



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

**Studio clinico e ultrasonografico comparativo di efficacia
e sicurezza della terapia antibiotica nel trattamento
dell'idrosadenite suppurativa: Limeciclina e
Clindamicina plus Rifampicina a confronto**

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Annamaria Offidani

Tesi di Laurea di:

Giulia Bevere

Correlatore: Chiar.ma

Dott.ssa Elisa Molinelli

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE ALL'IDROSADENITE SUPPURATIVA.....	1
1.1 DEFINIZIONE E STORIA.....	2
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	3
1.3 PATOGENESI.....	3
1.3.1 Fattori genetici.....	4
1.3.2 Fattori ambientali.....	5
1.3.3 L'immunità.....	6
1.4 MANIFESTAZIONI CLINICHE E CRITERI DIAGNOSTICI.....	7
1.4.1 Lesioni cutanee.....	7
1.4.1.1 Lesioni cutanee tipiche.....	8
1.4.1.2 Altre lesioni cutanee.....	10
1.4.2 Fenotipi clinici alternativi.....	10
1.4.3 Criteri diagnostici.....	11
1.5 ISTOPATOLOGIA.....	12
1.5.1 Caratteri istopatologici.....	12
1.5.2 Immunoistochimica.....	14
1.5.3 Diagnosi differenziali istologiche.....	15
1.6 CLASSIFICAZIONE E SCALE DI SEVERITÀ.....	15
1.7 CLASSIFICAZIONE TRA SEVERITÀ DELLA MALATTIA E IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA.....	21
1.7.1 Questionari sulla Qualità della Vita.....	22
1.7.1.1 Indice Dermatologico della Qualità della Vita (DLQI).....	22
1.7.1.2 Scala Visuale Analogica del Dolore (<i>Pain-VAS</i>).....	23
1.7.1.3 Altri questionari sulla Qualità della Vita.....	24
1.7.1.4 Questionari sulla Disfunzione Sessuale.....	25

1.8 COMORBIDITÀ E SINDROMI COMPLESSE.....	25
1.8.1 Comorbidità.....	26
1.8.1.1 Sindrome metabolica.....	26
1.8.1.2 Malattie infiammatorie intestinali (IBD).....	27
1.8.1.3 Pioderma gangrenoso.....	28
1.8.1.4 Acne.....	28
1.8.1.5 Cisti pilonidale.....	28
1.8.1.6 Psoriasi.....	28
1.8.1.7 Altre patologie.....	29
1.8.2 Sindromi complesse.....	29
1.8.2.1 Sindromi PASH, PsAPASH, PAPASH, PASS e SAPHO.....	29
1.8.2.2 Sindromi da occlusione follicolare.....	30
1.9 COMPLICANZE.....	31
1.10 ULTRASONOGRAFIA.....	33
1.10.1 Stadiazione.....	34
1.10.1.1 Punteggio ultrasonografico dell'HS (SOS-HS).....	35
1.10.2 Valutazione dell'attività infiammatoria.....	36
1.10.3 Monitoraggio.....	36
1.11 IMMAGINI RADIOLOGICHE.....	36
1.11.1 Risonanza magnetica.....	37
1.11.2 Tomografia computerizzata.....	38
1.11.3 Tomografia ad emissione di positroni.....	39
1.12 DERMATOSCOPIA.....	39
1.13 DIAGNOSI DIFFERENZIALI.....	41
1.14 TERAPIA.....	44
1.14.1 Trattamento preventivo e adiuvante.....	45
1.14.2 Terapia medica.....	46

1.14.3 Terapia chirurgica.....	52
1.14.4 Terapie sperimentali.....	52
1.15 CONCLUSIONI.....	53
 CAPITOLO 2. GLI ULTRASUONI IN DERMATOLOGIA.....	55
2.1 PRINCIPI FISICI DEGLI ULTRASUONI.....	55
2.2 ASPETTO ECOGRAFICO DELLA CUTE.....	59
2.3 ASPETTO ECOGRAFICO DELLE LESIONI DELL'HS.....	60
2.4 ECOGRAFIA: ASPETTI POSITIVI E LIMITI.....	61
 CAPITOLO 3. STUDIO CLINICO SPERIMENTALE.....	63
3.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	63
3.2 MATERIALI E METODI.....	63
3.2.1 Pazienti e raccolta dati.....	63
3.2.2 Progetto dello studio.....	64
3.2.3 Valutazione clinica e ultrasonografica.....	64
3.2.4 Analisi statistica.....	65
 CAPITOLO 4. RISULTATI.....	66
4.1 Partecipanti allo studio.....	66
4.2 Risposta clinica.....	68
4.3 Eventi avversi.....	71
 CAPITOLO 5. DISCUSSIONE.....	72
 CAPITOLO 6. CONCLUSIONI.....	76
 CAPITOLO 7. ICONOGRAFIA.....	77
 BIBLIOGRAFIA.....	82

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE ALL'IDROSADENITE SUPPURATIVA

1.1 DEFINIZIONE E STORIA

L'idrosadenite suppurativa (*Hidradenitis suppurativa*, HS), conosciuta anche come *acne inversa*, è una malattia infiammatoria cronica della cute che insorge nel follicolo pilifero e ha carattere recidivante e debilitante. Insorge, generalmente, in età post puberale (seconda e terza decade). L'HS interessa le aree del corpo in cui siano presenti ghiandole apocrine, più comunemente le regioni ascellare, inguinale e anogenitale, presentandosi con dolore, ascessi/noduli infiammati situati in profondità, *sinus tracts*, secrezione purulenta e cicatrizzazione.

Il termine '*hidradenitis*' deriva dalle parole greche ἰδρῶς (*hidrōs*, sudore) e ἀδην (*adēn*, ghiandola) con il suffisso -itis (-itis, patologia infiammatoria) ^[1]. Storicamente l'HS è stata considerata come un'infiammazione primaria delle ghiandole apocrine. La sua prima descrizione risale al 1839, quando Alfred Armand Louis Marie Velpeau (1795-1867), anatomico e chirurgo parigino, descrisse una malattia suppurativa che chiamò '*phlegmon tubériform*' o '*érysipélateux*', caratterizzata dalla formazione di ascessi rispettivamente duri o dolorosi localizzati a livello ascellare, sottomammario e perineale. Pensava fosse dovuta all'irritazione di un follicolo sebaceo riacutizzata da un trauma meccanico o da una scarsa igiene, ma quindici anni dopo, nel 1854, uno dei suoi colleghi, anche lui di Parigi, Aristide Auguste Stanislas Verneuil (1823-1895), la relazionò con le ghiandole sudoripare apocrine e la rinominò '*hidrosadénite phlegmoneuse*' ^[2]. Nelle decenni seguenti si prestò ben poca attenzione a questa malattia che venne poco considerata. Nonostante ciò, la sua patogenesi animò un dibattito tra clinici di rilievo, i quali rifiutarono l'idea di una malattia a sé stante e sostennero l'ipotesi di una connessione con l'*acne inversa*, una patologia che si pensava fosse una forma di acne volgare localizzata a livello delle pliche cutanee e spesso entrambe racchiuse in una entità nosologica complessa che includeva anche la cellulite dissecante del cuoio capelluto ('*dissecting cellulitis of the scalp*') ^[3]. Curioso il fatto che in quegli anni il filosofo tedesco Karl Marx (1818-1883) sembra fosse affetto proprio da HS, come lui stesso scriveva in delle lettere private datate tra il 1862 e 1874. In una lettera indirizzata a Friedrich Engels del giugno del 1867, egli scrisse 'I borghesi si ricorderanno del mio *carbuncle* fino al giorno della loro morte' ^[4]. Nel 1956, Pillsbury, Shelley e Kligman pubblicarono un articolo in cui descrissero le caratteristiche principali della patologia e coniarono il termine di '*acne triad*', per descrivere una condizione caratterizzata dall'associazione di HS, acne conglobata e cellulite dissecante del cuoio capelluto ^[5]. Nel 1975, Plewig and Kligman, seguendo l'idea di Pillsbury, aggiunsero un ulteriore elemento alla '*acne triad*', il seno pilonidale ('*pilonidal sinus*') modificando la triade in '*acne tetrad*' ^[6]. Un cambiamento chiave rispetto al punto di

vista precedente riguardo la patogenesi fu l'abbandono definitivo dell'ipotesi di un coinvolgimento primario delle ghiandole sudoripare apocrine. Attualmente l'HS è considerata una patologia scatenata dall'occlusione follicolare da parte di materiale cheratinocitico con conseguente rottura del follicolo, infiammazione secondaria, sovrainfezione e distruzione degli annessi cutanei, incluse le ghiandole apocrine. È stato anche proposto che HS, invece di essere considerata un'acne inversa, debba essere vista più come una 'follicolite dissecante dei peli terminali' che coinvolge esclusivamente follicoli piliferi completamente sviluppati, specialmente dell'adulto ^[7].

Negli anni HS è stata rinominata con termini differenti e spesso inappropriati, che non hanno raggiunto sempre un'accettazione comune e universale della comunità scientifica, come *acne conglobata*, *acne apocrina*, *piodermite fistolosa*, *malattia di Verneuil* e altri. L'HS non dovrebbe essere considerata un tipo di acne, non presentando comedoni ed essendo il risultato, a differenza dell'acne, di un coinvolgimento della parte più profonda del follicolo piuttosto che della più superficiale. Stabilire un glossario validato di termini al fine di permettere la migliore descrizione delle lesioni osservate nell'HS è stato un altro degli obiettivi ricercati nel tempo ^[8]. La semantica dermatologica classica non è adeguata per alcune delle lesioni che si riscontrano in HS e molte di queste non possono essere classificate definitivamente da un punto di vista morfologico. Questo impatta negativamente nelle valutazioni delle correlazioni clinico-anatomopatologiche e della risposta al trattamento in maniera oggettiva. Per questi motivi, si sta cercando fortemente di creare un glossario comune di termini utile per la comunicazione scientifica e per un feedback nella ricerca. Recentemente, sono stati introdotti alcuni nuovi termini, non inclusi nella terminologia dermatologica classica, che potrebbero risultare utili nella descrizione di altre patologie della pelle come 'tunnel', 'corda', 'ponte' ^[8].

È necessario anche un sistema di valutazione della gravità della HS che sia valido, accurato e semplice da usare. Sebbene numerosi e differenti strumenti di valutazione siano stati proposti e descritti in letteratura, nessuno è stato ancora identificato come *gold standard*. Lo *scoring system* ideale dovrebbe poter essere usato facilmente sia nella pratica clinica che nei *trial* clinici e essere in grado di fornire un'evidenza di peggioramento o miglioramento della condizione clinica che sia o meno correlata al trattamento. Dal momento che tutti gli strumenti clinici di valutazione propongono vantaggi e limitazioni, è auspicabile l'integrazione della clinica con dei parametri ottenuti attraverso esami strumentali oggettivi, come l'ecografia, al fine di ottenere una classificazione migliore della gravità della HS e di monitorare adeguatamente la risposta alla terapia.

Questi sono solo alcuni dei molteplici problemi irrisolti avanzati da questa malattia problematica e disabilitante. Senza intervento, la storia naturale della HS è quella di una

patologia cronica e progressiva. I clinici dovrebbero tener conto del fatto che HS si associa frequentemente a comorbidità non diagnosticate e conduce a complicanze di vario tipo. Quindi, dovrebbero proporre un adeguato screening e trattamento. Una diagnosi precoce è cruciale per una gestione corretta del paziente e al fine di ridurre i deficit sia fisici che psicologici.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza dell'HS è del 0.00033% - 4.1% a seconda del metodo usato per raccogliere i dati (*registry-based, group examination studies* o *self-reported*) ^[9]. Una media razionale potrebbe essere 0,7% ma l'esatta prevalenza resta sconosciuta ^[9] ^[10]. L'incidenza è stata stimata essere all'incirca di 6/100.000 persone all'anno con un trend in crescita ^[10]. L'esordio della malattia è più comunemente all'inizio della terza decade e una diminuzione della prevalenza si ha dopo i 55 anni. In circa il 38% dei casi la malattia si manifesta prima dei 18 anni. Il rapporto F:M è di 3-4:1; gli uomini tendono ad avere una malattia di gravità maggiore.

I fattori di rischio valutati in studi epidemiologici includono l'obesità e l'abitudine tabagica. Vasquez BG *et al.* in uno studio hanno riscontrato un *odd ratio* di 6.38 e di 2.56 per l'obesità [body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²] rispettivamente riferiti ai pazienti ospedalizzati e alla popolazione in comunità ^[11]. I tassi riportati per il fumo sono più variabili: da un 42% fino ad un 92%. Nei fumatori, rispetto ai non fumatori o ex-fumatori, il rischio di sviluppare HS è 9.4 volte maggiore.

1.3 PATOGENESI

L'idrosadenite suppurativa è una malattia complessa la cui patogenesi non è ancora chiara ad oggi. I riscontri istopatologici mostrano come il primo passo nello sviluppo del quadro infiammatorio sia una occlusione del follicolo pilifero, illustrato in *Figura 1.3.1*, determinata da una ipercheratosi della porzione terminale dello stesso e da una iperplasia dell'epitelio follicolare. Ciò comporta un ristagno di detriti cellulari, formazione di cisti, rottura, formazione di fistole e infine cicatrici (*Figura 1.3.2*). La distruzione del follicolo pilifero genera una importante risposta infiammatoria con reclutamento di mediatori infiammatori^[12].

Fattori che contribuiscono al drive infiammatorio dell'idrosadenite suppurativa sono sicuramente il genotipo del paziente, l'abitudine tabagica, l'obesità, la disregolazione delle adipochine nonché dell'insulina e del glucosio, il microbioma e i fattori ambientali in generale.

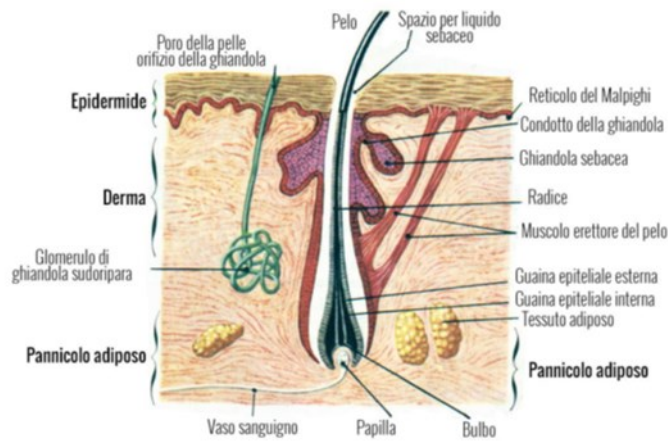


Figura 1.3. 1 Unità pilo-sebacea.

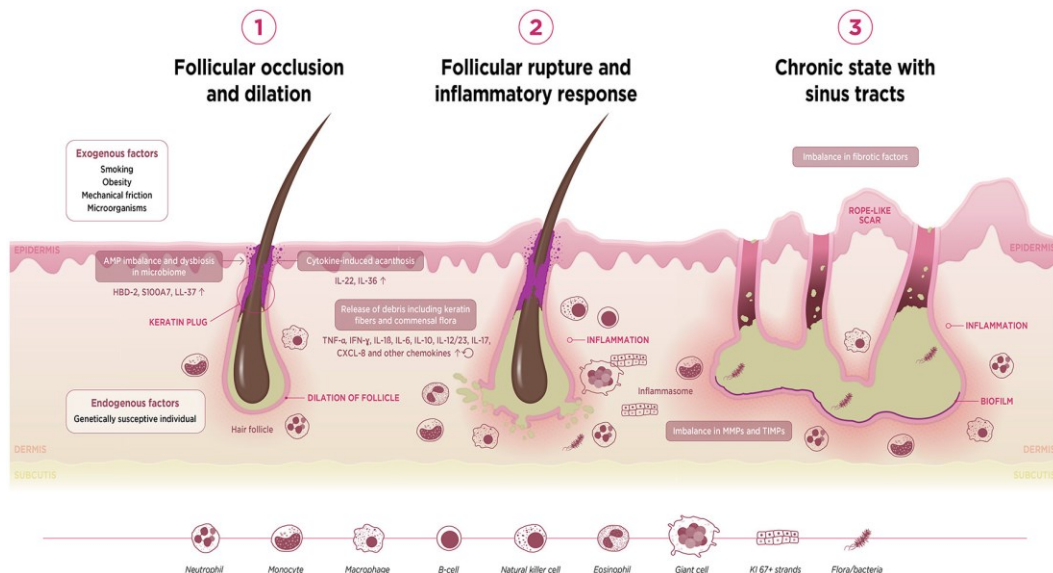


Figura 1.3.2 Sequenza di eventi nella patogenesi dell'HS.

1.3.1 Fattori genetici

I fattori genetici sono stati dimostrati solo in un numero ristretto di pazienti. Circa un terzo dei pazienti presenta un'anamnesi familiare positiva, di cui la maggior parte sembra avere un pattern di ereditarietà autosomica dominante geneticamente eterogeneo. Le mutazioni potrebbero interessare geni che codificano per il complesso transmembrana γ -secretasi che catalizza il clivaggio di proteine di membrana tra cui il precursore dell'amiloide e i recettori Notch. Nella cute l'espressione dei Notch è correlata alla differenziazione dell'epidermide e dei follicoli piliferi nonché al controllo negativo della risposta immune innata TLR-mediata [13]. Studi su animali hanno dimostrato che la distruzione di tale complesso determina lesioni istopatologiche simili a quelle riscontrate nei pazienti con idrosadenite suppurativa. [14]

1.3.2 Fattori ambientali

L'obesità. Correla positivamente con l'incidenza è la gravità dell'HS. Il rischio di sviluppare la malattia aumenta di 1.12 per ogni incremento unitario del BMI. L'obesità può aggravare indirettamente la patologia a causa della frizione nelle aree in eccesso che può accelerare l'occlusione follicolare e la sua rottura. Inoltre, l'obesità condiziona lo sviluppo di un ambiente caldo, umido e occludente (*'occlusive environment'*) che favorisce la crescita microbica nella profondità delle grandi pieghe cutanee. Lo stato pro-infiammatorio, che è comune nelle persone obese, può agire sinergicamente alle citochine pro-infiammatorie già presenti nelle lesioni cutanee dell'HS. Inoltre, l'obesità è una componente della sindrome metabolica, un insieme di condizioni di cui si discuterà in seguito (vedi capitolo 1.8) e che si è visto essere associata con l'HS, come riportato da numerosi gruppi di ricerca. Si è recentemente osservato come l'HS si associ più con i cosiddetti 'corpi a pera' (*'peripheral pear-shaped bodies'*) piuttosto che con la 'forma a mela' (*'central apple-shaped'*). In quest'ottica, gli steroidi sessuali potrebbero avere un ruolo e ciò spiegherebbe anche la prevalenza più alta della malattia nel sesso femminile.

Il fumo di sigaretta. Correla positivamente con l'HS. Il fumo di tabacco contiene migliaia di composti chimici, alcuni dei quali potrebbero avere proprietà pro-infiammatorie e/o ossidanti. Essi attivano il ciclo proliferativo dei cheratinociti conducendo ad una iperplasia dell'epitelio infundibolare, inducono inoltre la produzione di citochine pro-infiammatorie, la chemiotassi dei neutrofili e l'attivazione dei linfociti Th-17. Potrebbero inoltre alterare la via di segnalazione collegata a Notch ^[15].

Il traumatismo meccanico. Il traumatismo meccanico e la frizione meccanica hanno un grande impatto nello sviluppo e nell'attivazione delle lesioni dell'HS in quanto essi potrebbero scatenare una risposta infiammatoria locale aberrante in individui predisposti. I fibroblasti e i cheratinociti costruiscono dei complessi di adesione focale e le forze meccaniche vengono trasmesse attraverso le membrane cellulari, promuovendo l'attivazione di geni di risposta allo stimolo meccanico che contribuiscono ad aumentare l'irritazione e l'infiammazione locale. Ciò giustifica come le sedi più frequentemente coinvolte nell'HS siano proprio le aree cutanee intertriginose, ovvero quelle maggiormente sottoposte a frizione.

I batteri. L'efficacia terapeutica degli antibiotici come la rifampicina, la clindamicina e le tetraciline, supportano il ruolo dei batteri nello sviluppo dell'HS. Questi microrganismi possono avere un duplice ruolo: da una parte la proliferazione dei batteri commensali a livello delle grandi pieghe cutanee potrebbe rappresentare un fattore scatenante la risposta immune esagerata che caratterizza l'HS; dall'altra i batteri potrebbero causare una sovrainfezione.

In ogni caso, i batteri rappresentano il fattore determinante più importante nel quadro infiammatorio dell'idrosadenite suppurativa. Essi generano una cascata di PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) che portano all'attivazione dell'inflammosoma e all'aumento dell'IL-1 β . Il recettore Toll Like di tipo 2 ha un ruolo centrale nell'attivazione dell'immunità innata in presenza di microrganismi. Si è riscontrata un'aumentata espressione di tale recettore nel derma, sui macrofagi attivati e sulle cellule dendritiche di pazienti con idrosadenite cronica a dimostrazione del contributo della colonizzazione batterica nel mantenimento del quadro infiammatorio.

Nonostante ciò, l'HS è tutt'ora considerata una dermatosi infiammatoria o immuno-mediata non infettiva, dal momento che i batteri normalmente isolati nelle lesioni più profonde delle pliche cutanee sono gli stessi presenti sulla superficie cutanea, componenti del microbioma. Nella maggior parte dei casi si tratta di Stafilococchi coagulasi-negativi, *Stafilococco Aureus* e anaerobi, ovvero batteri in grado di formare biofilm che giustificerebbero la progressiva refrattarietà dell'idrosadenite suppurativa alla terapia antimicrobica.

1.3.3 L'immunità

Sono coinvolte sia la risposta immunitaria innata che quella adattativa, ma soprattutto la prima. Si attiva un complesso network di agenti biologici e i pathway che sembrano essere maggiormente coinvolti sono quelli dell'inflammosoma e la via autoinfiammatoria. L'inflammosoma è un complesso di proteine che controlla la produzione di citochine proinfiammatorie il cui assemblaggio è indotto da segnali endogeni, quali il recettore notch, la γ -secretasi, i polimorfismi del TNF- α , gli ormoni endogeni, l'iperglicemia, ed esogeni, quali il fumo, il grasso viscerale e il microbioma.

I fattori trigger dell'inflammosoma sono i PAMPs (Profili molecolari associati al patogeno), i MAMPs (Profili molecolari associati al microbo) e i DAMPs (Profili molecolari associati al danno). La cascata dell'inflammosoma culmina nell'attivazione della caspasi-1, che cliva la forma inattiva dell'IL-1 nella sua forma attiva. L' IL-1 è significativamente elevata a livello cutaneo e nel sangue periferico dei pazienti affetti da HS. È prodotta principalmente dai monociti e macrofagi e contribuisce ad amplificare l'infiammazione. Livelli elevati di TNF- α , citochina pro-infiammatoria prodotta dalle cellule del sistema immunitario, si possono riscontrare a livello delle lesioni cutanee e a livello peri-lesionale, oltre che nel sangue periferico dei pazienti affetti. Il TNF- α induce il rilascio di ulteriori citochine pro-infiammatorie, come IL-1, IL-6 e IL-8 e attiva i neutrofili, i linfociti e gli eosinofili. Nella cute, a livello lesionale e peri-lesionale, si possono anche trovare livelli elevati di IL-10 e citochine antiinfiammatorie coinvolte nella regolazione della risposta immunitaria contro i patogeni al fine di prevenire i danni all'ospite. Livelli elevati di IL-10 riducono i livelli circolanti di IL-

22, che ha un ruolo nel targeting cellulare e nella trasduzione del segnale per iniziare e regolare la risposta immunitaria. I livelli di IL-10, IL-1 e TNF- α nella cute e nel sangue hanno una correlazione positiva con la gravità della malattia. Anche l'IL-17 è sovra-espressa nella cute dei pazienti affetti, a livello sia lesionale che peri-lesionale. Questa induce la produzione di altre citochine pro-infiammatorie. Si è riscontrata la presenza anche dell'IL-12 e dell'IL-23 nelle zone di cute affetta dalla malattia, prodotte dai macrofagi ^[16].

Interleuchina	Livelli
IL-1 β	↑
TNF- α	↑
IL-10	↑
Tabella 1.3.1 Livelli Interleuchine nel sangue periferico dei pazienti con HS	

Interleuchina	Livelli
IL-1 β	↑
TNF- α	↑
IL-10	↑
IL-17	↑
IL-23	↑
IL-12	↑
IL-6	↑
IL-22	↓
Tabella 1.3.1 Livelli Interleuchine nelle sedi affette da lesioni tipiche di HS e perilesionali	

1.4 MANIFESTAZIONI CLINICHE E CRITERI DIAGNOSTICI

1.4.1 Lesioni cutanee

Come si è detto, l'HS è una complessa malattia infiammatoria cronica cutanea a carattere ricorrente e debilitante che coinvolge interamente i follicoli piliferi localizzati a livello delle aree cutanee contenenti ghiandole apocrine. È considerata una patologia primaria del follicolo pilifero, scatenata dalla sua occlusione con conseguente infiammazione e distruzione degli annessi cutanei.

Clinicamente è molto eterogenea: si manifesta con un ampio spettro di lesioni cutanee, spesso a differenti stadi evolutivi. Inoltre si possono avere molteplici pattern di distribuzione e livelli di gravità (vedi paragrafo 1.6), come complicazioni e sintomi extra-cutanei (artrite, cheratite interstiziale) o sintomi costituzionali (febbre, malessere) ^[1].

1.4.1.1 Lesioni cutanee tipiche

Vengono suddivise in lesioni primarie (noduli e ascessi), secondarie (*sinus tracts* e *drainage sinuses*), e terziarie (*double-ended pseudocomedones* e cicatrici). Per questi tipi di lesioni è stata proposta una nuova nomenclatura, secondo la quale noduli/ascessi sarebbero dei ‘noduli con differenti gradi di profondità’, i *sinus tracts* e i *drainage sinuses* sarebbero dei ‘*tunnels*’, le cicatrici a briglia sarebbero delle ‘corde’, i *double-ended pseudocomedones* sarebbero dei ‘multipori interconnessi riempiti in cheratina’ ^[8]. Altre lesioni connesse con l’HS sono le papule e pustole follicolari e le cisti epidermiche. È comune che più lesioni cutanee tipiche siano presenti contemporaneamente.

La distribuzione delle lesioni cutanee e la loro localizzazione anatomica è spesso un indizio della malattia. Normalmente si presentano nelle aree intertriginose in cui siano presenti ghiandole apocrine, come a livello ascellare, inguinale, perineale, mammario e della plica sottomammaria. La distribuzione segue la ‘linea lattea’ (*milk line*), cioè della distribuzione del tessuto mammario correlato alle ghiandole apocrine, tipico dei mammiferi. La regione ascellare e inguino-crurale sono caratteristicamente e invariabilmente affette e un eventuale coinvolgimento bilaterale è fortemente suggestivo di HS. A volte le lesioni possono estendersi medialmente al petto o al seno (piega sottomammaria, intermammaria o areola) o coinvolgere l’area glutea, pubica, la vita, il cuoio capelluto, la nuca, la regione periauricolare e la piega retroauricolare ^{[17] [18]}.

In entrambi i sessi l’area inguino-crurale è quella più frequentemente coinvolta. La regione perineale e perianale sono maggiormente interessate nel sesso maschile, mentre la zona interna della coscia, le grandi labbra e il pube più nel sesso femminile.

Lesioni primarie. L’HS si può manifestare all’esordio con lesioni cutanee quali noduli solitari o multipli, superficiali o profondi (‘noduli nascosti’), di diametro compreso tra 0.5-2cm che possono avere sviluppi differenti e non prevedibili: persistere per settimane o mesi senza cambiamenti, avere una risoluzione spontanea o rimanere noduli silenti con episodi recidivanti di infiammazione. Quando sono localizzati in profondità nell’ipoderma, possono essere clinicamente apprezzabili solo minimamente. Nelle dodici o 48 ore precedenti l’infiammazione del nodulo, la metà dei pazienti riferisce la presenza di una sintomatologia

prodromica, caratterizzata da bruciore, sensazione pungente, dolore, prurito, calore e/o iperidrosi. La durata media di un singolo episodio infiammatorio di un nodulo è di 7-15 giorni. Questi possono essere intensamente dolenti e nei casi gravi evolvere nella formazione di ascessi con conseguente apertura verso l'esterno. La ricorrenza di questi episodi può condurre alla comparsa di lesioni croniche secondarie, con secrezione intermittente di liquidi a carattere sieroso, purulento o siero-ematico. Gli odori sono comunemente sgradevoli per la colonizzazione batterica. Gli eventi infiammatori possono persistere per mesi, a volte per anni. Gli ascessi possono poi guarire ed evolvere nelle lesioni terziarie, esitando in una fibrosi, retrazione dermica, indurimento cutaneo e cicatrizzazione ^[8] ^[19].

Lesioni secondarie. Le lesioni secondarie sono i *sinus tracts* (tunnel/canalicoli sottocutanei) e i *drainage sinuses* (tunnel/canalicoli drenanti) ^[8] ^[19]. Ogni *sinus tract* ha una lunghezza e forma variabile e presenta due aperture (*drainage sinuses*): la più interna può estendersi fino a toccare la sottostante fascia muscolare e il piano muscolare, mentre l'esterna si apre sulla superficie cutanea e può drenare sostanze liquide. Possono persistere per mesi o anni e frequentemente vengono colonizzati da parte di batteri Gram negativi e anaerobi che producono sostanze dall'odore sgradevole. I *sinus tracts* hanno una forma angolata o lineare e non sempre sono palpabili. Inizialmente sono singoli ma poi si dividono formando una rete con delle interconnessioni multiple di *drainage sinuses*. A volte, dei network di seni allargati possono estendersi fino ai tessuti più profondi, inclusi muscoli, fascia e linfonodi o altre strutture (ad esempio: uretra o retto) a seconda del sito anatomico affetto. Come risultato dell'infiammazione cronica e delle alterazioni locali, possono formarsi dei granulomi piogenici e delle ulcerazioni. L'infiammazione cronica causa inoltre la fibrosi delle aree cutanee circostanti.

Lesioni terziarie. Le lesioni terziarie includono i 'comedoni doppi' (*double-ended pseudocomedones*) e cicatrici (ipertrofiche, cheloidi, a briglia, a cordone/filo-rope/cord-like, atrofiche) ^[8]. I comedoni doppi sono considerati patognomnici della HS e sono formati da piccole cavità accoppiate che presentano una capo nero (*black-head*) ad ogni estremità in una pelle più chiara e con cicatrici (vedi paragrafo 1.12). Una infiammazione cronica e recidivante induce la formazione di cicatrici che seguono le linee di tensione cutanee e nelle quali i noduli profondi e i *sinus tracts* possono rimanere attivi producendo un pattern sottocutaneo a nido d'ape (*honeycomb*). Altri pattern non cheloidi di cicatrizzazione dell'HS sono quello ipertrofico, cicatrici a ponte e bande a corda (*rope-like bands*) e quello delle cicatrici atrofiche, come le circinate o le lineari. La formazione di bande cordoniformi (*rope-like bands*) a livello della cute delle aree flessorie, sono caratteristiche della HS e sono, a volte, grandi anche quanto un dito. A volte questo tipo di cicatrici possono ostacolare la mobilità degli arti, soprattutto l'abduzione delle braccia. Quando la proliferazione cellulare continua in maniera disregolata,

si possono formare i cheloidi. Nei pazienti con patologia grave e di lunga durata, si può avere la formazione di linfedema, probabilmente risultante dalla distruzione delle vie di drenaggio linfatico provocata dall'infiammazione cronica e ricorrente, con conseguente cicatrizzazione.

Lesioni primarie	Lesioni secondarie	Lesioni terziarie
Noduli	Sinus tracts	Comedoni doppi
Ascessi	Seni/fistole drenanti	Cicatrici
Tabella 1.4.1 Lesioni cutanee tipiche dell'HS.		

1.4.1.2 Altre lesioni cutanee

Nei pazienti affetti da HS si possono riscontrare anche altre lesioni come papule e/o pustole follicolari e cisti epidermiche. Queste possono nascondere le lesioni tipiche dell'HS il cui riconoscimento è importante al fine di evitare ritardi diagnostici. Le papule e le pustole possono comparire sia nelle fasi precoci che in quelle tardive della malattia e possono manifestarsi in maniera isolata in aree non coinvolte dalla patologia. Non sono rare a livello gluteo. Le cisti epidermiche appaiono come lesioni bianche, rotonde, di 1-2 cm di diametro (talvolta possono raggiungere i 3-5 cm), lisce e di consistenza elastica, spesso raggruppate nelle aree flessorie. Possono manifestarsi anche nelle regioni del tronco e del volto e spesso coesistono con le lesioni cutanee primarie tipiche dell'HS.

1.4.2 Fenotipi clinici alternativi

Oltre al fenotipo classico di HS (vedi sopra), che probabilmente rappresenta la forma clinica più frequente, esistono altre modalità di presentazione della malattia, individuate sulla base dell'esperienza clinica ^[20].

HS-Foruncolo da frizione. Pazienti in genere sovrappeso che presentano noduli multipli e profondi, con ascessi nelle aree di frizione (addome, cosce e glutei). I seni drenanti e le fistole sono rari.

HS-Follicolite cicatrizzante. Pazienti in genere sovrappeso e fumatori che, oltre alle manifestazioni cutanee classiche (superfici nodulari, comedoni doppi), presentano anche pustole, cisti, e cicatrici cribriformi depresse nei glutei, nelle aree inguinali e pubica. I *sinus*

tracts e le fistole non sono normalmente presenti e le lesioni infiammatorie sono piccole e superficiali.

HS-Conglobata. Pazienti in genere di sesso maschile e non sovrappeso. È caratterizzata dalla presenza di cisti e acne conglobata sul dorso e sul viso. Spesso viene riferita un'anamnesi familiare positiva e una malattia a carattere medio-grave.

HS-Sindromica. I pazienti manifestano altre comorbidità come il pioderma gangrenoso, artrite, artrite piogenica, acne.

HS-Ectopica. Patologia che coinvolge aree non tipiche; si ha l'interessamento del volto.

HS-Fulminante. Forma di HS descritta recentemente. È stata osservata in un gruppo di uomini afro-caraibici, con esordio esplosivo, multifocale e in forma grave, con linfedema genitale e manifestazioni sistemiche (febbre, aumento degli indici di flogosi, artrite a carattere infiammatorio). È simile all'acne fulminante, una forma di acne grave con esordio acuto caratterizzata da lesioni cutanee necrotiche e coinvolgimento sistemico (artralgia, febbre, aumento degli indici di flogosi, leucocitosi, lesioni ossee osteolitiche). Nella forma fulminante dell'HS non si ha il riscontro di leucocitosi o alterazioni osteolitiche. Questa variante non rientra in nessuno dei tre fenotipi clinici descritti da Canoui-Poitaine *et al* (vedi paragrafo 1.6). La predominanza maschile, la gravità e la durata, la cicatrizzazione ipertrofica e l'associazione con l'acne volgare potrebbero indicare la sovrapposizione di questi pazienti o il loro essere un sottogruppo di quelli a fenotipo follicolare ^[21].

1.4.3 Criteri diagnostici

La diagnosi di HS è principalmente clinica e basata sull'anamnesi e l'esame obiettivo. L'identificazione delle lesioni cutanee tipiche a manifestazione bilaterale e con una caratteristica distribuzione è un fattore chiave per una diagnosi clinica corretta e tempestiva. Gli esami di laboratorio o istopatologici di routine normalmente non sono di aiuto eccetto quando si ha una presentazione atipica dell'HS o per l'esclusione di altre patologie ^[17]. Attualmente i criteri diagnostici per l'HS non sono standardizzati. Alikhan *et al.* hanno proposto un algoritmo di lavoro diagnostico basato su quattro domande. (1) C'è più di una lesione infiammata? (2) Il decorso è cronico con lesioni nuove e ricorrenti? (3) Le lesioni sono bilaterali? (4) Le lesioni sono principalmente localizzate lungo il decorso della linea lattea? Una risposta positiva a tutte le domande indica una diagnosi di HS, mentre se anche una risposta è negativa si dovrebbe intraprendere una strategia sistematica per una ulteriore indagine a seconda di quella che è la caratteristica atipica ('no' come risposta alla domanda).

Recentemente, il *European Dermatology Forum* ha definito i criteri clinici utili per una diagnosi definitiva di HS ^[22]. Devono essere rispettati almeno tre criteri primari. Questi includono: (1) presenza di lesioni tipiche (noduli, ascessi, *sinus tracts*, cicatrici); (2) coinvolgimento di uno o più siti caratteristici dell'HS (pieghe cutanee ricche in ghiandole apocrine); (3) anamnesi chiara di cronicità e/o ricorrenza. Per il punto (3) si rende necessario un periodo di osservazione prima di formulare la diagnosi. Un'anamnesi di lesioni dolorose o suppurative e ricorrenti più di due volte in sei mesi è adeguata per una diagnosi (soddisfa il criterio di cronicità e ricorrenza). Questa può essere rafforzata dalla presenza di caratteri secondari non patognomonicamente come un'anamnesi familiare positiva per HS, un'inflammatione ricorrente di lesioni cutanee non caratteristiche (follicolite o comedoni aperti in sedi atipiche), la presenza o anamnesi di seno pilonidale, tampone cutaneo negativo o la presenza di un microbiota cutaneo normale.

Criteri primari	
Anamnesi	Lesioni dolorose o suppurative e ricorrenti più di 2 volte in 6 mesi
Segni	Coinvolgimento di ascella, area genito-femorale, perineo, area glutea e zona sottomammaria (nelle donne). Presenza di noduli, <i>sinus tracts</i> , ascessi, cicatrici
Tabella 1.4.2 Criteri diagnostici primari per la diagnosi di HS.	
Criteri secondari	
Anamnesi	Storia familiare di HS
Microbiologia	Tampone negativo o microbiota cutaneo normale
Tabella 1.4.3 Criteri diagnostici secondari per la diagnosi di HS.	

1.5 ISTOPATOLOGIA

1.5.1 Caratteri istopatologici

La diagnosi di HS normalmente è clinica: le biopsie per l'analisi istopatologica non vengono effettuate di routine. Per questo, solo alcuni studi si occupano delle caratteristiche istopatologiche dell'HS. Nonostante ciò, sebbene l'istopatologia non sia patognomonica, è utile per capire meglio alcune caratteristiche patogenetiche della malattia e di evoluzione delle lesioni.

L'HS sembra essere prevalentemente una patologia follicolare: l'interessamento delle ghiandole apocrine sembra sia secondario agli eventi follicolari ^{[18] [23]}. Le caratteristiche istologiche correlano con la gravità della patologia ^{[24] [25]}. Le lesioni in stadio iniziale mostrano una ipercheratosi del follicolo pilifero terminale che appare come una lesione comedone-like, associata all'iperplasia dell'epitelio follicolare e successiva occlusione e dilatazione del follicolo e stasi nelle ghiandole apocrine. L'occlusione follicolare si manifesta invariabilmente nelle biopsie cutanee rispetto ai controlli sani ^[25], sebbene l'infiammazione del follicolo possa avvenire anche in sua assenza. Le ghiandole sebacee sono di piccole dimensioni o assenti.

Con la progressione della patologia, si ha la rottura dell'epitelio follicolare e la fuoriuscita del contenuto, come cheratina, sebo e batteri, nel derma circostante ^[27]. Le fibre di cheratina, vengono fagocitate dalle cellule giganti multinucleate, mentre i singoli cheratinociti derivati dall'epitelio follicolare vengono rilasciati nel derma. Fanno seguito una perifollicolite e una follicolite acuta, con un infiltrato follicolare e subepidermico caratterizzato da linfociti, neutrofili, plasmacellule, istiociti, e talvolta eosinofili. Nelle fasi iniziali, l'infiammazione non coinvolge le ghiandole apocrine e il dotto. Ulteriori cambi rilevanti riguardano la presenza di un infiltrato infiammatorio subepidermico interfollicolare (78%), una iperplasia epidermica psoriasiforme (58%) e l'aumento del numero dei mastociti ^{[18] [24] [25] [26]}.

La conseguente formazione di un ascesso (Figura 1.1) comporta la distruzione delle strutture dell'unità pilosebacea e il coinvolgimento delle ghiandole apocrine. L'infiammazione delle ghiandole apocrine (*apocrinitis*), con la dilatazione del lume e la formazione di un infiltrato infiammatorio intra ed extra-luminale, e la loro distruzione si può riscontrare in circa un terzo dei casi, con conseguente estensione del processo infiammatorio alle ghiandole eccrine circostanti. Le ghiandole apoeccrine ascellari, che drenano direttamente sulla superficie cutanea vengono risparmiate dall'infiammazione. Per quanto riguarda le lesioni attive ben strutturate, uno dei riscontri istologici tipici è la presenza di infiltrato infiammatorio sia a livello del follicolo che delle ghiandole apocrine e eccrine.

Nelle forme gravi e croniche gli ascessi si estendono in profondità nei tessuti sottocutanei e si sviluppano i *sinus tracts* rivestiti da epitelio squamoso stratificato. Questi *tunnels* le cui pareti sono normalmente lesionate, rotte, si estendono come canalicoli dissecanti attraverso il derma necrotico e infiammato, e si formano infiltrati granulomatosi con cellule giganti da corpo estraneo, conseguentemente alla liberazione di frammenti di cheratina. In risposta alla distruzione degli annessi cutanei e alla formazione di granulomi, si ha la formazione di tessuto di granulazione e fibrosi nelle aree in guarigione.

L'inflammation delle ghiandole apocrine coinvolge la regione ascellare nel 20% dei casi, però ghiandole in aree circostanti alle aree infiammate vengono spesso risparmiate.

Recentemente è stata individuata la presenza di vasi linfatici dilatati contenenti linfociti blastoidi atipici di dimensioni medio-grandi che esprimono un fenotipo T-CD4/CD30, in un caso di HS. Questa proliferazione intralinfatica di blasti linfoidi T, che mima un linfoma intravascolare, è un riscontro raro dal significato ignoto che è stato associato a differenti condizioni infiammatorie cutanee [28].

È importante sapere che in aree affette da HS possono svilupparsi carcinomi a cellule squamose, tipicamente in uomini con patologia grave e di lunga data localizzata nell'area glutea e perineale. Sebbene questi carcinomi siano o ben differenziati o carcinomi verrucosi, sono clinicamente aggressivi (sopravvivenza a 5 anni, 61%) e associati frequentemente a infezioni da HPV (*Human Papillomavirus*) ad alto rischio [29].

Infine, una amiloidosi sistemica secondaria da proteina amiloide AA può essere una rara, ma seria, complicanza dell'HS, con deposizione multiorgano di sostanza amiloide: soprattutto a livello renale e raramente a livello cutaneo [30].

1.5.2 Immunoistochimica

Gli studi immunoistochimici non sono utili per la diagnosi di HS, bensì per aiutare a chiarire la sua patogenesi. Con l'uso di markers per le cheratine si è dimostrato che i *sinus tracts* presentano una crescita espansiva originante dalla rottura del follicolo e dovuta ad un tentativo di rimodellamento/*restitutio* guidato dall'inflammation. In alcuni casi, l'epidermide soprastante la lesione presenta un pattern iperproliferativo comparato con la cute sana ed esprime CK19 che viene associata alla trasformazione pre-maligna [31].

Le cellule maggiormente presenti nell'infiltrato dermico sono i macrofagi CD68+, le cellule dendritiche CD209+, i linfociti T CD3+ che hanno una aumentata espressione di TLR-2, il cui ruolo è importante nella risposta innata contro i batteri [32]. Il rapporto tra linfociti CD4+/CD8+ è elevato nelle lesioni acute associate ad HS, il che suggerisce una risposta infiammatoria cellulo-mediata. Tale rapporto diminuisce significativamente nel corso della malattia [24].

Nelle fasi più tardive si riscontra una elevata espressione di metalloproteasi-2 nei cheratinociti, fibroblasti, cellule infiammatorie, ghiandole sudoripare, follicoli piliferi e *sinus tracts*, che potrebbe indicare una riparazione disregolata conseguente ad un danno aspecifico al tessuto.

L'attività dei recettori degli androgeni e degli estrogeni non mostra differenze nelle ghiandole apocrine della cute sana e quelle presenti nella cute affetta da HS ^[33].

1.5.3 Diagnosi differenziali istologiche

L'acne, la follicolite dissecante del cuoio capelluto e il seno pilonidale sono indistinguibili dall'HS a livello istopatologico, se non si hanno informazioni cliniche. Tutte le precedenti malattie sono caratterizzate dalla ipercheratinizzazione follicolare, come avviene nell'HS, a cui fanno seguito una infiammazione estesa, e la distruzione degli annessi cutanei, incluse le ghiandole apocrine.

La malattia di Fox-Fordyce è più connessa con un processo infiammatorio del dotto delle ghiandole apocrine e i follicoli non sono coinvolti. Il grado dell'infiammazione e del danno annessiale è basso o nullo.

La fase granulomatosa dell'HS deve essere posta in diagnosi differenziale con il morbo di Crohn e la sarcoidosi ^{[18] [24]}. La presenza di granulomi a cellule giganti nel derma o nel sottocute lontano dal sito di infiammazione, dovrebbero allertare e far pensare a una malattia granulomatosa sistemica.

Infine, il carcinoma squamoso sovrapposto all'HS deve essere distinto dall'iperplasia pseudo-epiteliomatosa dell'epidermide, la quale può essere a seguito di una reazione infiammatoria cronica. L'assenza di cellule atipiche e la discheratosi sono a favore dell'iperplasia.

1.6 CLASSIFICAZIONE E SCALE DI SEVERITÀ

Una stadiazione clinica pertinente e una valutazione adeguata della gravità della malattia sono necessarie per intraprendere un trattamento basato sulle evidenze. Attualmente vengono considerati solo i riscontri clinici e non derivanti da indagini strumentali. Ci sono differenti sistemi di valutazione della gravità della malattia, come l'*Hurley staging system*, il *Modified Sartorius Score (MSS)*, l'*HS-Physician's Global Assessment (HS-PGA)*, l'*Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)*, l'*Acne Inversa Severity Index (AISI)*, e la classificazione di Canoui-Poittrine, mentre per la valutazione dell'efficacia del trattamento è disponibile l'*HS Clinical Response (HiSCR)* ^{[17] [21] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39]}. Nessuno dei metodi sopracitati è quello ideale e ognuno di essi ha sia vantaggi che limiti nella pratica clinica quotidiana, quindi non si dispone ancora di un *gold standard*.

Hurley staging system

L'*Hurley staging system* (Tabella 1.6.1, Tabella 1.6.2) è il sistema più usato nella pratica clinica. È stato proposto da Hurley nel 1989 e suddivide i pazienti in tre differenti stadi ^[34]:

- *Stadio I*: formazione di ascessi singoli o multipli, senza *sinus tracts* e cicatrizzazione.
- *Stadio II*: ascessi ricorrenti, singoli o multipli, con formazione di *sinus tracts* e cicatrizzazione. Lesioni isolate, ampiamente separate da altre aree patologiche.
- *Stadio III*: coinvolge la cute in maniera diffusa o localmente avanzata, o canalicoli multipli e interconnessi nell'intera area.

È un sistema molto usato per la sua semplicità e rapidità. Mostra però delle insidie in relazione sia alla valutazione qualitativa (il numero di aree coinvolte e/o il numero di lesioni presenti in ogni singola area non vengono prese in considerazione) che alla sua staticità. Questo è dovuto al fatto che nacque per scegliere il trattamento più indicato per una specifica lesione. Inoltre questo sistema non è adeguato per valutare in maniera dinamica l'efficacia delle terapie negli studi clinici.

Hurley staging system	
Stadio I	Formazione di ascessi singoli o multipli, senza <i>sinus tracts</i> e cicatrizzazione
Stadio II	Ascessi ricorrenti, singoli o multipli, con formazione di <i>sinus tracts</i> e cicatrizzazione. Lesioni isolate, ampiamente separate da altre aree patologiche
Stadio III	Coinvolge la cute in maniera diffusa o localmente avanzata, o canalicoli multipli e interconnessi nell'intera area
Tabella 1.6.1 Stadiazione secondo Hurley.	

Stadio	Ascessi	Sinus tracts	Cicatrizzazione
I	Singoli o multipli	0	0
II	Ricorrenti (separati)	+ (separati)	+
III	+++	Multipli, interconnessi	+++
Tabella 1.6.2 Stadiazione secondo Hurley.			

Modified Sartorius Score

Il MSS è un sistema di classificazione più dettagliato e dinamico comparato all'Hurley. Prende in considerazione il tipo e il numero delle lesioni (noduli e fistole) in sette regioni anatomiche (ascella destra, ascella sinistra, inguine destro, inguine sinistro, gluteo destro, gluteo sinistro, altre) ^[36]. Per calcolare il MSS è necessario misurare la distanza massima tra due lesioni dello stesso tipo presenti in una medesima regione anatomica, applicando dei pesi prestabiliti secondo le caratteristiche del tipo di lesione specifica, con un punteggio complessivo calcolato sommando i pesi parziali. La valutazione secondo MSS richiede anche di indagare la presenza di cute normale interposta tra le aree di cute patologica. Fu ideato da Sartorius *et al.* ^[41] e successivamente modificato, diventando il primo sistema malattia-specifico di stadiazione dinamica della gravità.

La classificazione è stata fatta tenendo in considerazione alcuni punti cardine:

- regioni anatomiche coinvolte;
- numero e tipo di lesioni (ascessi, noduli, fistole, cicatrizzazioni);
- distanza tra le varie lesioni, in particolare la distanza tra le due lesioni più importanti in ogni sede coinvolta;
- eventuale presenza di cute sana che separa le lesioni.

I punti accumulati per ogni voce sopra elencata, considerati per ogni regione anatomica coinvolta dalla patologia, in aggiunta al Dermatology Life Quality Index (DLQI), determinano il grado di severità. Nel dettaglio il Sartorius score si articola in questo modo:

A) punteggio per regioni anatomiche coinvolte: vengono attribuiti 3 punti per ogni sede coinvolta dalla malattia (ascelle, inguini, glutei, area mammaria, genitali, piega interglutea) e si moltiplica per 3 il numero di sedi coinvolte.

B) punteggio per ciascuna tipologia di lesioni presente in ogni sede coinvolta: per ogni sede coinvolta si moltiplica il numero di ciascuna tipologia di 12 lesioni per il coefficiente corrispondente, indicato a fianco. I punteggi di ciascuna sede vengono sommati per ottenere uno *score* globale.

C) punteggio da attribuire alla distanza massima tra due lesioni rilevanti (ossia noduli o fistole) in ogni sede coinvolta. Se in una sede è presente una sola lesione, il punteggio è calcolato sulla base del diametro della singola lesione: Nel dettaglio la distanza massima tra due lesioni rilevanti in ogni sede coinvolta o il diametro, in caso di lesione singola, può essere: < 5cm: 2 punti; < 10cm: 4 punti; 5 > 10cm: 8 punti;

D) punteggio da attribuire all'obiettività delle lesioni rispetto alla cute circostante: le lesioni appaiono all'obiettività nettamente distinte dalla circostante cute sana in ogni sede coinvolta? Se sì: 0 punti, se no: 6 punti.

I punteggi di ciascuna della 4 variabili calcolate vanno sommati per ottenere lo *score* globale.

Tuttavia è un metodo che richiede tempo e talvolta di non immediata interpretazione. Inoltre, è stato criticato per essere un metodo indicato principalmente per gli stadi più avanzati in cui le lesioni diventano confluenti. È inoltre considerato inadeguato per valutare le lesioni infiammatorie sia nella pratica clinica che nei trials.

HS-Physician's Global Assessment

L'HS-PGA (Tabella 1.6.3) è usato frequentemente per misurare il miglioramento clinico negli studi clinici farmacologici ed è un sistema relativamente semplice ^[36]. Classifica la gravità dell'HS attraverso la conta del numero di ascessi, fistole, noduli infiammatori e non, in tutte le aree cutanee e divide i pazienti in sei gruppi di progressiva gravità: (0) libero da malattia, assenza di noduli infiammatori e non, assenza di fistole e ascessi; (1) minima, presenza di noduli non infiammatori; (2) lieve, meno di cinque noduli infiammatori o un ascesso o una fistola drenante e noduli infiammatori assenti; (3) moderata, meno di cinque noduli infiammatori o un ascesso o fistola drenante e uno o più noduli infiammatori o da due a cinque ascessi o fistole drenanti e meno di dieci noduli infiammatori; (4) grave, da due a cinque ascessi o fistole drenanti e dieci o più noduli infiammatori; (5) molto grave, più di cinque ascessi o fistole drenanti. Nonostante questo, è possibile una varietà di stadi di gravità nei pazienti inseriti nell'ultimo stadio, il sei, facendo sì che i pazienti possano avere dei miglioramenti clinici importanti senza una riduzione significativa del loro *score* HS-PGA.

HS-PGA	
0 – libero	0 ascessi, 0 fistole drenanti, 0 noduli infiammatori, 0 noduli non infiammatori
1 - minima	0 ascessi, 0 fistole drenanti, 0 noduli infiammatori, presenza di noduli non infiammatori
2 – lieve	0 ascessi, 0 fistole drenanti e 1-4 noduli infiammatori oppure 1 ascesso o fistola drenante e 0 noduli infiammatori
3 - moderata	0 ascessi, 0 fistole drenanti e ≥ 5 noduli infiammatori oppure 1 ascesso o fistola drenante e ≥ 1 nodulo infiammatorio oppure 2-5 ascessi o fistole drenanti e < 10 noduli infiammatori
4 – severa	2-5 ascessi o fistole drenanti e ≥ 10 noduli infiammatori
5 – molto severa	> 5 ascessi o fistole drenanti
Tabella 1.6.3 Stadiazione HS-PGA.	

Hidradenitis Suppurativa Severity Index

L'HSSI è un ulteriore sistema di valutazione specifico per la gravità dell'HS ^[38]. Incorpora sia parametri soggettivi che oggettivi considerando il numero di siti cutanei coinvolti, l'area della superficie cutanea interessata, il numero di lesioni cutanee (eritematose e dolenti), il dolore attraverso la VAS (*Visual Analog Scale*, scala visuale analogica), e le secrezioni (numero di cambi di indumenti/ore lavorative). La malattia è definita grave in caso di HSSI score ≥ 13 (Tabella 1.6.4). Tuttavia l'HSSI non è stato ancora validato.

Punti	Numero di siti coinvolti	Superficie corporea (%)	Lesioni (eritematose, dolenti)	Secrezioni (cambi di indumenti-ore lavorative)	Dolore (VAS)
0	0	0	0	0	0-1
1	1	1	1		1-2
2	2	2-3	2-3	1	3-4
3	3	4-5	4-5	>1	5-7
4	>4	>5	>5		8-10
Tabella 1.6.4 Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI).					
Punteggio totale: 0-7 = lieve; 8-12 = moderata; ≥ 13 = grave.					

Acne Inversa Severity Index

L'AISI è uno score composto e dinamico disegnato recentemente per includere una valutazione medica che consideri i tipi di lesione (presenza di comedoni, ascessi/noduli infiammatori, *sinus tracts*, cheloidi, aderenze fibrotiche e placche infiammatorie fibrosclerotiche) e il sito corporeo interessato (braccio sinistro, braccio destro, ascella sinistra, ascella destra, seno sinistro, seno destro, faccia, area genitale, gluteo sinistro, gluteo destro, inguine sinistro, inguine destro, gamba sinistra, gamba destra, area perianale, cuoio capelluto). Inoltre con la scala VAS 0-10, viene valutato il dolore, la disabilità e il discomfort del paziente. Secondo la scala AISI, l'HS è definita di grado lieve se si ha uno score < 10 ; moderata se è compreso tra 10 e 18; grave se AISI-score > 18 . Nonostante uno studio recente ^[39] condotto da Chiricozzi A. *et al.* con 46 pazienti dimostri una correlazione statisticamente significativa tra la scala AISI e altre scale validate per l'HS, come la MSS e la Hurley, sono necessari degli studi a lungo termine, multicentrici e con una numerosità campionaria maggiore per confermare questi primi risultati e validare l'AISI per valutare la gravità della HS.

Usando un particolare metodo di analisi [Latent class (LC) analysis] in una coorte di più di 600 pazienti, Canoui-Poitrine *et al.* hanno identificato tre sottotipi clinici e fenotipici di HS, secondo le seguenti caratteristiche: sesso, familiarità, gravità della malattia, tipi e localizzazione delle lesioni, associazione con acne ^[40]^[42]. Il sottotipo LC1 (ascella-mammella) ha un'alta probabilità di lesioni ascellari e mammarie e di cicatrici ipertrofiche. Corrisponde al fenotipo 'classico' visto nelle popolazioni europee ed è più frequente nel sesso femminile. Il sottotipo LC2 (follicolare) è caratterizzato dalla presenza di lesioni follicolari (comedoni, cisti epidermiche, seno pilonidale) e frequentemente si riscontra un'anamnesi positiva per acne severa. I pazienti in questo caso sono più frequentemente uomini, fumatori, e la malattia si presenta con una forma grave. Hanno manifestazioni non solo ascellari e mammarie ma anche a livello auricolare, del torace, della schiena, o degli arti inferiori. Il terzo sottotipo, LC3 (gluteale), è caratterizzato da un interessamento prevalentemente dei glutei con papule follicolari e follicolite. Sono meno frequentemente obesi e presentano forme meno gravi. La classificazione fornita da Canoui-Poitrine *et al.* è importante in un'ottica di studio delle correlazioni tra genotipo e fenotipo nell'ambito della HS e può consentire un trattamento più personalizzato ed adeguato, oltre ad aiutare a stratificare in modo consono i pazienti nei trials clinici.

HS Clinical Response

L'HiSCR è stato sviluppato recentemente da Kimball *et al.* ^[43] ed è un risultato valido e significativo, utile per valutare la capacità della terapia di controllare le manifestazioni

dell'infiammazione. È definito come una riduzione $> 50\%$ nella conta delle lesioni infiammatorie (somma del numero degli ascessi e dei noduli infiammatori) e un non aumento degli ascessi o delle fistole drenanti in relazione al basale, in pazienti in cui questo risulta essere caratterizzato da almeno tre ascessi/noduli.

Concludendo, la strategia terapeutica ottimale per HS dovrebbe essere basata sulla valutazione della gravità della malattia. È necessario un sistema di valutazione che sia accurato, valido e semplice da usare. Nonostante siano stati proposti e descritti in letteratura numerosi metodi di stratificazione della gravità della malattia non è stato identificato, al giorno d'oggi, nessun *gold standard*. Inoltre il sistema ideale dovrebbe essere semplice da usare sia nella pratica clinica quotidiana sia negli studi clinici e dovrebbe fornire evidenza di un eventuale miglioramento clinico secondario alle terapie intraprese. Dal momento che tutti i metodi proposti condividono sia vantaggi che limiti, l'integrazione di parametri ottenuti da un esame strumentale oggettivo, come l'ecografia, sarebbe auspicabile al fine di ottenere una stadiazione più veritiera della gravità dell'HS e una metodica che sia più affidabile per valutare la risposta alle terapie, spendibile sia nella ricerca clinica che nella pratica giornaliera.

1.7 CORRELAZIONE TRA SEVERITÀ DELLA MALATTIA E IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA

L'HS è una delle malattie dermatologiche più invalidanti, che causa gravi disfunzioni e disabilità e, inoltre, influenzando un ampio spettro di fattori psicopatologici, ne intacca la qualità di vita (QoL, *Quality of Life*)^[45]. L'impatto negativo sul benessere fisico, sociale ed emotivo è amplificato dalla conicità e ricorrenza della malattia e dalla scarsa risposta alle terapie tradizionali.

Nella pratica clinica è estremamente importante correlare la presentazione clinica dell'HS con le conseguenze sullo stile di vita del paziente. Sono stati proposti e usati differenti strumenti di valutazione della QoL dei pazienti con HS, principalmente questionari specifici^[46]: DLQI (*Dermatology Life Quality Index*, Indice Dermatologico della Qualità di Vita); PainVAS (*Pain Visual Analogue Scale*, Scala Visuale Analogica del Dolore); BDI-SF (*Beck Depression Inventory-Short Form*, Inventario di Beck per la Depressione); MDI (*Major Depression Inventory*); 6-Item Scale; SF-36 (*Short Form 36*); EQ-5D (*EuroQoL 5 Dimensions*); FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale*); Q-LES-Q-SF (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form*); Skindex 29. I questionari possono variare dai troppo semplici a quelli molto elaborati e il cui completamento richiede tempo.

Nella pratica clinica quotidiana l'uso di quelli complessi non è consigliato e dovrebbero essere riservati ai centri specializzati in HS. Tra tutti, i questionari più usati sono il DLQI e la *Pain-VAS*.

La malattia coinvolge le aree con ghiandole apocrine, incluse le aree genitali, quindi anche la sfera sessuale viene ampiamente coinvolta dalla malattia. Viene valutata con specifici questionari come il FSFI (*Female Sexual Function Index*), il IIEF (*International Index of Erectile Function*), FKKS SSEX (*Frankfurt Self-Concept Scale for Sexuality*).

1.7.1 Questionari sulla Qualità della Vita

1.7.1.1 Indice Dermatologico della Qualità della Vita (DLQI)

È stato sviluppato nel 1994 ed è stato il primo strumento per valutare la QoL specifico per la dermatologia. È un questionario validato e semplice, composto da 10 domande, che può essere usato in più di 40 diverse malattie cutanee e indaga aspetti differenti della vita del paziente: sintomi e sentimenti, attività quotidiane, svaghi, lavoro e scuola, relazioni personali e il trattamento ^[47]. Il punteggio complessivo va da zero a trenta (0-30) aumentando con l'incremento dell'impatto della malattia sulla qualità di vita (Figura 1.7.1).

L'HS non è solamente dolorosa ma insorge anche in aree 'sensibili', e ciò condiziona maggiormente le attività della vita quotidiana del paziente e il suo status fisico, emotivo e psicologico. L'impatto su quest'ultimo dipende da una complessa connessione tra la gravità della malattia e la percezione che il paziente ha di essa. Per questo anche forme lievi di HS possono risultare in un elevato punteggio del DLQI, per il forte impatto sulla QoL, a differenza di altre patologie infiammatorie come la psoriasi, la dermatite atopica e l'acne ^[48]. I questionari sulla QoL hanno molteplici fini: misurare l'attività della malattia dal punto di vista della percezione che il paziente ha di essa; fornire indicazioni per una appropriata scelta di trattamento; valutare come la risposta alla terapia impatta sulla qualità di vita.

L'impatto sulla QoL è fortemente e positivamente correlato con il numero di lesioni attive, con la gravità della malattia, con la localizzazione delle lesioni e con un esordio precoce.

I pazienti con una forma intermedio-grave di HS (stadio II-III sec. Hurley), caratterizzata da lesioni visibili solitarie o multiple, ascessi ricorrenti con formazione di *sinus tracts* e cicatrizzazione provano imbarazzo e depressione ^[49], principalmente a seguito delle secrezioni maleodoranti, della fibrosi e della ridotta mobilità dovuta alla cicatrizzazione ipertrofica.

Ad ogni modo, come riscontrato in altre patologie infiammatorie cutanee, l'auto-percezione della gravità della malattia, non correla necessariamente con la gravità clinica. Per questo forme apparentemente lievi (stadio I sec. Hurley) possono avere comunque un grande impatto sulla QoL e anche lesioni difficilmente visibili, come singoli noduli infiammatori posti in profondità, possono causare dolore e ridurre la mobilità.

La localizzazione delle lesioni risulta essere un fattore determinante nel ridurre la QoL dei pazienti con HS.

Il coinvolgimento dell'area anogenitale ha un profondo impatto sulle relazioni interpersonali e sulla sfera sessuale per la presenza di ascessi con perdite maleodoranti e per il dolore. Le conseguenze sulla sfera sessuale sono più frequenti nel sesso femminile che in quello maschile ^[50]. La presenza di noduli multipli, profondi e infiammati nei siti esposti a frizione, come i glutei, l'addome, le cosce e l'inguine, può impattare sensibilmente nella QoL e nelle capacità lavorative per l'impossibilità di indossare abiti stretti a livello delle cosce o cinture o stare seduti a lungo ^[51].

I pazienti con un esordio precoce di HS, con una malattia di lunga durata e una progressione continua sembrano essere affetti più gravemente sul piano psico-emozionale, rispetto a quelli con un esordio più tardivo e evoluzione intermittente ^[52].

Score	Significato clinico
0 - 1	Non influenza la qualità di vita del paziente
2 - 5	Minima influenza sulla qualità di vita del paziente
6 - 10	Moderata influenza sulla qualità di vita del paziente
11 - 20	Grande influenza sulla qualità di vita del paziente
21 - 30	Estrema influenza sulla qualità di vita del paziente
Tabella 1.7.1 Significato del punteggio DLQI	

1.7.1.2 Scala Visuale Analogica del Dolore (*Pain-VAS*)

La *Pain-VAS* (Figura 1.7.2) è una scala unidimensionale usata per la misurazione dell'intensità del dolore. Il dolore, spesso collegato ai noduli infiammatori situati in profondità, viene descritto dai pazienti come una sensazione di 'calore', di 'qualcosa di bruciante', 'opprimente', 'stirante', 'tagliante', 'affiliato', un dolore che è 'lancinante', 'consumante', 'pulsante' ^[53]. La dolorabilità e il dolore sono i motivi più comunemente riportati dal paziente come causa della ridotta qualità della vita.

Indicare con una crocetta su questa scala quanto è forte il dolore.



Il Q-LES-Q-FS (da 14 a 70) è un questionario generico somministrato al paziente, che misura la QoL valutando la salute fisica, i sentimenti soggettivi, le attività di piacere, le relazioni sociali, le attività generali della vita quotidiana, la soddisfazione nei confronti della terapia e la soddisfazione nei confronti della propria vita ^[48].

Il *Sindex-29* è un indice multiscala, nel quale i diversi punteggi parziali riguardano i sintomi, le emozioni e il funzionamento personale e vengono valutati attraverso 29 domande. È presente una domanda aggiuntiva che riguarda gli effetti collaterali dei farmaci. Ogni domanda prevede come risposta un punteggio che va da 0 a 100 e ogni ambito ha differenti voci. Il punteggio di *cut-off* per definire l'impatto come severo è di 52 per quanto concerne i sintomi, 39 per le emozioni, 37 per il funzionamento personale. Uno score complessivo maggiore di 44 dimostra un impatto grave sulla qualità di vita ^[55].

1.7.1.4 Questionari sulla Disfunzione Sessuale

Il FSFI (da 2 a 36) è un questionario rapido che contiene 19 domande che indagano la funzionalità sessuale femminile in sei ambiti: desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore.

Il IIEF (da 5 a 75) è un questionario auto-somministrato, validato e multidimensionale, che si è dimostrato utile nella valutazione clinica della disfunzione erettile e per saggiare i risultati delle terapie nei trials clinici. Si compone di 15 domande riguardanti cinque domini della sessualità maschile: funzionalità erettile, funzionalità orgasmica, desiderio sessuale, soddisfazione dell'amplesso, soddisfazione globale. Ogni dominio è dato da differenti domande e sommando i punteggi parziali si ha il punteggio finale di ogni dominio.

Il FKKS SSEX (da 1 a 36) misura invece la difficoltà che i pazienti hanno con la propria sessualità, le preoccupazioni, il grado di attrazione e l'abilità nel dimostrare affetto ^[50].

1.8 COMORBIDITÀ E SINDROMI COMPLESSE

L'*Hidradenitis Suppurativa* (HS) può manifestarsi come malattia isolata o associata ad una o più comorbidità. L'elenco delle patologie che possono associarsi ^[55] varia secondo i diversi studi e per molti è discutibile se debbano essere più propriamente considerate come complicazioni (vedi capitolo 1.9). In generale la gravità delle comorbidità correla con la durata della malattia ^[55] ^[56]. Tra le vere comorbidità si annoverano la sindrome metabolica, le malattie infiammatorie intestinali e varie alterazioni dermatologiche. L'HS e/o le sue comorbidità possono essere, raramente, parte di sindromi complesse.

1.8.1 Comorbidità

1.8.1.1 Sindrome metabolica

La sindrome metabolica è un insieme di condizioni (eccesso di grasso corporeo alla vita, resistenza all'insulina, ipertensione, livelli anomali di colesterolo o trigliceridi) che avvengono contemporaneamente e aumentano il rischio di patologie cardiache, infarti cerebrali tromboembolici, e diabete. È stata osservata un'associazione tra HS e sindrome metabolica e/o i suoi componenti. La frequenza di obesità, diabete, iperlipidemia e ipertensione è significativamente aumentata nei pazienti con HS rispetto ai controlli [57] [58]. Questa osservazione in realtà non è sorprendente, dal momento che anche altre malattie infiammatorie croniche cutanee, come la psoriasi, sono fattori di rischio noti per la sindrome metabolica. È probabile che le alterazioni metaboliche siano la conseguenza dell'infiammazione cronica, caratterizzata da elevati livelli di TNF α , citochina capace di indurre anche insulino-resistenza. Tuttavia il dibattito è ancora aperto, in quanto alcuni autori sostengono che le alterazioni metaboliche osservate, sono in realtà un processo primario piuttosto che secondario. Inoltre possono essere implicate anche le alterazioni metaboliche correlate agli ormoni sessuali, come per esempio si ha nella sindrome dell'ovaio policistico, visto il ruolo degli ormoni nella patogenesi, ancora non del tutto nota, della *Hidradenitis suppurativa* [1] [58].

Per quanto riguarda il collegamento tra HS e sindrome metabolica, si è osservato che la maggior parte dei pazienti è sovrappeso/obeso. In uno studio di Rompel R. *et al.* si riscontra un tasso del 61.6% [59]. Si è dimostrato che l'obesità gioca un ruolo sia nella patogenesi che nell'aumentare la gravità dell'HS [18] [60]: i pazienti obesi hanno le pliche cutanee più profonde per il tessuto in eccesso; sono più predisposti alla frizione e alla ritenzione del sudore, laddove la *perspiratio* può agire come irritante nell'HS [17]; l'obesità si associa ad un livello più elevato di citochine pro-infiammatorie nel circolo sanguigno (per esempio: IL-1, IL-6, TNF α , PCR) [61].

Il diabete è un'altra condizione comune, come dimostrato dallo studio di Bettoli V. *et al.* in una coorte di pazienti italiani in cui si è riscontrata una prevalenza del 4.1%, sorprendentemente alta [62]. Per quanto riguarda la resistenza insulinica si dovrebbe considerare il ruolo di mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) nella patogenesi dell'HS. mTOR è una chinasi citoplasmatica che regola la crescita cellulare e il metabolismo in risposta ai mitogeni, ai nutrienti, agli ormoni, insulina e citochine incluse [63]. Vari studi hanno dimostrato che ha un ruolo chiave nella patogenesi del diabete. Più recentemente, l'espressione di mTOR è stata riscontrata aumentata nella cute lesionale e non dei pazienti affetti da HS rispetto ai controlli sani. Inoltre l'espressione del gene di mTOR correla statisticamente con la gravità della

malattia. Quindi mTOR può essere considerata una delle molecole di collegamento tra HS e l'insulino-resistenza/diabete. L'insulino-resistenza si associa, inoltre, all'*acantosi nigricans*, una patologia caratterizzata da aree vellutate di cute iperpigmentata a livello delle grandi pieghe cutanee ^[64].

L'HS si associa altresì ad un rischio significativamente aumentato di *outcome* avverso a seguito di evento cardiovascolare e ad una aumentata mortalità complessiva. Il rischio di morte associata a un evento cardiovascolare è maggiore in pazienti con HS comparata con pazienti con altre malattie cutanee, come la psoriasi severa ^[65].

1.8.1.2 Malattie infiammatorie intestinali (IBD)

Le malattie infiammatorie intestinali sono un gruppo di malattie infiammatorie croniche rappresentate principalmente dalla Malattia di Crohn (CD, *Crohn's disease*) e dalla colite ulcerosa (UC, *Ulcerative colitis*) ^[55]. Sulla base della recente evidenza che supporta il ruolo di uno squilibrio immunitario in entrambe le condizioni, si potrebbe ipotizzare un meccanismo patogenetico comune tra IBD e HS. Inoltre è stato dimostrato che molteplici fattori predisponenti (agenti intraluminali intestinali, fattori genetici e ambientali) condizionano l'esordio e la progressione di entrambe le malattie ^[66].

La CD è una malattia infiammatoria cronica intestinale di tipo granulomatoso con predilezione per l'ileo terminale ma che può interessare, nel 50% dei pazienti, l'ano e l'area perianale. Le lesioni primarie, solitamente asintomatiche e benigne, sono confinate per la gran parte all'epitelio transizionale del canale anale e alla mucosa rettale nei 1-2cm circostanti. Le lesioni secondarie, gravi e distruttive, si sviluppano sotto forma di ulcere penetranti che conducono alla formazione di fistole e *sinus tracts*. Queste possono essere o superficiali e brevi o profonde, lunghe e tortuose. Possono inoltre svilupparsi delle cavità e degli ascessi. L'infiammazione recidivante può condurre alla formazione di restringimenti anali nelle fasi avanzate. La UC è una malattia infiammatoria intestinale caratterizzata da microulcerazioni recidivanti che si sviluppano solitamente nel retto e colon distale. La pancolite o il coinvolgimento dell'ileo terminale sono rare.

Complessivamente l'HS si manifesta nel 7-10% dei pazienti con IBS. Uno studio di Jance I.C. *et al.* basato sulla popolazione riporta che i pazienti con IBS hanno un rischio nove volte maggiore di sviluppare HS piuttosto che la popolazione generale, con un'incidenza del 8.9% ^[67]. Probabilmente esiste una forte correlazione tra CD e HS, dal momento che entrambe sono state riscontrate nello stesso individuo in un numero consistente di casi. La più grande 'serie

di casi' di HS e CD riporta dei tassi tra il 17% e 26%, mentre quelli riportati per HS e UC sono tra il 14% e il 18% ^[68].

1.8.1.3 Pioderma gangrenoso

Il pioderma gangrenoso (PG) è una malattia infiammatoria che si è vista essere correlata a differenti patologie sistemiche. L'associazione di PG e HS è stata osservata in numerosi casi ^[69]. Generalmente compaiono prima le lesioni dell'HS e in media 2.5 anni dopo si manifesta il PG. Nei casi riportati non vi era relazione apparente tra la gravità/attività delle due malattie. PG e HS potrebbero rappresentare manifestazioni cliniche differenti di una disregolazione citochinica dovuta ad una risposta immunitaria innata alterata e potrebbero avere una eziologia comune. Il PG potrebbe anche insorgere come parte di sindromi complesse, quali la PASH e la PAPASH (vedi sezione 1.8.2.1).

1.8.1.4 Acne

L'associazione con l'acne volgare è stata riportata in diversi studi seppur con differenti percentuali, dal 30 al 70% dei pazienti, sebbene l'acne volgare, come patologia in atto o presente in anamnesi, non correli con la gravità dell'HS ^[70]. Nonostante ciò, molti pazienti con HS possono avere una anamnesi positiva per acne conglobata (AC), malattia considerata collegata all'HS. L'HS e l'acne conglobata possono associarsi alla cisti pilonidale e/o alla cellulite dissecante del cuoio capelluto con cicatrizzazione, configurando quella che è stata denominata 'Sindrome da occlusione follicolare'.

1.8.1.5 Cisti pilonidale

La cisti pilonidale (PC) è un comune nodulo purulento e infiammatorio localizzato nell'area sacro-coccigea. È una condizione sottostimata che può avere delle somiglianze con l'HS, tra cui l'infiammazione recidivante. Può essere osservata in circa un terzo dei pazienti affetti da HS. La PC è considerata il risultato di uno sviluppo aberrante dell'unità pilosebacea e anche l'HS può svilupparsi in forma isolata o in associazione con le sindromi da occlusione follicolare ^[71].

1.8.1.6 Psoriasi

Studi recenti hanno sottolineato un'associazione tra HS e psoriasi ^[72]. Entrambe sono delle malattie infiammatorie croniche che probabilmente condividono un *pathway* patogenetico a base immunitaria, che include le interleuchine IL-12 e IL-23 e il TNF α . La sovrapposizione delle terapie usate con successo nel trattamento di queste malattie supporta ulteriormente

questa ipotesi. Come descritto sopra, sia l'HS che la psoriasi si associano con la sindrome metabolica e sembrano esserci sia aspetti in comune che diversità tra le due patologie. La frequenza di diabete, ipertensione, iperlipemia, obesità e sindrome metabolica nei pazienti con HS si dimostra sovrapponibile a quella degli affetti da psoriasi. Tuttavia nella psoriasi, a differenza dell'HS, si ha un'associazione tra la durata della malattia e l'insorgenza della sindrome metabolica. Inoltre, la sindrome metabolica interessa maggiormente i pazienti con psoriasi di età avanzata, mentre nei pazienti con HS l'insorgenza è solitamente precoce ^[72]. Sulla base dei dati di studi clinici, un'obesità severa è più probabile in pazienti con HS che in quelli con psoriasi.

1.8.1.7 Altre patologie

Altre malattie possono manifestarsi, anche se aneddoticamente, in associazione ad HS. Tra queste si trovano la malattia di Dowling-Degos, la Pachyonychia congenita, la malattia di Adamantiades-Behçet, la cheratite interstiziale, la malattia di Fox-Fordyce, la sindrome KID (cheratite-ittiosi-sordità), la sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I, l'acantosi nigricans, la sindrome di Bazex-Dupre-Christol e l'elefantiasi scrotale ^{[1] [54]}.

1.8.2 Sindromi complesse

Negli ultimi anni, sono state identificate numerose sindromi complesse associate all'HS, incluse alcune sindromi auto-infiammatorie (sindromi PASH, PsAPASH, PAPASH, PASS e SAPHO) e le sindromi da occlusione follicolare.

1.8.2.1 Sindromi PASH, PsAPASH, PAPASH, PASS e SAPHO

Le sindromi auto-infiammatorie associate all'HS, come le sindromi PASH, PsAPASH, PAPASH, PASS e SAPHO, sono considerate anomalie dovute ad alterazioni dell'attivazione dell'IL-1 o del suo *pathway* di segnalazione.

La sindrome PASH fu descritta per la prima volta nel 2012 e consiste nella presenza della triade comprendente il pioderma gangrenoso, l'acne e l'HS. La sua presentazione clinica può essere simile alla sindrome PAPA (artrite piogenica sterile, pioderma gangrenoso e acne), sebbene presenti un maggiore interessamento cutaneo e manchi il coinvolgimento articolare. Inoltre nella sindrome PASH, a differenza della PAPA, non si sono riscontrate mutazioni nel gene PSTPIP1, anche se un numero aumentato delle sequenze microsatellitari CCTG nella regione promotrice del gene PSTPIP1 sembra essere associato ad una suscettibilità per l'infiammazione neutrofila ^[73]. Successivamente si è osservata la presenza concomitante

delle caratteristiche cliniche della sindrome PASH e dell'artrite psoriasica, sindrome PsAPASH ^[74].

Nel 2013 è stata descritta la sindrome PAPASH, caratterizzata dalla coesistenza di artrite piogenica, pioderma gangrenoso, acne e HS e associata alla mutazione del gene PSTPIP1 (p.E277D, mutazione missenso) ^[75]. Può anche presentarsi la psoriasi ^[76].

Un'altra entità nell'ambito delle sindromi auto-infiammatorie è la sindrome PASS, caratterizzata dal pioderma gangrenoso, acne volgare, HS e spondilite anchilosante ^[77]. Diversamente dalle sindromi PAPA e PAPASH, si ha un interessamento articolare a carattere non-piogenico.

Per quanto concerne la sindrome SAPHO, essa prevede il coinvolgimento articolare sotto forma di sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite, sebbene la presentazione clinica sia estremamente eterogenea. L'HS può presentarsi frequentemente in questi pazienti ^[78].

1.8.2.2 Sindromi da occlusione follicolare

Nel 1951, la coincidenza di acne conglobata, HS e cellulite dissecante del cuoio capelluto fu descritta come la 'triade dell'occlusione follicolare'. In seguito venne aggiunto un quarto elemento, la cisti pilonidale, e si parlò della 'tetrad dell'occlusione follicolare'. Sebbene la manifestazione di una o la combinazione di due delle quattro patologie non è un evento infrequente, la presenza della sindrome è un evento raro. La patogenesi esatta è ignota. L'evidenza suggerisce che eventi patologici comuni come l'ipercheratosi follicolare e l'occlusione dell'unità pilosebacea conducano all'ostruzione e poi alla rottura del follicolo con conseguente infiammazione, infezione batterica secondaria e guarigione cicatriziale ^[71].

Clinicamente, nelle sindromi da occlusione follicolari l'HS può essere associata alle seguenti patologie: (1) acne conglobata, che è una variante infrequente e grave dell'acne, caratterizzata da molteplici gruppi di comedoni, papule infiammatorie e noduli dolenti e suppurativi, che solitamente coinvolgono il volto, il petto e il dorso; (2) cellulite dissecante del cuoio capelluto (*perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens*), una malattia cronica e progressiva caratterizzata da pustole ricorrenti e suppurative e *sinus tracts* che si sviluppano in aree di alopecia cicatrizzante alla sommità del cuoio capelluto o nella nuca; (3) cisti pilonidale, che è una cisti collocata a livello sacrale o gluteo contenente peli, che può facilmente aumentare di dimensioni, rompersi o infettarsi. Ogni malattia può avere un diverso livello di gravità.

L'occlusione follicolare è stata anche associata alle spondiloartriti/artriti sieronegative, disordini reticolari della pigmentazione (*reticulate pigmentary disorder*), sindrome KID,

manifestazioni muscoloscheletriche, pioderma vegetante e carcinoma squamocellulare con insorgenza in aree affette da HS cronica ^[22].

1.9 COMPLICANZE

L'HS è una patologia cronica debilitante, caratterizzata da lesioni infiammate e non, solitamente localizzate in aree specifiche del corpo. Le complicanze acute o croniche dell'HS possono essere locali, regionali o sistemiche (Tabella 1.9.1). Possono coesistere complicanze differenti e possono verificarsi evoluzioni da forme semplici a più complesse. Le forme gravemente debilitanti e non trattate sono considerate fattori facilitanti le complicazioni. Una diagnosi precoce di HS e un follow-up regolare, sono essenziali per prevenire il loro sviluppo e migliorare la QoL del paziente attraverso un piano terapeutico opportuno ^[22]. L'HS e la gestione delle ferite è una grande sfida. Diversi metodi possono promuovere la guarigione delle ferite ed evitare lo sviluppo di complicanze come infezioni o cicatrizzazioni anomale ^[79]. L'utilizzo di antisettici, medicazioni umide e medicazioni avanzate sono le metodiche raccomandate. Sembra promettente anche l'utilizzo di medicazioni a pressione negativa, viste le loro proprietà di stimolazione dell'angiogenesi, rimozione dei fluidi interstiziali e batteri e la promozione del tessuto di granulazione ^[80].

Le complicazioni acute non comuni sono principalmente dovute ad una infezione sovrapposta da *Staphylococcus aureus* e/o *Streptococcus pyogenes* ^[22]. Queste possono presentarsi spontaneamente o in seguito al trattamento chirurgico dell'HS. Le infezioni sovrapposte possono estendersi in profondità nei tessuti sottocutanei, causando una cellulite, o possono diffondersi a livello regionale producendo una osteomielite batterica sacrale ^[81] o un ascesso epidurale lombosacrale ^[82] o, raramente, avere una diffusione sistemica ed evolvere in batteriemia/sepsi, con prognosi severa fino al decesso ^{[81] [83]}.

Negli stadi tardivi dell'HS si possono manifestare delle complicazioni a carattere cronico. Queste comprendono: la cicatrizzazione locale, fistole anali/perianali e/o estensione regionale con formazione di fistole uretrali, vescicali, rettili o peritoneali ^[22]. Conseguentemente alla guarigione con cicatrizzazione e, a volte per gli esiti della terapia chirurgica (con ampie escissioni), possono manifestarsi una retrazione e riduzione della mobilità dell'articolazione coxo-femorale o della spalla (a seconda della localizzazione inguinale o ascellare delle lesioni) ^[79]. Possono, inoltre, manifestarsi dei restringimenti a livello anale, rettale, prepuziale o uretrale oltre ad una esposizione dei tessuti penieni dovuta ad una perdita di continuità tra la cute e i tessuti sottostanti ^{[84] [85]}. Coinvolgimenti di tale importanza a livello dell'area anogenitale producono delle problematiche alla minzione, alla defecazione e nell'attività sessuale. Altre sequele a livello locale dell'HS di lunga data possono essere dovute al

coinvolgimento linfatico, con un ingrandimento reattivo persistente dei linfonodi ^[86] ^[87], linfedema e linfangectasie. Si è postulato siano il risultato di episodi di infiammazione e cicatrizzazione cronici e ricorrenti in pazienti con HS con conseguente blocco e danneggiamento delle vie di drenaggio linfatico. Una condizione di linfedema lieve e subclinico, caratterizzato da un aumento del contenuto di proteine nei fluidi interstiziali, si potrebbe riscontrare in molti pazienti con malattia a interessamento gluteo o perineale, sebbene non venga frequentemente diagnosticato prima che si manifesti caratteristicamente come rigonfiamento tissutale. Negli stadi seguenti compaiono fibrosi e deposizione di lipidi, dovute alla stasi delle proteine nei liquidi interstiziali ^[81], e si manifestano con edema genitale massivo ed elefantiasi scrotale.

Nelle forme croniche di HS si può osservare anche lo sviluppo del *lichen simplex chronicus*.

Un carcinoma squamocellulare (SCC) può svilupparsi nelle lesioni croniche dell'HS. In letteratura si riportano 90 casi di pazienti con HS che sviluppano SCC dopo i 50 anni ^[88] ^[89]. La maggior parte sono in sede glutea o perineale, come lesione ulcerata o verrucosa. La diagnosi di SCC viene fatta in genere dopo un intervallo di 3-50 anni (media, 25 anni) dall'insorgenza dell'HS. È più frequente nel sesso maschile che nel femminile. Il carcinoma squamocellulare dovrebbe essere considerato una complicanza della malattia e non una comorbidità, dovuto ad una risposta immunitaria locale alterata per il linfedema ^[90] ^[91]. L'angiosarcoma post-mastectomia di Stewart-Treves è un esempio classico di questa condizione ^[92]. La stasi linfatica cronica altera la sorveglianza immunitaria locale perché il linfedema (congenito o acquisito, da infezione, trauma, radiazioni o chirurgia) ostacola la normale segnalazione tra le cellule immunocompetenti. Quando i meccanismi locali di sorveglianza immunitaria iniziano a perdere efficacia, la regione linfedematosa diventa un'area immunologicamente vulnerabile, predisposta allo sviluppo di malignità ^[93] ^[94].

I pazienti con HS presentano un aumento dell'incidenza di tumori orali ed epatici del 50%, probabilmente secondari ad uno stile di vita caratterizzato da fumo e consumo alcolico ^[95].

Viene spesso riportata la presenza di artropatia (oligoartriti periferiche e spondiloartropatie sieronegative). Si manifesta quasi sempre dopo l'insorgenza dell'HS, normalmente anni dopo. Potrebbe essere il risultato dell'infiammazione cronica e ricorrente, che induce la sintomatologia reumatologica come risultato della risposta immune diretta contro autoantigeni espressi nelle lesioni croniche dell'HS.

L'anemia, la gammopatia policlonale, l'ipoproteinemica, l'amiloidosi sono considerate complicazioni sistemiche rare, che si possono riscontrare in forme severe e non trattate ^[22] ^[86].

Il paziente può anche riferire una condizione di malessere cronico. Si tratta più frequentemente di pazienti riservati e che sviluppano una depressione o idee suicide ^[81].

Locali	Regionali	Sistemiche
Infezioni sovrapposte	Osteomielite batterica sacrale	Sepsi /setticemia
Cellulite	Ascesso epidurale lombosacrale	Carcinomi orali e epatici
Cicatrizzazione	Fistole uretrali, vescicali, rettali o peritoneali	Artropatia
Fistole anali/perianali	Retrazione e riduzione della mobilità dell'anca	Anemia
Restringimento anale, rettale, prepuziale, uretrale		Gammapatia policlonale
Esposizione del pene (<i>Penile degloving</i>)		Ipoproteinemia
Aumento dimensioni linfonodali		Amiloidosi
Linfedema		Malessere
Linfangectasie		Depressione, idee suicide
Edema genitale massivo		
Elefantiasi scrotale		
Lichen simplex cronico		
Carcinoma squamocellulare		
Tabella 1.9.1 Complicanze della HS.		

1.10 ULTRASONOGRAFIA

L'ultrasonografia (US) è una metodica di indagine non invasiva e sicura, ampiamente usata in medicina, che consente la visualizzazione in tempo reale delle strutture corporee tramite onde sonore. Le immagini della cute possono essere acquisite usando delle sonde con frequenza maggiore di 15 MHz. Nella rappresentazione classica bidimensionale B-mode, la cute sana presenta normalmente uno strato iperecogeno corrispondente all'epidermide, uno strato iperecogeno sottostante che rappresenta il derma e uno strato ipoecogeno per il tessuto sottocutaneo. L'uso della metodica Doppler permette la valutazione del flusso sanguigno, comunemente aumentato in corso di infiammazione. L'US è stata usata per studiare le neoplasie cutanee (ad esempio: melanomi e carcinomi basocellulari) e alcune malattie cutanee infiammatorie, come la psoriasi, lo scleroderma e la dermatite da contatto.

L'HS è caratterizzata dalla presenza di diverse lesioni base ultrasonografiche (Tabella 1.10.1). Attualmente, la diagnosi di HS attraverso l'US si basa sulla presenza di tre o più degli elementi presenti nella Tabella 1.10.1 [96] [97] [98] [99] [100] [101].

<i>Allargamento dei follicoli piliferi</i>
<i>Ispessimento o ecogenicità anomala del derma</i>
<i>Noduli pseudocistici dermici</i> (strutture nodulari rotondeggianti o ovalariformi, ipo/aneogene)
<i>Raccolte fluide</i> (depositi fluidi ipo/aneogeni, nel derma o nell'ipoderma, collegati alla base dei follicoli piliferi allargati)
<i>Tratti fistolosi / Tunnel</i> (strutture a banda ipo/aneogene che attraversano gli strati cutanei del derma o ipoderma collegati alla base dei follicoli piliferi allargati)
Tabella 1.10.1 Criteri ultrasonografici per l'HS.

1.10.1 Stadiazione

Attualmente, vengono ampiamente usati numerosi sistemi di stadiazione per l'HS, tra i quali *Hurley staging system*, il *Modified Sartorius Score (MSS)*, l'*HS-Physician's Global Assessment (HS-PGA)*, l'*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)*, l'*Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (HS4)* e l'*International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)* [96]. Questi metodi di valutazione della gravità si basano solo sui reperti clinici e nella fattispecie, su lesioni caratteristiche come i noduli, gli ascessi e le fistole (Tabella 1.10.2). La valutazione clinica è discretamente insidiosa. La palpazione potrebbe avere una bassa sensibilità, con la conseguente incapacità di valutare la presenza delle lesioni morfologiche dell'HS. Inoltre, è difficile distinguere clinicamente un ascesso drenante da una fistola drenante.

È stato dimostrato che l'US è utile nell'identificare le lesioni elementari dell'HS (Tabella 1.10.2) [97] [98] [99] [100] [101]. Il riscontro di una correlazione tra le lesioni elementari reperibili clinicamente e attraverso l'US sarebbe l'opzione più valida per migliorare l'attuale sistema di stadiazione, analizzando le lesioni con un metodo riproducibile e più affidabile al fine di stabilire la gravità della malattia. Sarebbe anche più rilevante per una valutazione oggettiva della risposta al trattamento basata sul questionario validato HiSCR.

Lesione	Definizione
Pseudocisti (nodulo)	Strutture nodulari rotondeggianti o ovalariiformi, ipo/anecogene, dermiche e/o ipodermiche (solitamente ≤ 1 cm)
Raccolta fluida (ascesso)	Depositi fluidi ipo/aneogeni, nel derma e/o nell'ipoderma, collegati alla base dei follicoli piliferi allargati
Tratto fistoloso semplice (fistola)	Strutture a banda ipo/anecogene che attraversano gli strati cutanei del derma o ipoderma collegati alla base dei follicoli piliferi allargati
Fistola complessa (fistola)	Due o più tratti fistolosi connessi tra loro nella stessa regione (fistole non lineari)
Tabella 1.10.2 Lesioni elementari HS.	

1.10.1.1 Punteggio ultrasonografico dell'HS (SOS-HS)

È stato proposto un sistema di valutazione ultrasonografico (*Sonographic scoring of HS, SOS-HF*) che combina i risultati dei parametri inclusi nel sistema di Hurley con importanti reperti ecografici (Tabella 1.10.3). Potrebbe essere utile per definire in modo più preciso la gravità della malattia alla prima valutazione.

Stadio	Descrizione
I	Unica raccolta liquida e cambiamenti a livello dermico (noduli pseudocistici ipo/anecogeni, allargamento dei follicoli piliferi, alterazioni dello spessore del derma o della sua ecogenicità) che coinvolge un solo segmento corporeo (e.g., ascella, inguine, petto, glutei) (uni- o bilaterale) senza tratti fistolosi
II	Da due a quattro raccolte liquide o un solo tratto fistoloso con cambiamenti dermici che coinvolgono fino a due segmenti corporei (uni- o bilaterali)
III	Cinque o più raccolte liquide o due o più tratti fistolosi con cambiamenti dermici che coinvolgono tre o più segmenti corporei (uni- o bilaterali)
Tabella 1.10.3 SOS-HS.	

1.10.2 Valutazione dell'attività infiammatoria

La capacità dell'US di dimostrare la presenza di infiammazione attiva è dovuta alla metodica Doppler. Questa permette di visualizzare il flusso sanguigno e definire la sua direzione, le sue caratteristiche e la sua velocità. In questo senso l'effetto Doppler riflette i cambiamenti di frequenza ed è direttamente proporzionale alla velocità di spostamento del suo target. Nello specifico, la modalità color-Doppler mostra il flusso sanguigno in tempo reale, attraverso una scala di colori, sovrapposta alla scala di grigi ecografica. Questa opzione è in grado di fornire informazioni circa la direzionalità e la velocità relativa ^[96].

Nell'HS la captazione dell'attività Doppler nelle lesioni elementari conferma la presenza di un'infiammazione attiva. Quest'informazione è rilevante, anche considerando un algoritmo terapeutico per l'HS recentemente pubblicato nel quale un approccio ottimale dovrebbe essere basato sulla presenza/assenza di attività infiammatoria ^[96].

1.10.3 Monitoraggio

L'ecografia cutanea mostra una serie di cambiamenti che aiutano il monitoraggio obiettivo della risposta al trattamento, migliorando in modo significativo un approccio di terapia a target ^[96].

Il segno più precoce di risposta positiva durante il trattamento è rappresentato dalla diminuzione dell'attività infiammatoria. Questo fenomeno, spesso clinicamente impercettibile, a livello ultrasonografico si manifesta attraverso una diminuzione o scomparsa del segnale Doppler ^[96].

Nei casi di risposta terapeutica duratura, si possono osservare dei cambiamenti ecografici che riflettono la riparazione tissutale: strutture iper/isoecogene nelle aree precedentemente occupate da raccolte fluide e/o fistole ^[96].

Infine, nei casi in cui l'attività infiammatoria era molto intensa al basale e si raggiunge un risultato terapeutico soddisfacente, si possono osservare aree parallele iperecogene a livello epidermico e dermico, dovute alla cicatrizzante ^[96].

1.11 IMMAGINI RADIOLOGICHE

L'Hidradenitis suppurativa è una malattia cronica e devastante, caratterizzata da molteplici manifestazioni cutanee, comprendenti ascessi e canalicoli (*sinus tracts*) che possono estendersi nei tessuti più profondi fino a raggiungere anche siti distanti dalla cute. L'*imaging* radiologico potrebbe, quindi, essere utile per le seguenti ragioni: (1) stadiazione più accurata della malattia, (2) scelta di un piano terapeutico adeguato, (3) monitoraggio della risposta terapeutica.

I problemi ancora irrisolti circa l'uso della radiologia nell'HS sono dovuti a numerosi fattori, tra i quali la relativa rarità della malattia e la conseguente mancanza di una grande serie di casi, le indicazioni limitate identificate ad ora e, infine, l'assenza di una descrizione validata e di una terminologia accurata per i reperti radiologici dell'HS.

La tecnica radiologica maggiormente usata per lo studio dell'HS è la Risonanza Magnetica (RM), mentre la letteratura sulla Tomografia Computerizzata (TC) e la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) è limitata. Si analizzeranno di seguito le potenzialità di queste tecniche nella diagnosi e nella stadiazione dell'HS basandosi sulla letteratura e sull'esperienza clinica del gruppo dell'Unità di Radiodiagnostica e Radioterapia e di Dermatologia dell'Università di Catania.

1.11.1 Risonanza magnetica

La RM è una tecnica che si basa sull'uso di impulsi elettromagnetici e onde di radio-frequenza. Per la sua alta capacità contrastante, è capace di distinguere efficacemente due tessuti molli tra loro differenti. Inoltre, può essere usata con sicurezza in pazienti giovani dal momento che non impiega radiazioni ionizzanti.

Nei pazienti con HS, la RM mostra caratteristiche tipiche, come un ispessimento cutaneo e altre anomalie nel segnale a livello del tessuto sottocutaneo ^{[102] [103]}. I protocolli di *imaging* dovrebbero includere sequenze pesate in T1 e T2, quest'ultima anche con metodica di soppressione del grasso. Al fine di acquisire informazioni a livello rettale e anale, la RM dovrebbe essere eseguita posizionando il paziente in decubito prono ^[104].

Le anomalie del segnale dal tessuto sottocutaneo possono essere dovute a edema e infiammazione, che compaiono come aree caratteristicamente ipointense nelle immagini pesate in T1 e iperintense nelle sequenze T2 e con soppressione del grasso ^[104]. Le aree fibrotiche compaiono ipointense in T1 e T2. Le lesioni eterogenee corrispondono ad aree attive, con infiammazione ed edema, e fibrotiche. Uno strumento diagnostico importante sono le sequenze pesate in diffusione (DWI), capaci di risaltare l'edema e le aree infiammate, attraverso una bassa diffusibilità delle molecole di acqua.

La RM ha un ruolo importante nell'identificazione delle fistole, permettendo una descrizione del loro percorso e dei loro rapporti con le strutture circostanti. Il *contrast-enhancement* è molto utile per mostrare gli ascessi, che risultano generalmente aree ricche di fluido con *enhancement* periferico.

Ad ogni modo, le immagini in RM non risultano patognomoniche per l'HS ed è necessaria la diagnosi differenziale con altre patologie dermatologiche come l'erisipela e la cellulite, la quale risulta molto difficile basandosi solo sugli aspetti radiologici: la clinica risulta fondamentale.

Nel futuro, l'introduzione di nuove bobine e di protocolli specifici, che siano dedicati allo studio della cute, potrebbero aumentare le capacità diagnostiche della RM nell'HS.

1.11.2 Tomografia computerizzata

La TC è una delle tecniche diagnostiche più accurate in medicina, basata sull'uso dei raggi X al fine di ottenere immagini di singoli strati corporei.

Rispetto all'US e alla RM, la TC ha lo svantaggio di usare radiazioni ionizzanti, ma ha il vantaggio di essere eseguita velocemente e di permettere la visione di tutto il corpo con le immagini ad alta risoluzione spaziale e di contrasto. Il suo uso, però, dovrebbe essere riservato a casi specifici. Sebbene la cute è estremamente sottile, le malattie dermatologiche possono essere studiate solo se la metodica viene condotta seguendo protocolli specifici. Il gruppo di radiologi dell'Università di Catania, attraverso la post-processazione di immagini TC (*multiplanar reformation*, MPR - *maximum intensity projection*, MIP) ha osservato nelle aree coinvolte da HS un locale ispessimento cutaneo e la presenza di linfonodi reattivi ^[105]. Nei casi di HS di lunga durata si possono riscontrare segni di infiammazione, come iperemia e ingrandimento reattivo dei linfonodi regionali, indice di una riattivazione subclinica della malattia, anche in assenza di un chiaro segno di lesioni cutanee infiammatorie. L'infiammazione acuta può produrre edema e un aumento della densità del tessuto adiposo sottocutaneo, permettendo una migliore definizione della estensione in profondità della malattia. Nei pazienti con fistole esterne, la TC è capace di identificarne l'origine e il decorso fino all'orifizio esterno, permettendo una corretta pianificazione della terapia. Nei pazienti con HS grave, oltre al tipico ispessimento cutaneo in regione pubica e glutea, con la TC si possono evidenziare ascessi subclinici e fistole drenanti nei tessuti molli perineali non precedentemente individuate all'osservazione clinica ^[106].

Inoltre, la TC, dall'esperienza clinica del gruppo dell'Università di Catania, può svelare l'ispessimento della cute del dorso clinicamente non affetta, la malattia diverticolare, residui timici, un aumento del volume delle camere cardiache. Per sapere se questi reperti si possano correlare direttamente all'HS sono necessari ulteriori studi ^[105].

1.11.3 Tomografia ad emissione di positroni

La PET è una tecnica di medicina nucleare di *imaging* funzionale, utile per individuare le aree metabolicamente attive del corpo. Il tracciante più usato è il 18-fluorodeossiglucosio (FDG) in quanto la molecola è captata dalle cellule in alternativa al glucosio normale e tende ad accumularsi nelle aree infiammatorie o neoplastiche. Quindi, la PET è in grado di distinguere tra lesioni attive e lesioni croniche.

Nelle lesioni attive dell'HS, la PET dimostra un aumentato assorbimento di FDG del tessuto sottocutaneo delle aree corporee affette da malattia ^[107] ma questo è un pattern non specifico, che risulta presente in molte altre patologie dermatologiche comuni.

1.12 DERMATOSCOPIA

La dermatoscopia è una tecnica non invasiva che permette una osservazione con ingrandimento della superficie cutanea *in vivo*. Generalmente si realizza con dispositivi manuali che permettono un ingrandimento fino a dieci volte. L'applicazione di una sostanza liquida (olio, alcol, acqua) all'interfaccia tra la pelle e lo strumento (microscopia in epiluminescenza) elimina lo *scattering* di luce a livello dello strato corneo, rendendo l'epidermide più trasparente e mettendo maggiormente in evidenza le strutture dell'epidermide e del derma superficiale. Risultati simili potrebbero essere raggiunti con l'uso della luce polarizzata. Sistemi digitali più sofisticati richiedono una video-camera a fibre ottiche e lenti che permettano un ingrandimento fino a 1000 volte. In questo caso viene usato il termine di 'video-dermatoscopia' (VD) e le immagini ottenute possono essere visualizzate su di uno schermo e salvate al fine di processarle ed effettuare un monitoraggio durante il follow-up. Questi sistemi possono lavorare sia con luce polarizzata che con luce incidente.

La dermatoscopia è senza dubbio una delle tecniche più diffuse in ambito dermatologico, essendo utilizzata nella pratica clinica per la valutazione delle lesioni pigmentate, infiammatorie e infettive della cute, per le anomalie del pelo e delle unghie e altre patologie della cute ^{[108] [109] [110] [111]}.

Questa tecnica non viene utilizzata di routine nell'HS. Nonostante ciò, può promuovere un'accuratezza diagnostica e migliorare la visualizzazione dei comedoni doppi e delle cicatrici atrofiche, considerati segni clinici tipici della malattia.

I comedoni doppi sono il risultato della cheratinizzazione delle aree residuali di due follicoli adiacenti coinvolte in trasformazioni multiple dovute alla cicatrizzazione. Sono due piccole cavità accoppiate con una struttura *black-head* ad ogni estremità. In dermatoscopia appaiono

come cavità accoppiate sempre più profonde con delle aperture grandi e irregolari, con bordi non ben delimitati e che si presentano invariabilmente nell'ambito di un tessuto biancastro e cicatriziale di profondità e morfologia variabili (atrofico, a ponte, e/o circinato). Generalmente presentano una massa cheratinica ad ogni estremità, la quale può essere più o meno superficiale/profonda. L'esame istopatologico dei comedoni doppi mostra delle cavità di grandi dimensioni e multi-loculate, disposte superficialmente e orizzontalmente e rivestite da un normale epitelio pluristratificato contenenti lamelle cornee, detriti cellulari e materiale amorfo, senza evidenza di un follicolo pilifero ^[111].

I comedoni doppi possono essere differenziati facilmente dai comedoni aperti attraverso la dermatoscopia. Questi ultimi appaiono come papule follicolari superficiali, con una apertura centrale rotondeggiante con un tappo cheratinico, generalmente sovrastanti una epidermide normale e piana. Istopatologicamente sono dei follicoli piliferi allargati e sovraccarichi di cheratina. Diversamente, i comedoni doppi dell'HS sono molto simili, sia clinicamente che dermatoscopicamente, ai comedoni secondari delle fasi più tardive dell'acne conglobata (una forma grave di acne infiammatoria), con i quali condividono anche caratteri istopatologici e probabilmente meccanismi patogenetici (occlusione follicolare, infiammazione, rottura del follicolo con conseguente riarrangiamento).

Una caratteristica aggiuntiva, osservata comunemente in pazienti con HS, è la presenza di cicatrici atrofiche rotondegianti o ovalari dovute alla dilatazione follicolare, alla sua rottura e alla conseguente infiammazione e rimodellamento del tessuto sottocutaneo. Appaiono come aree più profonde, avvallate, rispetto alla cute circostante, con una base ampia e bordi irregolari. La dermatoscopia (in particolare quella a luce incidente, che fornisce una visione tridimensionale della cicatrice) evidenzia i bordi non ben definiti delle cicatrici dell'HS e la presenza di cicatrici di diversa profondità, probabilmente dovuti ad una riparazione tissutale durevole e a fasi alterne (più o meno intensa), in seguito alle recidive presenti nel corso della malattia. Tra due cicatrici atrofiche adiacenti possono intercalarsi delle bande fibrotiche lineari.

La dermatoscopia permette un'agevole differenziazione tra le cicatrici atrofiche dell'HS e quelle di origine differente (ad esempio: acne o varicella), in quanto presentano bordi meno demarcati e basi omogenee.

Concludendo, la dermatoscopia può facilitare l'accuratezza diagnostica dell'HS mostrando reperti non apprezzabili alla valutazione clinica oculare. Il riscontro di queste caratteristiche può indirizzare verso la diagnosi di HS in caso di manifestazioni minime/lievi o nei casi di malattia di lunga data non attiva.

1.13 DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Considerando la tipicità delle lesioni e delle localizzazioni di queste, la diagnosi clinica di *Hidradenitis Suppurativa* (HS) viene raggiunta spesso facilmente. Nonostante ciò, a volte, altre patologie possono mimare o essere confuse con l'HS (Tabella 1.131) ^[112]. L'età d'insorgenza, la scarsa risposta agli antibiotici, la mancanza di segno di batteriemia/sepsi possono aiutare al fine di distinguere l'HS da altre malattie.

Rientrano tra le diagnosi differenziali comuni le seguenti malattie: (1) il pioderma follicolare (follicolite), che è una comune infezione irritante a origine batterica o fungina, nella quale i follicoli piliferi diventano infiammati e si presentano clinicamente sotto forma di pustole follicolari isolate o disseminate, solitamente circondate da un alone eritematoso e che nelle fasi più tardive può produrre una lesione indurita, crostosa; (2) il foruncolo, un nodulo profondo e dolente dovuto ad una infezione stafilococcica che coinvolge il follicolo pilifero e i tessuti circostanti; (3) il favo (*carbuncle*), placche isolate di gruppi di foruncoli collegati a livello sottocutaneo (normalmente più piccoli e più superficiali degli ascessi sottocutanei dell'HS) che inducono una suppurazione profonda con cicatrizzazione e che sono localizzati in regioni solitamente non coinvolte dall'HS, sebbene può presentarsi anche a livello nucale; (4) il comedone gigante, che è una piccola cisti sebacea associata ad una apertura proporzionalmente grande e causata spesso da un evento traumatico che induce una invaginazione epidermica con produzione continua di cheratina in uno spazio semi-chiuso.

Patologie che meno comunemente sono oggetto di diagnosi differenziale con l'HS sono le cisti infiammate o sovrainfette delle ghiandole apocrine, le cisti sebacee o trichilemmali, lo steatocistoma multiplex, l'acne cheloidea nucale, l'acne fulminante, la rosacea fulminante, la cisti pilonidale, la pustolosi amicrobica delle pieghe, il pioderma gangrenoso, la malattia di Crohn, il linfogranuloma venereo e la sifilide.

Le cisti infiammate o sovrainfette delle ghiandole apocrine e le cisti sebacee o trichilemmali possono presentarsi come lesione singola, sebbene possano talvolta mimare una manifestazione d'esordio di HS, soprattutto quando localizzate a livello ascellare.

Lo steatocistoma multiplex (SM) (sebocistomatosi) è una malattia rara caratterizzata dalla presenza più o meno diffusa di cisti sebacee o trichilemmali. Queste possono infiammarsi e sovrainfettarsi (SM suppurativo). Il SM può essere ereditato come tratto autosomico dominante o può manifestarsi in modo sporadico e sembra dovuto a mutazioni del gene della citocheratina-17 ^{[113][114]}.

A dispetto del nome, l'acne cheloidea nucale (*Acne keloidalis nuchae*, AKN) non deve essere vista come una variante clinica dell'acne. Inoltre, non è sempre caratterizzata solo da cheloidi, ma anche da cicatrici ipertrofiche, e non sempre coinvolge solo la nuca. L'AKN si manifesta principalmente in adolescenti e adulti di sesso maschile con pelle pigmentata. È caratterizzata principalmente dalla comparsa di papule follicolari e pustole, con ascessi e fistole. Secondariamente possono presentarsi noduli e placche. L'esito clinico è la formazione di cicatrici ipertrofiche, cheloidi e alopecia cicatriziale ^[115].

L'acne fulminante (precedentemente considerata un'acne conglobata acuta, ulcerante, associata a febbre, poliartralgia e reazione leucemoide – acne maligna) si sviluppa soprattutto in giovani di sesso maschile ed è caratterizzata dall'istantanea manifestazione di papule infiammatorie, noduli e ulcere su pelle eritematosa a livello del volto, del collo, del petto, delle spalle e della schiena. I sintomi e segni sistemici sono molto comuni e possono comprendere febbre, poliartralgia, osteolisi, epatomegalia, splenomegalia, eritema nodoso. A livello laboratoristico si riscontrano anomalie come leucocitosi, aumento delle gammaglobuline, aumento della Velocità di Eritrosedimentazione (VES), della proteina-C-reattiva (PCR), delle mucoproteine e proteinuria ^[116].

La rosacea fulminante (ex pioderma facciale) è una variante clinica rara di rosacea che si manifesta quasi esclusivamente al volto di giovani e adulti di sesso femminile. L'esordio è acuto, con papule, pustole, noduli e placche. Sono presenti anche altre caratteristiche tipiche della rosacea, come l'eritema e teleangectasie. Non si osservano comedoni. La remissione non comporta esiti cicatriziali, o se si sono minimi. È rara la ricorrenza ^{[117] [118]}.

La cisti pilonidale (seno pilonidale) è caratterizzata dalla presenza di una papula o un nodulo localizzato nell'area coccigea e nella porzione superiore della piega interglutea. Contiene detriti cutanei ma si possono anche riscontrare frammenti di peli e denti. La sovrainfezione batterica è comune. Una cisti pilonidale può rappresentare la manifestazione clinica della sindrome da occlusione follicolare (vedi capitolo 1.8.2.2) ^{[119] [120]}.

La pustolosi amicrobica delle pieghe (*Amicrobial pustulosis of the folds*, APF) è una malattia rara di giovani e adulti di sesso femminile caratterizzata da lesioni pustolose infiammatorie recidivanti che coinvolgono principalmente le pieghe del corpo. Solitamente sono coinvolte, come minimo, una piega maggiore, una minore e l'area anogenitale. La APF è spesso associata a malattie autoimmuni ed è considerata una dermatosi neutrofila. Il decorso clinico, normalmente, è benigno ^[121].

Il pioderma gangrenoso è una dermatosi infiammatoria neutrofilica di eziologia sconosciuta che coinvolge principalmente gli arti inferiori ma che può interessare qualsiasi altra parte del corpo compresa quella genitale. La lesione primaria è una pustola sterile che rapidamente si converte in un nodulo drenante, profondo e dolente con perdite purulente e successiva progressione verso un'ulcera di dimensioni crescenti e forma irregolare, con bordi non ben determinati e purpurei, base necrotica e frequenti pustole satelliti. Nel 50% dei casi si associa ad una patologia sistemica sottostante, come una malattia infiammatoria intestinale, una poliartrite o un disordine mieloproliferativo ^[122].

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria cronica intestinale a carattere granulomatoso che può interessare l'area anogenitale, inguinale, perineale e perianale. I caratteri clinici possono variare dall'edema, alle papule, a placche in rilievo, a fessurazioni lineari '*knife cut*', a ulcere non guarenti di estensione e profondità variabili che possono progredire a fistole perianali o rettovaginali e guarire con cicatrizzazione ^{[123] [124]}.

Il linfogranuloma venereo è una malattia cronica a trasmissione sessuale, comune tra i viaggiatori nei paesi 'esotici', causata dalla *Chlamydia trachomatis* (sierotipi L1, L2, L3), endemica nelle aree tropicali e subtropicali. Le lesioni iniziali sono generalmente delle vescicole piccole e indolenti o delle papule, localizzate nelle aree genito-crurali, prontamente erose e che evolvono in abrasioni transitorie o ulcere poco profonde, che spesso non vengono notate. Secondariamente si sviluppa una linfadenite inguinale, mono- o bilaterale, che comporta un gonfiore inguinale massivo, associato a ulcerazioni, fistole e drenaggio di materiale purulento. Nelle fasi più avanzate, il danno al drenaggio linfatico locale conduce ad un rigonfiamento dei genitali esterni simil-elefantiasico ^{[125] [126]}.

La sifilide è un'altra malattia a trasmissione sessuale causata dal *Treponema pallidum*, che se non trattata, evolve attraverso tre diversi stadi clinici (sifilide primaria, secondaria e terziaria). La sifilide secondaria, quando si manifesta nell'area anogenitale, produce papule raggruppate, erose e trasudanti e placche vegetanti (condyloma latum) che potrebbero, talvolta, indurre dubbi diagnostici. Le placche sono morbide e indolenti, si sviluppano lentamente e possono persistere per settimane o mesi con sintomatologia scarsa, dopo una manifestazione iniziale importante. Una anamnesi accurata e un esame clinico obiettivo appropriato conducono facilmente alla diagnosi nella maggior parte dei casi, poi confermata dalla positività dei test sierologici ^{[127] [128]}.

Patologie comuni	Patologie meno comuni
Pioderma follicolare (follicolite)	Cisti infiammate e sovrainfette delle ghiandole apocrine
Foruncolo	Cisti sebacea o trichilemmale
Favo (<i>Carbuncle</i>)	Steatocistoma multiplex
Comedone gigante	Acne cheloidea nucale
	Acne fulminante
	Rosacea fulminante
	Cisti pilonidale
	Pustolosi amicrobica delle pieghe
	Pioderma gangrenoso
	Malattia di Crohn
	Linfogranuloma venereo
	Sifilide
Tabella 1.13.1 Diagnosi differenziali dell'HS.	

1.14 TERAPIA [21, 22]

Non esiste una terapia definitiva per l'HS poiché è una malattia a carattere cronico e recidivante. Gli obiettivi della terapia sono quelli di scongiurare le riacutizzazioni e la comparsa di nuove lesioni, risolvere le lesioni presenti e portare in remissione la sintomatologia dolorosa e l'infiammazione. Con l'utilizzo di farmaci di ultima generazione e di tecniche chirurgiche sempre più raffinate, è possibile mandare in remissione e tenere sotto controllo molti pazienti affetti. A causa del ritardo diagnostico, spesso il paziente è sottoposto a cicli di terapie antibiotiche sistemiche o topiche che si rivelano insufficienti nel controllo della malattia e talvolta dannosi poiché conducono allo sviluppo di resistenze batteriche e quindi alla riduzione del pool farmacologico utilizzabile nelle fasi successive.

Al raggiungimento della diagnosi certa di HS, la terapia viene imposta sulla base dello score di Hurley e di una eventuale valutazione ecografica delle lesioni, del tipo di lesioni (superficiali o sottocutanee), dell'estensione della cute interessata e del numero di aree coinvolte. Bisognerebbe anche tener conto delle esigenze di ciascun caso specifico per meglio effettuare una terapia sul paziente: la sua volontà e affidabilità, la tolleranza alle medicazioni frequenti, le comorbidità associate, i costi e la reperibilità dei farmaci, le esigenze lavorative, l'età, ed altri.

Le strategie terapeutiche possibili sono molteplici e associabili (Figura 1.14.1). Partendo dalle modificazioni dello stile di vita e della dieta come strategia preventiva delle riacutizzazioni, si può attuare un trattamento medico ed eventualmente uno chirurgico, avvalersi di strumenti quali la radioterapia, la fototerapia, la luce pulsata ad alta intensità.

Deroofing, LASER o escissione locale		Escissione chirurgica allargata	
Clindamicina topica	Terapia sistemica: 1. Clindamicina + Rifampicina/ Tetraciclina 2. Acitretina	Terapia sistemica: Adalimumab/ Infliximab	
Terapia adiuvante: - Controllo del dolore - Trattamento delle sovrainfezioni - Perdita di peso e astenersi dal fumo			
			
<i>Gravità di malattia</i>			

Figura 1.14. 1 Schema riassuntivo della terapia in HS.

1.14.1 Trattamento preventivo e adiuvante

Dovrebbe essere intrapreso da tutti i pazienti, indipendentemente dagli score clinici. Consiste nella cessazione dell'abitudine tabagica, nella limitazione del consumo di alcool e nel mantenimento di una dieta sana ed equilibrata con regolarizzazione del BMI. Inoltre, il paziente dovrebbe prediligere l'utilizzo di un abbigliamento non aderente e di cotone per ridurre lo stress meccanico e la sudorazione e dovrebbe avvalersi di saponi antibatterici delicati per una detersione della cute più efficace ma non aggressiva. La suppurazione può avvenire nonostante un trattamento adeguato. Questa causa discomfort nel paziente da un punto di vista e fisico e sociale, per la macerazione dei tessuti e l'odore che ciò emana. Influisce quindi in maniera significativamente negativa sulla qualità di vita del paziente. Possono essere applicati dei bendaggi, allestiti a seconda della sede anatomica, e che siano assorbenti ma non irritanti, anche se non risultano ancora disponibili bendaggi specifici e in letteratura non c'è evidenza di un bendaggio migliore rispetto ad un altro. Il supporto psicologico rappresenta una componente essenziale, una risorsa importante, che deve essere offerta a tutti i malati di HS.

1.14.2 Terapia medica

Le terapie farmacologiche possono essere locali o sistemiche e si utilizzano in fase attiva acuta per la gestione delle lesioni infiammatorie, o in fase di stato della patologia per il mantenimento dei periodi inter-critici. Talvolta è possibile optare per non somministrare terapie croniche ma trattare solo le eventuali riacutizzazioni. Sono impiegati diverse tipologie di farmaci come antibiotici, retinoidi, immunosoppressori, antidolorifici, ansiolitici e terapie ormonali. I farmaci ad uso locale sono utilizzati o per gli stadi lievi di malattia, o in aggiunta ad una terapia sistemica intrapresa per lesioni estese e casi refrattari.

Fenoli

Resorcinolo 15%, unico esfoliante documentato da uno studio che ha preso in considerazione 12 donne trattate con resorcinolo topico 15% ed ha descritto un buon effetto di trattamento rispetto all'esperienza precedente, che comprendeva l'intervento chirurgico (12/12) e gli antibiotici (8/12). Si tratta di un peeling chimico cheratolitico efficace negli stadi Hurley I e II.

Antibiotici

La tipologia di antibiotici più utilizzati e studiati nell'HS sono gli inibitori della sintesi proteica batterica che includono diverse classi tra cui in particolare le Tetraciline, i Lincosamidi, le Rifamicine hanno mostrato buona efficacia.

Le Tetraciline agiscono inibendo la sintesi proteica interferendo in modo selettivo con l'attività ribosomiale batterica dal momento che i microrganismi procariotici presentano subunità ribosomiali diverse rispetto a quelle delle cellule eucariotiche. Le tetraciline legano in particolare la subunità 30s dei ribosomi batterici ed esercitano un effetto batteriostatico. Se somministrate per os, vanno assunte a stomaco vuoto un'ora prima o due ore dopo il pasto. Si devono inoltre evitare latticini o altri composti contenenti calcio, magnesio o ferro in quanto potrebbero fungere da chelanti e comprometterne così l'assorbimento. La Tetraciclina, inoltre, non può essere somministrata in gravidanza né in bambini di età inferiore ai 9 anni perché può essere teratogena e determinare una colorazione giallastra irreversibile dei denti e un'ipoplasia dello smalto. I pazienti che ne fanno uso non possono esporsi al sole in quanto essa determina fotosensibilità.

Molto utilizzata è anche la Clindamicina appartenente alla classe dei Lincosamidi, anch'essi inibitori della sintesi proteica: agiscono legando la subunità ribosomiale 50s dei batteri impedendo la reazione di transpeptidazione. La Clindamicina è somministrabile in pazienti

con idrosadenite suppurativa sia in soluzione o emulsione topica che in capsule rigide da assumere per os, a seconda della gravità di malattia. La somministrazione per via sistemica è controindicata durante l'allattamento perché il farmaco viene escreto anche nel latte materno e va evitata in pazienti che abbiano avuto coliti da altri antibiotici o malattie infiammatorie intestinali.

La Rifampicina, appartenente alla classe delle Rifamicine, è un antibiotico battericida spesso usato nell'HS per via sistemica in associazione alla Clindamicina. Inibendo l'attività della RNA-polimerasi DNA dipendente batterica la Rifampicina induce la morte del microrganismo. Prima di iniziare il trattamento è necessario che i pazienti vengano sottoposti a controllo dell'emocromo e dei livelli ematici di bilirubina, enzimi epatici e creatinina dato il rischio di effetti collaterali quali epatotossicità, piastrinopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia emolitica acuta, insufficienza renale. La Rifampicina va evitata in corso di gravidanza in quanto può attraversare la placenta e avere effetto teratogeno (probabile, ma non dimostrato nell'uomo) e determinare un alto rischio di emolisi post-natale se assunta a breve distanza dal parto.

È bene sottolineare come l'utilizzo della terapia antibiotica debba necessariamente essere razionale e seguire le norme dell'antibiotic stewardship per limitare il rischio di antibiotico resistenza: ciò si ottiene riducendo l'utilizzo di antibiotici a largo spettro, mirando la terapia antibiotica in base ai risultati degli esami microbiologici e antibiogramma, evitando il sottodosaggio degli antibiotici, evitando molteplici cicli di terapia antibiotica, garantendo una ottimale adesione terapeutica, cambiando terapia medica o combinando una terapia chirurgica in caso di insufficiente risposta clinica o scarso controllo dell'attività di malattia.

L'antibiotico può essere somministrato per via topica o sistemica, a seconda della gravità clinica della malattia e di eventuali comorbidità e/o controindicazioni.

- *Clindamicina 1%*. È l'unico antibiotico topico di cui sia stata studiata l'efficacia terapeutica nell'idrosadenite suppurativa. È stato sperimentato in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo su pazienti con HS-PGA lieve o in stadio di Hurley I o stadio II lieve. È raccomandato come farmaco di prima linea in questi pazienti, soprattutto in assenza di lesioni infiammatorie profonde ovvero ascessi. La lozione va applicata due volte al giorno per un periodo di tre mesi, eventualmente prorogabile. Le lesioni superficiali, quali follicoliti, papule e pustole, mostrano un miglioramento di 4-5 volte nei pazienti trattati con Clindamicina topica 1% rispetto al placebo, mentre ascessi e noduli presentano miglioramenti molto lievi se presenti.

Vanno sempre considerate le potenziali reazioni allergiche ai vari costituenti del farmaco, anche se sicuramente inferiori sia per incidenza che per gravità rispetto a quelle riscontrabili in corso di terapia sistemica.

In assenza di risposta clinica vanno considerate altre opzioni di trattamento.

- *Tetraciclina.* La Tetraciclina agisce legando in modo reversibile la subunità ribosomiale 30s batterica impedendo il legame della amino-acil-tRNA sintetasi e quindi il processo di traslazione della catena aminoacidica nella sintesi proteica.

In un piccolo studio controllato randomizzato in doppio cieco è stata comparata la somministrazione di Tetraciclina 500 mg due volte al giorno con la Clindamicina topica 1% applicata due volte al giorno: non si sono riscontrate differenze di efficacia né da parte del paziente né da parte del medico mediante controllo clinico. La Tetraciclina è il trattamento di prima scelta nei pazienti HS-PGA moderato o in stadio di Hurley I maggiormente esteso o in stadio II lieve, specialmente in assenza di ascessi. Va somministrata per più di quattro mesi, eventualmente prorogabili.

In assenza di risposta clinica si devono considerare altre modalità di trattamento.

- *Clindamicina plus Rifampicina.* L'associazione di 300 mg di Clindamicina ad uso sistemico due volte al giorno con 600 mg di Rifampicina una volta al giorno o 300 mg di Rifampicina due volte al giorno è stata valutata in diversi studi aperti non controllati. Ad oggi, questa combinazione rappresenta la prima linea di trattamento in pazienti con HS-PGA moderato o grave o in stadio II di Hurley, ma più in generale è efficace in qualunque stadio di malattia attiva.

Il meccanismo d'azione della Clindamicina di inibizione dell'attività ribosomiale viene associato a quello della Rifampicina che agisce invece inibendo la RNA polimerasi DNA-dipendente batterica impedendo così il processo di trascrizione.

Data la possibilità che insorgano effetti collaterali, questa linea di trattamento va somministrata con cautela nei pazienti con storia positiva per malattie gastrointestinali, specialmente coliti o rischio di colonizzazione batterica in quanto potrebbe favorire l'insorgenza di una colite pseudomembranosa da *Clostridium Difficile*.

Si deve inoltre tener presente che la Rifampicina è un potente attivatore del citocromo p450 per cui può interferire col metabolismo e la tossicità di altri farmaci quali per esempio i contraccettivi orali e gli anticoagulanti orali.

L'associazione Clindamicina-Rifampicina va somministrata per almeno 10 settimane, anche se uno studio ha dimostrato efficacia anche per un periodo di trattamento inferiore a fronte di un maggior numero di pazienti non responders. Anche se non riportato in letteratura, la dose del farmaco andrebbe adeguata al peso corporeo: 600 mg è il dosaggio adatto a un soggetto di 60 kg di BW.

Se non si ha risposta clinica vanno considerati trattamenti alternativi.

- *Dapsone*. È un antibiotico con marcati effetti antinfiammatori il cui esatto meccanismo d'azione risulta ad oggi ancora sconosciuto: si ritiene che l'azione antibatterica sia dovuta all'inibizione della sintesi di acido diidrofolic, mentre quella antinfiammatoria potrebbe essere riconducibile alla soppressione del reclutamento dei neutrofili. È molto efficace nelle dermatosi con importante infiltrato neutrofilo o depositi di complessi immunitari specialmente di IgA. Nell'HS il Dapsone è considerato una terapia di terza linea riservata a paziente in stadio I e II di Hurley. Prima di intraprendere il trattamento è fondamentale eseguire un emocromo, valutare la funzionalità epatica e renale e l'espressione della G6PD in quanto il deficit di quest'ultimo e l'anemia severa sono controindicazioni alla somministrazione di Dapsone.

In uno studio retrospettivo sono stati somministrati 50-200 mg/die di Dapsone in 24 pazienti per un periodo variabile da 1 a 48 mesi. Si sono osservati significativi miglioramenti nel 38% dei casi. L'insorgenza di effetti collaterali, seppur non comuni, ha determinato la sospensione del trattamento nell'8% dei casi con conseguente rapida riacutizzazione di malattia.

- *Altri antibiotici*. Il trattamento sistemico con una combinazione di Rifampicina-Moxifloxacina-Metronidazolo da sola o preceduta da ceftriaxone sistemico, ha mostrato buona efficacia in circa il 50% dei 28 pazienti inclusi in uno studio retrospettivo con uno stadio di malattia II o III secondo Hurley. Ai pazienti che hanno mostrato risposta a un iniziale trattamento di 12 settimane, è stata poi somministrata una combinazione di Moxifloxacina e Rifampicina per 12 settimane: in 16 su 28 pazienti si è avuta una risposta completa, anche se sono stati riportati effetti collaterali gastrointestinali (63%) e vulvovaginite da Candida (35%).

Corticosteroidi intralesionali

Il triamcinolone acetone intralesionale (5-10 mg/ml) comporta la rapida risoluzione dell'infiammazione associata a riacutizzazioni e la gestione dei noduli recidivanti e dei sinus tract. Può essere utilizzato sia in monoterapia che come terapia addittiva alla terapia sistemica. Quando efficace si riscontra una risposta clinica entro 48-72 ore caratterizzata da appiattimento, risoluzione o drenaggio spontaneo dei noduli. Le complicanze locali comprendono atrofia, cambiamento della pigmentazione e telangectasia. Effetti indesiderati a livello sistemico sono rari alle dosi raccomandate. La superinfezione è riportata come complicanza rara.

Agenti immunosoppressori

Farmaci ad uso sistemico. Tra questi si evidenziano la ciclosporina A (2-6mg/kg al giorno per un periodo che va da 6 settimane a 7 mesi) e il prednisone (0.5-0.7mg/kg al giorno per pochi giorni al fine di sfiammare le riacutizzazioni).

Retinoidi orali

Farmaci ad uso sistemico. L'acitretina ad alto dosaggio (0.6mg/kg al giorno per un anno) può portare in remissione i sintomi per diversi mesi al termine della terapia e la sua efficacia la si ha grazie all'influenza sul ciclo di crescita delle cellule cutanee che determina assottigliamento dello strato corneo. Un altro retinoide come l'isotretinoina (0.5-1.2mg/kg per 4-12 mesi) si è dimostrato efficace nel trattamento dell'HS e ciò sembra essere dovuto ad un'azione antikeratinizzante che impedisce l'occlusione follicolare e alle sue proprietà antinfiammatorie.

Terapie ormonali

Gli antiandrogeni come il ciproterone acetato (100mg al giorno), la finasteride (5mg al giorno) o il norgestrel contenuto nella pillola anticoncezionale (da assumere per almeno 6 mesi) sono stati oggetto di studi e ne è stata dimostrata l'efficacia.

Farmaci biologici

Sono farmaci ad uso sistemico anti TNF- α o anti recettore per l'IL-1 e sono destinati ai pazienti in stadio di malattia moderato/grave che non rispondono alle terapie convenzionali. Gli anti TNF- α devono essere utilizzati per lunghi periodi o a vita, poiché la loro cessazione comporta la ricorrenza della malattia. Avendo un'azione depressiva sul sistema immunitario, i pazienti candidati all'utilizzo di questi farmaci devono essere sottoposti ad uno screening approfondito per possibili infezioni attive o condizioni a rischio come epatiti virali, HIV, tubercolosi, infezioni acute (ad esempio, polmoniti) e gravidanza.

- *Adalimumab*: è un farmaco a somministrazione settimanale sottocutanea (40 mg a settimana) con una buona efficacia che permette quasi sempre un dimezzamento del numero di noduli e ascessi. È il trattamento di scelta in pazienti con HS moderata o grave non rispondenti o intolleranti alla terapia antibiotica orale. A seguito dei risultati positivi di due studi randomizzati open label di fase II, sono stati condotti due studi di fase III, PIONEER I e II, nei quali si è evidenziata una risposta clinica migliore nei pazienti trattati con adalimumab rispetto al placebo dopo 12 settimane. In particolare sia in PIONEER I che II i pazienti trattati con adalimumab raggiungono l'HiSCR in percentuali maggiore rispetto ai controlli trattati con placebo [PIONEER I: 41.8% vs 26.0%, (p=0.003); PIONEER II: 58.9% vs 27.6%,

($p < 0.001$)). PIONEER II ha evidenziato anche un miglioramento del Sartorius Score dopo 12 settimane di terapia. La mancata risposta dopo 16 settimane di trattamento è un'indicazione ad altre modalità di trattamento.

- *Infliximab*: è un farmaco di seconda linea, indicato dopo fallimento dell'Adalimumab, poiché nonostante i buoni risultati, è poco fruibile per la sua somministrazione endovenosa (5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 e successivamente ogni 2 mesi per almeno 12 settimane). È stato uno dei primi inibitori del TNF- α valutati in HS. In uno studio di fase II con 20 pazienti affetti da HS moderata/grave l'Infliximab ha dimostrato di migliorare il dolore, la severità clinica della malattia e la qualità di vita rispetto ai controlli. Moriarty et al. hanno ottimizzato i dosaggi permettendo la somministrazione ogni quattro settimane.
- *Etanercept*: non ha mostrato risultati differenti dal placebo, quindi la sua efficacia è dubbia.
- *Ustekinumab*: è stato proposto come terapia in HS a causa del coinvolgimento delle vie IL-12/Th1 e IL-23/Th17 nella patogenesi della malattia. Questo anticorpo lega l'IL-12 e l'IL-23. Il primo studio open label ha valutato l'efficacia di 45 o 90mg di farmaco a 0, 4, 16 e 28 settimane, dimostrando ottimi risultati: miglioramento del Sartorius Score nell'82% dei 17 pazienti.
- *Anakinra*: è un farmaco anti IL-1 e viene somministrato tramite iniezione sottocutanea giornaliera al dosaggio efficace più basso possibile. I risultati sembrano molto promettenti con riduzione degli score oggettivi e di quelli soggettivi. Il dosaggio usato in uno studio open-label in cui se ne è dimostrata l'efficacia è di 100mg, con miglioramento del Sartorius Score dopo 8 settimane. Un secondo studio ha convalidato questi dati in pazienti con Hurley II e III. L'attività di malattia e i livelli di IFN- γ sono significativamente inferiori rispetto ai controlli.

Analgesici

Non ci sono evidenze scientifiche sull'utilizzo di FANS o oppioidi al fine di migliorare la sintomatologia dolorosa in pazienti affetti da HS. Per quanto riguarda i FANS queste sono assenti anche riguardo un loro effetto antinfiammatorio. L'uso di ketoprofene per via transdermica mediante cerotti può essere riservato al controllo del dolore acuto.

Zinco gluconato

Ad alti dosaggi (90mg al giorno per os per 3 mesi), questo farmaco sembra utile come terapia di mantenimento nei pazienti con Hurley I o II.

1.14.3 Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico è sinergico alla terapia medica e non esiste una procedura chirurgica standard, dipende dalla sede interessata dalla malattia, dal paziente e dall'avanzamento della malattia. Viene normalmente utilizzata in caso di lesioni ricorrenti e localizzate mentre per lesioni diffuse si associa alla terapia medica, che risulta fondamentale. L'obiettivo è quello di eliminare in toto i cheratinociti ed i loro frammenti nei noduli, negli ascessi e nelle fistole. Ciò si può ottenere rimuovendo la singola unità pilo-sebacea interessata o effettuando un'escissione in blocco dell'area cutanea coinvolta. Le resezioni estese sono riservate ai casi intrattabili ove ci si avvale anche di innesti o lembi cutanei. Ciò che modifica profondamente l'outcome è la profondità di escissione, in quanto la guarigione per prima intenzione è la scelta preferibile, ma spesso bisogna ricorrere alla seconda intenzione che dà comunque risultati soddisfacenti.

- **Drenaggio degli ascessi e curettage** delle singole lesioni: non è raccomandata frequentemente, poiché ha un elevato tasso di recidive.
- **Elettrocoagulazione** degli sbocchi cutanei: è una strategia talvolta curativa per le lesioni in stadio iniziale.
- **Escissione totale**: può riguardare la lesione o anche le aree ad essa limitrofe e costituisce la prima scelta nel trattamento chirurgico dell'idrosadenite poiché è correlata ad un tasso di recidive inferiore.
- **Deroofing**: tecnica di guarigione lenta per seconda intenzione con una buona compliance. Prevede la rimozione del tetto della lesione, lasciando in sede il pavimento in attesa che esso rigeneri. È una procedura rapida, economica e poco invasiva che esita in cicatrici dal risultato estetico accettabile e che rispetta la cute integra perilesionale.
- **Laser a CO₂**: induce una vaporizzazione focale interna ed esterna di ciascun nodulo, ascesso o fistola risparmiando il tessuto sano interlesionale. È una procedura di escissione radicale per trattare aree piccole o estese in modo meno invasivo, con rischio di complicanze minimo, buona emostasi e cicatrici più contenute della chirurgia standard.
- **Nd:Yag Laser**: è utilizzato negli stadi I e II di Hurley per diminuire il numero di follicoli piliferi e di ghiandole sebacee. La fototermolisi selettiva dei follicoli avviene quando si applica il laser per 40-100msec con lunghezza d'onda pari a quella del range d'assorbimento della melanina, 400-1000nm.

1.14.4 Terapie sperimentali

- **Tossina botulinica**. Esistono solo due casi in letteratura in cui l'esito sia stato positivo. Sembra possa essere indicata come terapia sperimentale in pazienti con Hurley I o II.

Costituiscono delle controindicazioni la presenza di infezione nell'area da iniettare e una documentata allergia alla tossina.

- **IPL:** luce pulsata ad alta intensità. Riducendo il numero di peli nelle aree tipiche dell'HS, si pensa che la ricorrenza dell'HS divenga meno probabile in tali aree. In uno studio con 18 pazienti si è dimostrato un miglioramento significativo post trattamento usando come controlli le regioni nelle aree controlaterali del paziente. Sono però necessari ulteriori studi.
- **PDT:** terapia fotodinamica. In letteratura sono riportati 20 casi di pazienti trattati con questa metodica. La prima pubblicazione in merito è ad opera di Gold et al., un *case study* di 4 pazienti trattati con 3 o 4 sedute di terapia con l'applicazione di una crema a base di acido 5-aminolevulinico e l'utilizzo di una luce attivante blu. Tutti i pazienti riportano una remissione totale o quasi. In un *case series* simile di 4 pazienti questi risultati non furono confermati, in quanto nessun paziente presentò un miglioramento negli score. Recentemente sono stati pubblicati due ulteriori *case series* con risultati discordanti. Sono quindi necessari ulteriori studi al fine di definire il ruolo della PDT nel trattamento dell'HS.

1.15 CONCLUSIONI

L'*Hidradenitis suppurativa* (HS) è una patologia che negli ultimi anni ha suscitato un grande interesse nella comunità scientifica. Recentemente ha acquisito anche considerazione da parte dei media, con produzione di numerosi articoli, interviste e dettagli circa questa malattia disabilitante, con il risultato che più pazienti si rivolgono al dermatologo per una consulenza [129].

È opinione comune che i dermatologi dovrebbero conoscere in modo esauriente l'HS in modo da permettere una diagnosi corretta e possibilmente negli stadi precoci, in quanto l'HS è spesso sottovalutata sia dai pazienti che dai medici con un conseguente ritardo diagnostico [130]. Una diagnosi tempestiva è cruciale per una corretta gestione e per migliorare sia le conseguenze fisiche che psicologiche della malattia, ed è essenziale per prevenire la progressione della malattia, alleviare il dolore e minimizzare l'infiammazione e la cicatrizzazione. Una individuazione e una terapia tempestiva possono inoltre avere un feedback positivo sia nella qualità della vita del paziente sia nei costi per il sistema sanitario [58] [131].

I dati recenti indicano che l'HS potrebbe essere qualcosa di più di una malattia cutanea [130] e sta aumentando la mole di articoli scientifici che si confrontano con questa idea. Le comorbidità e le complicanze dell'HS rientrano in diverse categorie: dall'obesità e sindrome metabolica ai disturbi ormono-correlati, alle malattie autoimmuni, le malattie infiammatorie, i tumori cutanei, le sequele di ferite non guarite correttamente, la depressione. L'impatto

psicologico in chi ne soffre è grave e negativo: l'HS costituisce un vero e proprio handicap nella vita lavorativa, sociale e sessuale.

Quindi, qualsiasi evidenza clinica di condizioni associate all'HS dovrebbe essere rilevata dal dermatologo, il quale dovrebbe pianificare un work-up diagnostico. Per quanto riguarda la terapia, molte opzioni sia mediche che chirurgiche sono disponibili per l'HS ma sono attualmente insoddisfacenti. Ad ogni modo, la terapia dovrebbe essere intrapresa sulla base della gravità della malattia ^[132]. L'approvazione dei farmaci biologici per l'HS fornisce un'arma che si propone come un'ottima opzione terapeutica, ma ad oggi risultano ancora gli antibiotici i farmaci di prima linea.

Sulla base di queste considerazioni, è utile avere una visione globale del paziente e, a tal fine, il dermatologo si proporrebbe come figura incaricata di organizzare un team multidisciplinare per l'HS composto da diversi specialisti: internista, chirurgo plastico o generale, ginecologo, urologo, pediatra, nutrizionista, patologo, radiologo e psicologo. In caso di necessità è importante far riferimento a centri specializzati con un team medico dedicato e in grado di fornire al paziente un livello di cure adeguato e un approccio che si basi sulle linee guida più recenti.

CAPITOLO 2. GLI ULTRASUONI IN DERMATOLOGIA

2.1 PRINCIPI FISICI DEGLI ULTRASUONI ^[133] ^[135]

L'ultrasonografia (o ecografia) è una tecnica di diagnostica per immagini non invasiva che si basa sulla rilevazione degli echi prodotti da un tessuto o organo in risposta a un fascio di ultrasuoni che, emesso da sonde appoggiate sulla pelle del paziente, lo attraversa. Occorre in questo capitolo richiamare i principi fisici degli ultrasuoni al fine di comprendere il suo funzionamento.

Si definisce *ultrasuono* un'onda meccanica sonora di frequenza superiore ai 20.000 Hz, quindi appartenente ad uno spettro di onde non ricadenti nel campo percepibile dall'orecchio umano ^[134].

Trattandosi di onde meccaniche, necessitano di un mezzo per propagarsi. Come tutte le onde sonore, possono essere descritte come dei fenomeni di compressione e rarefazione della materia (mezzo di propagazione), ovvero, rappresentate su un piano cartesiano, come una linea sinusoidale in cui i picchi positivi coincidono con la massima compressione e i negativi con la massima rarefazione ^[135].

Le onde sonore (Figura 2.1.1) e quindi gli ultrasuoni possono essere descritte tramite le grandezze caratteristiche di un'onda:

- *Frequenza*: numero di cicli al secondo, misurata in Hertz. Gli ultrasuoni utilizzati in diagnostica presentano frequenze nell'ordine di milioni di Hz ed hanno di conseguenza lunghezze d'onda di frazioni di millimetro;
- *Lunghezza d'onda*: la distanza, in metri, tra due picchi di compressione o di rarefazione;
- *Velocità di propagazione*: frequenza x lunghezza d'onda, in metri al secondo. La velocità di propagazione degli ultrasuoni è costante in un mezzo omogeneo e proporzionale alla densità di questo. Le onde sonore si propagano meglio e più velocemente nei liquidi piuttosto che nell'aria. Per questo, i tessuti molli, composti per la massima parte di acqua, si prestano in maniera ottimale allo studio ecografico. È da sottolineare che ogni mezzo, in base alle sue caratteristiche fisico-chimiche, oppone una resistenza al passaggio dell'onda sonora. Questa resistenza è detta impedenza. L'impedenza rappresenta una proprietà fondamentale del mezzo di propagazione ed è alla base della produzione degli echi. L'impedenza è direttamente proporzionale alla densità del materiale attraversato ed alla velocità del suono. Si misura in Rayl;

- *Intensità*: è l'ampiezza delle onde, misurata in watt/cm^2 , in Pascal o, più comunemente, in deciBel. Gli ultrasuoni utilizzati in diagnostica per immagini hanno un'intensità inferiore alla soglia che permetterebbe una modificazione permanente del mezzo attraversato;
- *Periodo*: tempo che intercorre tra il passaggio di due fronti d'onda nello stesso punto.

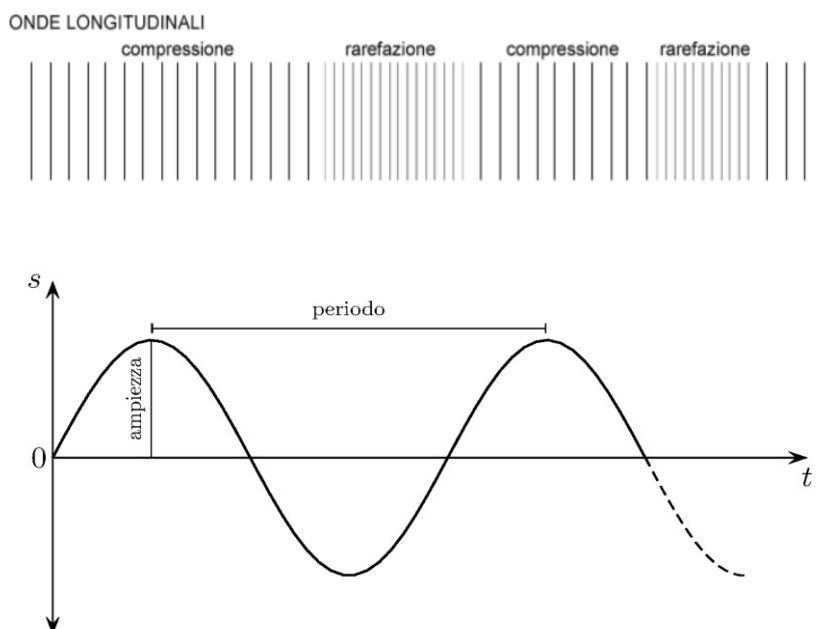


Figura 2.1.1 Rappresentazione di un'onda meccanica sonora.

In ultrasonografia il componente principale è detto trasduttore o sonda. Consta di una serie di cristalli piezoelettrici ovvero materiali con struttura molecolare tale per cui le cariche sono disposte in maniera ordinata e, quando soggette a una deformazione meccanica, si polarizzano a dare un piccolo dipolo (effetto piezoelettrico diretto). Essi sono inoltre in grado di deformarsi in maniera elastica generando onde acustiche in risposta ad uno stimolo elettrico (effetto piezoelettrico inverso). Tali onde si propagano nei fluidi o nei tessuti circostanti (riflettori) venendo assorbite, riflesse o disperse.

La deformazione dei cristalli piezoelettrici è un fenomeno che avviene in maniera bidirezionale: l'impulso elettrico applicato alla sonda viene trasformato in deformazione, vibrazione, dei cristalli (energia meccanica) e ciò genera l'onda incidente; a sua volta, se il cristallo viene investito da un'onda meccanica di ritorno, entra in risonanza e quindi la deformazione, vibrazione, che ne consegue causa una perturbazione del campo elettromagnetico, generando una piccola corrente elettrica. Questa proprietà dei materiali piezoelettrici fa sì che le sonde funzionino sia da emittenti che da ricevitori. In particolare, le onde riflesse sono dette *echi di ritorno* e vengono nuovamente lette dal trasduttore che le converte in energia elettrica. Sarà questo segnale elettrico di ritorno che attraverso un

processamento da parte del sistema computerizzato permetterà la creazione dell'immagine visibile sul monitor dell'ecografo ^{[136] [137] [138]}.

L'intensità degli echi è chiamata *ecogenicità* ed è espressa visibilmente sul monitor dell'ecografo attraverso l'elaborazione di un'immagine in scala di grigi:

- *Iperecogene*: vengono definite tali le immagini o strutture con echi intensi (appaiono bianche);
- *Isoegogene*: immagini con stessa ecogenicità del parenchima circostante;
- *Ipoecogene*: immagini con pochi echi (appaiono grigio scuro);
- *Anecogene*: immagini prive di echi (appaiono nere).

L'ecogenicità dipende dalla quantità e dalla velocità con cui le onde di ritorno raggiungono il trasduttore ^[139] e questi fattori sono in funzione della densità del tessuto colpito dall'onda incidente. Gli ultrasuoni emessi dalla sonda attraversano i tessuti con una velocità e un'impedenza che sarà caratteristica di ogni tessuto. Durante l'attraversamento dei differenti tessuti, l'energia posseduta dal fascio ultrasonoro viene progressivamente attenuata. Questo si verifica principalmente per riflessione, trasmissione (rifrazione), e riflessione diffusa (scattering).

La riflessione avviene con un angolo che sarà equivalente a quello incidente dell'ultrasuono. Tuttavia i tessuti presentano delle superfici d'interfaccia complesse e di dimensioni inferiori a quelle della lunghezza d'onda, per cui, oltre alla riflessione principale, vi saranno piccoli multipli echi riflessi secondo angoli molteplici (echi diffusi), la maggior parte dei quali non ritorna verso la sonda e, quindi, non viene registrata. Gli ultrasuoni non riflessi proseguiranno il loro percorso con un'intensità ridotta (trasmissione) e con angolo leggermente modificato (rifrazione). Concorrono a formare l'immagine ecografica, solo gli echi che tornano alla sonda.

Gli eventi di riflessione, diffusione e trasmissione (Figura 2.1.2) avvengono nei punti in corrispondenza dei quali si ha il passaggio tra due tessuti a diversa impedenza. Questi punti vengono definite come zone di *interfaccia acustica*: zone in cui si ha un cambiamento di impedenza acustica (ad esempio: cute e sottocute). Maggiore è la differenza di impedenza tra i due mezzi, maggiore è la riflessione.

Tra la sonda ecografica e la superficie cutanea viene interposto un gel acquoso attraverso il quale l'onda sonora si propaga senza generare echi di ritorno, fenomeno che si verificherebbe se interponessimo l'aria tra la sonda e l'epidermide proprio a causa della non eliminazione di una interfaccia acustica ^[140].

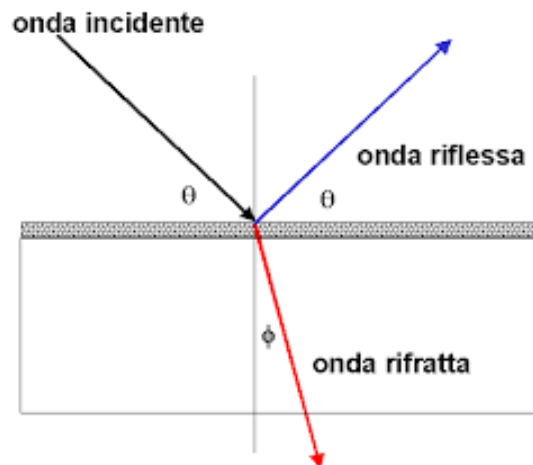


Figura 2.1.2 Principio di riflessione e rifrazione di un'onda incidente.

L'attenuazione del fascio sonoro avviene secondo la seguente relazione: 1dB/cm/MHz. Per ciò aumenta all'aumentare del percorso ed all'aumentare della frequenza. Ne consegue che più alta è la frequenza, minore è il potere penetrante dell'onda, poiché il fascio ultrasonoro si attenua a profondità molto minori. Questo si concretizza in una migliore risoluzione delle immagini derivanti dai tessuti più superficiali. Le sonde ad alta frequenza hanno quindi migliore risoluzione di immagine ma minor penetranza e quindi sono ideali per lo studio di organi e tessuti superficiali.

La risoluzione spaziale del fascio ultrasonoro emesso dalla sonda determina la qualità dell'immagine e presenta tre dimensioni ^[141] ^[142] ^[143]:

- *Assiale*: concorde all'asse maggiore della sonda, corrispondente al più piccolo spessore misurabile in direzione verticale ed è correlata alla frequenza dell'ultrasuono in modo inversamente proporzionale;
- *Laterale*: perpendicolare alla sonda. Si riferisce alla più piccola larghezza visibile in direzione orizzontale;
- *Azimutale*: spessore della sonda.

La risoluzione laterale e azimutale dipendono direttamente dal diametro della sonda ecografica, mentre la risoluzione assiale dipende dalla frequenza delle onde ^[144].

Frequenze comprese tra 20 e 100 MHz permettono una risoluzione assiale da 80 a 16 μm con una profondità di penetrazione che diminuisce da 15 a 2 mm. Ecografi che utilizzano frequenze minori, 7.5-20 MHz, hanno invece una risoluzione assiale minore, di 0.2-0.1 mm, ma riescono ad evidenziare alterazioni a diversi centimetri di profondità ^[145]. Frequenze superiori a 20 MHz sono definite 'altre frequenze' e risultano essere più indicate per lo studio di epidermide e

derma, poiché caratterizzate da un'altissima risoluzione a discapito del basso potere penetrante [146].

2.2 ASPETTO ECOGRAFICO DELLA CUTE

Le tre sonde ad alta frequenza normalmente utilizzate in dermatologia (20, 48 e 70 MHz) non sono alternative l'una alle altre, ma anzi sono complementari: evidenziano lesioni diverse dal momento che il loro potere risolutivo ottimale può essere esplicitato più o meno superficialmente nella cute o nel sottocute. Sono in grado di creare un'immagine della cute costituita da tre livelli, secondo un grado crescente di profondità: l'epidermide, il derma e il sottocute [147] [148].

La cute presenta una diversa ecogenicità a seconda dello strato e sulla base della componente principale di questo: la cheratina nell'epidermide, il collagene nel derma e i lobuli adiposi nel tessuto sottocutaneo.

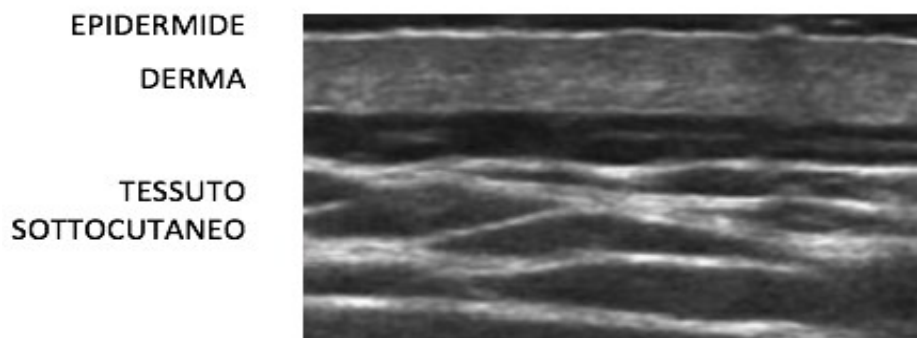


Figura 2.2.1 Aspetto ecografico cute normale

L'epidermide a livello ecografico si presenta come una sottile linea iperecogena che a livello palmo-plantare appare più spessa e con aspetto bilaminare. Questa presentazione è dovuta alla presenza preponderante della cheratina [149]. Lo spessore può variare da 0.06 a 0.60 mm [150].

Il derma appare invece come una banda di spessore ed ecogenicità variabile a seconda dell'età del paziente e della quantità di fibre collagene. Varia da 1 a 4 mm in base alla sede esplorata: più sottile a livello della fronte e più spesso a livello lombare.

Il sottocute è caratteristicamente ipoecogeno grazie alla presenza di lobuli di grasso, scarsamente riflettenti gli echi, circondati da setti fibrosi che invece risultano iperecogeni. Lo spessore è variabile da 5 a 20 mm.

I follicoli piliferi e le ghiandole sebacee appaiono anecogeni, ben demarcati. I follicoli si presentano come bande ipoanecogene oblique che partono dal derma e sbucano sullo strato corneo della cute con un'angolazione di 30-50° ^[151].

2.3 ASPETTO ECOGRAFICO DELLE LESIONI DELL'HS

Wortsman et al. hanno per primi approfondito la caratterizzazione ultrasonografica delle lesioni correlate all'HS, tramite l'utilizzo della sonda da 20 MHz, ad oggi ancora gold standard ecografico in HS.

Wortsman ha descritto la patogenesi dell'HS grazie all'ecografia delle lesioni precoci, individuando come evento primario l'allungamento dei follicoli piliferi ^[152]. Questa distorsione morfologica precede l'edema perifollicolare, suggerendo che l'infiammazione origini proprio dal follicolo. Successivamente, a partire dalla regione inferiore del follicolo pilifero si ha la diffusione in senso laterale del processo patologico fino all'interconnessione di più follicoli adiacenti. Con questo si ha l'inizio degli eventi di fistolizzazione e di estensione in profondità delle lesioni, i quali identificano il limite di passaggio dalla terapia medica alla necessità di ricorrere alla chirurgia ^[153].

L'introduzione di criteri ecografici nell'algoritmo diagnostico standard sembrerebbe poter rendere più oggettiva e certa l'individuazione dei pazienti affetti a fronte di una esclusiva diagnosi clinica ^[154].

La necessità di ricorrere all'uso dell'ultrasonografia è ulteriormente sottolineata da Wortsman et al. che hanno evidenziato la necessità di un cambiamento di strategia terapeutica post studio ecografico nell'82% dei pazienti osservati ^[155] (percentuale che sale al 92% nella popolazione pediatrica affetta) ^[156].

Per le lesioni elementari riscontrabili in ultrasonografia nei pazienti affetti da HS e per lo score ecografico proposto (SOS-HS) si rimanda ai capitoli precedentemente discussi (capitolo *1.10 ULTRASONOGRAFIA*; paragrafo *1.10.1 Stadiazione*).

Si evidenzia l'esistenza di un metodo di classificazione ecografica delle fistole in tre gradi (vedi Tabella 2.3.1) in base alla presenza di fibrosi (caratteristico pattern lamellare ipoecogeno) e di edema (iperecogenicità dell'ipoderma valutabile secondo una scala numerica: 0 = iperecogenicità assente; 1 = iperecogenicità ipodermica presente; 2 = iperecogenicità ipodermica con fluido anecogeno tra i lobuli di grasso) ^[157].

Una fistola di grado I secondo la Wortsman significa che ancora la terapia medica può avere qualche possibilità di successo, mentre all'avanzare della componente fibrotica e quindi del grado della fistola, si ha anche una crescente percentuale di insuccesso della terapia medica e una sempre più evidente necessità di intervento chirurgico ^[158].

Grado	Descrizione
I	Basso grado di cicatrizzazione fibrotica con alto o basso grado di edema
II	Alto grado di cicatrizzazione fibrotica con basso grado di edema
III	Alto grado di cicatrizzazione fibrotica con alto grado di edema
Tabella 2.3.1 Gradi ecografici delle fistole.	

2.4 ECOGRAFIA: ASPETTI POSITIVI E LIMITI

L'ultrasonografia in generale, ed in particolare quella ad alta frequenza, presenta numerosi aspetti positivi e vantaggiosi rispetto alla sola indagine clinica nei pazienti affetti da HS ^[159].

Permette di valutare meglio la gravità delle lesioni e la presenza di eventuali tramiti fistolosi profondi, spesso non riscontrabili all'osservazione o alla palpazione. Potrebbe verificarsi che lo stadio di gravità della malattia sia più avanzato rispetto a quello attestato dall'Hurley clinico con necessità di switch terapeutico dal solo intervento medico a quello chirurgico. In quest'ultimo caso si rivela altresì utile perché permette di elaborare un *mapping* pre-chirurgico che funge da guida durante l'intervento.

Consente di differenziare gli ascessi dalle pseudocisti, valutandone la morfologia, le caratteristiche e l'estensione. Approfondisce l'osservazione di lesioni terziarie come i *tombstone* (comedoni doppi) o identifica possibili frammenti di pelo rimasti nel follicolo (*hair tract*) distinguendoli da un *sinus tract* propriamente detto.

L'ecografia è uno strumento tramite il quale è possibile identificare quadri subclinici o condizioni predisponenti allo sviluppo di lesioni: questo si configura come un grande vantaggio diagnostico e terapeutico perché spesso il fattore tempo è fondamentale.

Con l'ultrasonografia si può inoltre quantificare lo stato infiammatorio basale e confrontarlo con quello presente durante le visite di follow-up. Come già accennato precedentemente (vedi capitolo 1.10.2), questo può avvenire con la metodica Eco colorDoppler o senza quest'ultima,

basandosi sul diametro delle lesioni nodulari: è stata dimostrata una corrispondenza tra il diametro ecografico del nodulo e l'estensione dell'eritema osservabile all'esame obiettivo. Inoltre al diminuire del diametro trasversale in ecografia si è osservata una riduzione della sintomatologia dolorosa ^[160]. Si è anche evidenziato come le dimensioni dei linfonodi loco regionali della cute affetta da patologia non presentano variazioni significative di dimensioni rispetto alla popolazione sana ^[161].

Consente, infine, di effettuare una diagnosi differenziale con lesioni proprie di altre patologie. L'utilizzo di particolari sonde come quelle circolari transrettali, ha un'accuratezza elevata nel discriminare i tramiti fistolosi dovuti ad HS dagli ascessi anali semplici ^[162].

I limiti riscontrati nell'utilizzo di ultrasonografia ad alta frequenza ^[163] riguardano principalmente l'impossibilità di rilevare lesioni millimetriche, l'operatore dipendenza della metodica, la possibilità di osservare con il maggior dettaglio possibile che resta limitata alla sola epidermide e il fatto che l'immagine in scala di grigi perda corrispondenza con la cromatica reale.

CAPITOLO 3. LO STUDIO SPERIMENTALE

3.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO

Come detto in precedenza, l'idrosadenite suppurativa è una malattia cronica cutanea debilitante e ricorrente su base infiammatoria. Essa si manifesta di solito dopo la pubertà con lesioni dolorose, profonde, infiammate, di solito a livello ascellare, inguinale e anogenitale ed ha un impatto enorme sulla qualità di vita. ^[164, 165] L'eziopatogenesi di questa malattia non è ancora pienamente conosciuta. Le attuali evidenze suggeriscono che la disregolazione dell'unità pilosebacea e l'alterata risposta immunitaria siano fattori patogenetici cruciali per l'insorgenza dell'idrosadenite suppurativa. ^[166] Nonostante non si tratti di una malattia primariamente infettiva, gli antibiotici sono solitamente il trattamento di prima linea, usati per le loro proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie e immunomodulatorie. ^{[13] [131] [167-178]} Tuttavia si deve tener presente che la terapia antibiotica può causare vari eventi avversi e, inoltre, la somministrazione eccessiva e inappropriata di questi farmaci sta portando alla comparsa dell'antibiotico resistenza, problema crescente a livello mondiale. ^[179-181]

Nonostante si abbiano numerose prove che testimoniano l'efficacia degli antibiotici nel trattamento dell'HS, gli studi comparativi di efficacia e sicurezza sono invece scarsi.

L'obiettivo del nostro studio, infatti, è quello di accertare e confrontare l'efficacia clinica della Limeciclina e dell'associazione Clindamicina plus Rifampicina nell'idrosadenite suppurativa mediante parametri clinici ed ecografici.

3.2 MATERIALI E METODI

3.2.1 Pazienti e raccolta dati

Il nostro studio, condotto presso il Dipartimento di Medicina Interna dell'Università Tor Vergata (Roma) e il Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari dell'Università Politecnica delle Marche (Ancona), consiste in un'analisi retrospettiva eseguita su pazienti con HS (Hurley stage I-II-III) trattati con Limeciclina o con l'associazione Clindamicina plus Rifampicina.

I criteri di inclusione dei pazienti sono: maschi o femmine di età ≥ 18 anni, anamnesi positiva, criteri clinici e ultrasonografici di HS, numero totale di ascessi e noduli infiammatori ≤ 3 alla visita iniziale, almeno 1 anno di follow-up. Criteri di esclusione invece sono: precedente trattamento con Limeciclina (gruppo A) o Clindamicina con Rifampicina (gruppo B) e altre malattie attive della cute o condizioni (quali per esempio infezioni fungine, batteriche o virali) che potrebbero interferire con la valutazione dell'idrosadenite suppurativa. I pazienti sono stati esaminati clinicamente ed ecograficamente in tutti i siti affetti da malattia sia al basale che ad

ogni visita successiva eseguita durante il follow-up, con il limite della riproducibilità intraoperatore e interoperatore dell'ecografia Power-Doppler.

Sono stati raccolti i seguenti dati demografici e clinici: sesso, età, BMI, localizzazione delle lesioni, durata di malattia riportata dal paziente, fumo, comorbidità, Hurley Score, International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), DLQI (Dermatology of Life Quality Index), Pain Vas, Sonographic Scoring of Hidradenitis Suppurativa (SOS-HS) and Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR). I dati ultrasonografici analizzati includono il rilevamento del tipo di lesione (nodulo, ascesso, fistole drenanti), la localizzazione della stessa e la presenza di vascolarizzazione. Le lesioni sono state classificate in base all'aspetto morfologico ecografico e, per verificare la diagnosi di HS, sono stati ricercati i criteri dell'ecografia Power-Doppler. ^{[95][99][181-184]} Tutti gli esami ecografici sono stati effettuati da dermatologi esperti in HS che hanno seguito la medesima formazione. Inoltre in entrambi i centri è stata utilizzata un'attrezzatura identica (MyLab™ One, Esaote, Genova) provvista di un trasduttore lineare di 10-18 MHz.

3.2.2 Progetto dello studio

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, in base al trattamento ricevuto. Il gruppo A era formato dai pazienti trattati con Limeciclina orale 300 mg al giorno per 10 settimane, mentre il gruppo B comprendeva pazienti trattati con Clindamicina 150 mg 4 volte al giorno associata a Rifampicina orale 300 mg 2 volte al giorno per 10 settimane. I pazienti sono stati esaminati clinicamente ed ecograficamente in tutte le aree con segni di malattia prima di iniziare il trattamento e durante il follow-up. Sono stati inoltre invitati a contattate il nostro dipartimento in caso di mancato miglioramento clinico. I pazienti che hanno ottenuto l'HiSCR al termine del trattamento hanno continuato ad effettuare le visite di controllo. Invece i pazienti che, indipendentemente dal gruppo di appartenenza (A o B), non hanno raggiunto l'HiSCR o hanno avuto una ricaduta di malattia al termine del trattamento, sono stati visitati e trattati in base alla gravità di malattia, alle condizioni generali e alle Linee Guida.

3.2.3 Valutazione clinica e ultrasonografica

L'outcome primario era la risposta clinica al termine della terapia antibiotica, definita sulla base del sistema HiSCR (come una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale del totale della conta totale di ascessi e di noduli infiammatori, senza un aumento della conta degli ascessi e dei tramiti fistolosi come descritto al paragrafo 1.6 del CAPITOLO 1). Gli outcome secondari di risposta sono i seguenti, valutati al termine delle terapie: 1) variazione di numero, dolore e segnale all'ecografia PD di noduli, ascessi e tramiti fistolosi; 2) influenza delle caratteristiche del paziente (età, sesso, familiarità, BMI, fumo); 3) influenza delle

caratteristiche di malattia (gravità, aree affette, durata di malattia); 4) intervallo libero da malattia dopo terapia antibiotica; 5) DLQI.

3.2.4 Analisi statistica

I risultati di efficacia sono stati analizzati in base al gruppo di assegnazione. Per quanto riguarda il risultato primario, sono stati calcolati, per ciascun gruppo di studio, il numero e la percentuale di pazienti che hanno presentato una risposta clinica secondo l'HiSCR. Per i risultati secondari, la risposta clinica è stata correlata alle caratteristiche demografiche e cliniche del paziente al basale. Invece il numero e le caratteristiche delle lesioni al basale sono state confrontate con quelle al termine del trattamento. Le differenze cliniche e demografiche tra i 2 gruppi sono state analizzate mediante frequenze e proporzioni o media e deviazione standard a seconda dei casi. L'incidenza della risoluzione clinica è stata confrontata tra i 2 gruppi di trattamento ed è stata condotta l'analisi statistica dei fattori associati con una risposta clinica alla decima settimana mediante analisi bivariata. Per accertare la significatività statistica dei risultati sono stati usati il Chi-square test per le variabili categoriali e il t test per le variabili continue, con P value <5% (0.05). L'analisi statistica è stata eseguita mediante Stata 15.1 (stataCorp).

CAPITOLO 4. RISULTATI

4.1 Partecipanti allo studio

In totale sono stati inseriti in questo studio 52 pazienti con HS. Ciascun Gruppo (A e B) era composto da 26 pazienti. Al basale le caratteristiche (Tabella I) erano simili tra i due gruppi, ad eccezione del BMI che era significativamente più basso nel Gruppo A rispetto al gruppo B ($P=0.057$). Il Gruppo B aveva più pazienti in stadio di Hurley III rispetto al Gruppo A, in quanto i pazienti presentavano un coinvolgimento più diffuso delle aree affette, ma in ogni caso il numero totale di lesioni e l'IHS4 erano simili in entrambi i gruppi. Nel 48% dei pazienti è stata annotata la presenza di comorbidità (Tabella I).

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti trattati			
Fattori		Gruppo A n=26	Gruppo B n=26
Sesso, n (%)	Femmina	15 (57.7)	15 (57.7)
	Maschio	11 (42.3)	11 (42.3)
Età media, valore medio $\pm$ sd		32.3 $\pm$ 14.7	35.8 $\pm$ 12.6
Range di età, min-max		17 - 65	20- 59
BMI medio, valore medio $\pm$ sd		25.6 $\pm$ 5.6	28.5 $\pm$ 5.2
Fumatori, n (%)		15 (57.7)	17 (65.4)
Età di insorgenza, valore medio $\pm$ sd		22.2 $\pm$ 12.0	22.0 $\pm$ 11.2
Durata di malattia (anni)		10.0 $\pm$ 8.4	13.7 $\pm$ 8.4
Familiarità, n (%)		7 (26.9)	5 (19.2)
Comorbidità	Obesità	3 (11.5)	0 (0.0)
	Sovrappeso	2 (7.7)	0 (0.0)
	Ipercolesterolemia	2 (7.7)	0 (0.0)
	Depressione	1 (3.8)	0 (0.0)
	DM2	2 (7.7)	0 (0.0)
	Disturbo bipolare	1 (3.8)	0 (0.0)
	Ipertensione	2 (7.7)	2 (7.7)
	Diabete	1 (3.8)	0 (0.0)
	Acne	0 (0.0)	1 (3.8)
	Psoriasi	0 (0.0)	2 (7.7)
	Cisti pilonidale	0 (0.0)	1 (3.8)
	Tiroidite di Hashimoto	1 (3.8)	6 (23.1)
	PCOS	2 (7.7)	4 (15.4)
	Trombofilia	0 (0.0)	2 (7.7)
	Resistenza insulinica	0 (0.0)	1 (3.8)
	Ipertensione arteriosa	2 (7.7)	0 (0.0)
	Quantiferon +	0 (0.0)	1 (3.8)
	Malattie cardiache	0 (0.0)	1 (3.8)
No comorbidità		13 (50.0)	12 (46.2)
Hurley stage, n (%)	I	4 (15.4)	4 (15.4)
	II	12 (46.2)	9 (34.6)
	III	10 (38.5)	13 (50.0)
IHS4 medio, valore medio $\pm$ sd		10.3 $\pm$ 4.6	10.5 $\pm$ 5.8
IHS4, n (%)	Lieve	2(7.7)	0(0.0)
	Moderato	13(50.0)	15(57.7)
	Grave	11(42.3)	11(42.3)
SOS-HS, n (%)	I	0 (0)	0 (0)
	II	16 (61.5)	14 (53.9)
	III	10 (38.5)	12 (46.1)

4.2 Risposta clinica

Il tasso di risposta al termine del trattamento era simile in entrambi i gruppi ($P=0.780$): 15/26 pazienti (57.7%) nel Gruppo A e 14/26 pazienti (53.8%) nel Gruppo B hanno soddisfatto il risultato primario (HiSCR) (Tabella II).

Tabella II. Score di malattia del paziente al basale e alla 10 ^o settimana				
	Gruppo A n=26		Gruppo B n=26	
	T0	T8	T0	T8
IHS4, valore medio $\pm$ sd	10.3 $\pm$ 4.6	7.3 $\pm$ 3.8	10.5 $\pm$ 5.8	6.7 $\pm$ 8.5
PAIN VAS, valore medio $\pm$ sd	6.7 $\pm$ 1.7	3.4 $\pm$ 1.2	6.0 $\pm$ 2.1	4.2 $\pm$ 3.4
DLQI, valore medio $\pm$ sd	14.5 $\pm$ 5.7	8.7 $\pm$ 7.3	13.4 $\pm$ 8.1	6.9 $\pm$ 6.6

Entrambi i gruppi hanno mostrato un significativo miglioramento dell'IHS4, del pain VAS e del DLQI ($P<0.001$) rispetto al basale.

Il miglioramento dell'IHS4 non era significativamente diverso tra i due gruppi, mentre il Gruppo A ha riportato un miglioramento significativamente maggiore rispetto al gruppo B del pain VAS ($P<0.001$) e del DLQI ($P=0.048$) al termine del trattamento.

Inoltre, la risposta alla terapia antibiotica era più intensa nei pazienti in Hurley I e II piuttosto che in quelli in Hurley III ($P=0.046$), e con IHS4 lieve e moderato piuttosto che severo ($P=0.112$) indipendentemente dal gruppo di appartenenza ($P=0.873$) (Tabella III).

Tabella III. Pazienti che hanno raggiunto l'HiSCR				
		Gruppo A HiSCR	Gruppo B HiSCR	Totale
Pazienti che hanno raggiunto l'HiSCR/ pazienti totali (%)		15/26 (57.7)	14/26 (53.8)	29/52(55.8)
Hurley	I	4/4 (100)	3/4 (75.0)	7/8(87.5)
	II	7/12 (58.3)	6/9 (66.7)	13/21(61.9)
	III	4/10 (40.0)	5/13 (38.5)	9/23(39.1)
IHS4	Lieve	2/2 (100)	0/0 (---)	2/2(100)
	Moderato	9/13 (69.2)	9/15 (60.0)	18/28(64.3)
	Grave	4/11 (36.4)	5/11 (45.5)	9/22(40.9)
Intervallo libero da malattia (settimane), valore medio $\pm$ sd		26.1 $\pm$ 17.8	24.9 $\pm$ 24.6	25.5 $\pm$ 21.0

Tabella IV. Caratteristiche delle lesioni al basale e alla 10° settimana							
Gruppo A n=26				Gruppo B n=26			
		T0	T8	Δ	T0	T8	Δ
N di noduli	Totale	93	44	49	38	22	16
	PD	14	0	14	24	8	16
N di ascessi	Totale	17	3	14	46	14	31
	PD	17	3	14	45	12	34
N di fistole drenanti	Totale	35	35	0	36	31	5
	PD	28	11	17	32	24	8
N totale di lesioni		145	82	63	119	67	52

N: numero; PD: segnale positivo al Power Doppler; Δ: differenza tra T0 and T8; SD: deviazione standard

In entrambi i Gruppi è stata osservata una riduzione del numero di noduli e ascessi maggiore rispetto a quello dei tramiti fistolosi. Nel Gruppo A, il numero di noduli e ascessi è diminuito del 52.7% e del 17.6% rispettivamente, ma non si è osservata alcuna riduzione del numero dei tramiti fistolosi (Tabella IV). Nel Gruppo B, abbiamo notato un decremento del 42.1% del numero dei noduli, del 67.4% degli ascessi e del 13.9% delle fistole drenanti (Tabella IV).

La riduzione del numero di noduli era più marcata nel Gruppo A che nel B ($P<0.001$) mentre la diminuzione del numero di ascessi e fistole drenanti era statisticamente più elevata nel Gruppo B che nel Gruppo A ($P=0.008$) (Tabella IV). Analogamente, all'ecografia PD il segnale dei tramiti fistolosi si è ridotto maggiormente nel Gruppo A rispetto al Gruppo B ($P=0.273$), mentre quelli degli ascessi ($P=0.001$) e dei noduli ($P=0.754$) più nel Gruppo B (Tabella IV).

In entrambi i Gruppi le aree più frequentemente affette erano le ascelle e l'inguine (Tabella V). Queste due zone sono anche quelle interessate da un più alto numero di lesioni: il 77.2% (Gruppo A) e l'80.7% (Gruppo B) del numero totale di lesioni si localizzava in queste aree. Confrontando le zone colpite, non si sono rilevate differenze nella risposta nei due gruppi. Per l'analisi bivariata, i fattori significativamente associati con il calcolo dell'HiSCR erano l'età ($P=0.045$), la familiarità ($P=0.028$) e l'Hurley Score ($P=0.013$). (Tabella VI).

Tabella V. Aree affette al basale e alla 10^a settimana

		Group A n=26			Group B n=26		
Area	Tipo di lesione	T0n (%)	T8n (%)	Δ	T0n (%)	T8n (%)	Δ
Ascelle	Noduli	44	20	24	15	10	5
	Ascessi	4	2	2	20	3	17
	Fistole drenanti	16	16	0	22	21	1
	Lesioni totali	64	38	26	57	34	23
	N di pazienti	16 (61.5)	14 (53.8)	2 (7.7)	17 (65.4)	13 (50.0)	4 (15.4)
Torace	Noduli	8	3	5	3	0	3
	Ascessi	1	0	1	4	3	1
	Fistole drenanti	0	0	0	1	1	0
	Lesioni totali	9	3	6	8	4	4
	N di pazienti	5 (19.2)	2 (7.7)	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (11.5)	0 (0.0)
Inguine	Noduli	30	16	14	14	8	6
	Ascessi	5	0	5	13	6	7
	Fistole drenanti	13	13	0	12	8	4
	Lesioni totali	48	29	19	39	22	17
	N di pazienti	11 (42.3)	11 (42.3)	0 (0.0)	14 (53.8)	9 (34.6)	5 (19.2)
Glutei	Noduli	11	4	7	5	4	1
	Ascessi	7	1	6	8	2	6
	Fistole drenanti	5	5	0	1	1	0
	Lesioni totali	23	10	13	14	7	7
	N di pazienti	9 (34.6)	6 (23.1)	3 (11.5)	6 (23.1)	4 (15.4)	2 (7.7)
Occipito-cervicale	Noduli	0	0	0	1	0	1
	Ascessi	0	0	0	0	0	0
	Fistole drenanti	0	0	0	0	0	0
	Lesioni totali	0	0	0	1	0	1
	N di pazienti	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)

N: numero; Δ: differenza tra T0 e T8.

Tabella VI. Fattori predittori di raggiungimento di HiSCR			
	HiSCR non raggiunto	HiSCR raggiunto	p
Età, media (sd)	38.2(15.0)	30.7(11.7)	0.045
Genere (femminile), n (%)	14(60.9%)	16(55.2%)	0.680
Familiarità, n (%)	2(8.7%)	10(34.5%)	0.028
BMI, media (sd)	28.6(5.4)	25.8(5.5)	0.067
Fumo, n (%)	14(60.9%)	18(62.1%)	0.930
Hurley, media (sd)	2.6(0.6)	2.1(0.8)	0.013
IHS4, n (%)			0.112
Lieve		0(0.0%)	2(6.9%)
	Moderato	10(43.5%)	18(62.1%)
Grave		13(56.5%)	9(31.0%)
Lesioni ascellari, media (sd)	2.7(2.4)	2.1(2.4)	0.350
Lesioni toraciche, media (sd)	0.5(1.0)	0.2(0.8)	0.273
Lesioni glutee, media (sd)	0.7(1.6)	1.0(1.8)	0.520
Lesioni inguinali, media (sd)	1.6(2.1)	1.5(2.0)	0.871
Lesioni Occipito-cervicali, media (sd)	0.0(0.0)	0.0(0.2)	0.378

4.3 Eventi avversi

Nessuno dei 52 pazienti ha presentato gravi eventi avversi, o interrotto il trattamento. Non si sono riscontrati eventi avversi nel Gruppo A, mentre nel Gruppo B è stata riscontrata l'insorgenza di diarrea in 6/30 pazienti (20%). Inoltre un paziente del Gruppo B ha riportato una candidosi vaginale.

CAPITOLO 5. DISCUSSIONE

Nonostante l'idrosadenite suppurativa sia una malattia cutanea infiammatoria cronica, gli antibiotici orali sono il trattamento di prima linea per le loro proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie e immunomodulatorie. ^{[13] [131] [167-178]} Tuttavia si deve tener presente che le terapie antibiotiche possono indurre eventi avversi gravi oltre a favorire l'insorgenza dell'antibiotico resistenza, problema crescente a livello mondiale, dovuta all'uso eccessivo e inadeguato degli stessi, come anche alla carente ricerca di nuovi farmaci. ^[179-181] La tetraciclina sistemica così come la Limeciclina sono indicate per il trattamento iniziale, specialmente nei pazienti con forme lievi, mentre l'associazione di Clindamicina e Rifampicina è raccomandata nei casi moderati o gravi. ^{[13] [131] [167]} Tuttavia ad oggi si ha un numero di informazioni limitato circa la loro efficacia, in particolar modo per quanto riguarda le tetraciline. ^{[13] [131] [167-178]}

In passato le tetraciline, in particolare la Doxyciclina, erano gli antibiotici più utilizzati nel trattamento dell'HS, mentre oggi diversi studi dimostrano come esse siano inefficaci dato il riscontro di un alto numero di batteri resistenti, specialmente negli stadi avanzati di malattia. Tuttavia restano utili per la terapia a lungo termine considerate le loro proprietà anti-infiammatorie. ^[172]

In questo studio abbiamo valutato la Limeciclina e l'associazione Clindamicina plus Rifampicina al fine di confrontare l'efficacia e la sicurezza dei due trattamenti antibiotici raccomandati come prima linea nei pazienti con HS. ^{[13] [131] [167]} I risultati dimostrano una simile efficacia della Limeciclina e della terapia di associazione con un miglioramento importante dell'attività di malattia in entrambi i gruppi, valutato mediante HiSCR, IHS4, ecografia PD, pain VAS e DLQI. Entrambi i protocolli hanno mostrato maggiori risultati su noduli e ascessi piuttosto che sui tramiti fistolosi indipendentemente dall'area coinvolta, probabilmente perché questi ultimi hanno un tempo di guarigione più lungo e un più alto rischio di recidiva. In ogni caso, la Limeciclina ha mostrato una migliore efficacia sui noduli rispetto alla terapia di combinazione, mentre quest'ultima si è mostrata più efficace su ascessi e tramiti fistolosi. Si potrebbe ipotizzare che la diversa efficacia sia conseguenza del diverso spettro d'azione della Limeciclina rispetto all'associazione Clindamicina plus Rifampicina.

Recentemente, studi microbiologici hanno rilevato la presenza di batteri anaerobi in una percentuale che oscilla dal 95% al 100% delle lesioni in stadio II e III di Hurley rispettivamente, in confronto al 54% riscontrato nei noduli o ascessi dello stadio I di Hurley. ^[185]

Altri studi hanno dimostrato che spesso l'analisi batteriologica dei campioni prelevati a livello delle lesioni suppurative risulta assolutamente negativa o positiva per batteri appartenenti alla flora microbica cutanea che include Stafilococchi coagulasi-negativi. In particolare i più

rappresentati nelle aree ricche di ghiandole sudoripare apocrine, specialmente quella ascellare e inguinale, sono lo *Staphylococcus Hominis*, lo *Staphylococcus Epidermidis* e lo *Staphylococcus Haemolyticus*. Ben rappresentati sono anche il *Micrococcus Luteus*, il *Micrococcus Varians*, ma anche alcuni microrganismi appartenenti al genere *Corynebacterium*, nonché altri Gram-positivi e alcuni anaerobi. Tra i Gram-negativi, l'*Acinetobacter* risulta essere componente della flora microbica ascellare e inguinale. ^[22] In accordo con quanto detto precedentemente, anche in questi studi si è notato che lo *Staphylococcus Aureus* era presente soprattutto nelle lesioni superficiali, mentre in quelle più profonde predominavano batteri anaerobi, actinomiceti e streptococchi del gruppo Milleri.

Diversi altri studi hanno confermato queste osservazioni, dimostrando spesso l'identificazione colturale o genomica di una microflora polimicrobica composta principalmente da Gram-positivi, come detto sopra, o da ceppi Gram-negativi come il *Fusobacterium spp* e le Enterobatteriacee. ^[186-188]

La Limeciclina è una tetraciclina semisintetica appartenente alla classe delle tetracicline di prima generazione. ^[189] È circa 5000 volte più solubile della tetraciclina di base, è più prontamente assorbita rispetto alla stessa e può essere usata a dosi più basse. ^[189] Se somministrata per via orale, ha una biodisponibilità del 100%: attraversa la parete intestinale mediante trasporto attivo, sfruttando lo stesso meccanismo che permette l'assorbimento dei carboidrati. La Limeciclina inibisce la crescita cellulare impedendo il processo di traslazione: essa lega in modo reversibile la subunità ribosomiale 30S e impedisce il legame dell'aminoacil tRNA al sito A del ribosoma. ^[189] La Limeciclina, così come altre tetracicline, è un antibiotico batteriostatico ad ampio spettro e presenta proprietà antinfiammatorie. ^[189-192] È attiva contro molti batteri Gram-positivi e Gram-negativi, inclusi alcuni anaerobi. ^[189-192] In passato le tetracicline erano il farmaco di scelta per le infezioni da microrganismi anaerobi, ma il loro utilizzo attualmente è limitato in seguito allo sviluppo di resistenza alla Limeciclina praticamente da parte di tutti gli anaerobi, inclusi il genere *Bacteroides* e il genere *Prevotella spp*. ^[189-192] Il fenomeno della resistenza è riconducibile a due meccanismi, ovvero alla produzione di pompe di efflusso codificate dal plasmide pBR322 o alla sintesi di proteine che, legando il ribosoma, impediscono che vi si leghi la Limeciclina. Ciò spiegherebbe la minore efficacia nel trattamento delle lesioni in stadio II e III di Hurley, dove si sono riscontrati con maggior frequenza batteri anaerobi. I possibili effetti collaterali della Limeciclina sono nausea, vomito, diarrea, glossite, enterocolite, disfagia, dermatite, reazioni da ipersensibilità, proctite e vaginite.

La Clindamicina è un antibiotico semisintetico della classe dei lincosamidi, che ha fatto seguito alla Lincomicina. Se somministrato per via orale ha una biodisponibilità di circa il 90% e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica dopo 45 minuti dall'assunzione

distribuendosi poi in diversi fluidi biologici e tessuti, tra cui anche la cute motivo per cui è indicato nel trattamento dell'HS. Legando la subunità ribosomiale batterica 50S, inibisce la sintesi proteica batterica con meccanismo molto simile a quello con cui agiscono i macrolidi.

^[192-194] La Clindamicina può agire come farmaco batteriostatico o battericida in base al microrganismo e alla concentrazione del farmaco. È attivo contro la maggior parte dei batteri anaerobi, contro i cocci Gram-positivi, eccetto gli enterococchi, e contro alcuni bacilli Gram-negativi. ^[192-194] I meccanismi di resistenza alla Clindamicina si basano su modificazioni del bersaglio d'azione che causano mancata risposta anche ai macrolidi: i batteri sintetizzano un enzima (codificato dal gene *ermA*) che metila la molecola 23s del RNA ribosomico, interferendo così nell'unione dell'antibiotico con il suo target. Si parla di fenotipo MLSb per indicare batteri che con tale meccanismo risultano resistenti a macrolidi, lincosamidi e streptogramine B. Per quanto riguarda l'azione immunomodulante, la Clindamicina ha la capacità di impedire in vitro la chemiotassi mediata dal complemento dei leucociti polimorfonucleati, riducendo l'infiammazione. ^[192-194] Possibili effetti collaterali sono nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, rash cutaneo. L'insorgenza di colite pseudomembranosa è l'evento avverso più grave che può manifestarsi con quadri potenzialmente fatali, quale il megacolon tossico.

La Rifampicina invece è un antibiotico che, derivato dallo *Streptomyces mediterranei*, agisce legando e inattivando la RNA polimerasi DNA-dipendente batterica, ma non inibisce l'enzima umano. ^[195-197] Dopo somministrazione orale viene facilmente assorbito a livello intestinale e si distribuisce in tutto l'organismo raggiungendo concentrazioni efficaci in diversi tessuti, inclusa la cute, e fluidi biologici, incluso il sudore, cui conferisce il tipico colore rosso-arancio. È un farmaco battericida e ha un ampio spettro d'azione sia su batteri intracellulari che extracellulari: agisce contro la maggior parte dei batteri Gram-positivi (inclusi lo *S. Aureus* e gli stafilococchi coagulasi-negativi) come anche contro molti microrganismi Gram-negativi (compreso lo *Pseudomonas aeruginosa*) e in particolare contro il *Mycobacterium tuberculosis*. ^[195-197] Comunque, la resistenza batterica può instaurarsi rapidamente quando la rifampicina viene somministrata in monoterapia mediante mutazioni della RNA polimerasi, motivo per cui viene sempre somministrata in associazione con un altro agente. ^[195-197] Il principale effetto collaterale della Rifampicina è l'epatotossicità, seguita da febbre, rash cutanei, disturbi gastrointestinali e reazioni immunologiche per cui la dose massima giornaliera nell'adulto è di 600 mg/die.

Oltre agli effetti antimicrobici, esso modifica anche l'ipersensibilità cellulo-mediata, sopprimendo la trasformazione antigene-indotta dei linfociti sensibilizzati e la funzione delle cellule T. ^[195-196] La Rifampicina inoltre riduce la chemiotassi delle cellule immunitarie e riduce la produzione di anticorpi. ^[197]

Pertanto, la combinata azione antinfiammatoria sommata alla maggiore efficacia contro i batteri anaerobi della Clindamicina e della Rifampicina può giustificare i migliori risultati che la terapia di associazione ha determinato su ascessi e tramiti fistolosi rispetto alla Limeciclina. L'efficacia degli agenti immunomodulanti quali corticosteroidi orali, ciclosporina e farmaci anti-TNF α ha dimostrato infatti il coinvolgimento di una disregolazione del sistema immunitario nella patogenesi dell'HS. ^[186]

La terapia di associazione Clindamicina plus Rifampicina ha mostrato migliori risultati nel trattamento dei tramiti fistolosi dell'HS anche rispetto alla monoterapia con Clindamicina. Ciò favorisce l'ipotesi secondo cui la maggiore efficacia della terapia di associazione è attribuibile ad un ampliamento dello spettro d'azione e ad una minore e più lenta comparsa di resistenze. ^[174]

La durata del trattamento antibiotico di 10 settimane è arbitraria e basata su un singolo caso, ma nella pratica clinica la maggior parte dei medici tende a non protrarre la somministrazione di antibiotici oltre tale termine, temendo l'insorgenza di effetti collaterali. Albrecht et al. in una recente review, analizzando la letteratura sull'uso di clindamicina e rifampicina, sono giunti alla conclusione secondo cui il trattamento dell'HS con questi farmaci può essere proseguito in modo cronico, se necessario e ben tollerato. Inoltre la somministrazione intermittente della Rifampicina sembra associarsi ad un maggior rischio di insorgenza di nefrite interstiziale. ^[198]

Fattori associati positivamente con il raggiungimento del risultato HiSCR sono: età media più precoce, storia familiare positiva e malattia in stadio lieve di Hurley (dati mostrati in Tabella VI). Solo uno studio ha individuato l'età avanzata come fattore associato a una risposta positiva nel momento in cui si avviava un trattamento con antibiotici orali di prima linea. ^[199] Non ci sono studi pregressi che abbiano analizzato l'associazione di storia familiare di HS con una risposta positiva al trattamento medico. In particolare, si è visto che uno stadio di malattia lieve secondo Hurley è caratterizzato da una risposta positiva al trattamento sistemico rispetto alla malattia più severa e che, oltre all'età, incidono sulla risposta clinica anche il BMI, l'IHS4 Score e l'assenza di coinvolgimento ascellare. ^[174]

In uno studio retrospettivo pubblicato nel 2017 è stato osservato che pazienti non fumatori presentano una migliore risposta alla terapia di prima linea rispetto ai fumatori che spesso necessitano di terapie di seconda linea. ^[199]

Inoltre, nella nostra coorte, la maggior parte dei pazienti trattati con terapia antibiotica ha raggiunto l'HiSCR, ma il 78 e il 68% dei pazienti ha avuto una recidiva dopo un periodo della durata media di 26.1% settimane e 24.9% settimane rispettivamente nel Gruppo A e nel Gruppo B. Questo potrebbe significare, come già noto, che la terapia antibiotica non cura la malattia, bensì riduca i sintomi.

CAPITOLO 6. CONCLUSIONI

Concludendo, il nostro studio di popolazione dimostra che sia la Limeciclina che la terapia di associazione Clindamicina plus Rifampicina sono trattamenti efficaci per i pazienti con HS moderata o severa. Più precisamente, per quel che riguarda la gravità di malattia, i pazienti che presentavano un fenotipo clinico predominato dai noduli sembrano avere una migliore risposta alla Limeciclina, mentre i pazienti con fenotipo clinico caratterizzato prevalentemente da ascessi e/o tramiti fistolosi sembrano rispondere meglio alla terapia di associazione. Per tal motivo, i nostri dati sottolineano l'importanza di un'attenta valutazione clinica ed ultrasonografica del paziente al basale al fine di scegliere la strategia terapeutica più idonea e, più specificamente nel nostro caso, l'antibiotico più efficace.

Per confermare questi risultati, dati i limiti intrinseci agli studi di tipo retrospettivo, si necessitano trials prospettici randomizzati controllati.

CAPITOLO 7. ICONOGRAFIA

Stadio I secondo Hurley



Figura 7.1. Idrosadenite ascellare in stadio I di Hurley.



Figura 7.2. Idrosadenite ascellare in stadio I di Hurley.



Figura 7.3. Idrosadenite suppurativa in regione glutea in stadio I di Hurley.



Figura 7.4. Idrosadenite suppurativa in area mammaria in stadio I di Hurley.



Figura 7.5. Idrosadenite suppurativa inguinale in stadio I di Hurley.



Figura 7.6. Idrosadenite suppurativa in area toracica in stadio I di Hurley.

Stadio II secondo Hurley



Figura 7.7. Idrosadenite suppurativa in stadio II di Hurley.



Figura 7.8. Idrosadenite suppurativa genitale in stadio II di Hurley con ascesso singolo.

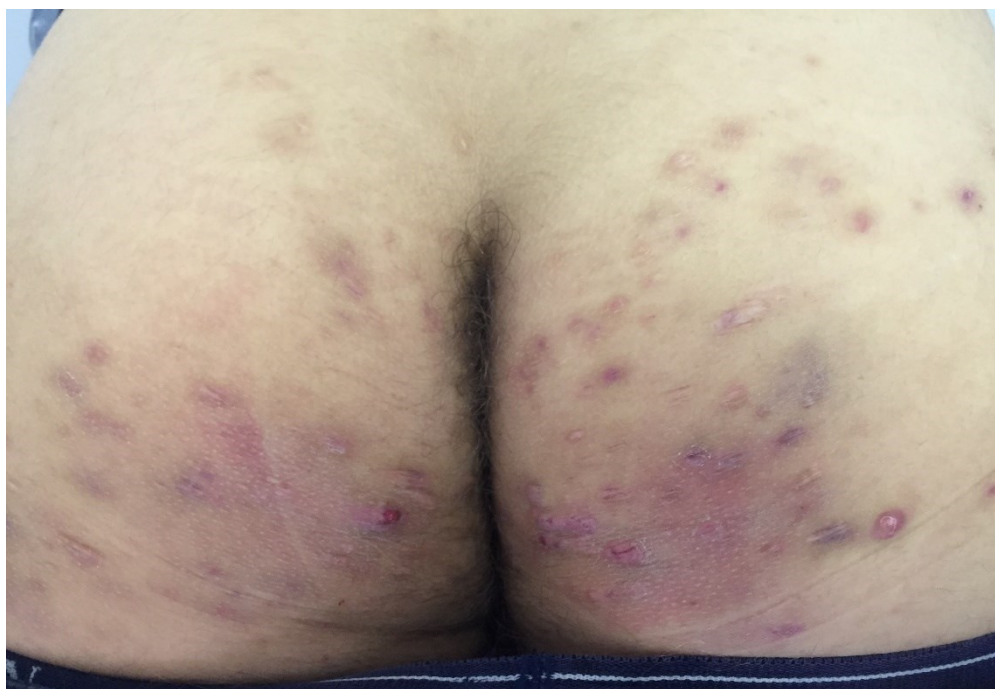


Figura 7.9. Idrosadenite suppurativa in regione glutea in stadio II di Hurley con lesioni infiammatorie pustolose alternate a lesioni cicatriziali.

Stadio III secondo Hurley



Figura 7.10. Idrosadenite suppurativa in regione mammaria in stadio III di Hurley con esiti cicatriziali diffusi.



Figura 7.11. Idrosadenite suppurativa ascellare in stadio III di Hurley con noduli e cicatrici retraenti.

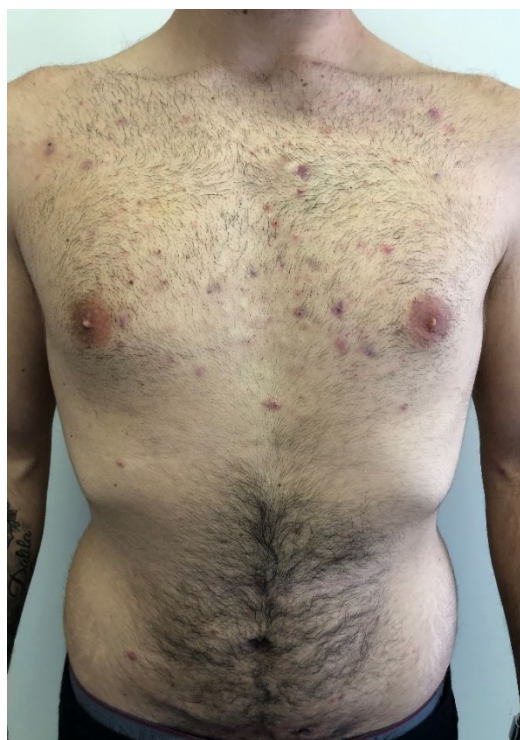


Figure 7.12. - 7.13. Paziente con idrosadenite suppurativa in stadio III di Hurley in area toracica e pubica con fistole drenanti ed esiti cicatriziali.



Figure 7.14. – 7.15. – 7.16. Paziente con idrosadenite suppurativa in stadio III di Hurley che coinvolge in modo diffuso le aree glutea, inguinale e pubica con multiple fistole drenanti ed esiti cicatriziali.

BIBLIOGRAFIA

1. Dessionioti c, Katsambas A, Antoniou C, Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. Clin Dermatol 2014; 32: 397-408.
2. Verneuil A. Etudes sur les tumeurs de la peau; de quelques maladies de glandules sudoripares. Arch Gen Med 1854; 4: 447-468.
3. Jemec GBC, Revuz J, Leyden JJ (eds). Hidradenitis suppurativa. Springer, Berlin, 2006.
4. Schuster S. The nature and consequence of Karl Marx's skin disease. Br J Dermatol 2008; 158: 1-3.
5. Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. Bacterial infections of the skin. In Dermatology. Saunders, Philadelphia, 1956.
6. Plewig G, Kligman AM. Acne, morphogenesis and treatment. Springer, Berlin, 1975.
7. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as "dissecting terminal hair folliculitis"? Expl Dermatol 2016 [Epub ahead of print].
8. Lipsker D, Severac F, Freysz M, *et al.* The ABC of hidradenitis suppurativa: a validated glossary on how to name lesions. Dermatology 2016; 232: 137-142.
9. Jemec GB, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: epidemiology and scope of the problem. J Am Acad Dermatol 2015; 73: S4-7.
10. Micheletti RG. An update on the diagnosis and treatment of hidradenitis suppurativa. Cutis 2015; 96: 7-12.
11. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. J Invest Dermatol. 2013;133(1):97-103.
12. Kelly G, Prens EP. Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa. Dermatol Clin 2016; 34: 51-58.
13. Ingram JR. The genetics of hidradenitis suppurativa. Dermatol Clin 2016; 34: 23-28.
14. Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management 2018.
15. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. Exp Dermatol. 2013;22:172–177.
16. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2011;65:790–798.
17. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. J Am Acad Dermatol. 2009;60(4):539–561.
18. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(9):985-998.
19. Lipsker D, Revuz J. Phenotypic characterization of patients with hidradenitis suppurativa. Dermatology 2016; 232: 521.

20. Van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: S23-6.
21. Moriarty B, Pink A, Creamer D, Desai N. Hidradenitis suppurativa fulminans: a clinically distinct phenotype? *Br J Dermatol* 2014; 171: 1576-1578.
22. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhasz I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider- Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GBE. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 619–644.
23. Yu CCW, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990; 122: 763-769.
24. Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol*. 1996;135:721–725.
25. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:994–999.
26. Wiseman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther* 2004;17:50-54.
27. Mortimer PS, Lunniss PJ. Hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med* 2000; 93: 420-422.
28. Calamaro P, Cerroni L. Intralymphatic proliferation of T-cell lymphoid blasts in the setting of hidradenitis suppurativa. *Am J Dermatopathol* 2016; 38: 536-540.
29. Herschel S, Laske J, Stein A. Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 417-419.
30. Girouard SD, Falk RH, Rennke HG, Merola JF. Hidradenitis suppurativa resulting in systemic amyloid A amyloidosis: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 2012; 18:2.
31. Gniadecki R, Jemec GB. Lipid raft-enriched stem cell-like keratinocytes in the epidermis, hair follicles and sinus tracts in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* 2004; 13: 361-363.
32. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol*. 2008;158:691–697.
33. Mozeika E, Pilmane M, Nürnberg BM, Jemec GBE. Tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-2 are expressed strongly in hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:301–304.
34. Megna M, Bettoli V, Chimenti S, *et al*. Hidradenitis suppurativa: guidelines of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST) for the use of anti-TNF- α agents. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150: 731-739.
35. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial begin pemphigus: surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH, Editors. *Dermatologic Surgery*. New York: Marcel Dekker 1996; 623-645.

36. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, et al. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol*. 2010;162:1261-1268.
37. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846-855.
38. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2010;49:950-955.
39. Chiricozzi A, Faleri S, Franceschini C, *et al.* AISI: a new disease severity assessment tool hidradenitis suppurativa. *Wounds* 2015; 27: 258-264.
40. Canoui-Poitrine F, Le Thuaud A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, Pouget F, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1506-11.
41. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149:211-213.
42. Ingram JR, Piguat V. Phenotypic heterogeneity in hidradenitis suppurativa (acne inversa): classification is an essential step toward personalized therapy. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1453-1456.
43. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014; 171:1434-1442.
44. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Hidradenitis suppurativa – characteristics and consequences. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 419-423.
45. Gooderham M, Papp K. The psychosocial impact of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: S19-22.
46. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-216.
47. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 264-268.
48. Onderdijk AJ, der van Zee HH, Esmann S, *et al.* Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 473-478.
49. Kurek A, Peters EM, Chanwangpong A, *et al.* Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 422-428.
50. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 706-708.
51. Naldi L. Epidemiology. In: Jemec GB, Revuz J, Leiden J, Editors. *Hidradenitis suppurativa*. Springer, Berlin, Germany 2006; 58-64.
52. Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain* 2010; 26: 435-444.

53. Konstantinidis A, Martiny K, Bech P, Kasper S. A comparison of the Major Depression Inventory (MDI) and the Beck Depression Inventory (BDI) in severely depressed patients. *J Psychiatry Clin Pract* 2011; 15: 56-61.
54. Chren MM. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin* 2012; 30: 231-236.
55. Menter A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33 (3 Suppl): S54-56.
56. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, *et al.* Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* 2015; 173: 1546-1549.
57. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, *et al.* Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol* 2015; 173: 464-470.
58. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1): S27-S35.
59. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2000; 26: 638-643.
60. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:901-916.
61. Popko K, Gorska E, Stelmazczyk-Emmel A, *et al.* Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res* 2010; 15: 120-122.
62. Bettoli V, Naldi L, Cazzaniga S, *et al.* Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. *Br J Dermatol* 2016; 174: 195-197.
63. Cornu M, Albert V, Hall MN. mTOR in aging, metabolism and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2013; 23: 53-62.
64. Scheinfeld N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa: Part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J* 2013; 15;19: 18558.
65. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):429-434.
66. Principi M, Cassano N, Contaldo A, *et al.* Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: an unusual, but existing association. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4802-4811.
67. Janse IC, Koldijk MJ, Spekhorst LM, *et al.* Identification of clinical and genetic parameters associated with hidradenitis suppurativa in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 106-113.
68. van der Zee HH, de Winter K, van der Woude CJ, Prens EP. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 2014; 171:673-675.
69. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, *et al.* Hidradenitis suppurativa an concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 409-415.

70. Alikhan A. Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol. 2016 Jun 1;152(6):736.
71. Vasanth V, Chandrashekar BS. Follicular occlusion tetrad. Indian Dermatol Online 2014; 5: 491-493.
72. Patel M, Cohen JM, Wright NA, *et al.* Epidemiology of concomitant psoriasis and hidradenitis suppurativa (HS): experience of a tertiary medical centre. J Am Acad Dermatol 2015; 73: 701-702.
73. Gönül M, Cevirgen Cemil B, Keseroglu HO, Kaya Akis H. New described dermatological disorder. Biomed Res Int 2014; 2014: 616973.
74. Saraceno R, Babino G, Chiricozzi A, *et al.* PsAPASH: a new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition. J Am Acad Dermatol 2015; 72: e42-44.
75. Marzano AV. Hidradenitis suppurativa, neutrophilic dermatoses and autoinflammation: what's the link? Br J Dermatol. 2016 Mar;174:482-483.
76. Garzorz N, Papanagiotou V, Atenhan A, *et al.* Pyoderma gangrenosum, acne, psoriasis, arthritis and suppurative hidradenitis (PAPASH)-syndrome: a new entity within the spectrum of autoinflammatory syndrome? J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 141-143.
77. Leuenberger M, Berner J, Di Lucca J, *et al.* PASS syndrome: an IL-1-driven autoinflammatory disease. Dermatology 2016; 232: 254-258.
78. De Souza A, Solomon GE, Strober BE. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab and methotrexate. Bull NYU Hosp Jt Dis 2011; 69: 185-187.
79. Wordmald JC, Balzano A, Clibbon JJ, *et al.* Surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa of the axilla: thoracodorsal artery perforator (TDAP) flap versus split skin graft. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014; 67: 1118.1124.
80. Parrado R, Cadena M, Vergara A, *et al.* The role of negative pressure wound therapy in the menagement of hidradenitis suppurativa: a case report and literature review. Int Wound J 2017; 14: 35-39.
81. Moosbrugger EA, Mutasim DF. Hidradenitis suppurativa complicated by severe lymphedema and lymphangiectasias. J Am Acad Dermatol. 2011;64(6):1223-1224.
82. Russ E, *et al.* Lumbosacral epidural abscess due to hidradenitis suppurativa. AJR Am J Roentgenol 2002; 178: 770-771.
83. Verdelli A, Antiga E, Bonciani D, Bonciolini V, Volpi W, Caproni M. A fatal case of hidradenitis suppurativa associated with sepsis and squamous cell carcinoma Int J Dermatol. 2016;55(1):e52-53.
84. Baughman SM, Cespedes RD. Unusual presentation of hidradenitis suppurativa with massive enlargement of penis. Urology 2004; 64: 377-378.
85. Kok K, Lahiri A. Penile degloving: an unusual presentation of hidradenitis suppurativa. Ann R Coll Surg Engl 2012; 94: e101-102.

86. Poh F, Wong SK. Imaging of hidradenitis suppurativa and its complications. Case report Radiol 2014; 2014: 294753.
87. Wortsman X, Revuz J, Jemec GB. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. Dermatology 2009; 219: 22-24.
88. Talmant JC, Bruant-Rodier C, Nunziata AC, *et al.* Squamous cell carcinoma arising in Verneuil's disease: two cases and literature review. Ann Chir Plast Esthet 2006; 51: 82-86.
89. Pena ZG, Sivamani RK, Konia TH, Eisen DB. Squamous cell carcinoma in the setting of chronic hidradenitis suppurativa; report of a patient and update of the literature. Dermatol Online J. 2015;16-21.
90. Ruocco V, Brunetti G, Puca RV, *et al.* The immunocompromised district: a unifying concept for lymphoedematous, herpes-infected and otherwise damaged sites. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 1364-1373.
91. Ruocco V, Ruocco E, Piccolo V, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. The immunocompromised district in dermatology: A unifying pathogenic view of the regional immune dysregulation. Clin Dermatol. 2014;32(5):569-756.
92. Lee R, Saardy KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. Clin Dermatol 2014; 32: 616-620.
93. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2003; 36: 84-91.
94. Carlson JA. Lymphedema and subclinical lymphostasis (microlymphedema) facilitate cutaneous infections, inflammatory dermatoses, and neoplasia: a locus minoris resistentiae. Clin Dermatol 2014; 32: 599-615.
95. Lapins J, Ye W, Nyren O, *et al.* Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol 2001; 137: 730-734.
96. Martorell A, Segura Palacio JM. Ultrasound examination of hidradenitis suppurativa. Actas Dermosifiliogr 2015; 106 (Suppl 1): 49-59.
97. Wortsman X. Imaging of Hidradenitis Suppurativa. Dermatol Clin. 2016;34(1):59-68.
98. Habicheyn Hiar S, Segura Palacios JM, Bernal Ruiz AI. Ultrasound in the management of inflammatory dermatosis. Actas Dermosifiliogr 2015; 106 (Suppl 1): 41-48.
99. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodriguez J, Salgado L, Vilarrasa E. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. Actas Dermosifiliogr. 2015;106(9):703-15.
100. Wortsman X, Moreno C, Soto R, Arellano J, Pezo C, Wortsman J. Ultrasound in depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. Dermatol Surg. 2013 Dec;39(12):1835-1842.
101. Zarchi K, Jemec GB. The role of ultrasound in severity assessment in hidradenitis suppurativa. Dermatol Surg 2014; 40: 592.

102. Virgilio E, Bocchetti T, Balducci G. Utility of MRI in the diagnosis and post-treatment evaluation of anogenital hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2015; 41: 865-866.
103. Takiyama H, Kazama S, Tanoue Y, *et al.* Efficacy of magnetic resonance imaging in the diagnosis of perianal hidradenitis suppurativa, complicated by anal fistulae: a report of two cases and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2015; 15: 107-111.
104. Kelly AM, Cronin P. MRI features of hidradenitis suppurativa and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1201-1204.
105. Micali G, Musumeci ML, Lacarrubba F, *et al.* Computed tomography imaging of hidradenitis suppurativa. Poster. 74th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Washington DC 4-8 March 2016.
106. Joseph D, Berona K, Kang T. Images in emergency medicine. Man with history of multiple abscesses. Hidradenitis suppurativa with an enterocutaneous fistula. *Ann Emerg Med* 2015; 66: 239-42.
107. Simpson RC, Dyer MJS, Phil D, *et al.* Positron emission tomography features of hidradenitis suppurativa. *Br J Radiol* 2011; 84: e164-e165.
108. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1135-1146.
109. Lacarrubba F, Verzi AE, Dinotta F, *et al.* Dermatoscopy in inflammatory and infectious skin disorders. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150: 521-531.
110. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr Probl Dermatol* 2015; 47: 21-32.
111. Lacarrubba F, Musumeci ML, Nasca MR, *et al.* Double-ended pseudocomedones in hidradenitis suppurativa: clinical, dermoscopic, and histopathological correlation. *Acta Derm Venereol* 2016 December 16 [Epub ahead of print].
112. Micheletti RG. Natural history, presentation, and diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33(3 Suppl): S51-3.
113. Bode U, Plewig G. Classification of follicular cysts: epidermal cysts including Günther sebocystomatosis, steatocystoma multiplex and trichilemmal cysts. *Hautarzt* 1980; 31: 1-9.
114. Veraldi S, Benelli C. Treatment of steatocystoma multiplex with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 1992; 3: 160-1.
115. Veraldi S, La Vela V, Tavecchio S. Tinea capitis versus acne keloidalis nuchae with *Trichophyton violaceum*, superinfection. *G Ital Dermatol Venereol* 2011; 146: 247-8.
116. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, *et al.* Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *JEADV* 2011; 25: 501-7.
117. Jansen T, Plewig G. An historical note on pyoderma faciale. *Br J Dermatol* 1993; 129: 594-6.
118. Veraldi S, Scarabelli G, Rizzitelli G, Caputo R. Treatment of rosacea fulminans with isotretinoin and topical alclometasone dipropionate. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 94-6.

119. Bradley L. Pilonidal sinus disease: a review. Part one. *J Wound Care* 2010; 19: 504-8.
120. Bradley L. Pilonidal sinus disease: a review. Part two. *J Wound Care* 2010; 19: 522-30.
121. Marzano AV, Ramoni S, Caputo R. Amicrobial pustolosis of the folds. Report of 6 cases and a literature review. *Dermatology* 2008; 216: 305-11.
122. Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangrenosum: pathogenetic oriented treatment approaches. *Wien Med Wochenschr* 2014; 164: 263-73.
123. Barret M, de Parades V, Battistella M, *et al.* Crohn's disease of the vulva. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 563-70.
124. Micali G, Donofrio P, Nasca MR, Veraldi S (Eds). *Vulvar dermatologic diagnosis. Diagnosis by clinical presenting sign.* CRC Press 2016, New York.
125. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma venereum: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 2015; 61(S8): 65-73.
126. Micali G, Cusini C, Donofrio P, Dinotta F (Eds). *Atlas of mal genital disorders. A useful aid for clinical diagnosis.* Springer-Verlag Italia 2013, Milano.
127. Dinotta F, De Pasquale R, Micali G. Secondary siphilis with exclusive peno-scrotal localization. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144: 725-8.
128. Zou H, Fairley CK, Guy R, Chen MY. The efficacy of clinic-based interventions aimed at increasing screening for bacterial sexually trasmitted infections among men who have sex with men: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 382-7.
129. Riis PT, Soeby K, Saunte DM, *et al.* Patients with hidradenitis suppurativa carry a higher systemic inflammatory load than other dermatologic patients. *Arch Dermatol Res* 2015; 307: 885-889.
130. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J* 2014; 90: 216-221.
131. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim G, *et al.* Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1144-1150.
132. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, *et al.* evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17: 343-351.
133. Lentini A., Golfieri R., *Diagnostica per immagini-Ecografia*, Piccin 2013; vol II, tomo I:1-6.
134. Schmid-Wendtner MH, Burgdorf W, Ultrasound scanning in dermatology. *Archives of Dermatology* 2005 Feb; 141: 217-224.
135. Passariello R, Simonetti G. *Compendio di radiologia*, III Edizione. Idelson-Gnocchi 2010; 23: 25-40.
136. Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 465-469.

137. Barcaui EO, Carvalho ACP, Lopes FPPL et al, High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2014; 89(5): 828-831.
138. Stiller MJ, Shupack JL, Driller J et al, Diagnostic high-resolution ultrasound in dermatology. *International Journal of Dermatology* 1993 Apr; 32(4): 243-250.
139. Stiller MJ, Shupack JL, Driller J et al, Diagnostic high-resolution ultrasound in dermatology. *International Journal of Dermatology* 1993 Apr; 32(4): 243-250.
140. Ulrich J, Schwurzer-Voit M, Jenderka KV et al, Sonographic diagnostics in dermatology. *Journal of the German Society of Dermatology* 2014; 12 (12): 1083-1098.
141. Barcaui EO, Carvalho ACP, Lopes FPPL et al, High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2014; 89(5): 828-831.
142. Stiller MJ, Shupack JL, Driller J et al, Diagnostic high-resolution ultrasound in dermatology. *International Journal of Dermatology* 1993 Apr; 32(4): 243-250.
143. Ulrich J, Schwurzer-Voit M, Jenderka KV et al, Sonographic diagnostics in dermatology. *Journal of the German Society of Dermatology* 2014; 12 (12): 1083-1098.
144. Dasgeb B, Kainerstorfer J, Mehregan D et al, An introduction to primary skin imaging. *International Journal of Dermatology*, 2013; 52: 1319-1330.
145. Stiller MJ, Shupack JL, Driller J et al, Diagnostic high-resolution ultrasound in dermatology. *International Journal of Dermatology* 1993 Apr; 32(4): 243-250.
146. Varketin A, Mazurenka M, Blumenrother E et al, Comparative study of presurgical skin infiltration depth measurements of melanocytic lesions with OCT and high frequency ultrasound. *Journal of Biophotonics* 2016 Dec, 1- 8.
147. Mandava A, Ravuri PR, Konathan R, High-resolution ultrasound imaging of cutaneous lesions. *Indian Journal of Radiology and Imaging* 2013 Jul-Sep; 23(3): 269-277.
148. Wortsman X, Jemec G, Dermatologic Ultrasound with clinical and Histologic correlations. *Springer* 3013; 1:5.
149. Wortsman X, Wortsman J, Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 62: 247-256.
150. Moul DK, Korman NJ: The cutting edge. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatol.* 2006; 142(9): 1110–2.
151. Wortsman X, Wortsman J, Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 62: 247-256.
152. Wortsman X, Jemec G, Dermatologic Ultrasound with clinical and Histologic correlations. *Springer* 3013; 4(2.23):107.
153. Wortsman X, Jemec G. A 3D ultrasound study of sinus tract formation in hidradenitis suppurativa. *Dermatology online journal* 2013; 19(6): 18564.

154. Zarchi K, Jemec GB. The role of ultrasound in severity assessment in hidradenitis suppurativa. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2014; 40(5): 592.
155. Wortsman X, Moreno C, Soto R, Arellano J, et al. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2013;39:1835–42.
156. Wortsman X, Rodriguez C, Lobos C, Eguiguren G, Molina MT. Ultrasound Diagnosis and Staging in Pediatric Hidradenitis Suppurativa. *Pediatric dermatology* 2016; 33(4): e260-4.
157. Wortsman X, Castro A, Figueroa A. Color Doppler ultrasound assessment of morphology and types of fistulous tracts in hidradenitis suppurativa (HS). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016; 75(4): 760-7.
158. Zarchi K, Yazdanyar N, Yazdanyar S, Wortsman X, Jemec GB. Pain and inflammation in hidradenitis suppurativa correspond to morphological changes identified by high-frequency ultrasound. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2015; 29(3): 527-32.
159. Wortsman X, Jemec GBE. Real-time compound imaging ultrasound of hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Surg.* 2007;33:1340-1342.
160. Zarchi K, Yazdanyar N, Yazdanyar S, Wortsman X, Jemec GB. Pain and inflammation in hidradenitis suppurativa correspond to morphological changes identified by high-frequency ultrasound. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2015; 29(3): 527-32.
161. Wortsman X, Revuz J, Jemec GB. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2009; 219(1): 22-4.
162. Kolodziejczak M, Sudol-Szopinska I, Wilczynska A, Bierca J. Utility of transperineal and anal ultrasonography in the diagnostics of hidradenitis suppurativa and its differentiation from a rectal fistula. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)* 2012; 66: 838-42
163. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL. Ultrasound in dermatology: Principles and applications. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 67(3): 478-487.
164. Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* 2010;28:779–793.
165. Franceschini C, Caposiena D, Faleri S, et al. Quality-of-life impairment in hidradenitis suppurativa. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016; 151(2):37-43.
166. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol.* 2018;9:2965.
167. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;(1):19-31.

168. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, et al. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2009; 219: 143–147.
169. Mendonca CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 977–978.
170. Gener G, Canoui-Poitaine F, Revuz JE et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology*. 2009; 219:148–54.
171. Bettoli V, Zauli S, Borghi A et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28:125–6.
172. Bettoli V, Join-Lambert O, Nassif A. Antibiotic Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016; 34(1):81-89.
173. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, et al. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(8):852-857.
174. Caposiena Caro RD, Cannizzaro MV, Botti E, et al. Clindamycin versus clindamycin plus rifampicin in Hidradenitis Suppurativa treatment: clinical and ultrasound observations. *J Am Acad Dermatol*. 2018
175. Rosi E, Pescitelli L, Ricceri F, et al. Clindamycin as Unique Antibiotic Choice in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Ther*. 2018.
176. Ochi H, Tan LC, Oon HH. The effect of oral clindamycin and rifampicin combination therapy in patients with hidradenitis suppurativa in Singapore. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;1:37-39.
177. Armyra K, Kouris A, Markantoni V, et al. Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients. *Int J Dermatol*. 2017;56(3):346-350.
178. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol*. 2014;55(2):111-118.
179. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. 2001; 85(1):149-185.
180. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. April 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>. Accessed January 28, 2015.
181. Rossolini GM, Arena F, Pecile P, et al. Update on the antibiotic resistance crisis. *Clin Opin Pharmacol*. 2014;18:56-60.
182. Caposiena Caro RD, Solivetti FM, Bianchi L. Power Doppler ultrasound assessment of vascularization in hidradenitis suppurativa lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Dec 10.

183. Martorell A, Wortsman X, Alfageme F, et al. Ultrasound Evaluation as a Complementary Test in Hidradenitis Suppurativa: Proposal of a Standardized Report. *Dermatol Surg.* 2017;43(8):1065-1073.
184. Napolitano M, Calzavara-Pinton PG, Zanca A, et al. Comparison of clinical and ultrasound scores in patients with hidradenitis suppurativa: results from an Italian ultrasound working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(2):84-87.
185. Guet-Revillet H, Jais J-P, Ungeheuer M-N, et al. The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):282-291.
186. Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Exp Dermatol.* 2015;24(10):727-731.
187. Okoye GA, Vlassova N, Olowoyeye O, et al. Bacterial biofilm in acute lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;176(1):241-243.
188. Ring HC, Bay L, Nilsson M, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):993-1000.
189. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00256>
190. Chow AW, Patten V, Guze LB. Comparative susceptibility of anaerobic bacteria to minocycline, doxycycline, and tetracycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975 Jan;7(1):46-49.
191. Whitby JL, Black HJ. Comparison of lymecycline with tetracycline hydrochloride. *Br Med J.* 1964; 12(2):1491-1495.
192. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2017.
193. Spizek J, Novotna J, Rezanka T. Lincosamines: chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance and applications. *Adv Appl Microbiol.* 2004;56:121–154.
194. Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 127–135.
195. Sensi P. History of the development of rifampicin. *Rev Infect Dis.* 1983; 5: S402–S406.
196. Tsankov N, Angelova I. Rifampicin in dermatology. *Clin Dermatol.* 2003; 21:50–55.
197. Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P, et al. Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection* 1996; 24: 275–291.
198. Albrecht J, Bigby M, Rifampin and Clindamycin are safe long term Response to North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management *Journal of the American Academy of Dermatology* (2019).
199. Denny G, Anadkat MJ. The effect of smoking and age on the response to first line therapy of hidradenitis suppurativa: An institutional retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:54-59.

RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo lungo percorso di studi è inevitabilmente tempo di bilanci e ringraziamenti. Forse inutile, ma per me importante sottolineare che tra i vari scenari immaginativi che il mio cervello ha elaborato negli ultimi anni per questo giorno, per quanto i miei pensieri siano spesso alquanto fantasiosi, non rientrava quello di farsi proclamare “Dottore in Medicina e Chirurgia” nel salotto di casa. In ogni caso mi sento di ringraziare il Destino, la Fortuna o una qualche Divinità per avermi tacitamente accompagnato fino a qui: non ero per niente certa di quale fosse la strada più adatta a me, ma ad oggi sono felice e fiera di aver raggiunto questo primo traguardo e non vedo l’ora di mettermi in gioco.

Innanzitutto vorrei ringraziare la Prof.ssa Annamaria Offidani per aver suscitato in me con le sue lezioni curiosità e interesse per questa materia e per avermi dato l’opportunità di frequentare la clinica di Dermatologia dove ho potuto imparare ed apprezzare l’importanza della semeiotica clinica. La ringrazio inoltre per avermi permesso di lavorare con la Dottoressa Elisa Molinelli che stimo profondamente per la sua competenza e professionalità e che tengo molto a ringraziare, senza il suo aiuto non avrei potuto realizzare questo lavoro. Grazie per la disponibilità e la pazienza sempre presenti.

L’esperienza universitaria mi ha insegnato che non ci si deve fidare sempre e incondizionatamente dell’istinto, la prima impressione il più delle volte inganna. Sei anni fa non avrei scommesso assolutamente nulla sul fatto che 4 colleghi in mezzo a tanti, sarebbero diventati la mia famiglia anconetana: Betta, Eliana, Giulia e Lorenzo, i miei compagni di studio, oggi sono anche la mia seconda famiglia. Grazie, con voi ho costruito “casa” in università: polo Murri, interno “davanti aula T”, un pezzo di cuore e di vita (e di vista) lo lascio lì. Abbiamo condiviso così tanto, ci siamo stati gli uni per gli altri e ci siamo resi conto che anche quando pensavamo di voler stare soli, insieme eravamo più forti. Mai dimenticherò le letture artistiche di Betta, i muffins di Eli, la risata di Giuli e i “coriandoli” di plastica di Lori. Mi mancheranno la casetta di Eli come “rifugio”, le tisane serali come elisir di lungo studio, le sbobine come tesoro “occupaposti”, le nostre pause caffè, i pranzetti della domenica. Resteranno ricordi che porterò con affetto con me, ovunque andrò. Questo non è solo un ringraziamento, è un brindisi a noi, a quel che è stato e a quel che sarà, Capretti per sempre.

Ringrazio Carolina, che è diventata ormai una sorella acquisita, per non avermi fatto sentire sola e per aver condiviso con me le emozioni di questi anni, dalle più belle alle più strane. Per quante volte ci siamo fatte forza a vicenda, per quante volte ci siamo dette che sarebbe stato più semplice del previsto, per quante volte non abbiamo avuto bisogno di dirci nulla, perché ci siamo semplicemente capite, grazie.

Ringrazio Caterina, un’amica vera, che ha il prezioso e raro dono di saper ascoltare. Parlare con lei mi ha sempre calmato e rassicurato, mi ha fatto sentire capita e mi ha difesa anche quando io stessa mi sono messa in discussione. Grazie Cat.

Ringrazio i miei amici di sempre, “gli amici di giù”, siamo cresciuti insieme e siamo riusciti a sentirci vicini in questi anni nonostante le distanze. Grazie Mari, perché so che ci sei: non ho mai esitazioni nel chiamarti, che sia per festeggiare o piangere, non importa, perché qualunque errore io abbia fatto o possa fare, sono sicura che mi aiuterai senza giudicarmi. Non ho segreti con te. Ringrazio Angela e Daniele che tante volte hanno ascoltato con pazienza il mio flusso di pensieri e mi hanno aiutato a fare “ordine”. Ringrazio Lorenzo e Andrea, prossimi colleghi, che hanno condiviso con me le incertezze di questi ultimi mesi: sarà bello condividere anche quel che verrà. Ringrazio Matteo che ha un’innata capacità di farmi ridere e ridere è ciò di cui tante volte si ha bisogno senza rendersene conto. Ringrazio Benedetta che probabilmente è stata la prima a cui abbia provato a fare un’anamnesi e da allora sono consapevole di quanto sia difficile cogliere i sintomi raccontati da un paziente. Ringrazio anche Giorgio, Claudia, Luigi, e tutti gli altri, nella profonda e romantica convinzione che il nostro legame ci terrà uniti per sempre.

Un doveroso ringraziamento ai miei genitori. Grazie mamma, l’orgoglio che leggo ogni giorno nei tuoi occhi per i miei piccoli successi è sempre stato e sempre sarà un motivo in più per farcela. Grazie papà, se in questi anni ho imparato a essere più di quel che ero e se oggi ho così tanta voglia di provare nuove esperienze, è anche grazie al tuo incoraggiamento.

Ringrazio tutti i miei zii e cugini. In particolare ringrazio zia Maria e zio Michele che, oltre ad aver riposto fiducia nelle mie conoscenze da “medico” sin da subito e ad aver ascoltato i miei consigli, mi hanno dato uno splendido esempio di famiglia: siete la dimostrazione che l’amore trova soluzioni anche nelle circostanze più complicate.

Tengo a ringraziare zio Pasquale per la stima che ha sempre nutrito nei miei confronti e per avermi cercato, soprattutto quando non ero a casa, anche solo per chiedermi come stavo.

Ringrazio Marianna, che con la dolce inconsapevolezza della sua giovane età mi ha insegnato quanto coraggio si può avere nascosto dentro. Sarai sempre la mia “sorellina”. Tu, Michele, Alessia e Giovanni siete gioia anche nei momenti meno belli.

Vorrei dedicare un pensiero anche a Vittoria alla quale auguro col cuore di intraprendere la mia stessa strada, se avrà ancora, quando verrà il tempo di scegliere, questo desiderio.

Infine ringrazio Ester e Antonio per esserci: siete l’unico vero regalo che mamma e papà mi abbiano mai fatto. Ester, sei la mia certezza. Con te non ho iniziato solo questo percorso, con te ho imparato a vivere: non ho compiuto passo finora senza che tu mi fossi accanto. Siamo la dimostrazione che si può essere estremamente diversi e simili contemporaneamente, e nel confronto non si può far altro che crescere. Per te non servono ringraziamenti, basterà la promessa di esserci.