, vengono somministrate per 4 mesi ad un dosaggio di 500 mg 2 volte/die [49].

○ *Clindamicina/Rifampicina*

Abbiamo già visto il meccanismo d'azione della clindamicina, mentre la rifampicina determina un'inibizione della RNA polimerasi batterica DNA-dipendente.

La durata del trattamento è di dieci giorni ad un dosaggio di:

- 300 mg 2 volte/die: clindamicina
- 600 mg 2 volte/die: rifampicina [50]

○ Altri antibiotici

In stadi avanzati potrebbe essere utile l'associazione *rifampicina-moxifloxacina-metronidazolo* [51], preceduta da *ceftriaxone*.

Altra alternativa in studio è l'*ertapenem* [52].

2. Corticosteroidi sistemici

Resta il principio generale che guida la terapia di molte patologie, secondo il quale va evitato un uso protratto dei corticosteroidi sistemici, sia per l'ampio corredo di effetti collaterali che portano con sé sia perché si è visto che nel lungo termine si hanno rebounds delle manifestazioni cliniche dell'HS; vanno quindi utilizzati con cautela e per brevi periodi, con una dose che viene gradualmente ridotta.

Se si ha la remissione della malattia si consiglia di introdurre un altro immunosoppressore o un antiinfiammatorio.

Si raccomanda un dosaggio di 0.5-0.7 mg/kg per quanto riguarda il *prednisolone*.

3. Immunosoppressori

Il farmaco di scelta è la *ciclosporina A*, un inibitore della calcineurina con potente attività immunosoppressiva, che ha come target i linfociti T [53].

Non è un farmaco di prima linea, tant'è che si dovrebbe utilizzare qualora le terapie precedentemente citate non fossero sufficienti.

Infatti, i benefici della ciclosporina sono riportati in pochi casi.

Il dosaggio raccomandato è di 2-6 mg/kg, ma la durata è piuttosto variabile, partendo da 6 settimane fino ad arrivare a 7 mesi.

4. Terapia ormonale

Gli antiandrogeni, quale il *ciproterone acetato* e lo *spironolattone* [54], e gli estrogeni hanno un effetto positivo sulla patologia, mentre si è visto che i progestinici hanno l'effetto opposto.

L'indicazione all'utilizzo della terapia ormonale si ha in caso di donne con irregolarità mestruali, segni di iperandrogenismo o elevati livelli di androgeni, come deidroepiandrosterone (DHEA).

5. Retinoidi

Sembra che l'*isotretinoina* espliciti la propria azione positiva nell'HS andando a prevenire l'ostruzione del dotto pilo-sebaceo a causa dell'ipercheratinizzazione, quindi il suo impiego ha come razionale un utilizzo precoce, in modo che prevenga l'occlusione.

Inoltre, ha anche potere antiinfiammatorio.

In linea generale, il suo impiego non è supportato da dati scientifici consistenti, quindi non rientra tra i farmaci raccomandati come prima linea.

L'*aciretina* ha invece un effetto di riduzione del tasso di proliferazione dei cheratinociti, riducendo di conseguenza lo spessore della cute e anch'essa ha potere antiinfiammatorio [55].

6. Biologici

I biologici impiegati nel trattamento dell'HS, supportati da evidenze scientifiche, sono:

- *Adalimumab*

Si tratta di un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umanizzato che lega con alta affinità il recettore di TNF-alfa, sia solubile che di membrana. In particolar modo, il legame con il recettore fa sì che venga meno il legame con il ligando, di conseguenza TNF-alfa non esplica i suoi effetti biologici [56].

I dosaggi raccomandati sono:

- 160 mg all'inizio del trattamento
- 80 mg dopo una settimana
- 40 mg una volta a settimana nel lungo termine

Viene somministrato per via sottocutanea.

- *Infliximab*

A differenza del precedente, non è completamente umanizzato, bensì chimerico (umano-murino); anch'esso di tipo IgG1 e con lo stesso target [57].

Il dosaggio è di:

- 5 mg/kg, prima di una procedura chirurgica curativa
- 5 mg/kg ai giorni zero, due, sei e poi regolarmente ogni 8 settimane

Viene somministrato per via endovenosa in un arco di tempo di 2 ore.

Può determinare la formazione di anticorpi diretti verso il farmaco stesso, essendo chimerico, ma ciò sembra ridursi a seguito di somministrazione di metotrexate a bassi dosaggi.

- *Etanercept* [58]

- *Ustekinumab* [59]

- *Anakinra* [60]

7. Analgesici

Sono usati a scopo esclusivamente sintomatico, ma risultano importanti perché il dolore può peggiorare molto la qualità della vita di questi soggetti.

- FANS
- Oppioidi

In caso di uso di FANS fare attenzione alla tossicità gastrica e renale, mentre tra gli effetti collaterali degli oppioidi ricordiamo la stipsi.

2.6.3 Terapia chirurgica

La terapia medica può non essere sufficiente, quindi in questi casi bisogna ricorrere a quella chirurgica; essa però può anche essere sinergica alla terapia medica.

La tecnica scelta dipende dalla gravità della lesione, dalla localizzazione della stessa e dal paziente [61].

Ci si pone come obiettivo l'eliminazione dei cheratinociti e dei loro frammenti all'interno delle lesioni, di qualunque tipo esse siano.

Nei casi più gravi (Hurley III non trattabile) si può optare per ampie escissioni, avvalendosi anche di innesti o lembi cutanei.

Chirurgia convenzionale

1. Escissione o curettage della lesione singola

Si ha la resezione della singola lesione, ma questa tecnica chirurgica, che spesso si associa al drenaggio degli ascessi, ha un alto tasso di recidive.

Ne beneficiano maggiormente gli stadi I e II.

2. Drenaggio degli ascessi

3. Elettrocoagulazione

4. Escissione totale della lesione

Viene rimossa tutta l'area della ghiandola apocrina e non solo la lesione.

Si tratta del trattamento chirurgico di scelta dell'HS.

Deroofing

Si tratta di una tecnica efficace e rapida, eseguita in anestesia locale con lidocaina 1%. Consiste nel rimuovere il tetto della lesione, ma non il pavimento, il quale guarirà per seconda intenzione [62].

L'esito sarà una cicatrice che però non impatta a livello estetico tanto quanto la lesione di partenza.

CO₂ laser terapia

Si ha una vaporizzazione interna della lesione; questa tecnica ci permette di risparmiare i tessuti sani.

2.6.4 Terapia mirata a seconda dello stadio di Hurley

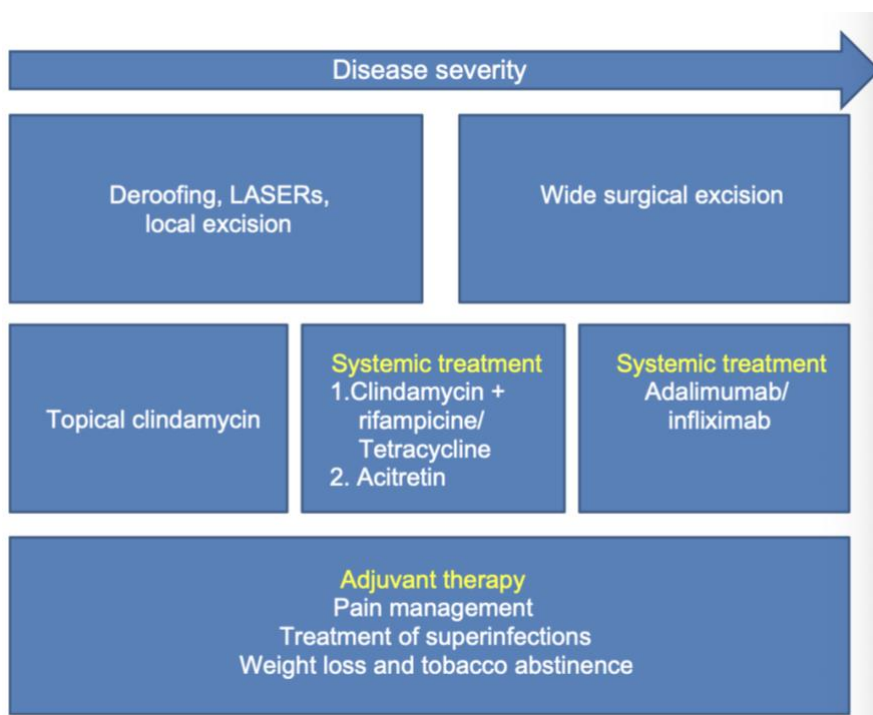


Figura 12. Scelta terapeutica a seconda dello stadio di Hurley.

La stadiazione di Hurley è fondamentale, perché ci permette di dividere gli approcci terapeutici sulla base della gravità della patologia (Figura 12).

Stadio I di Hurley

Il trattamento standard include *clindamicina* topica (1% 2 volte/die), corticosteroidi intralesionali e un antibiotico orale, fino alla risoluzione delle lesioni.

Tra gli antibiotici che possiamo usare abbiamo *tetraciclina*, *doxiciclina* ed *eritromicina*.

Il corticosteroide usato è il *triamcinolone*: si fanno iniezioni intralesionali.

Nelle fasi precoci si possono anche associare retinoidi per os, come l'isotretinoina, in modo da favorire il turnover cellulare, facendo attenzione al suo utilizzo, soprattutto nelle donne in età fertile, visto il suo effetto teratogeno.

La cute si lava con perossido di benzoile.

Stadio II di Hurley

Il trattamento antibiotico in questo caso è composto da cicli più lunghi; gli antibiotici utilizzati sono gli stessi dello stadio I.

Se si ha una risposta incompleta alla terapia antibiotica, possiamo aggiungere clindamicina per os e/o rifampicina.

Possiamo anche ricorrere a incisione e drenaggio, con i quali possiamo controllare il dolore, ma non la malattia.

A seconda della profondità della lesione possiamo effettuare:

- Sbrigliamento chirurgico, per le lesioni non eccessivamente profonde
- Escissione o innesto cutaneo, per lesioni profonde, a seguito della valutazione del chirurgo plastico

Stadio III di Hurley

Abbiamo bisogno di una terapia medica e chirurgica più aggressiva.

La terapia medica si basa sulla somministrazione di uno dei seguenti anticorpi monoclonali inibitori di TNF- α :

- Infliximab: ha grande efficacia nel ridurre l'inflammazione
- Adalimumab: ha dimostrato efficacia nel ridurre il numero di ascessi e di noduli infiammatori

Se la malattia persiste nonostante il trattamento farmacologico, si esegue un'escissione con ampia ricostruzione o un innesto cutaneo.

2.7 Impatto psicologico e sulla qualità della vita

La cute rappresenta un importante fattore che condiziona le relazioni sociali, essendo la parte più estesa e visibile del corpo; gioca un ruolo importante nelle relazioni interpersonali, nell'autostima, nella percezione che gli altri hanno della nostra persona. Questo, quindi, spiega il forte impatto psicologico che questa patologia può avere. Inoltre, questi soggetti possono anche presentare dolore e astenia, che potrebbero limitare ulteriormente la loro quotidianità, portandoli ad estraniarsi sempre di più dell'ambiente esterno.

La qualità della vita può raggiungere livelli davvero bassi, sia per la limitazione funzionale che per l'effetto psicologico negativo che derivano dalla malattia.

L'influenza dell'HS sulla qualità della vita viene valutata attraverso un questionario: DLQI, ossia il *Dermatology Life Quality Index* [37].

I punti chiave di questo questionario sono proprio i sintomi, le sensazioni e le attività quotidiane; la malattia impone una pressione sociale sotto diversi aspetti: lavorativo, relazionale, sessuale ecc.

Inoltre, si vede che soggetti fumatori e obesi, hanno un DLQI peggiore, sempre a dimostrazione del forte impatto negativo che questi due fattori di rischio hanno. Vari studi, come dimostra la tabella seguente, hanno dimostrato come l'impatto sulla qualità della vita sia piuttosto rilevante.

		von der Werth and Jemec ²²	Onderdijk <i>et al.</i> ¹⁶	Matusiak <i>et al.</i> ²¹
DLQI total		8.9 ± 8.3	8.4 ± 7.5	12.67 ± 7.7
Median (min-max)	Median	7 (0-29)	6 (N/A)	12 (1-30)
DLQI domains				
Symptoms and feelings		2.72	2.42 ± 1.87	3.06 ± 1.5
Daily activities		1.95	1.82 ± 1.76	2.62 ± 1.81
Leisure		1.57	1.47 ± 1.89	2.37 ± 1.77
Work or school		0.82	0.67 ± 0.98	1.25 ± 1.31
Personal relationships [†]		1.55	1.62 ± 1.94	2.42 ± 2.17
Treatment		0.64	0.35 ± 0.74	0.96 ± 0.97

Figura 13. Influenza della malattia sulla qualità della vita.

Depressione

Si è visto che il tasso di prevalenza di depressione nei soggetti con HS è del 21%. Questa è dovuta al forte impatto psicologico che le lesioni hanno, soprattutto quando abbiamo localizzazioni come quella ano-genitale, che possono creare limitazioni funzionali piuttosto importanti.

In aggiunta, queste lesioni possono anche essere drenanti, facendo sì che odori piuttosto sgradevoli vengano emanati, aumentando ulteriormente il rischio di isolamento sociale ed eventuale depressione nei soggetti affetti; a tutto questo si uniscono anche altri sintomi che possono essere debilitanti, come prurito e dolore [63].

2.8 Comorbidità

L'HS può essere descritta come una dermatosi cronica infiammatoria, che si associa a una varietà di patologie concomitanti [64].

Disease	Gene locus	Dysregulated gene	Protein	Cases in the literature associated with HS/AI
(1) Crohn's disease, Colitis ulcerosa (2) Crohn's disease and squamous cell carcinoma	16q12	NOD2/CARD15	Caspase recruitment domain-containing protein	81 1
SAPHO syndrome (Synovitis, Acne, palmoplantar Pustulosis, Hyperosteois, Osteitis)				9
Pyoderma gangraenosum				7
Adamantiades-Behçet's disease		HLA-B51, IL-12B	IL-12 promoter	5
Spondylarthropathy	6p21.3 9q31-q34	HLA-B27 IL-1, IL-23, ERAP1, TNFSF15, HLA negative	Endoplasmic reticulum Aminopeptidase Tumour necrosis factor family	59
Genetic keratin defects associated with follicular occlusion	17q12-q21 12q13	KRT 17 KRT6B	Cytokeratin 17 Cytokeratin 6B	42 26
(1) Pachyonychia congenita (2) Dowling-Degos disease	12q13	KRT5	Cytokeratin 5	16
Other genetic diseases	13q11-q12	GJB2	GAP junction protein	4
(1) Keratitis Ichthyosis Deafness (KID) syndrome (2) Down syndrome	1q43, Xp11.23, 21q22.3	z. B. GATA1	beta-2 = connexin-26 Globulin transcription factor 1	3
Tumours	7p11.2	ECOP	EGFR	38
(1) Squamous cell carcinoma† (2) Adenocarcinoma†	11q13.3	CCND1	Co-amplified and overexpressed protein cyclin D1	37 1

Figura 14. Comorbidità dell'HS.

Nella Figura 14 vediamo quelle che sono le patologie che si possono associare a HS e, tra queste, le più frequenti sono:

- Obesità
- MICI: in particolar modo il Morbo di Chron
- Spondiloartrite
- Pioderma gangrenoso
- Carcinoma squamocellulare

2.9 Complicanze

Complicanze acute

Sono molto rare; si potrebbe avere una superinfezione da:

- *Stafilococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*

Potremmo avere linfadenomegalia, ma anche questo è un reperto inusuale.

Complicanze croniche

Possono essere:

- **Locali**

Generalmente si hanno se la malattia rimane a lungo non trattata.

Si tratta di **fistole** che possono essere presenti a vari livelli, come quello vescicale, rettale e perineale, quindi risulta molto importante escludere il Morbo di Crohn nel percorso diagnostico, poiché anche quest'ultimo è caratterizzato da fistole e lesioni a livello perianale [65].

Nella regione genito- anale, possono insorgere linfedema ed elefantiasi scrotale, peggiorando il quadro infiammatorio di lunga durata.

- **Sistemiche**

Parliamo di anemia, suppurazione cronica diffusa e malattie reumatologiche, la quali meritano un paragrafo a sé stante.

È rarissima l'amiloidosi, mentre aveva più rilevanza in passato.

Cancro

Lesioni che cronicizzano, nel lungo termine possono dar luogo a carcinoma squamocellulare, con una latenza di 10-30 anni [66].

Si è visto che ciò avviene più frequentemente negli uomini e in caso di localizzazione delle lesioni a livello gluteo.

Questo ci porta ad eseguire una biopsia in quelle lesioni di lunga data che hanno questa localizzazione peculiare, onde evitare una diagnosi tardiva, la quale determina una prognosi pessima.

Disordini reumatologici

Diverse sono le patologie reumatologiche che si associano all'HS:

- Artrite assiale
- Artrite periferica (inclusa la dattilite)
- Entesopatie
- Sindrome SAPH-O [67]
 - Sinovite
 - Acne
 - Pustolosi palmo-plantare
 - Iperostosi
 - Osteite

Le abbiamo viste tra le comorbidità dell'HS, ma sembrano esserne una conseguenza; ad esempio, l'artrite quasi sempre comincia dopo l'idrosadenite.

La terapia si basa su FANS, corticosteroidi, MTX e farmaci biologici (anti TNF-alfa).

3 LIPOPROTEINE E RUOLO NELLA PEROSSIDAZIONE LIPIDICA

Il danno ossidativo è associato all'insorgenza di numerose patologie umane.

La causa del danno ossidativo sono i radicali liberi, composti chimici molto instabili e reattivi, che se prodotti in maniera eccessiva, possono arrecare danni alla cellula, minacciandone l'integrità.

Questo effetto negativo si esplica a livello di lipidi, proteine e DNA.

Ciò su cui andremo a focalizzare la nostra attenzione è la perossidazione lipidica, in particolar modo di LDL e HDL, visto che lo studio sperimentale in questione ha come scopo quello di dimostrare un'eventuale correlazione tra ossidazione delle suddette molecole e l'Idrosadenite Suppurativa.

Per perossidazione lipidica intendiamo un processo di degradazione ossidativa, mediata dai ROS, ossia radicali liberi contenenti ossigeno molecolare; questi radicali liberi, in presenza di ossigeno, generano dei perossidi lipidici, attraverso la formazione di doppi legami con i lipidi di membrana e così facendo innescano una reazione a catena che danneggia le membrane cellulari; allo stesso modo, vanno a legarsi alle lipoproteine, rendendole disfunzionali e determinando l'accumulo del principale substrato da esse trasportato: il colesterolo.

3.1 LDL

Le lipoproteine a bassa densità (LDL) veicolano il colesterolo nel sangue in modo che questo possa essere captato dalle cellule dotate degli specifici recettori (LDL-R); a seguito di questa interazione si formano delle vescicole di endocitosi che permettono l'internalizzazione del colesterolo all'interno di cellule come quelle del testicolo, dell'ovaio ecc., in modo che possa essere usato per la sintesi degli ormoni ad esempio.

Sono esse che principalmente si occupano di regolare, insieme alle HDL, l'omeostasi del colesterolo plasmatico e intracellulare.

Ben nota è la correlazione tra colesterolemia plasmatica e incidenza di patologie coronariche: all'aumentare dei livelli di colesterolo aumenta anche l'insorgenza di tali patologie, come dimostra la Figura 15, nella quale abbiamo in ascissa i livelli di colesterolo plasmatico e in ordinata il rischio di patologie coronariche [68]:

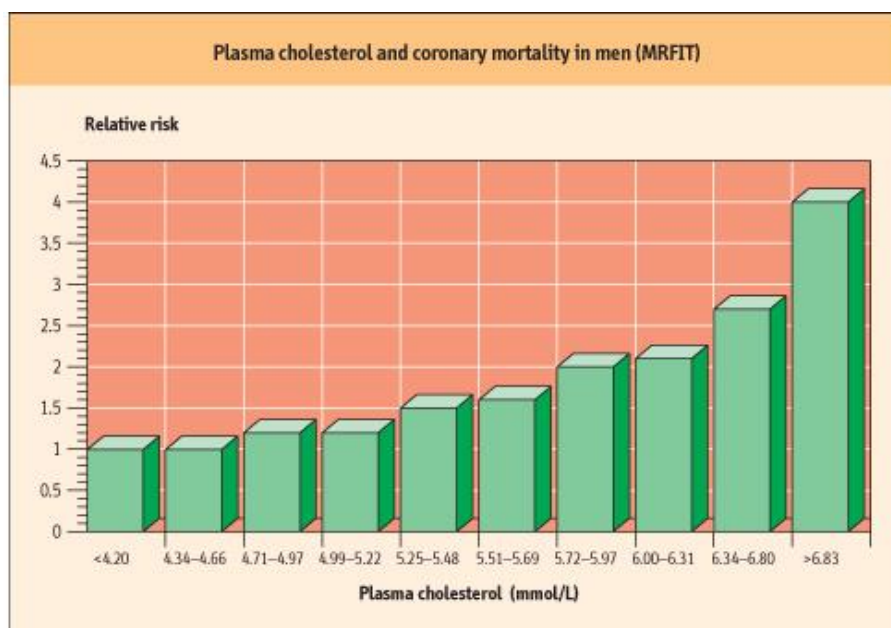


Figura 15. Correlazione tra livelli di colesterolo ematici e mortalità cardiovascolare.

Da questo grafico si evince che l'attenzione si focalizza sul colesterolo totale, ma oggi sappiamo che ci interessa anche andare a vedere come questo colesterolo si distribuisce tra le varie lipoproteine, perché soggetti con lo stesso valore di colesterolo totale, ma distribuzione diversa, hanno anche rischio cardiovascolare diverso.

Ulteriore concetto che viene fuori nel campo dell'omeostasi del colesterolo è la distinzione tra colesterolo endogeno ed esogeno.

Il colesterolo endogeno, quota prevalente, è il colesterolo sintetizzato a livello epatico, mentre quello esogeno è introdotto con l'alimentazione ed è contenuto soprattutto negli alimenti di origine animale; gli alimenti di origine vegetale invece contengono i fitosteroli, che essendo simili al colesterolo competono con esso a livello dei siti di assorbimento intestinale, quindi possono avere un ruolo positivo nel controllo dei valori di colesterolo ematico, che rappresenta circa il 5% del totale, mentre il 95% si trova a livello cellulare.

Il colesterolo endogeno prodotto a livello epatico giornalmente è di 700/900 mg, mentre quello proveniente dalla dieta è di:

- 50 mg/die in caso di dieta vegetariana
- 300/400 mg/die in caso di dieta mista

Questo ci spiega che l'alimentazione da sola non è l'unico fattore da tenere in considerazione, ma ci sono altri elementi da esaminare, in particolar modo la genetica. Infatti, ci sono fattori genetici che determinano alterazioni dei normali meccanismi di omeostasi del colesterolo.

Un esempio è la ridotta o assente espressione del recettore delle LDL, caratteristica dell'ipercolesterolemia familiare; questa condizione è caratterizzata da altissimi livelli di colesterolo plasmatico, in quanto il colesterolo non viene internalizzato dalle cellule: avremo soggetti giovanissimi che avranno manifestazioni anche piuttosto gravi, soprattutto se la mutazione è in omozigosi, poiché il recettore sarà completamente assente e questo porterà alla necessità di LDL aferesi per eliminare l'eccesso di queste lipoproteine.

Il processo di trasporto inverso di colesterolo mediato dalle HDL sarà trattato nel paragrafo successivo.

Concentriamoci adesso sulle LDL ossidate.

Ben noto è il ruolo delle LDL ossidate nella patogenesi delle placche aterosclerotiche, poiché esse promuovono l'accumulo di monociti-macrofagi a livello vasale; sulla base di ciò possiamo capire che le LDL ossidate hanno un ruolo importante nell'attivazione della risposta infiammatoria, quindi questo è un concetto che potrebbe spiegare una eventuale correlazione tra HS e valori di colesterolo LDL, essendo l'Idrosadenite una malattia infiammatoria cronica.

Inoltre, un dato a favore di ciò è rappresentato dal fatto che obesità e sindrome metabolica sono tra i principali fattori di rischio della patologia in questione e sappiamo bene che questi pazienti hanno tendenzialmente dei valori di colesterolo non controllati.

Le LDL ossidate vanno ad innescare un'attivazione della risposta infiammatoria a diversi livelli [69]:

- Immunità innata

Numerosi studi si focalizzano sull'immunità innata, in particolar modo su monociti e macrofagi, in quanto trattasi delle cellule che arrivano più precocemente a livello del sito con un qualsivoglia tipo di danno.

Si è visto che le LDL ossidate circolanti incrementano il legame dei monociti con le cellule endoteliali, con un meccanismo indipendente dall'espressione delle proteine di membrana ICAM-1 e VCAM-1.

Inoltre, esse possono legare anche i recettori PRR, in particolar modo i Toll-like Receptors (TLRs); nello specifico, legano TLR2 e TLR4, andando a stimolare la produzione di citochine pro-infiammatorie, come IL-6, IL-1 β e TNF- α .

La produzione di TNF- α avviene tramite l'attivazione della via di NF κ B, mentre quella dell'IL-1 β attraverso l'inflammasoma, in particolare tramite NLRP3: si formano eterodimeri TLR4/TLR6/CD36, che determinano danno lisosomiale.

Le LDL ossidate, in ultima battuta, possono anche legare anticorpi andando a formare immunocomplessi, nonostante una gran parte di esse circoli libera.

Essi inducono risposte infiammatorie a livello di macrofagi e cellule dendritiche: anche questo ulteriore meccanismo determina la formazione di citochine pro-infiammatorie.

- Immunità cellulare (T-mediata)

- Immunità umorale (B-mediata)

Il colesterolo LDL quindi già di per sé ha un effetto negativo, tant'è che comunemente viene definito come colesterolo "cattivo", ma se ossidato il suo significato peggiora.

Le LDL ossidate (oxLDL) si formano a causa dello stress ossidativo, definito anche come “squilibrio Redox”, il quale rappresenta un insieme di alterazioni che si verificano a vari livelli a causa di un eccesso di sostanze ossidanti, i radicali liberi.

Fisiologicamente, i radicali liberi dell’ossigeno (ROS) e dell’azoto (RNS) sono molto importanti nelle funzioni immunologiche, di difesa cellulare e di svolgimento dell’attività fisica; se le difese antiossidanti, tra cui ricordiamo il glutatione, non sono sufficienti a mantenere questo sistema in equilibrio, queste sostanze estremamente reattive, insieme ad agenti non radicalici pro-ossidanti, come l’acqua ossigenata e alle radiazioni ionizzanti, si vanno ad accumulare, determinando un aumento dello stress ossidativo, che a lungo andare può determinare danni irreversibili.

La reazione di Fenton è caratteristica dello stress ossidativo [70]: essa determina la formazione del radicale idrossile, molecola piuttosto reattiva ed instabile.

Le LDL, ma in generale i lipidi, sono molto sensibili a queste molecole, quindi difficilmente sfuggono al loro effetto nocivo.

Il problema delle oxLDL è che, una volta formate, non riescono più a legare il recettore delle LDL, di conseguenza non potranno essere internalizzate e rimarranno in circolo.

Ci sono alcuni fattori di rischio che spostano questo equilibrio verso lo stato ossidativo:

- fumo di sigaretta
- esposizione solare
- sedentarietà
- attività fisica troppo intensa
- cattiva alimentazione
- squilibri del metabolismo (diabete, obesità)
- fattori genetici

Queste condizioni stimolano l’organismo a produrre maggiori quantità di radicali liberi, ma molte di queste sono condizioni su cui si può andare ad agire, quindi risulta molto importante controllarle, ad esempio andando ad assumere sostanze antiossidanti con la dieta, come alimenti ricchi di vitamina A, vitamina E, carotenoidi e flavonoidi, e praticando attività fisica **moderata** quotidianamente.

3.2 HDL

Il colesterolo HDL invece rappresenta l'altro lato della medaglia, il cosiddetto colesterolo "buono"; esso, infatti, è sempre stato considerato come protettivo: il suo ruolo è quello di occuparsi del trasporto inverso del colesterolo dalle membrane al fegato, in modo che venga escreto con la bile.

Visto il loro ruolo nel contrastare l'aumento di colesterolo nel plasma, i valori target per queste lipoproteine devono essere alti, a differenza delle LDL, per le quali vale il concetto "the lower, the better". Quando i valori di HDL sono bassi, aumenta il rischio di coronaropatie (CAD) e infarto del miocardio.

Questa visione però ultimamente è stata in parte rivalutata negli ultimi anni e si è giunti alla conclusione che gli effetti delle HDL possono essere piuttosto eterogenei, arrivando fino al punto in cui si perdono gli effetti antiaterosclerotici e antinfiammatori in quei pazienti con disordini infiammatori cronici; questo avviene perché le HDL diventano disfunzionali e alla base di ciò c'è anche il processo di perossidazione lipidica [71].

In generale abbiamo anche una certa eterogeneità di queste molecole e le possiamo dividere in base alle caratteristiche chimico-fisiche in:

- **HDL2**

Hanno una densità che va da 1,063 e 1,125 g/ml; sono grandi e leggere, in quanto meno dense delle successive.

- **HDL3**

Hanno una densità che va da 1,125 a 1,210 g/ml; sono più piccole, ma più pesanti in quanto più dense.

Questo concetto ci fa capire che anche all'interno della stessa classe di lipoproteine ci sono delle differenze di densità [72].

Se invece le confrontiamo con le LDL, le lipoproteine ad alta densità hanno dimensioni minori e maggior contenuto proteico; inoltre, hanno la peculiarità di nascere con una forma discoidale, per poi diventare sferiche a seguito della maturazione.

Ma l'aspetto più importante è che riescono ad accettare il colesterolo dalle membrane cellulari, coadiuvate da proteine che permettono l'efflusso di colesterolo dalle cellule: si tratta delle proteine ABC, ossia *ATP-binding cassette proteins*, le quali permettono al colesterolo di essere trasferito sulle HDL [73].

Tra queste ricordiamo:

- ABCA1
- ABCG1

L'*ABCA1* è una proteina transmembrana che presenta due domini che legano ATP.

Essa facilita l'efflusso del colesterolo, il quale viene catturato dall'Apo A1: si iniziano a formare le HDL nascenti, caratterizzate appunto da questa apolipoproteina, le quali poi proseguono la loro captazione dai tessuti periferici.

L'efflusso può essere indirizzato sia verso le HDL già formate che verso l'Apo A1.

L'*ABCG1* ha un meccanismo d'azione simile, in quanto isoforma delle proteine ABC.

L'efflusso è mediato anche dallo *scavenger receptor SR-BI* [74], il quale si trova in zone di membrana plasmatica adiacenti a quelle più ricche di colesterolo; la differenza con le precedenti è che questo oltre a mediare l'efflusso, può mediare anche l'influsso del colesterolo, anche se quest'ultimo è di entità inferiore.

È importante studiare l'espressione genica di questi recettori perché dal loro corretto funzionamento dipende non solo l'omeostasi del colesterolo all'interno della cellula, ma anche a livello plasmatico, visto che le LDL possono essere internalizzate, ma il colesterolo arriva anche alle HDL.

Ad esempio, si è visto che una particolare mutazione, che consiste nella sostituzione di un'arginina con una cisteina, rende l'apolipoproteina A1 più efficiente nell'accettare colesterolo dalle membrane cellulari; se presente questa mutazione, parliamo di Apo A1 Milano.

Una volta che è stata sintetizzata, la HDL porta il colesterolo a livello epatico: questo ci fa capire che il fegato è fondamentale sia per la sintesi che per il metabolismo del colesterolo, oltre che per la sintesi di Apo A1.

Attraverso SR BP1 il colesterolo entra negli epatociti, all'interno dei quali poi viene usato per la sintesi degli acidi biliari, i quali serviranno per l'emulsione lipidica e in parte verranno eliminati con le feci.

Questo spiega l'effetto protettivo delle HDL, avendo queste ultime numerosi ruoli (Figura 16):

- antinfiammatorio
- antitrombotico
- antiaterosclerotico
- antiossidante

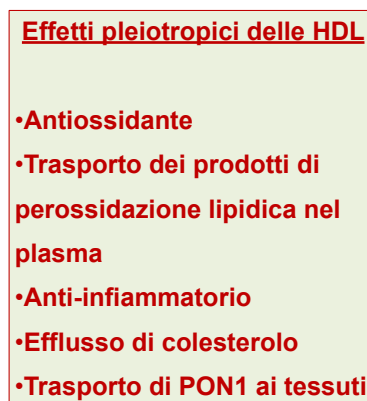


Figura 16. Effetti HDL.

Quando subiscono il processo di perossidazione lipidica, anch'esse, come le LDL, diventano disfunzionali, quindi tutti questi ruoli protettivi vengono meno, mentre inizia a prevalere l'effetto pro-infiammatorio [75].

3.2.1 Paraoxonasi (PON)

La paraoxonasi (PON) è un enzima costituito da 355 amminoacidi il cui gene si trova a livello del cromosoma 7; essa è prodotta a livello epatico e successivamente viene immessa in circolo.

La troviamo associata alle lipoproteine ad elevata densità (HDL) ed esercita un'attività esterasica e lattonasica e si oppone alla perossidazione lipidica delle LDL e delle HDL, come ipotizzato da studi recenti. Viene quindi definito come enzima antiossidante.

L'attenzione della letteratura scientifica si è spostata su questo enzima recentemente, dal momento che in passato ci si concentrava sulle HDL maggiormente sul semplice ruolo di trasporto di colesterolo.

Si è visto che è la PON-1, un'isoforma della PON, ad essere alla base dei meccanismi molecolari che determinano l'insorgenza di numerosissime patologie umane, come vediamo in figura 17.

Infatti, essa è coinvolta in quei meccanismi correlati a stress ossidativo, alterazioni delle lipoproteine plasmatiche e HDL disfunzionali [2], [76], [77].

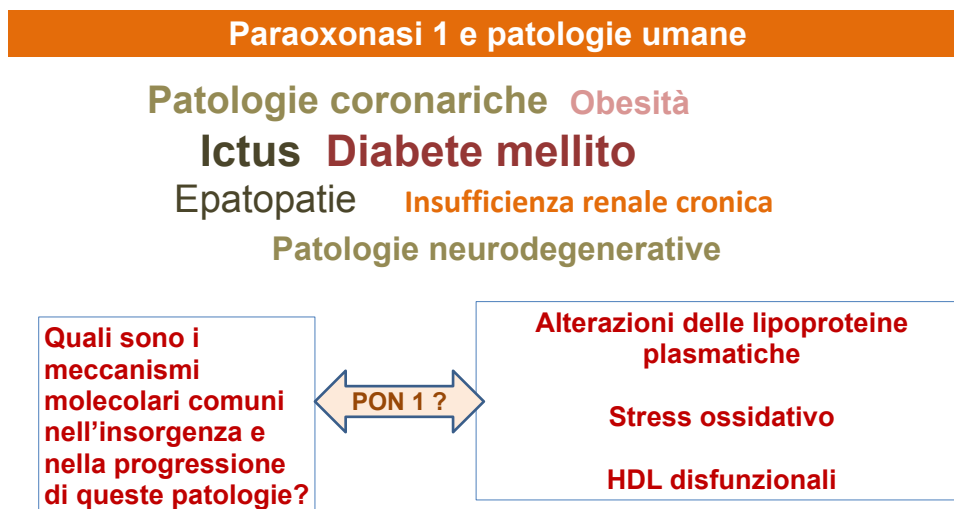


Figura 17. Ruolo della Paraoxonasi nelle patologie umane

Paraoxonasi 1

È un'isoforma della PON sintetizzata prevalentemente a livello epatico; il 95% della quota sintetizzata viene trasferita alle HDL; vediamo una particolare affinità dell'enzima per la sottoclasse HDL₃, che risulta superiore rispetto all'affinità per le altre sottoclassi di HDL [78].

Se ci sono delle alterazioni della struttura delle HDL, queste possono influenzarne la funzionalità, inclusa l'attività della PON-1.

Questa è l'isoforma che è stata presa in considerazione nel nostro lavoro.

Oltre alla PON1, abbiamo anche le PON2 e PON3, che a differenza della prima sono ubiquitarie ed esercitano un ruolo antiossidante a livello intracellulare o locale.

Ruolo della PON

Andando più nello specifico, la paraoxonasi è stata studiata inizialmente come una esterasi calcio-dipendente che catalizza l'idrolisi degli organofosfati e viaggia in circolo associata alle HDL [79].

Ha un ruolo importante nel proteggerci dall'esposizione a organofosfati, come ad esempio i gas nervini.

Nonostante la PON abbia un ruolo detossificante nei confronti degli organofosfati, il suo ruolo fisiologico non è ben noto, eppure ci sono evidenze riguardo il suo effetto protettivo nei confronti del danno ossidativo.

Infatti, potrebbe avere un ruolo nella protezione antiossidante delle HDL nei confronti delle LDL; questo effetto inibitorio sull'ossidazione potrebbe essere dovuto ad un'attività perossidasi o di chelazione degli ioni metallici [79].

Il complesso HDL-PON è in grado di idrolizzare fosfolipidi ossidati a lunga catena che sono stati isolati da LDL ossidate (Figura 18); sappiamo inoltre che nell'attività antiossidante delle HDL sono implicati anche altri enzimi come LCAT e PAF-AH, rispettivamente lecitina colesterolo aciltransferasi e acetilidrolasi del fattore di attivazione delle piastrine.

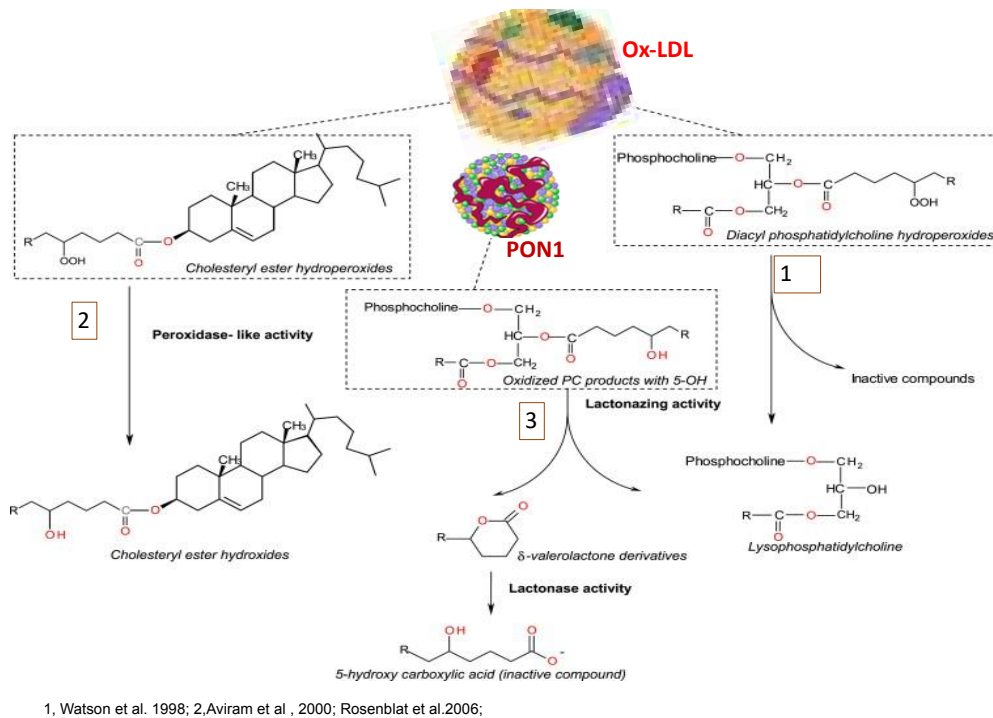


Figura 18. Attività della PON.

Sotto stress ossidativo però non sono solo le LDL ad essere suscettibili alla perossidazione lipidica, ma anche le HDL.

Si è visto anche che le HDL sono i principali carrier dei perossidi lipidici nel siero umano, ma questi sono più facilmente riducibili alle forme meno reattive rispetto ai perossidi associati alle LDL.

Da alcuni studi è merso che la paraoxonasi inibisce in maniera concentrazione-dipendente l'ossidazione delle HDL; questo però avviene solo se l'ossidazione non è ancora avvenuta: qualora fosse già avvenuta, la paraoxonasi non è più in grado di fare nulla.

La paraoxonasi determina una riduzione delle concentrazioni di perossidi e malondialdeide equivalenti, prodotti della perossidazione lipidica, come dimostra la figura seguente [80]:

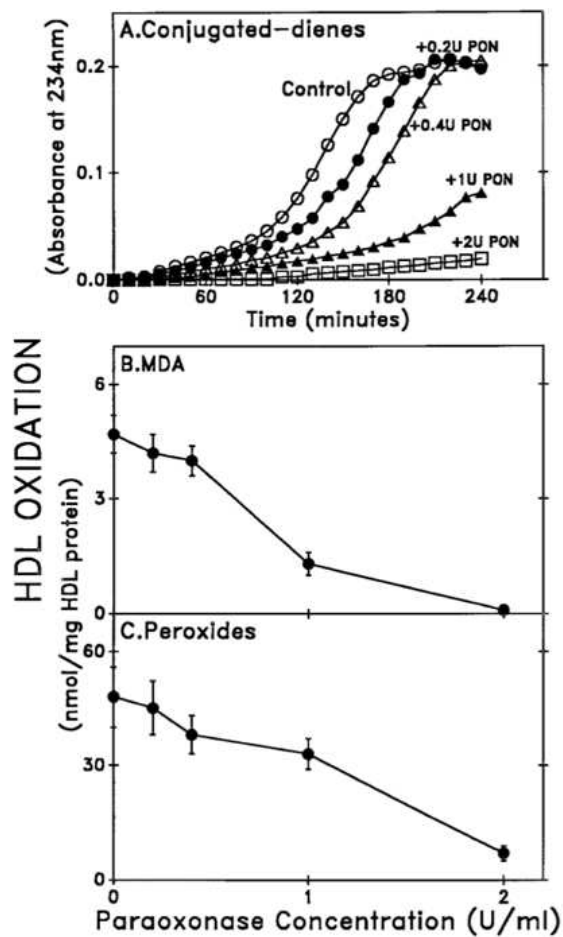


Figura 19. Effetto tempo-dipendente e concentrazione-dipendente della paraoxonasi sull'ossidazione delle LDL.

Le HDL (100 µg di proteine/ml) sono state incubate con 5 µM di solfato rameico a 25°C in assenza (controllo) o presenza di concentrazioni incrementali di PON.

L'ossidazione delle lipoproteine è stata determinata tramite l'analisi cinetica della formazione di dieni coniugati (A), malondialdeide (MDA; B) e perossidi (C) dopo 4 ore di incubazione. I risultati vengono dati come media ± la deviazione standard (n=3).

Utilizzando invece degli inibitori della paraoxonasi, si è visto che si ha un incremento della suscettibilità all'ossidazione, sempre a dimostrazione del potere antiossidante dell'enzima.

Risulta quindi fondamentale l'effetto antiossidante della paraoxonasi, in quanto permette di preservare le funzioni biologiche di queste lipoproteine; andando più nel dettaglio, ci stiamo riferendo alle due funzioni maggiori [80]:

- Efflusso di colesterolo

Si è visto che l'ossidazione delle HDL riduce notevolmente l'efflusso di colesterolo dalle cellule, raggiungendo valori fino al 53%, se confrontate con HDL native.

Aggiungendo la PON, la situazione migliora (Figura 20).

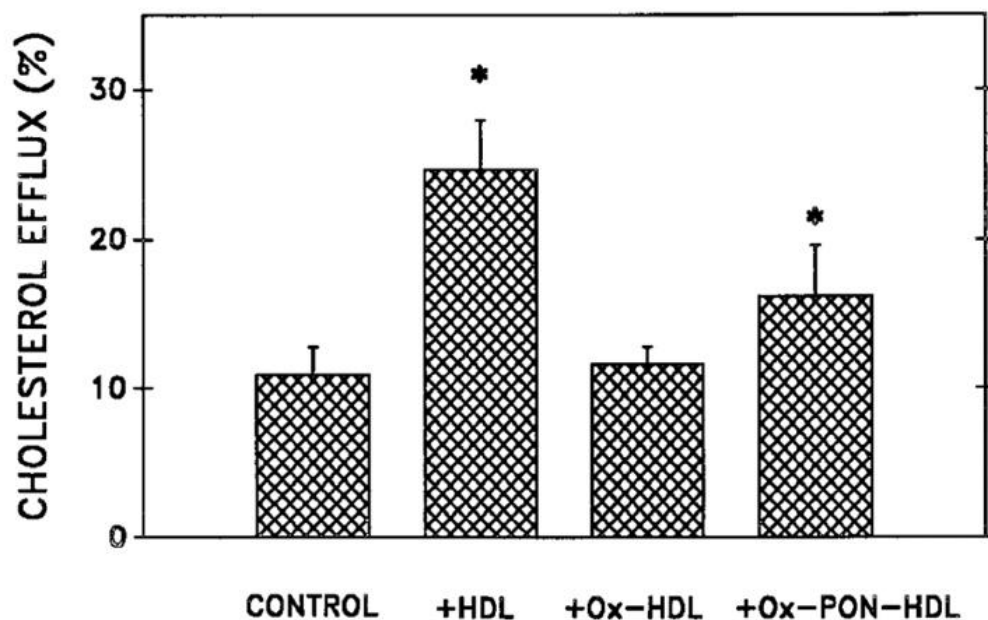


Figura 20. Effetto dell'ossidazione delle HDL in presenza di PON sull'efflusso di colesterolo indotto dalle lipoproteine.

10⁶ macrofagi/pozzetto sono stati incubati con 0,5 µCi/ml di colesterolo per 1h a 37° C, seguito da lavaggio cellulare e successiva incubazione a 37° C per 3h, senza (controllo) o con 100 µg di proteine/ml di HDL o di HDL ossidate o di HDL ossidate in presenza di 2 U/ml di PON purificata.

- Effetto antiossidante sulle LDL

Le HDL riducono la formazione di dieni coniugati a livello delle LDL e questo effetto si mantiene a lungo: anche dopo alcune ore possiamo vedere che l'ossidazione delle LDL è solo leggermente superiore alla fase iniziale.

Se invece aggiungiamo un inibitore della paraoxonasi (PD-65950), avremo un'ossidazione delle HDL ed il loro ruolo antiossidante nei confronti delle LDL verrà meno, facendo sì che l'ossidazione di queste ultime sia maggiore non solo rispetto alla presenza delle HDL normali, ma anche alle LDL da sole (Figura 21).

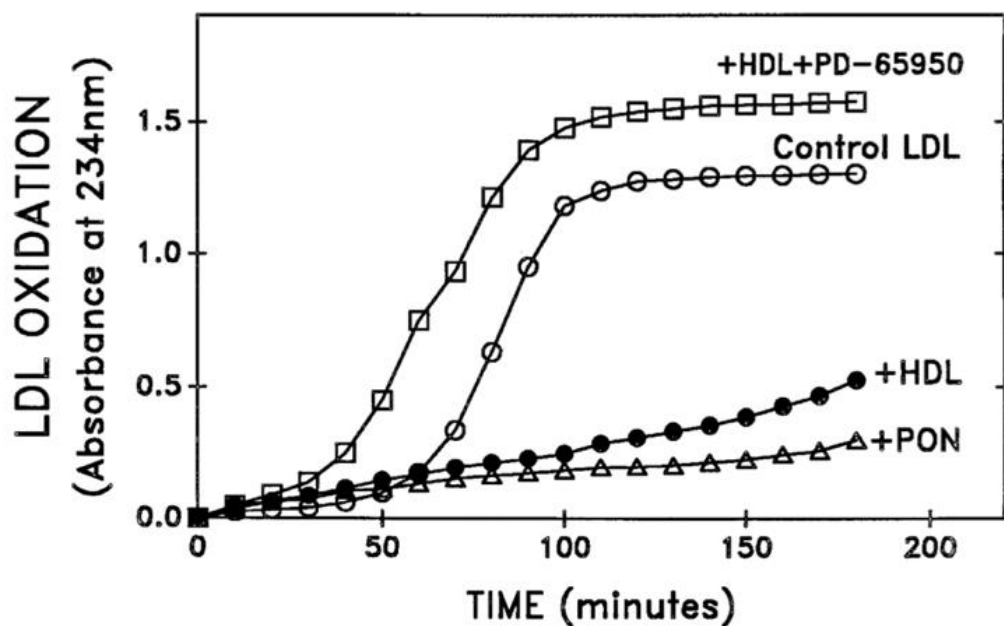


Figura 21. Ossidazione delle LDL in presenza di: PON, HDL, LDL isolate, HDL associate a inibitore della PON.

Tutto questo ci fa capire che le HDL, a seguito di ossidazione, perdono il loro effetto protettivo ed acquisiscono un potere proinfiammatorio.

Infatti, si è visto che l'indice di infiammazione delle HDL aumenta se queste subiscono il processo di ossidazione [81]; i valori di questo indice sono:

- < 1.0 nelle HDL normali: ruolo antiinfiammatorio
- > 1.0 nelle HDL ossidate: ruolo pro-infiammatorio

La figura seguente mostra proprio come varia questo indice al variare dello stato di ossidazione delle HDL.

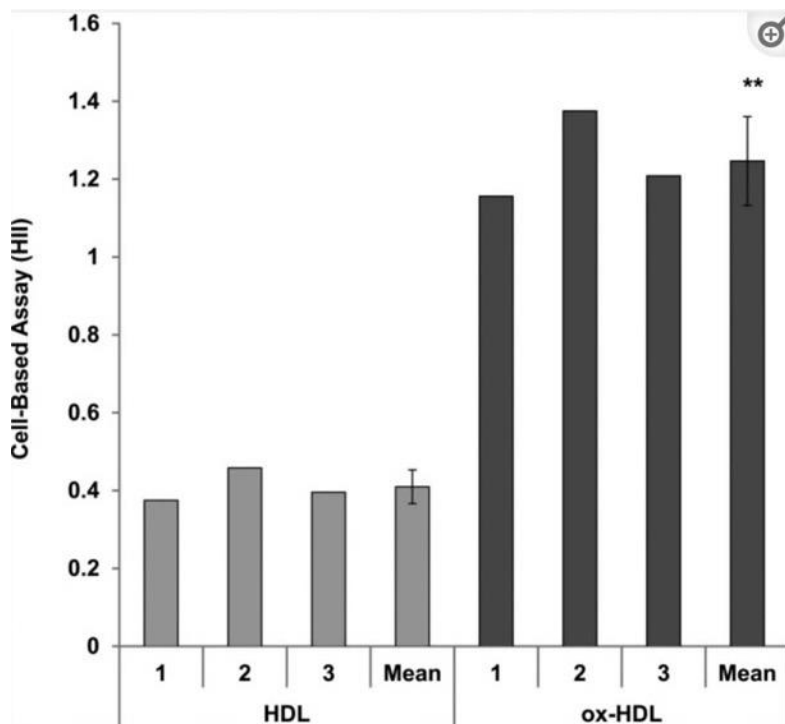


Figura 22. Proprietà proinfiammatorie delle HDL ossidate. È stato calcolato l'indice di infiammazione delle HDL purificate di tre volontari sani; successivamente, le stesse HDL sono state ossidate ed è stato calcolato il nuovo indice di infiammazione. Le HDL ossidate hanno un indice nettamente superiore.

Tutti questi concetti ci mostrano l'importanza della PON, la quale in primis inibisce l'ossidazione delle HDL e così facendo va ad inibire in maniera indiretta anche l'ossidazione delle LDL.

In particolare, è la PON1 ad esercitare un effetto antiossidante, andando a modulare la suscettibilità delle HDL alla perossidazione lipidica.

Elevati livelli di lipidi che sono andati incontro a perossidazione lipidica riflettono una riduzione dell'attività della PON1 [3]; alla riduzione dei livelli di PON1 si associano alterazioni del profilo lipidico e HDL disfunzionali con significato proinfiammatorio, poiché vengono meno tutte le funzioni positive di cui si occupano queste lipoproteine.

La PON ha un'attività sierica ridotta in pazienti con:

- Infarto del miocardio
- Ipercolesterolemia familiare
- Diabete mellito

Citiamo infine l'enzima mieloperossidasi (MPO), che sembra essere coinvolto nel processo di perossidazione lipidica; questo è sostenuto dal fatto che, quando abbiamo HDL ossidate, il rapporto MPO/PON1 risulta aumentato, indice del fatto che si ha un incremento del braccio pro-ossidante e una riduzione di quello antiossidante.

Tutto questo ci indica che i valori di PON possono avere un ruolo cruciale anche per quanto riguarda l'approccio diagnostico alla malattia, ma potrebbero anche rappresentare un nuovo approccio terapeutico.

Substrati della PON-1

Le Paraoxonasi agiscono a livello di molti substrati non correlati tra loro dal punto di vista strutturale.

Il ruolo fisiologico della PON-1 sembra essere quello di offrire protezione contro la tossicità di alcuni organofosfati, perciò questi ultimi rappresentano un importante substrato dell'enzima [82].

Vista l'affinità per diversi substrati, hanno diverse attività, che saranno descritte anche nella sezione *Materiali e Metodi*.

Non è stato però ancora definito quale sia il substrato "naturale" dell'enzima.

Le attività delle paraoxonasi (Figura 23) sono:

- **Attività paraoxonastica**

Questa attività sfrutta come substrato il *Paraoxone*, il quale viene idrolizzato.

È l'attività principale, tant'è che dà il nome all'enzima stesso, che in un primo momento era stato definito come esterasi [82].

Il Paraoxone è considerato estremamente instabile e tossico, soprattutto per via inalatoria, perciò le soluzioni di paraoxone devono essere maneggiate sotto cappa e da personale che abbia preso le dovute misure di precauzione [83].

Al contatto con la pelle può determinare insorgenza di neoplasie.

- **Attività esterasica**

I substrati sono gli esteri aromatici, tra cui ricordiamo il *Fenilacetato*.

Non è considerato tossico quanto il paraoxone, ma necessita comunque di adeguate misure di sicurezza e di essere maneggiato sotto cappa.

La velocità d'idrolisi di PON-1 risulta essere superiore quando viene utilizzato il Fenilacetato come substrato piuttosto che il Paraoxone.

- **Attività lattonasica**

I substrati sono rappresentati da un ampio spettro di lattoni, come

- 5-tiobutil butirrolattone: considerato non tossico
- Diidrocomarina: tossica se inalata e al contatto con la pelle

Può idrolizzare anche l'omocisteina-tiolattone e in questo caso parliamo di attività tiolattonasica.

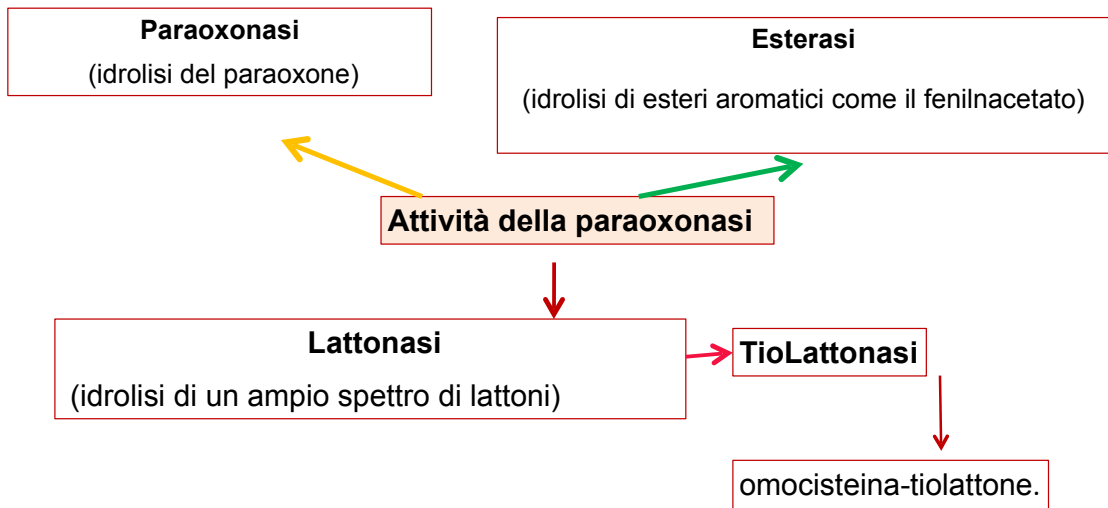


Figura 23. Attività PON-1.

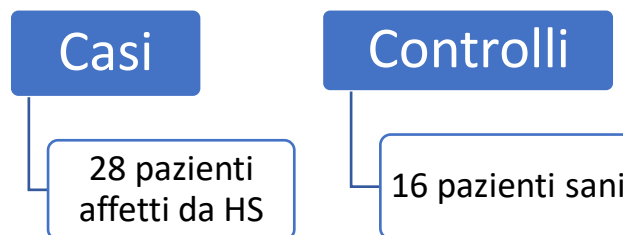
4. STUDIO CLINICO

4.1 Materiali e metodi

4.1.1 Selezione dei pazienti

Presso la SOD di Dermatologia dell’Azienda Ospedaliera Universitaria “Ospedali riuniti di Ancona” sono stati selezionati 28 pazienti affetti da Idrosadenite Suppurativa; la diagnosi di HS è stata effettuata da uno specialista dermatologo secondo i criteri elaborati dal secondo congresso organizzato dalla HSF (*Hidradenitis Suppurativa Foundation*) nel marzo del 2009.

I pazienti che rappresentano i controlli, ossia pazienti privi di malattia, invece sono 16.



4.1.2 Database

Nella prima fase dello studio ci si è dedicati alla raccolta dei dati anamnestici e clinici dei pazienti; ad ogni paziente è stato assegnato un codice alfanumerico identificativo (es. 001H, 002H, 003H... 0028H).

Successivamente, i dati raccolti sono stati inseriti in un database, in cui viene specificato:

- codice alfanumerico identificativo e data di nascita
- numero di telefono

- ospedale di provenienza: Ospedali Riuniti di Ancona
- sesso
- età
- BMI
- esami di laboratorio:
 - trigliceridi
 - colesterolo totale
 - colesterolo HDL
 - glicemia
 - PCR
 - VES
- informazioni riguardanti l'insorgenza della patologia:
 - età di insorgenza
 - area di insorgenza
 - durata
- soggetto fumatore o non fumatore
- storia familiare
- comorbidità:
 - associate all'HS
 - autoimmunitarie
 - altre comorbidità
- caratteristiche cliniche della patologia:
 - localizzazione
 - fenotipo
 - stadio di Hurley
 - IHS4 score
 - numero di noduli
 - numero di ascessi
 - numero di fistole drenanti
 - scala del dolore VAS
 - qualità della vita secondo il questionario DLQI
 - complicanze

- per le pazienti di sesso femminile:
 - stato di gravidanza
 - età del menarca
 - regolarità/irregolarità del ciclo mestruale
 - eventuale terapia estroprogestinica, durata e farmaco
 - durata del ciclo mestruale
 - durata fase mestruale
 - eventuale PCOS o ovaio multifollicolare
- terapia:
 - monoterapia: farmaco usato e risposta
 - duplice terapia: approccio e risposta
 - triplice terapia: approccio e risposta
 - quadruplica terapia: approccio e risposta
- alcuni quesiti:
 - “Ha mai avuto le dita (piedi e/o mani) e/o altre articolazioni dolenti e tumefatte senza un’apparente motivazione?”
 - “Ogni tanto un intero dito della mani o dei piedi si gonfia e sembra una salsiccia?”
 - “Ha dolore ai calcagni?”
 - “Ha mai avuto dolore lombare per un periodo di almeno tre mesi, non imputabile ad un trauma?”
 - “Ha dolore lombare al mattino al risveglio e/o dopo il riposo e che migliora con l’esercizio fisico?”
 - “Si sveglia di notte a causa del dolore lombare?”
 - “Età di esordio dei sintomi articolari?”
- ulteriori indagini:
 - ANA
 - ENA
 - HLA
 - calprotectina fecale
 - eco articolare
 - RMN e RX iliache

- sintomi intestinali
- familiarità IBD
- familiarità psoriasi
- diagnosi spondiloartriti sieronegative (SpA) e/o artriti infiammatorie

Questi dati sono stati raccolti più che altro per i soggetti malati (casi), mentre per i controlli si è fatto riferimento solo ad una parte di essi.

4.1.3 Caratteristiche del campione

Andando ad analizzare il database emergono alcuni dati, che riguardano i casi, che possono essere schematizzati come segue.

Caratteristiche demografiche dei pazienti e profilo metabolico

Il gruppo dei casi è composto da 28 pazienti (63,63% del totale) affetti da HS.

I pazienti hanno un'età media di $33,4 \pm 2,5$ anni (SEM); le donne sono 21 e rappresentano il 75%, mentre gli uomini sono soltanto 7 (25%).

Il range di età va da 18 a 61 anni.

Caratteristiche della popolazione campionaria (casi)			
	Maschi	Femmine	Totale
Numero	7 (25 %)	21 (75 %)	28
Età media	$43,4 \pm 7,3$ anni (SD)	$30 \pm 13,1$ anni (SD)	$33,4 \pm 13,2$ anni (SD)
	$43,4 \pm 2,8$ anni (SEM)	$30 \pm 2,9$ anni (SEM)	$33,4 \pm 2,5$ anni (SEM)

I controlli sono 16 e sono equamente distribuiti nei due sessi.

Sono stati scelti dei pazienti in modo che le caratteristiche siano distribuite in maniera più simile a quelle dei casi, in modo che le suddette caratteristiche non rappresentino un bias.

Profilo metabolico e infiammatorio (casi)

BMI

- normopeso	10 pazienti (38,46 %)
- sovrappeso	12 pazienti (46,16 %)
- obesità (lieve)	4 pazienti (15,38 %)
- media	26,13 ± 4,04 (SD)
- mediana	25,73

Trigliceridi

- nella norma	18 pazienti (78,26 %)
- valori elevati	5 pazienti (21,74 %)
- media	107,4 ± 14,1 (SEM) mg/dl
- mediana	92 mg/dl

Colesterolo totale

- nella norma	18 pazienti (75 %)
- valori elevati	6 pazienti (25 %)
- media	173,75 ± 7,22 (SEM) mg/dl
- mediana	171 mg/dl

Colesterolo HDL

- nella norma	12 pazienti (52,17 %)
- valori bassi	11 pazienti (47,83 %)
- media	49,4 ± 2,7 (SEM) mg/dl
- mediana	50,5 mg/dl

Glicemia

- nella norma (<110 mg/dl)	21 pazienti (91,3 %)
- zona grigia (110-125 mg/dl)	2 pazienti (8,7 %)
- media	86,26 ± 2,9 (SEM) mg/dl
- mediana	84 mg/dl

PCR

- nella norma	7 pazienti (46,67 %)
- aumentata	8 pazienti (53,33 %)
- media	1,18 ± 1,1 (SD) mg/dl
- mediana	0,9 mg/dl

VES

- nella norma	6 pazienti (40%)
- aumentata	9 pazienti (60%)
- media	39 ± 9,5 (SEM) mm/h
- mediana	23 mm/h

Profilo metabolico e infiammatorio (controlli)

BMI

- normopeso	7 pazienti (77,78 %)
- sovrappeso	1 paziente (11,11 %)
- obesità (lieve)	1 paziente (11,11 %)
- media	23,48 ± 3,4 (SD)
- mediana	22,68

Trigliceridi

- nella norma	2 pazienti
- valori elevati	1 paziente
- media	107 ± 28,8 (SEM) mg/dl
- mediana	93 mg/dl

Colesterolo totale

- nella norma	2 pazienti
- valori elevati	2 pazienti
- media	184,75 ± 26,2 (SEM) mg/dl
- mediana	176 mg/dl

Colesterolo HDL

- nella norma	1 pazienti
- valori bassi	3 pazienti
- media	52,75 ± 6,7 (SEM) mg/dl
- mediana	49 mg/dl

Glicemia

- nella norma (<110 mg/dl)	4 pazienti
- valori patologici	1 paziente
- media	101,6 ± 10,3 (SEM) mg/dl
- mediana	93 mg/dl

Caratteristiche cliniche dell'Idrosadenite Suppurativa

Abbiamo analizzato la malattia e in particolare le seguenti caratteristiche:

- Età di insorgenza

L'età media alla diagnosi è di $17,6 \pm 6,3$ anni e la mediana invece è 16 anni.

L'età minima è di 7 anni, mentre quella massima di 36.

- Localizzazione all'insorgenza

Localizzazione	Numero pazienti
Inguine	8 (di cui 2 bilateralmente)
Ascelle	8 (di cui 2 solo a livello della dx)
Glutei	4 (di cui 2 associati anche ad inguine)
Collo	1
Mammella	1
Inguine + ascelle	1
Inguine + torace	1
Inguini bilaterale + ascella dx	1

- Durata della malattia

La durata è piuttosto variabile poiché abbiamo soggetti che si trovano in diverse fasi della vita; la durata media nei nostri pazienti è di $12,8 \pm 2,1$ (SEM) anni, andando da un minimo di 1 anno ad un massimo di 39 anni.

- Severità della malattia

Abbiamo analizzato la gravità della malattia, andando a valutare diversi parametri, tra cui lo stadio di Hurley, la severità secondo lo score IHS4, il numero di noduli, accessi e fistole, la scala VAS del dolore e la qualità della vita (DLQI).

Severità della malattia

Stadio di Hurley

- Stadio 1	3 pazienti (10,7 %)
- Stadio 2	16 pazienti (57,1 %)
- Stadio 3	9 pazienti (32,2 %)

Score IHS4

- Punteggio medio	14,8
- Punteggio minimo	0
- Punteggio massimo	33
- Forma lieve	4 pazienti (17,4 %)
- Forma moderata	4 pazienti (17,4 %)
- Forma severa	15 pazienti (65,2 %)

Noduli

- Nessun nodulo	7 pazienti (31,8 %)
- 1 nodulo	3 pazienti (13,6 %)
- 2 noduli	1 paziente (4,6 %)
- 4 noduli	6 pazienti (27,2 %)
- 5 noduli	4 pazienti (18,2 %)
- 13 noduli	1 paziente (4,6 %)

Ascessi

- Nessun ascesso	5 pazienti (22,6 %)
- 1 ascesso	13 pazienti (59 %)
- 2 ascessi	2 pazienti (9,2 %)
- 3 ascessi	1 paziente (4,6 %)
- 4 ascessi	1 paziente (4,6 %)

Fistole

- Nessuna fistola	5 pazienti (22,6 %)
- 1 fistola	3 pazienti (13,6 %)
- 2 fistole	3 pazienti (13,6 %)
- 3 fistole	4 pazienti (18,2 %)
- 4 fistole	4 pazienti (18,2 %)
- 5 fistole	2 pazienti (9,2 %)
- 6 fistole	1 paziente (4,6 %)

Scala VAS del dolore

- Punteggio medio	5,1
- Punteggio mediano	6
- Punteggio minimo	0
- Punteggio massimo	10

Dermatology Life Quality Index

- Punteggio medio	18,3
- Punteggio mediano	18,5
- Punteggio minimo	0
- Punteggio massimo	30

Fumo, storia familiare e comorbidità

Vista l'associazione della patologia con il **fumo**, abbiamo indagato anche l'abitudine tabagica dei pazienti ed è emerso che:

- 16 pazienti sono fumatori: 66,67 %
- 7 pazienti non sono fumatori: 29,16 %
- 1 paziente è un ex fumatore: 4,17 %

La **storia familiare** invece risulta positiva solo nel 41,7 % dei casi, mentre nel restante 58,3% abbiamo una familiarità negativa.

Spostiamoci ora sulle **comorbidità**.

Tra quelle associate all'HS le più frequenti sono l'acne cistica e la cisti del seno pilonidale, che ritroviamo in 10 pazienti ciascuna, da sole o in associazione l'una con l'altra.

In un paziente troviamo invece la cellulite dissecante.

Comorbidità di tipo autoimmune le troviamo solo in 2 pazienti e si tratta in entrambi i casi di psoriasi; nello specifico in uno dei due casi di psoriasi del cuoio capelluto.

Le altre comorbidità invece sono soprattutto di tipo metabolico, quindi troviamo obesità, sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2; oltre a queste troviamo anche:

- PCOS
- Iperplasia nodulare focale (FNH)
- Atopia
- Eczema microbico della nuca
- Dermatite da contatto a livello gluteo
- Tetralogia di Fallot
- Ipertensione arteriosa

Caratteristiche cliniche del coinvolgimento articolare

Andando invece a valutare il coinvolgimento articolare, tramite alcuni quesiti, è emerso che:

- 1 paziente riferisce dita delle mani dolenti e tumefatte senza un apparente motivo
- Nessun paziente riferisce dita delle mani o dei piedi gonfie e che sembrano delle salsicce
- Nessun paziente riferisce dolore ai calcagni
- 3 pazienti riferiscono dolore lombare per almeno 3 mesi, non imputabile ad un trauma
- 1 paziente riferisce dolore lombare al mattino al risveglio e/o dopo il riposo e che migliora con l'esercizio fisico
- 2 pazienti riferiscono di svegliarsi di notte a causa del dolore lombare
- 1 paziente riferisce come età di esordio dei sintomi articolari i 24 anni.

Per quanto riguarda le indagini strumentali:

- **RX** del rachide lombo-sacrale: 1 positiva che mostra 2 protrusioni discali lombari
- **RMN**: in totale sono stati eseguiti 3 esami di risonanza magnetica.
Di questi: 1 ha evidenziato sacroileite sinistra, 1 ha evidenziato tendinite del ginocchio sinistro e 1 ha dato esito negativo per processi cronici o attivi.
- **Eco articolare**: non è stata eseguita per nessun paziente.

Analizzando invece le indagini laboratoristiche:

- La prevalenza della positività per **HLA-B27**, ricercata in 2 pazienti, è del 50 %
- In 3 pazienti sono stati dosati gli **ANA** (anticorpi antinucleo) e gli **ENA** (anticorpi antiantigeni nucleari estraibili), risultati negativi in tutti e tre i casi.

- La **calprotectina fecale** è stata dosata in 3 pazienti.

Di questi è risultata positiva in un solo paziente (valore di 500 mg/kg), il quale presenta anche sintomi intestinali, ma la cui colonscopia e familiarità per malattie infiammatorie croniche intestinali è risultata negativa.

Dei due pazienti con valori nella norma, uno soffre di colon irritabile.

4.1.4 Separazione del siero

I campioni di sangue periferico sono stati ottenuti mediante un prelievo venoso periferico a soggetti sani (n=16) e soggetti affetti da HS (n=28) a digiuno da almeno 12 ore. Un'incubazione a temperatura ambiente per 2 ore ha permesso la coagulazione dei campioni ematici.

In seguito, grazie ad una centrifugazione a 3000 rpm per 15 minuti, è stato possibile separare il siero di ciascun soggetto, successivamente sottoposto a congelamento a -80°C sino al momento dell'utilizzo per scopi analitici.

4.1.5 Valutazione dell'attività dell'enzima Paraoxonasi-1 (PON-1)

PON1 è considerato un enzima “promiscuo” poiché possiede la capacità di idrolizzare differenti substrati, come i composti degli organofosfati, arilesteri non fosforici ed anche lattoni, i quali sono considerati suo substrato primario.

Pertanto sono state valutate le diverse attività di PON-1 utilizzando diversi substrati:

1. **attività paraoxonasica**, utilizzando il paraoxone come substrato
2. **attività arilesterasica**, utilizzando come substrato il fenilacetato
3. **attività lattonasica**, utilizzando la Diidrocumarina come substrato.

Tutti i saggi sono stati condotti su micropiastre a 96 pozzetti, con volume finale di 200 µl, in accordo con studi precedenti [2].

Attività paraoxonastica

L'analisi dell'attività paraoxonastica della PON-1 è stata valutata aggiungendo in ciascun pozzetto della microplate 10 μ l di siero e 200 μ l di una soluzione costituita da Tampone Tris-HCl 5mM pH 7.4 (Tris 1M, MgCl₂ 1M e NaCl 1M), ClCa₂ 2mM e un'aliquota di Paraoxone alla concentrazione finale di 1mM (Diethyl-p-nitrofenolo fosfato).

La cinetica della reazione catalizzata dalla PON1 è stata monitorata per 15 minuti a 25°C e l'incremento di assorbanza è stato misurato a 405nm.

L'attività di PON1 (*Reazione 1*) è stata calcolata come velocità di formazione di p-nitrofenolo ($\epsilon= 18,050 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ed espressa come U/ml del siero.

Un'unità (U) di attività di PON1 è definita come 1 nmol di p-nitrofenolo formato al minuto in presenza delle condizioni di saggio.

Attività arilesterasica

L'attività arilesterasica è stata testata ponendo un'aliquota di campione di siero diluito 1:10 in tampone Tris-HCl 50mM contenente CaCl₂ e fenilacetato 1mM come substrato.

La cinetica della reazione catalizzata dalla PON1 è stata monitorata per 15 minuti a 25°C e l'incremento di assorbanza è stato misurato a 270nm.

L'attività della PON1 è stata calcolata come velocità di formazione del fenolo ($\epsilon=3,010 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) espressa come U/ml di siero.

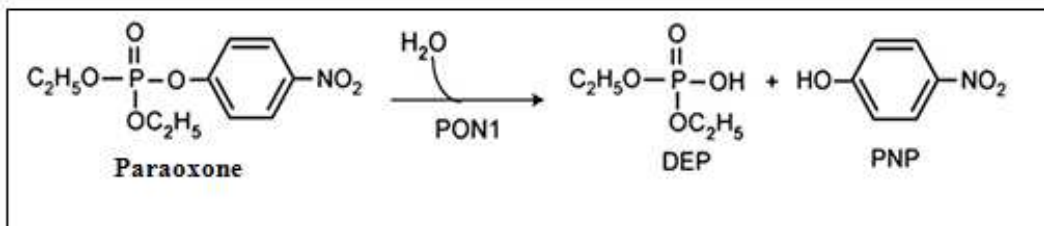
Un'unità (U) di attività di PON1 testata con fenilacetato è definita come 1 μ mol di fenolo prodotto al minuto (*Reazione 2*).

Attività lattonasica

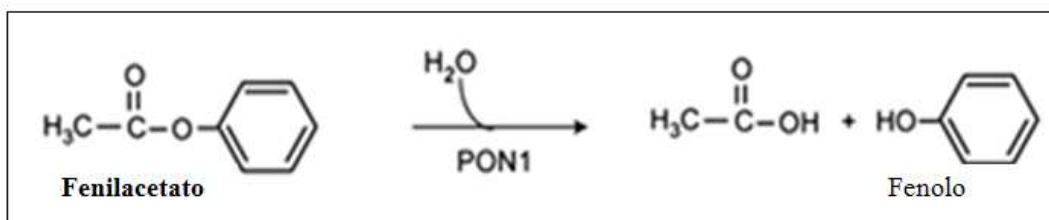
Mentre per l'attività lattonasica l'aliquota usata di campione diluito 1:10 in tampone Tris-HCl 50mM, contenente CaCl₂, è stata addizionata diidrocumarina (DHC) 1mM.

Le condizioni con cui è stata seguita la cinetica sono le precedenti e l'attività di PON1 è stata calcolata come velocità di formazione di 3-(2-idrossifenil) propionato ($\epsilon=1,295\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) espressa come U/ml di siero.

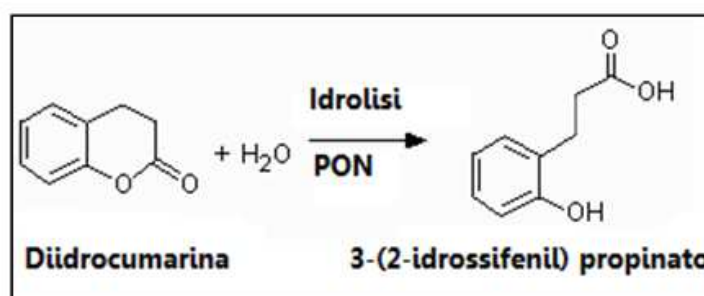
Un'unità (U) di attività di PON1 testata con DHC è definita come 1 μmol di propionato formato al minuto (*Reazione 3*).



Reazione 1: Dall'attività esterasica dell'enzima PON1 sul Paraoxone deriva la formazione di p-nitrofenolo (PNP) e dietilfosfato (DEP).



Reazione 2: Dall'attività aril-esterasica dell'enzima PON1 sul Fenilacetato deriva la formazione di fenolo.



Reazione 3: Dall'attività lattonasica dell'enzima PON1 sulla Diidrocumarina deriva la formazione di propionato.

4.1.6 Valutazione proprietà funzionali delle HDL

Il saggio basato sull'ossidazione della sonda fluorescente diidrorodamina 123 (DHR) permette di valutare le proprietà funzionali delle HDL. La sonda in presenza di ossigeno spontaneamente tende ad ossidarsi formando rodamina 123 che ha un massimo di emissione di fluorescenza a 528nm d'onda se eccitata a 485nm (Figura 24).

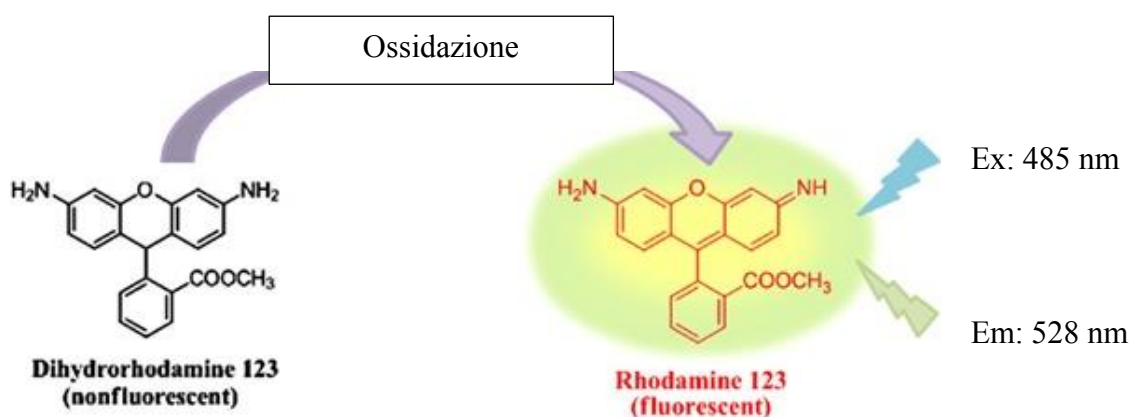


Figura 24. Saggio sull'ossidazione della sonda fluorescente diidrorodamina 123 (DHR).

La valutazione dell'incremento-tempo dipendente della fluorescenza dovuto all'ossidazione della DHR incubata in presenza e in assenza di HDL è stata proposta come valido cell-free assay per indagare le proprietà antiossidanti e protettive delle HDL plasmatiche [81], [84].

L'ossidazione della DHR viene rallentata in presenza di HDL plasmatiche, ciò si riflette in un ridotto aumento della fluorescenza nel tempo rispetto alla DHR incubata in assenza di lipoproteine (Figura 26). E' stato dimostrato che HDL isolate da plasma di soggetti affetti da condizioni patologiche (es. patologie coronariche) o ossidate *in vitro* mostrano una ridotta abilità di proteggere la DHR dall'ossidazione [81].

Pertanto, la variazione della fluorescenza della diidrorodamina nell'unità di tempo, è un parametro che permette di valutare le proprietà antiossidanti e protettive delle HDL.

Il tasso di ossidazione della DHR sarà tanto più basso tanto più le HDL sono in grado di svolgere un'efficiente azione antiossidante; viceversa il tasso di ossidazione della DHR sarà tanto più elevato tanto più le HDL sono compromesse dal punto di vista funzionale.

Studi precedenti hanno dimostrato che la valutazione delle proprietà funzionali delle HDL valutate utilizzando questo saggio correlano con i risultati ottenuti utilizzando cell-based assay che prevedono l'allestimento di colture cellulari e valutazioni più complesse e dispendiose.

Per il saggio è necessario isolare le HDL dal siero.

Separazione delle HDL mediante precipitazione

Ai campioni è stato aggiunto in rapporto 1: 100 buffer di precipitazione tampone HEPES privo di ioni ferro (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'- 2-ethanesulfonic acid) con aggiunta la resina Chelex-100. I campioni sono stati incubati per 20 minuti in ghiaccio prima essere sottoposti a centrifugazione per 20 minuti a 4 °C a 2000 g. E' stato successivamente recuperato solo il surnatante e quantificato il colesterolo con il kit Chema (Chema diagnostica).

In questo saggio colorimetrico, gli esteri del colesterolo vengono idrolizzati dal colesterolo esterasi, formando colesterolo e acidi grassi. Il colesterolo viene ossidato dal colesterolo ossidasi formando colesteno-4-ene-3-one ed H₂O₂. Il perossido di idrogeno reagisce con il P-clorofenolo e 4 aminoantipirina formando un composto colorato in rosso. L'intensità del colore, misurata a 510 nm, è proporzionale alla quantità di colesterolo presente nel campione.

Attraverso la legge di Lambert- Beer:

$$\frac{A_x}{A_s} \times 200$$

Saggio della DHR

Un'aliquota di HDL (1.25 µg colesterolo) è stata addizionata a 150 µL di tampone HEPES (HEPES 20mM pH 7.4, privo di ferro, contenente NaCl 150mM e Chelex-100) e 25µL di DHR 50µM (concentrazione finale 7 µM).

Parallelamente la DHR è incubata anche in assenza di HDL.

In tutti i campioni è stato aggiunto AAPH (2,2 azobis (2-amidinopropano) diidroclore) che a 37 °C subisce una decomposizione termica formando radicali perossidici ROO che promuovono l'ossidazione.

Subito dopo l'aggiunta della sonda, l'incremento della fluorescenza è stato valutato ad intervalli di 2 minuti per due ore (microplate reader Synergy, Biotek). Ciascun campione è stato valutato in triplicato. Il tasso di ossidazione della DHR (DOR) per ogni pozzetto è stato calcolato tra i 10 e 50 minuti, ed espresso come FU/minuto (unità di fluorescenza per minuto).

Al DOR relativo alla sonda incubata in presenza di AAPH senza HDL è stato attribuito un valore pari a 100% e l'effetto protettivo delle HDL è stato calcolato come percentuale di inibizione dell'ossidazione di DHR.

$$\text{Effetto protettivo} = 100 - [(DOR_{\text{AAPH+HDL}} * 100) / DOR_{\text{AAPH}}]$$

4.1.7 Statistica

Le analisi condotte sui campioni di siero dei pazienti e dei controlli per tutte le misurazioni sono state eseguite in triplicato.

I risultati delle analisi relative ai parametri biochimici e clinici sono state espresse come media \pm deviazione standard (SD), tranne nei casi in cui la deviazione standard presenta valori molto elevati: in quei casi è stato usato l'errore medio standard (SEM).

L'attività di PON-1 è espressa come media \pm errore medio standard (SEM).

Student's T test è stato utilizzato per valutare la significatività delle differenze.

L'analisi della regressione lineare è stata calcolata per valutare il coefficiente di correlazione (r) e le differenze sono state considerate significative per $p < 0,05$ (GraphPad Prism versione 7.00).

4.2 Risultati e discussione

4.2.1 Caratteristiche del profilo lipidico: confronto tra HS pazienti e controlli

Nello studio sono stati reclutati 28 soggetti affetti da HS e 16 soggetti sani (controlli).

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esami ematochimici, nei quali venivano analizzati i parametri segnalati in Tabella.

	Controlli	HS pazienti
Trigliceridi	107 ± 28,8 (SEM) mg/dl	107,4 ± 14,1 (SEM) mg/dl
Colesterolo totale	184,75 ± 26,2 (SEM) mg/dl	173 ± 7,5 (SEM) mg/dl
Colesterolo HDL	52,75 ± 6,7 (SEM) mg/dl	49,4 ± 2,7 (SEM) mg/dl

Risultati degli esami ematochimici dei soggetti inclusi nello studio. Media ± errore standard (SEM).

Possiamo notare che non ci sono differenze così sostanziali tra casi e controlli; addirittura, i trigliceridi hanno lo stesso valore medio.

Per quanto riguarda i valori di colesterolo, vediamo sia quello totale che quello HDL sono ridotti, ma queste riduzioni, come ben sappiamo, hanno significati opposti.

Tutto questo a testimonianza del fatto che conoscere i soli valori di colesterolo non ci indirizza così tanto, poiché valori nella norma non escludono alterazioni di tipo qualitativo, soprattutto a carico delle HDL.

4.2.2 Attività dell'enzima Paraoxonasi-1: confronto tra HS pazienti e controlli

L'attività paraoxonasica, arilesterasica e lattonasica di PON-1 è stata valutata nel plasma dei controlli e dei pazienti utilizzando, rispettivamente, il Paraoxone, il Fenilacetato e la Diidrocumarina come substrati.

- **L'attività paraoxonasica** nei controlli è compresa tra 239 U/mL e 670 U/mL con un valore medio pari a 396 ± 30 U/mL.

Nei pazienti i valori sono compresi tra 54 U/mL e 555 U/mL, con un valore medio pari a $232 \pm 23,4$ U/mL, che risulta significativamente minore rispetto a quella osservata nei controlli ($p < 0,001$) (Figura 25A).

La grande variabilità e i valori osservati sono in accordo con studi precedenti condotti sia su soggetti sani che patologici [2].

- **L'attività arilestrastica** mostra una minore variabilità con valori compresi sia controlli (79-137 U/mL) che nei pazienti (50-114 U/mL).

Il valore medio osservato nei pazienti è significativamente inferiore rispetto ai controlli ($p < 0,001$) (Figura 25B).

La valutazione dell'attività arilesterasica dell'enzima è importante in quanto è considerata una stima della concentrazione dell'enzima PON1 nel siero. Infatti, essa non ha una distribuzione polimorfica e mostra una correlazione con i livelli di proteina PON1 presente nel campione indipendentemente dal polimorfismo [85].

- Per meglio indagare le alterazioni dell'enzima PON1 nei soggetti affetti da HS abbiamo valutato anche la sua **attività lattonasica**, infatti questa sembra rappresentare l'attività più rilevante dal punto di vista fisio-patologico in quanto i lattoni sono considerati substrati primari e fisiologici dell'enzima PON1. I valori osservati nei controlli sono in accordo con quelli riportati in letteratura [2], [3].

In accordo con le altre attività analizzate, anche l'attività lattonasica di PON1 osservata nei pazienti (43 ± 4 U/mL) risulta essere circa la metà rispetto a quella osservata nei controlli ($73,8 \pm 8,8$ U/mL) ($p < 0,001$) (Figura 25C).

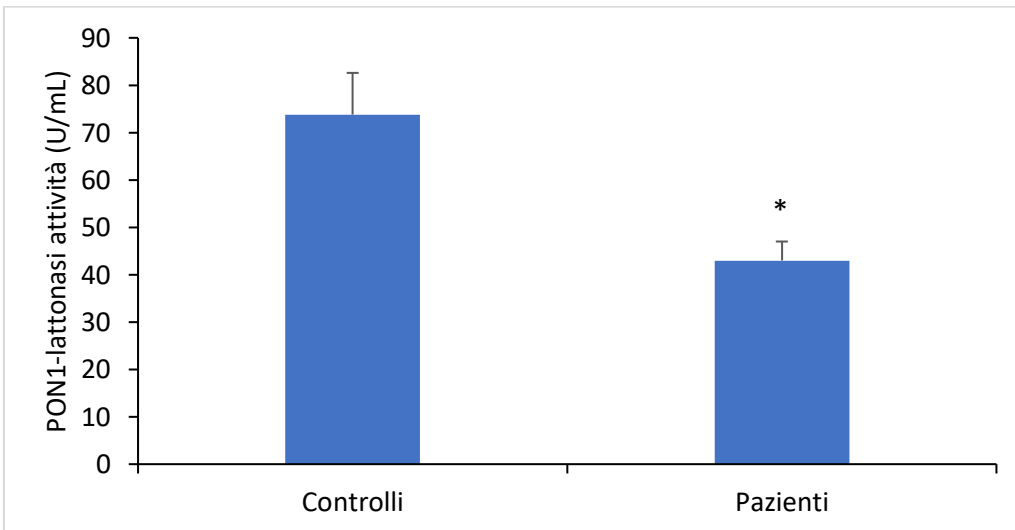
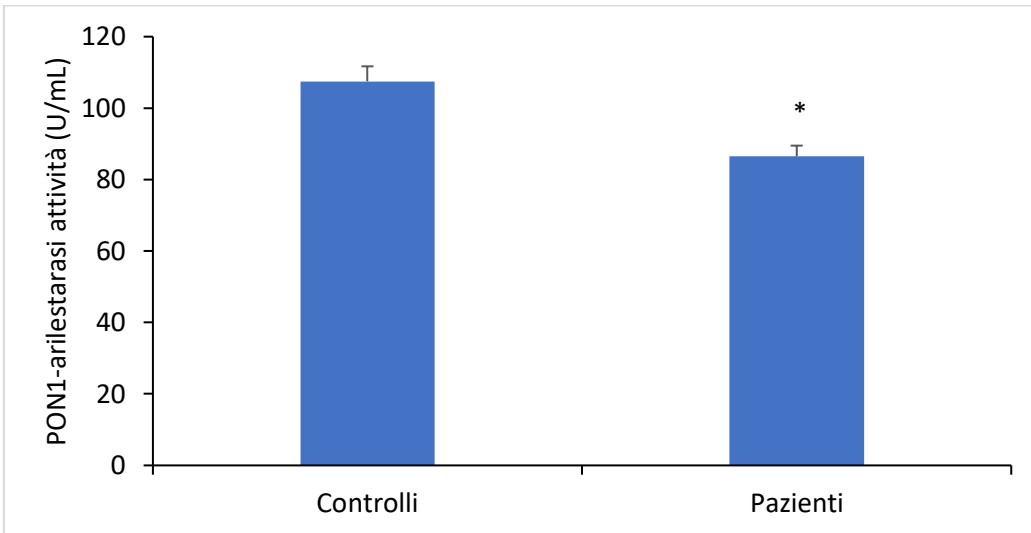
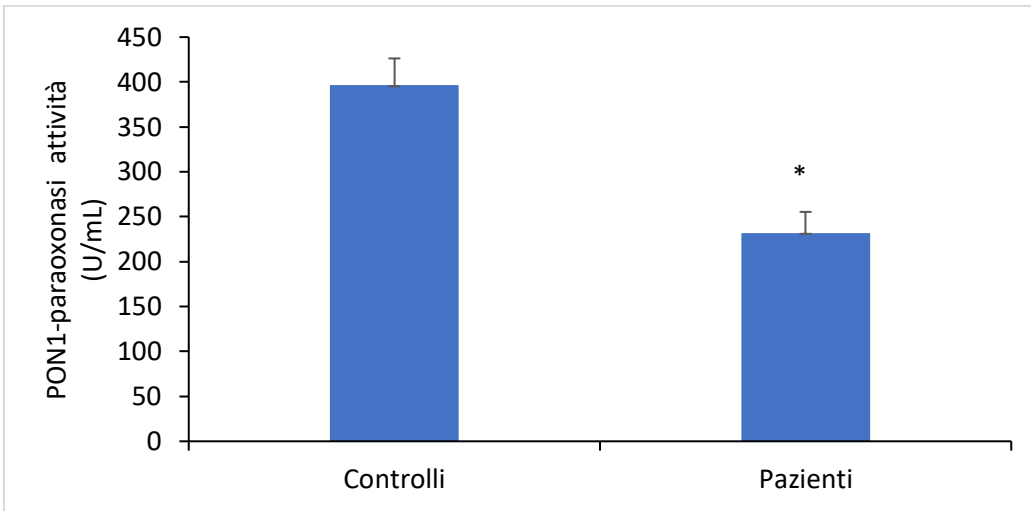


Figura 25. Attività paraoxonasi (A), arilesterasi (B) e lattonasi (C) nel siero di soggetti sani (n=16) e pazienti con HS (n=28). I dati sono espressi come media \pm errore medio standard (S.E.M.). * $p < 0,001$ vs controlli

4.2.3 Proprietà antiossidanti delle HDL isolate da siero: confronto tra HS pazienti e controlli

Le proprietà antiossidanti delle HDL sono state valutate impiegando un saggio biochimico basato sull'ossidazione della diidrorodamina (DHR). Lo studio è stato condotto su HDL isolate dal siero dei soggetti inclusi nello studio.

Come è possibile osservare nella Figura 26, la presenza di HDL determina una inibizione dell'ossidazione della sonda fluorescente in presenza di un agente ossidante AAPH (ossidazione indotta).

Le proprietà protettive delle HDL sono state espresse come tasso di ossidazione della DHR nell'unità di tempo (FU/min) (DOR:DHR oxidation rate) e poi come percentuale di inibizione dell'ossidazione di DHR rispetto alla sonda incubata in assenza di HDL.

I dati conseguiti dall'analisi delle HDL isolate da siero dei controlli presentano un'elevata variabilità.

Il tasso di ossidazione medio della DHR osservato nelle HDL dei soggetti sani sono compresi tra 4 e 11 FU/min; nei pazienti HS si osservano valori di DOR maggiori con valori compresi tra 5.5 FU/min e 16 FU/min; il valore medio di DOR ($10,30 \pm 3,1$ FU/min) è significativamente maggiore rispetto a quello dei controlli (valore medio $6,6 \pm 1,8$ FU/min) ($p < 0.001$).

Questi dati dimostrano che le HDL isolate dai pazienti hanno alterate proprietà antiossidanti rispetto alle HDL isolate da controlli.

Questi risultati sono confermati dal calcolo della percentuale di inibizione dell'ossidazione di DHR incubata in presenza di HDL, rispetto alla sonda incubata in assenza di HDL.

Come mostrato nella Figura 27, la percentuale di inibizione media osservata nelle HDL di controllo è $62,3 \pm 10$ %, mentre nelle HDL dei pazienti è $41,8 \pm 17,1$ % ($p < 0.001$).

Dalla Figura 28 si evince una significativa correlazione positiva è stata stabilita tra l'attività paraoxonastica dell'enzima PON-1 osservata nel siero dei controlli e dei pazienti e l'attività antiossidante delle HDL isolate espressa come inibizione percentuale del tasso di ossidazione delle DHR ($r=0.67$ $n=44$, $p < 0.001$).

Questi dati suggeriscono che HDL caratterizzate da una maggiore attività dell'enzima PON1 presentano una maggiore attività antiossidante.

Ciò conferma il ruolo fondamentale della Paraosonasi-1 nel determinare le proprietà antiossidanti delle HDL.

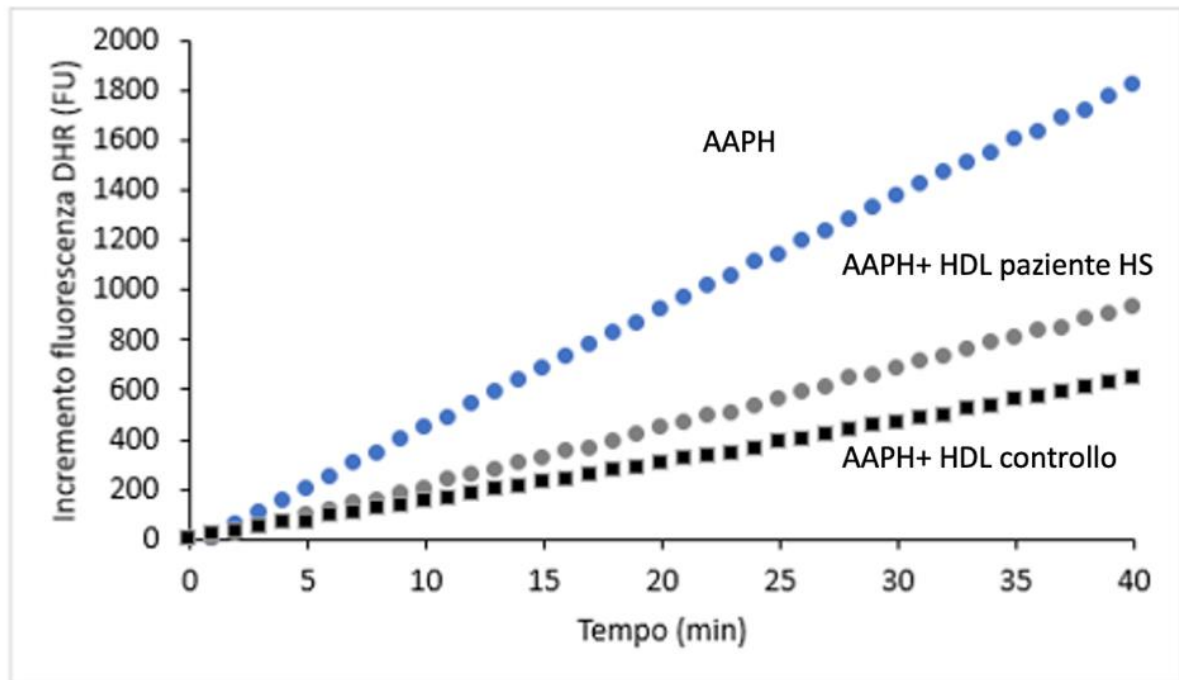


Figura 26. Ossidazione della DHR indotta da AAPH in assenza (azzurro) e presenza di HDL isolate da un soggetto controllo (in nero) o paziente HS (in grigio).

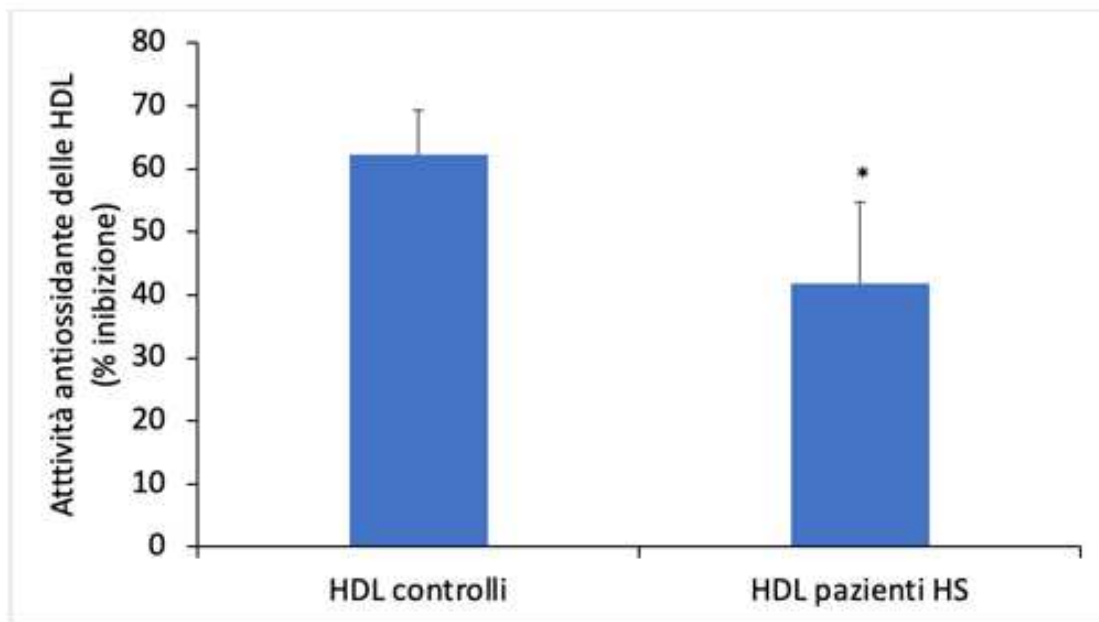


Figura 27. Attività antiossidante delle HDL isolate da siero di soggetti sani (n=16) e pazienti con HS (n=28). I dati sono espressi come inibizione percentuale del tasso di ossidazione della DHR incubata con AAPH in presenza di HDL rispetto alla DHR incubata con AAPH in assenza di HDL. I valori riportati sono media \pm deviazione standard (ds) * $p < 0,001$ vs controlli

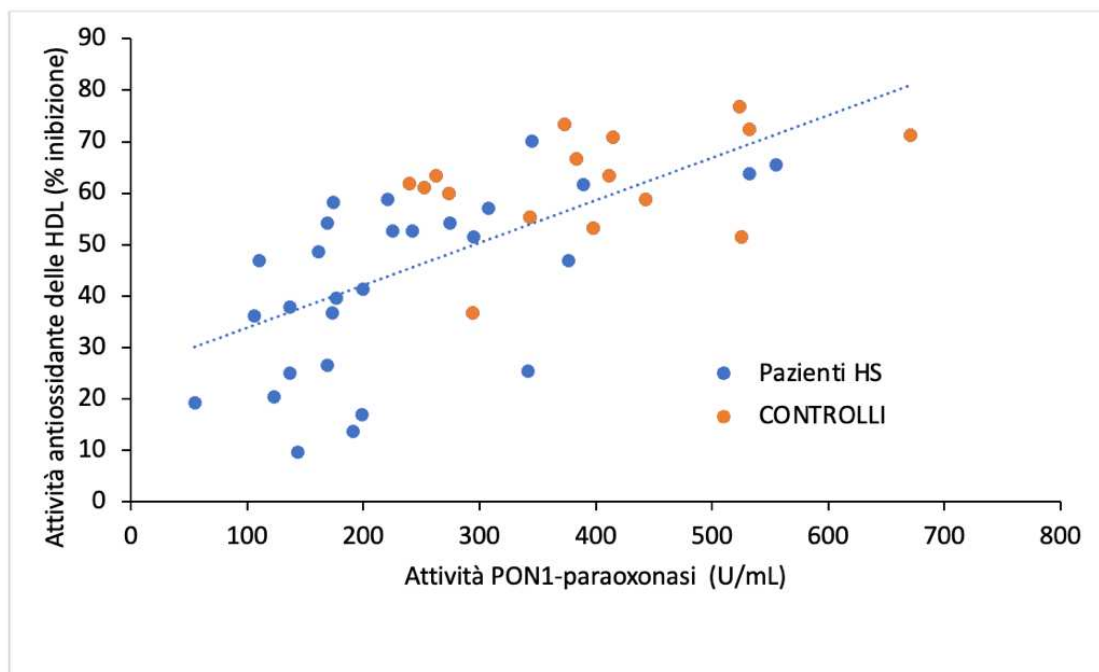


Figura 28. Correlazione tra attività paraoxonasi di PON1 valutata nel siero dei controlli (n=16, arancione) e dei pazienti HS (n=28, blu) e l'attività antiossidante delle HDL isolate

4.2.4 Relazione tra alterazioni delle HDL e parametri clinici

Al fine di investigare una relazione tra le alterazioni della funzionalità delle HDL osservate nei pazienti affetti da HS fossero legate alla gravità della patologia, i soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi in funzione dei valori di International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4).

In accordo con la letteratura:

- valori IHS4 <3 definiscono una condizione lieve (MILD, n=4 pazienti)
- valori IHS4 compresi tra 3 e 10 definiscono una condizione moderata (n=3 pazienti)
- valori IHS4 \geq 11 definiscono una condizione severa (n=14 pazienti)

Come mostrato nella Figura 29, i soggetti con IHS4 maggiore presentano una minore attività dell'enzima PON-1 e HDL caratterizzate da una minore attività antiossidante, rispetto ai pazienti con IHS4 minore.

Questi dati suggeriscono una relazione tra le proprietà delle HDL e la severità della HS.

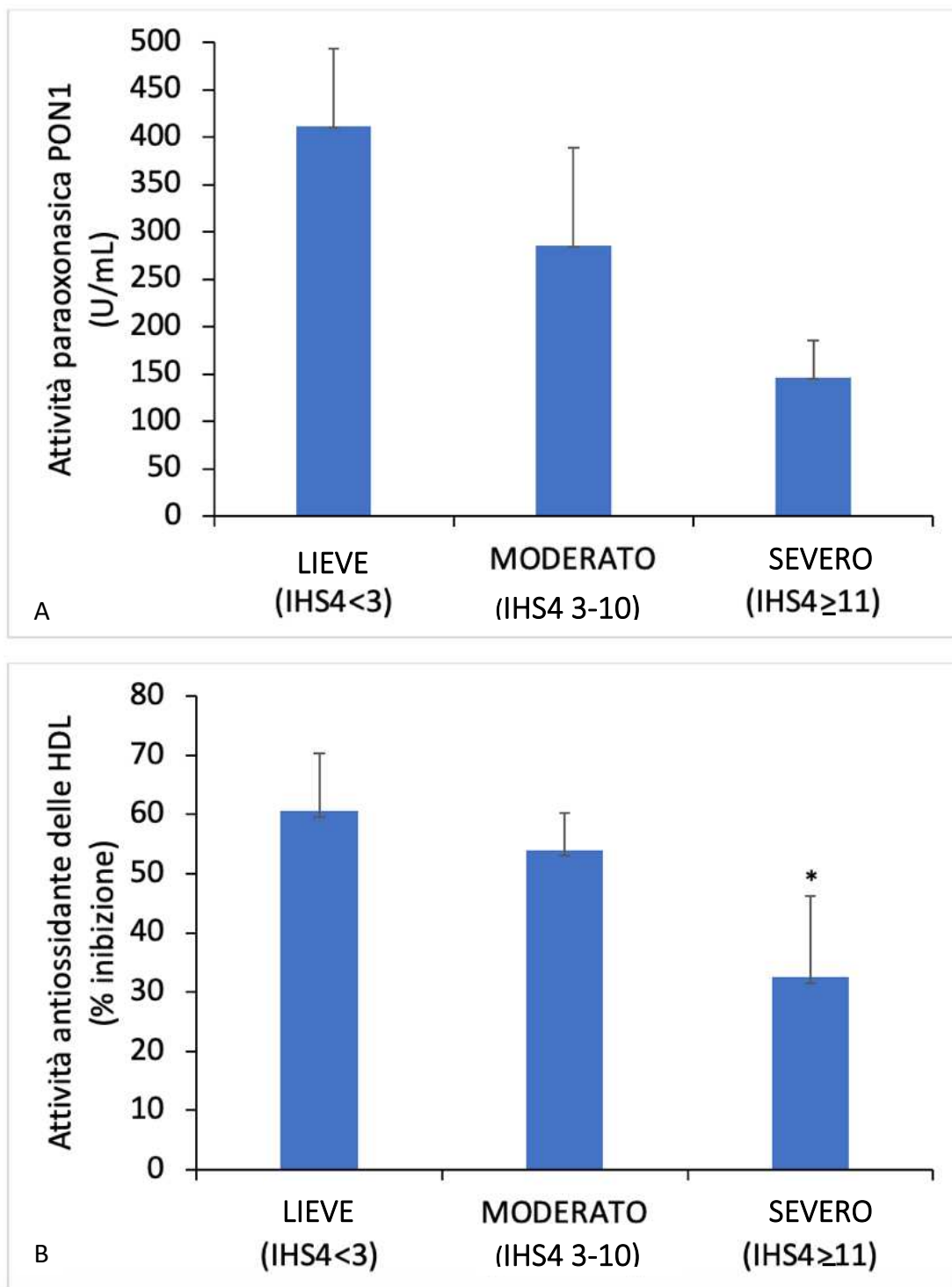


Figura 29. Attività paraoxonasi dell'enzima PON1 (A) e attività antiossidante delle HDL (B) isolate da siero dei pazienti divisi in gruppi in base al valore di IHS4. * $p < 0.05$ vs MILD

4.3 Conclusioni

Scopo della tesi è stato approfondire la relazione tra HS e alterazioni delle lipoproteine ad alta densità. Pertanto sono stati valutati il profilo lipidico e l'attività della Paraoxonasi (PON1) e l'attività antiossidante delle HDL isolate da controlli e pazienti.

I risultati ottenuti nella presente tesi hanno evidenziato che il profilo lipidico non presenta differenze di rilievo tra casi e controlli; al contrario invece abbiamo delle differenze per quanto riguarda l'attività della Paraoxonasi e l'attività antiossidante delle HDL.

Analizzando **l'attività della Paraoxonasi**, vediamo che nei pazienti si ha riduzione dell'attività dell'enzima che risulta essere statisticamente significativa.

Ciò vale per tutte e tre le attività studiate, quindi quella paraoxonasi, quella arilesterasica e quella lattonasi; quest'ultima in particolare risulta essere circa la metà di quella osservata nei controlli.

Andando a valutare invece **l'attività antiossidante delle HDL** questa allo stesso modo è risultata inferiore nei casi rispetto ai controlli in maniera statisticamente significativa; inoltre, si è visto che c'è una correlazione tra attività antiossidante e attività dell'enzima PON-1: HDL caratterizzate da una maggiore attività dell'enzima PON-1 presentano una maggiore attività antiossidante.

Ciò conferma il ruolo fondamentale della paraoxonasi-1 nel determinare le proprietà antiossidanti delle HDL.

Dal punto di vista clinico, abbiamo visto che si ha una severità della malattia che aumenta al ridursi dell'attività paraoxonasi e dell'attività antiossidante delle HDL; questi dati però non sono statisticamente significativi, poiché il numero di pazienti per gruppo è davvero esiguo; l'unica correlazione statisticamente significativa è quella tra stadio severo di malattia (score IHS4) e marcata riduzione dell'attività antiossidante delle HDL.

Questi dati, quindi, confermano un'associazione tra attività della Paraoxonasi e potere antiossidante delle HDL con l'Idrosadenite Suppurativa, permettendo di rendere un po' più chiara la patogenesi di questa patologia su base infiammatoria ed aprendo eventualmente la strada a nuove terapie.

E' importante sottolineare che, le modifiche della funzionalità delle HDL nei pazienti, si osservano in assenza di variazioni dei livelli plasmatici di lipoproteine (HDL-C e LDL-C).

I risultati suggeriscono quindi che la valutazione delle caratteristiche composizionali e funzionalità delle lipoproteine permette di ottenere più informazioni piuttosto che la semplice valutazione della concentrazione di HDL-C.

Ciò conferma l'importanza della valutazione di parametri per l'identificazione delle HDL disfunzionali e a nuovi orizzonti terapeutici che mirano a modifiche non solo quantitative, ma soprattutto qualitative delle HDL.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] B. Goswami, D. Tayal, N. Gupta, and V. Mallika, 'Paraoxonase: a multifaceted biomolecule.', *Clin Chim Acta*, vol. 410, no. 1–2, pp. 1–12, Dec. 2009, doi: 10.1016/j.cca.2009.09.025.
- [2] T. Bacchetti, O. Simonetti, F. Ricotti, A. Offidani, and G. Ferretti, 'Plasma oxidation status and antioxidant capacity in psoriatic children.', *Arch Dermatol Res*, vol. 312, no. 1, pp. 33–39, Jan. 2020, doi: 10.1007/s00403-019-01976-z.
- [3] O. Simonetti *et al.*, 'Oxidative stress and alterations of paraoxonases in atopic dermatitis', *Antioxidants*, vol. 10, no. 5, May 2021, doi: 10.3390/antiox10050697.
- [4] Verneuil A., 'Études sur les tumeurs de la peau; de quelques maladies des glandes sudoripares. ', 1854.
- [5] Velpeau A., 'Dictionnaire de Medicine, un Repertoire General des Sciences Medicales sous la Rapport. Theorique et Pratique', 1839.
- [6] J. Seivright *et al.*, 'Pediatric hidradenitis suppurativa: epidemiology, disease presentation, and treatments.', *J Dermatolog Treat*, vol. 33, no. 4, pp. 2391–2393, Jun. 2022, doi: 10.1080/09546634.2021.1937484.
- [7] A. Kouris *et al.*, 'Quality of Life and Psychosocial Implications in Patients with Hidradenitis Suppurativa.', *Dermatology*, vol. 232, no. 6, pp. 687–691, 2016, doi: 10.1159/000453355.
- [8] J. R. Ingram, 'The epidemiology of hidradenitis suppurativa.', *Br J Dermatol*, vol. 183, no. 6, pp. 990–998, Dec. 2020, doi: 10.1111/bjd.19435.

- [9] S. Mohammadi, A. Gholami, L. Hejrati, M. Rohani, R. Rafiei-Sefiddashti, and A. Hejrati, 'Hidradenitis suppurativa; classification, remedies, etiology, and comorbidities; a narrative review.', *J Family Med Prim Care*, vol. 10, no. 11, pp. 4009–4016, Nov. 2021, doi: 10.4103/jfmipc.jfmipc_795_21.
- [10] R. A. Palmer and M. Keefe, 'Early-onset hidradenitis suppurativa.', *Clin Exp Dermatol*, vol. 26, no. 6, pp. 501–3, Sep. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00876.x.
- [11] C. B. Kromann, K. S. Ibler, V. B. Kristiansen, and G. B. E. Jemec, 'The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa.', *Acta Derm Venereol*, vol. 94, no. 5, pp. 553–7, Sep. 2014, doi: 10.2340/00015555-1800.
- [12] Z. Bukvić Mokos, J. Miše, A. Balić, and B. Marinović, 'Understanding the Relationship Between Smoking and Hidradenitis Suppurativa.', *Acta Dermatovenerol Croat*, vol. 28, no. 1, pp. 9–13, Jul. 2020.
- [13] J. R. Ingram, 'The Genetics of Hidradenitis Suppurativa.', *Dermatol Clin*, vol. 34, no. 1, pp. 23–8, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.det.2015.07.002.
- [14] B. Wang, 'γ-Secretase Mutation and Consequently Immune Reaction Involved in Pathogenesis of Acne Inversa.', *J Investig Dermatol Symp Proc*, vol. 17, no. 1, p. 25, Jul. 2015, doi: 10.1038/jidsymp.2015.21.
- [15] P. Theut Riis *et al.*, 'Full exome sequencing of 11 families with Hidradenitis suppurativa.', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 35, no. 5, pp. 1203–1211, May 2021, doi: 10.1111/jdv.17095.
- [16] V. Bettoli *et al.*, 'Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry.', *Br J Dermatol*, vol. 174, no. 1, pp. 195–7, Jan. 2016, doi: 10.1111/bjd.13864.

- [17] P. T. Riis, H. C. Ring, L. Themstrup, and G. B. Jemec, 'The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa - A Systematic Review.', *Acta Dermatovenerol Croat*, vol. 24, no. 4, pp. 239–249, Dec. 2016.
- [18] J. Boer and G. B. E. Jemec, 'Mechanical stress and the development of pseudo-comedones and tunnels in Hidradenitis suppurativa/Acne inversa.', *Exp Dermatol*, vol. 25, no. 5, pp. 396–7, May 2016, doi: 10.1111/exd.12926.
- [19] E. V Tsianos, G. N. Dalekos, C. Tzermias, M. Merkouropoulos, and J. Hatzis, 'Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease. A further support to this association.', *J Clin Gastroenterol*, vol. 20, no. 2, pp. 151–3, Mar. 1995, doi: 10.1097/00004836-199503000-00018.
- [20] M. Patel, J. M. Cohen, N. A. Wright, J. F. Merola, A. A. Qureshi, and R. A. Vleugels, 'Epidemiology of concomitant psoriasis and hidradenitis suppurativa (HS): experience of a tertiary medical center.', *J Am Acad Dermatol*, vol. 73, no. 4, pp. 701–2, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.050.
- [21] P. Richette *et al.*, 'Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis -- results from a multicenter national prospective study.', *J Rheumatol*, vol. 41, no. 3, pp. 490–4, Mar. 2014, doi: 10.3899/jrheum.130977.
- [22] A. J. Stellon and M. Wakeling, 'Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives.', *BMJ*, vol. 298, no. 6665, pp. 28–9, Jan. 1989, doi: 10.1136/bmj.298.6665.28.
- [23] C. C. Yu and M. G. Cook, 'Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands.', *Br J Dermatol*, vol. 122, no. 6, pp. 763–9, Jun. 1990, doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb06264.x.

- [24] S. McCarthy *et al.*, ‘Altered Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa.’, *J Invest Dermatol*, vol. 142, no. 2, pp. 459-468.e15, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.jid.2021.05.036.
- [25] H. H. van der Zee, L. de Rooter, D. G. van den Broecke, W. A. Dik, J. D. Laman, and E. P. Prens, ‘Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β .’, *Br J Dermatol*, vol. 164, no. 6, pp. 1292–8, Jun. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10254.x.
- [26] E. Prens and I. Deckers, ‘Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update.’, *J Am Acad Dermatol*, vol. 73, no. 5 Suppl 1, pp. S8-11, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.045.
- [27] C. C. Zouboulis, V. Del Marmol, U. Mrowietz, E. P. Prens, T. Tzellos, and G. B. E. Jemec, ‘Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation.’, *Dermatology*, vol. 231, no. 2, pp. 184–90, 2015, doi: 10.1159/000431175.
- [28] H. C. Ring *et al.*, ‘Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa.’, *Br J Dermatol*, vol. 176, no. 4, pp. 993–1000, Apr. 2017, doi: 10.1111/bjd.15007.
- [29] A. M. Alamri, A. A. Alzahrani, A. M. Aldakhil, H. E. Alharbi, and F. A. Yahya, ‘Quality of Life of Patients With Hidradenitis Suppurativa in Jeddah, Saudi Arabia’, *Cureus*, Dec. 2021, doi: 10.7759/cureus.20234.
- [30] A. Alikhan *et al.*, ‘North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management.’, *J Am Acad Dermatol*, vol. 81, no. 1, pp. 76–90, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.067.

- [31] K. Sartorius, J. Lapins, L. Emtestam, and G. B. E. Jemec, ‘Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa.’, *Br J Dermatol*, vol. 149, no. 1, pp. 211–3, Jul. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05390.x.
- [32] C. C. Zouboulis *et al.*, ‘Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity.’, *Br J Dermatol*, vol. 177, no. 5, pp. 1401–1409, Nov. 2017, doi: 10.1111/bjd.15748.
- [33] A. Grant, T. Gonzalez, M. O. Montgomery, V. Cardenas, and F. A. Kerdel, ‘Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial.’, *J Am Acad Dermatol*, vol. 62, no. 2, pp. 205–17, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.050.
- [34] O. Karcioglu, H. Topacoglu, O. Dikme, and O. Dikme, ‘A systematic review of the pain scales in adults: Which to use?’, *Am J Emerg Med*, vol. 36, no. 4, pp. 707–714, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.008.
- [35] A. Chiricozzi, S. Faleri, C. Franceschini, R. D. C. Caro, S. Chimenti, and L. Bianchi, ‘AISI: A New Disease Severity Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa.’, *Wounds*, vol. 27, no. 10, pp. 258–64, Oct. 2015.
- [36] A. B. Kimball *et al.*, ‘HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study’, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 30, no. 6, pp. 989–994, Jun. 2016, doi: 10.1111/jdv.13216.
- [37] A. Y. Finlay and G. K. Khan, ‘Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use.’, *Clin Exp Dermatol*, vol. 19, no. 3, pp. 210–6, May 1994, doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.

- [38] J. M. Fletcher, B. Moran, A. Petrasca, and C. M. Smith, 'IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa.', *Clin Exp Immunol*, vol. 201, no. 2, pp. 121–134, Aug. 2020, doi: 10.1111/cei.13449.
- [39] G. B. Jemec and U. Hansen, 'Histology of hidradenitis suppurativa.', *J Am Acad Dermatol*, vol. 34, no. 6, pp. 994–9, Jun. 1996, doi: 10.1016/s0190-9622(96)90277-7.
- [40] X. Wortsman, C. Moreno, R. Soto, J. Arellano, C. Pezo, and J. Wortsman, 'Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa.', *Dermatol Surg*, vol. 39, no. 12, pp. 1835–42, Dec. 2013, doi: 10.1111/dsu.12329.
- [41] X. Wortsman and G. B. E. Jemec, 'Real-time compound imaging ultrasound of hidradenitis suppurativa.', *Dermatol Surg*, vol. 33, no. 11, pp. 1340–2, Nov. 2007, doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33286.x.
- [42] X. Wortsman, A. Castro, and A. Figueroa, 'Color Doppler ultrasound assessment of morphology and types of fistulous tracts in hidradenitis suppurativa (HS).', *J Am Acad Dermatol*, vol. 75, no. 4, pp. 760–767, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.009.
- [43] S. Mohammadi, A. Gholami, L. Hejrati, M. Rohani, R. Rafiei-Sefiddashti, and A. Hejrati, 'Hidradenitis suppurativa; classification, remedies, etiology, and comorbidities; a narrative review.', *J Family Med Prim Care*, vol. 10, no. 11, pp. 4009–4016, Nov. 2021, doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_795_21.
- [44] J. R. Ingram *et al.*, 'British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018.', *Br J Dermatol*, vol. 180, no. 5, pp. 1009–1017, May 2019, doi: 10.1111/bjd.17537.

- [45] E. Dauden *et al.*, ‘Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa.’, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 32, no. 1, pp. 129–144, Jan. 2018, doi: 10.1111/jdv.14517.
- [46] J. Boer and G. B. E. Jemec, ‘Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa.’, *Clin Exp Dermatol*, vol. 35, no. 1, pp. 36–40, Jan. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03377.x.
- [47] O. J. Clemmensen, ‘Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin.’, *Int J Dermatol*, vol. 22, no. 5, pp. 325–8, Jun. 1983, doi: 10.1111/j.1365-4362.1983.tb02150.x.
- [48] P. T. Riis *et al.*, ‘Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series.’, *J Am Acad Dermatol*, vol. 75, no. 6, pp. 1151–1155, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.049.
- [49] C. C. Zouboulis *et al.*, ‘European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa.’, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 29, no. 4, pp. 619–44, Apr. 2015, doi: 10.1111/jdv.12966.
- [50] J. Albrecht, P. A. Baine, B. Ladizinski, G. B. Jemec, and M. Bigby, ‘Long-term clinical safety of clindamycin and rifampicin combination for the treatment of hidradenitis suppurativa. A Critically Appraised Topic.’, *Br J Dermatol*, vol. 180, no. 4, pp. 749–755, Apr. 2019, doi: 10.1111/bjd.17265.
- [51] M. Delage *et al.*, ‘Rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy for severe Hurley stage 1 hidradenitis suppurativa: prospective short-term trial and 1-year follow-up in 28 consecutive patients.’, *J Am Acad Dermatol*, vol. 88, no. 1, pp. 94–100, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.007.

- [52] O. Join-Lambert *et al.*, ‘Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients.’, *J Antimicrob Chemother*, vol. 71, no. 2, pp. 513–20, Feb. 2016, doi: 10.1093/jac/dkv361.
- [53] R. F. Rose, M. J. D. Goodfield, and S. M. Clark, ‘Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin.’, *Clin Exp Dermatol*, vol. 31, no. 1, pp. 154–5, Jan. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.01983.x.
- [54] N. M. Golbari, M. L. Porter, and A. B. Kimball, ‘Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa.’, *J Am Acad Dermatol*, vol. 80, no. 1, pp. 114–119, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.063.
- [55] J. Boer and M. Nazary, ‘Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer?’, *Br J Dermatol*, vol. 164, no. 1, pp. 170–5, Jan. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10071.x.
- [56] A. B. Kimball *et al.*, ‘Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa.’, *N Engl J Med*, vol. 375, no. 5, pp. 422–34, Aug. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1504370.
- [57] B. Moriarty, Z. Jiyad, and D. Creamer, ‘Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa.’, *Br J Dermatol*, vol. 170, no. 4, pp. 986–7, Apr. 2014, doi: 10.1111/bjd.12713.
- [58] D. R. Adams, J. A. Yankura, A. C. Fogelberg, and B. E. Anderson, ‘Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection.’, *Arch Dermatol*, vol. 146, no. 5, pp. 501–4, May 2010, doi: 10.1001/archdermatol.2010.72.
- [59] J. L. Blok, K. Li, C. Brodmerkel, P. Horvátovich, M. F. Jonkman, and B. Horváth, ‘Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum.’, *Br J Dermatol*, vol. 174, no. 4, pp. 839–46, Apr. 2016, doi: 10.1111/bjd.14338.

- [60] V. Tzanetakou *et al.*, ‘Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial.’, *JAMA Dermatol*, vol. 152, no. 1, pp. 52–59, Jan. 2016, doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3903.
- [61] L. Z. Ellis, ‘Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques.’, *Dermatol Surg*, vol. 38, no. 4, pp. 517–36, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02186.x.
- [62] D. Allison, J. Sterner, J. Parker, and K. Martin, ‘Surgical Deroofing for Hidradenitis Suppurativa.’, *Cutis*, vol. 110, no. 3, pp. 147–149, Sep. 2022, doi: 10.12788/cutis.0597.
- [63] A. Senthilnathan, S. S. Kolli, L. A. Cardwell, I. M. Richardson, S. R. Feldman, and R. O. Pichardo, ‘Depression in hidradenitis suppurativa.’, *Br J Dermatol*, vol. 181, no. 5, pp. 1087–1088, Nov. 2019, doi: 10.1111/bjd.18132.
- [64] S. Fimmel and C. C. Zouboulis, ‘Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa).’, *Dermatoendocrinol*, vol. 2, no. 1, pp. 9–16, Jan. 2010, doi: 10.4161/derm.2.1.12490.
- [65] J. T. Yuan and H. B. Naik, ‘Complications of hidradenitis suppurativa.’, *Semin Cutan Med Surg*, vol. 36, no. 2, pp. 79–85, Jun. 2017, doi: 10.12788/j.sder.2017.022.
- [66] G.-M. Makris, N. Poulakaki, A.-M. Papanota, E. Kotsifa, T. N. Sergentanis, and T. Psaltopoulou, ‘Vulvar, Perianal and Perineal Cancer After Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Pooled Analysis.’, *Dermatol Surg*, vol. 43, no. 1, pp. 107–115, Jan. 2017, doi: 10.1097/DSS.0000000000000944.
- [67] M. T. Nguyen, A. Borchers, C. Selmi, S. M. Naguwa, G. Cheema, and M. E. Gershwin, ‘The SAPHO syndrome.’, *Semin Arthritis Rheum*, vol. 42, no. 3, pp. 254–65, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.05.006.

- [68] ‘MRFIT and the Oslo study.’, *JAMA*, vol. 249, no. 7, pp. 893–4, Feb. 1983.
- [69] J. P. Rhoads and A. S. Major, ‘How Oxidized Low-Density Lipoprotein Activates Inflammatory Responses.’, *Crit Rev Immunol*, vol. 38, no. 4, pp. 333–342, 2018, doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018026483.
- [70] M. Valko, H. Morris, and M. T. D. Cronin, ‘Metals, toxicity and oxidative stress.’, *Curr Med Chem*, vol. 12, no. 10, pp. 1161–208, 2005, doi: 10.2174/0929867053764635.
- [71] M. Riwanto, L. Rohrer, A. von Eckardstein, and U. Landmesser, ‘Dysfunctional HDL: From Structure-Function-Relationships to Biomarkers’, 2015, pp. 337–366. doi: 10.1007/978-3-319-09665-0_10.
- [72] S. Linares *et al.*, ‘Clinical-epidemiological analysis of HDL2 and HDL3 subfractions in adults from Maracaibo city, Venezuela.’, *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, vol. 37, no. 3, pp. 412–422, Dec. 2020, doi: 10.17843/rpmesp.2020.373.4787.
- [73] A. R. Tall, L. Yvan-Charvet, N. Terasaka, T. Pagler, and N. Wang, ‘HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis.’, *Cell Metab*, vol. 7, no. 5, pp. 365–75, May 2008, doi: 10.1016/j.cmet.2008.03.001.
- [74] L. Yvan-Charvet *et al.*, ‘SR-BI inhibits ABCG1-stimulated net cholesterol efflux from cells to plasma HDL.’, *J Lipid Res*, vol. 49, no. 1, pp. 107–14, Jan. 2008, doi: 10.1194/jlr.M700200-JLR200.
- [75] C. L. Banka, ‘High density lipoprotein and lipoprotein oxidation.’, *Curr Opin Lipidol*, vol. 7, no. 3, pp. 139–42, Jun. 1996, doi: 10.1097/00041433-199606000-00005.

- [76] G. Ferretti, T. Bacchetti, S. Masciangelo, and V. Bicchiega, 'HDL-paraonase and membrane lipid peroxidation: a comparison between healthy and obese subjects.', *Obesity (Silver Spring)*, vol. 18, no. 6, pp. 1079–84, Jun. 2010, doi: 10.1038/oby.2009.338.
- [77] G. Ferretti, T. Bacchetti, D. Busni, R. A. Rabini, and G. Curatola, 'Protective effect of paraonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 6, pp. 2957–62, Jun. 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031897.
- [78] A. Gugliucci and T. Menini, 'Paraonase 1 and HDL maturation.', *Clin Chim Acta*, vol. 439, pp. 5–13, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.cca.2014.09.016.
- [79] M. I. Mackness, B. Mackness, P. N. Durrington, P. W. Connelly, and R. A. Hegele, 'Paraonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins.', *Curr Opin Lipidol*, vol. 7, no. 2, pp. 69–76, Apr. 1996, doi: 10.1097/00041433-199604000-00004.
- [80] M. Aviram, M. Rosenblat, C. L. Bisgaier, R. S. Newton, S. L. Primo-Parmo, and B. N. La Du, 'Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraonase.', *J Clin Invest*, vol. 101, no. 8, pp. 1581–90, Apr. 1998, doi: 10.1172/JCI1649.
- [81] T. Kelesidis *et al.*, 'A biochemical fluorometric method for assessing the oxidative properties of HDL.', *J Lipid Res*, vol. 52, no. 12, pp. 2341–2351, Dec. 2011, doi: 10.1194/jlr.D018937.
- [82] A. Taler-Verčič, M. Goličnik, and A. Bavec, 'The Structure and Function of Paraonase-1 and Its Comparison to Paraonase-2 and -3.', *Molecules*, vol. 25, no. 24, Dec. 2020, doi: 10.3390/molecules25245980.

- [83] M. R. Mogarekar and S. S. Chawhan, 'The determination of Q192R polymorphism of paraoxonase 1 by using non-toxic substrate p-nitrophenylacetate.', *Indian J Hum Genet*, vol. 19, no. 1, pp. 71–7, Jan. 2013, doi: 10.4103/0971-6866.112897.
- [84] M. Holzer *et al.*, 'Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity.', *J Lipid Res*, vol. 53, no. 8, pp. 1618–24, Aug. 2012, doi: 10.1194/jlr.M027367.
- [85] T. Kujiraoka *et al.*, 'A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human serum paraoxonase concentration.', *J Lipid Res*, vol. 41, no. 8, pp. 1358–63, Aug. 2000.