**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**
**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

# STUDIO EPIDEMIOLOGICO E MULTICENTRICO SULLA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA IDROSADENITE SUPPURATIVA: HIDRADISK STUDY

Relatore: Chiar.ma

**Prof.ssa Annamaria Offidani**

Tesi di Laurea di:

**Caterina Scalpelli**

*Anno Accademico 2018-2019*

**SOMMARIO**

**CAPITOLO 1. INTRODUZIONE ALL'IDROSADENITE SUPPURATIVA**

1.1 DEFINIZIONE E STORIA

1.2 EPIDEMIOLOGIA

1.3 PATOGENESI

1.3.1 Fattori genetici

1.3.2 Fattori ambientali

1.3.3 L'immunità

1.4 MANIFESTAZIONI CLINICHE E CRITERI DIAGNOSTICI

1.4.1 Lesioni cutanee

1.4.1.1 Lesioni cutanee tipiche

1.4.1.2 Altre lesioni cutanee

1.4.2 Fenotipi clinici alternativi

1.4.3 Criteri diagnostici

1.5 ISTOPATOLOGIA

1.5.1 Caratteri istopatologici

1.5.2 Immunoistochimica

1.5.3 Diagnosi differenziali istologiche

1.6 CLASSIFICAZIONE E SCALE DI SEVERITÀ

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

1.7.1 Questionari sulla Qualità della Vita

1.7.1.1 Indice Dermatologico della Qualità della Vita (DLQI)

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

1.7.1.3 Altri questionari sulla Qualità della Vita

1.7.1.4 Questionari sulla Disfunzione Sessuale

1.8 COMORBIDITÀ E SINDROMI COMPLESSE

1.8.1 Comorbidità

1.8.1.1 Sindrome metabolica

1.8.1.2 Malattie infiammatorie intestinali (IBD)

1.8.1.3 Pioderma gangrenoso

1.8.1.4 Acne

1.8.1.5 Cisti pilonidale

1.8.1.6 Psoriasi

1.8.1.7 Altre patologie

1.8.2 Sindromi complesse

1.8.2.1 Sindromi PASH, PsAPASH, PAPASH, PASS e SAPHO

1.8.2.2 Sindromi da occlusione follicolare

1.9 COMPLICANZE

1.10 ULTRASONOGRAFIA

1.10.1 Stadiazione

1.10.1.1 Punteggio ultrasonografico dell'HS (SOS-HS)

1.10.2 Valutazione dell'attività infiammatoria

1.10.3 Monitoraggio

1.11 IMMAGINI RADIOLOGICHE

1.11.1 Risonanza magnetica

1.11.2 Tomografia computerizzata

1.11.3 Tomografia ad emissione di positroni

1.12 DERMATOSCOPIA

1.13 DIAGNOSI DIFFERENZIALI

1.14 CENNI DI TERAPIA

1.14.1 Trattamento preventivo e adiuvante

1.14.2 Terapia medica

1.14.2.1 Farmaci ad uso topico

1.14.2.2 Farmaci sistemici

1.14.3 Terapia chirurgica

1.15 CONCLUSIONI

**CAPITOLO 2. LA QUALITÀ DI VITA IN DERMATOLOGIA**

.9 DEFINIZIONE ED IMPORTANZA DELLA QUALITÀ DI VITA IN DERMATOLOGIA

2.2 STRUMENTI GENERICI

2.2.1. QUESTIONARIO SF-36 HEALTH SURVEY

2.2.2. QUESTIONARIO EUROQOL (EQ-5D)

2.2.3. QUESTIONARIO WPAI–GH

2.3 STRUMENTI SPECIFICI

2.3.1. DLQI (Dermatology Life Quality Index)

2.3.2. HIDRAdisk

2.3.3. SKINDEX-16

2.3.3.1.: Schema concettuale originale

2.3.3.2.: Realizzazione degli elementi e prototipo di Skindex

2.3.3.3.: Perfezionamento dello Skindex-29

2.3.3.4.: Elaborazione del questionario Skindex-16

2.3.3.5.: Scelta tra Skindex-29 e Skindex-16

2.3.3.6.: Interpretazione dei punteggi

2.3.3.7.: Il questionario Skindex negli studi di ricerca e clinici

2.3.3.8.: Risultati delle ricerche ed efficacia comparativa delle terapie

**CAPITOLO 3. LO STUDIO SPERIMENTALE**

3.1 SCOPO DELLO STUDIO

3.2 MATERIALI E METODI

3.2.1 Centri e soggetti

3.2.2 Raccolta dati

3.2.3 Caratteristiche e distribuzione dei questionari

3.2.4 Analisi statistica

3.3 RISULTATI

3.3.1 Caratteristiche demografiche della popolazione

3.3.2 Caratteristiche cliniche dell'idrosadenite

3.3.3 Trattamento

3.3.3.1. Terapia medica

3.3.3.2. Terapia chirurgica

3.3.4. QoL e produttività lavorativa

3.3.5. Impatto della malattia

3.5 DISCUSSIONE

3.5.1 Caratteristiche demografiche della popolazione

3.5.2 Questionari relativi alla qualità della vita

3.6 CONCLUSIONE

**BIBLIOGRAFIA**

# CAPITOLO 1. INTRODUZIONE ALL'IDROSADENITE SUPPURATIVA

## 1.1 DEFINIZIONE E STORIA

L'idrosadenite suppurativa (*Hidradenitis suppurativa,* HS), conosciuta anche con il nome di *acne inversa,* è una malattia cronica infiammatoria della cute che insorge nel follicolo pilifero con caratteristiche recidivanti e debilitanti. Generalmente, si sviluppa in età post puberale (seconda e terza decade). L'HS interessa le aree del corpo in cui sono presenti ghiandole apocrine, più comunemente in regione ascellare, inguinale e anogenitale, presentandosi con dolore, ascessi/noduli infiammati situati in profondità, *sinus tracts*, secrezione purulenta e cicatrici di tipo semplice o cheloidi.

Il termine '*hidradenitis'* deriva dalle parole greche ιδρως (hidrōs, sudore) e *αδην* (adēn, ghiandola) con il suffisso ιτις (-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 decadi 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. 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 la 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]. 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 proposti condividono 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.

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 comorbilità 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]. 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) $\geq$ 30 kg/m$^2$] 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'HS è una malattia multifattoriale e le cause sottostanti ad essa tutt'ora non sono completamente note. L'HS è una malattia infiammatoria caratterizzata da una risposta immunitaria eccessiva [12]. L'evento iniziale è nel follicolo pilifero terminale e corrisponde all'occlusione del canale follicolare, visibile all'analisi anatomopatologica. A questo fa seguito la rottura della parete follicolare e quindi una risposta infiammatoria da corpo estraneo a livello del derma.

I fattori genetici e ambientali, come l'obesità, il fumo di sigaretta, i traumi meccanici e la colonizzazione microbica, possono costituire un importante fattore scatenante.

### 1.3.1 Fattori genetici

I fattori genetici sono stati dimostrati solo in un numero ristretto di pazienti. Circa un terzo dei pazienti presentano un'anamnesi familiare positiva che suggerisce la possibilità di una sottostante ereditarietà autosomica dominante. È stato indicato un possibile collegamento con il locus cromosomico 1p21.1-1q25.3. Inoltre, sono state individuate varie mutazioni, con perdita di funzione, di tre delle quattro sub-unità della proteina γ-secretasi; le γ-secretasi sono una famiglia di proteine che clivano il dominio intracellulare della via di Notch, la cui alterazione esita nella disregolazione della differenziazione epiteliale del follicolo pilifero, della crescita e differenziazione dei cheratinociti e del controllo negativo della risposta immune innata TLR-mediata [13].

### 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. Si è recentemente osservato come l'HS si associ più con i cosiddetti 'corpi a pera' piuttosto che con la 'forma a mela'. In quest'ottica, gli steroidi sessuali potrebbero avere un ruolo e ciò spiegherebbe anche la prevalenza più alta della malattia nel sesso femminile, sebbene ciò sia ancora completamente da dimostrare.

**Il fumo di sigaretta**. Correla positivamente con l'HS. In uno studio caso controllo tedesco, si è evidenziato come le probabilità di avere HS fossero 9,4 volte maggiori tra coloro che fumavano (89%) rispetto ai non fumatori o agli ex fumatori (11%) [14]. Un altro studio ha evidenziato che il fumo è associato ad una maggiore gravità di malattia [15]; in questo studio, i non fumatori presentavano un punteggio medio di severità di malattia molto più basso rispetto ai fumatori. Il fumo di tabacco contiene migliaia di composti chimici, alcuni dei quali potrebbero avere proprietà pro-infiammatorie e/o ossidanti. Attivano il ciclo proliferativo dei cheratinociti conducendo ad una iperplasia dell'epitelio infundibolare, inducono la produzione di citochine pro-infiammatorie, la chemiotassi dei neutrofili e l'induzione dei linfociti Th-17. Potrebbero inoltre alterare il la via di segnalazione collegata a Notch [17].

**Il traumatismo meccanico**. Il traumatismo meccanico e la frizione meccanica hanno un grande impatto nello sviluppo e nell'attivazione delle lesioni dell'HS. 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, promovendo l'attivazione di geni di risposta allo stimolo meccanico che contribuiscono ad aumentare l'irritazione e l'infiammazione locale.

**I batteri**. L'efficacia terapeutica degli antibiotici come la rifampicina, la clindamicina e le tetracicline, supportano il ruolo dei batteri nello sviluppo dell'HS. Questi microrganismi possono avere un doppio ruolo. La proliferazione dei batteri commensali a livello delle grandi pieghe cutanee potrebbe rappresentare un fattore scatenante della risposta immune esagerata che caratterizza l'HS. Nonostante ciò, l'HS è tutt'ora considerata una dermatosi infiammatoria o immuno-mediata non infettiva, dal momento che i batteri

normalmente isolati a livello delle pliche cutanee, che spesso hanno sviluppato un biofilm, sono quelli che formano la normale flora cutanea umana e gli anaerobi.

**Gli ormoni.** Esiste una forte correlazione tra gli ormoni sessuali e l'idrosadenite suppurativa[16]. La prevalenza di tale malattia nella popolazione femminile suggerisce unna maggiore sensibilità del sesso femminile agli androgeni, infatti non sono stati dimostrati livelli sierici elevati di androgeni nella maggior parte dei pazienti affetti da HS. La sensibilità individuale di ciascun organo agli ormoni è probabilmente la responsabile di questo fenomeno. Nelle donne, l'insorgenza dell'HS si verifica attorno al menarca, le riacutizzazioni si verificano prima di ogni mestruazione e seguono l'esposizione agli ormoni progestinici, come il medrossiprogesterone acetato (MPA) o il levonorgestrel, ma migliora con la gravidanza e scompare dopo la menopausa.

### 1.3.3 L'immunità

Sono coinvolte sia la risposta immunitaria innata che quella adattativa. Viene attivato un complesso network di agenti biologici e i pathway che sembrano maggiormente coinvolti sono quelli dell'inflammosoma e la via autoinfiammatoria. I fattori che scatenano l'inflammosoma sono i PAMPs (Profili molecolari associati al patogeno), MAMPs (Profili molecolari associati al microbo), 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. 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 [18].

| Interleuchina | Livelli |
|---|---|
| **IL-1β** | ↑ |
| **TNF-α** | ↑ |
| **IL-10** | ↑ |

Tabella 1.3.1 **Livelli Interleuchine nel sangue periferico dei pazienti con HS**

| Interleuchina | Livelli |
|---|---|
| **IL-1β** | ↑ |
| **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

L'idrosadenite suppurativa è una complessa malattia cutanea a carattere ricorrente e debilitante che coinvolge interamente i follicoli piliferi sviluppati e localizzati a livello delle aree cutanee in cui sono presenti ghiandole apocrine. È considerata una patologia primaria del follicolo pilifero, scatenata dalla sua occlusione con conseguente infiammazione e distruzione degli annessi cutanei.

Clinicamente, si manifesta con un ampio spettro di lesioni cutanee, spesso a differenti stadi evolutivi. Inoltre si posso avere molteplici pattern di distribuzione e livelli di gravità (vedi capitolo 1.6), come complicazioni e sintomi extra-cutanei (artrite, cheratite interstiziale) o sintomi costituzionali (febbre, malessere) [1]. Per questo la manifestazione clinica è estremamente variabile.

#### 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 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 [19] [20].

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 origina da una occlusione follicolare, seguita da un'infiammazione e quindi rottura dell'unità pilosebacea. All'esordio le lesioni possono essere noduli solitari o multipli (figura 1.4.1.1), superficiali o profondi ('noduli nascosti'), di diametro compreso tra 0.5-2cm. 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 ascessi possono poi guarire ed evolvere nelle lesioni terziarie, esitando in una fibrosi, retrazione dermica, indurimento cutaneo e cicatrizzazione [8] [21].

**Figura 1.4.1.1.: noduli eritematosi infiammati di HS**

**Lesioni secondarie**. Le lesioni secondarie sono i *sinus tracts* (tunnel/canalicoli sottocutanei) e i *drainage sinuses* (tunnel/canalicoli drenanti) [8] [21]. 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 circostan

**Figura 1.4.1.2.: fistola dell'ascella, Noah Scheinfeld**

**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 patognomonici della HS e sono formati de piccole cavità accoppiate che presentano una capo nero (*black-head*) ad ogni estremità in una pelle più chiara e con cicatrici (vedi capitolo 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 cheloidei 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.

**Figura 1.4.1.3.: cheloide dell'ascella che si estende verso il torace**

**Figura 1.4.1.4: cicatrice HS che segue le linee di tensione**

| 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 1-2cm di diametro (talvolta possono raggiungere i 3-5cm), 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 [22].

**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 nella schiena e nel 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). In questa forma, non si ha il

riscontro di leucocitosi o alterazioni osteolitiche. Questa variante non rientra in nessuno dei tre fenotipi clinici descritti da Canoui-Poitrine *et al* (vedi capitolo 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 [23].

### 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 [19]. 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 [24]. 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 patognomonici come un'anamnesi familiare positiva per HS, un'infiammazione 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, *sinus tracts*, 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

Normalmente, la diagnosi di HS è basata sulla clinica e le biopsie per l'analisi istopatologica non vengono effettuate di routine. Per questo, solo alcuni studi si occupano delle caratteristiche istopatologiche dell'HS, ma risulta comnque utile per capire meglio alcune caratteristiche patogenetiche della malattia e di evoluzione delle lesioni.

L'HS sembra essere prevalentemente una patologia follicolare e l'interessamento delle ghiandole apocrine sembra secondario agli eventi follicolari [20] [25]. Le caratteristiche istologiche correlano con la gravità della patologia [26] [27]. 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 [28], sebbene l'infiammazione del follicolo possa avvenire anche in sua assenza. Le ghiandole sebacee sono di piccole dimensioni o assenti. 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 [20] [26] [27] [28].

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 [29]. La formazione di un ascesso 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 e 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 apocrine 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. 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.

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 potrebbe mimare un linfoma intravascolare, è un riscontro raro di cui non si conosce il significato che è stato associato a differenti condizioni infiammatorie cutanee [30].

Bisogna ricordare che nelle aree affette da HS possono svilupparsi carcinomi a cellule squamose, tipicamente in individuo si sesso maschile 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 [31].

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 [32].

### 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'infiammazione. In alcuni casi, l'epidermide soprastante l'HS presenta un

pattern iperproliferativo comparato con la cute sana ed esprime CK19 che viene associata alla trasformazione pre-maligna [33].

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 [31]. 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 [26].

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 [35].

### 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 fase granulomatosa dell'HS deve essere posta in diagnosi differenziale con il mordo di Crohn e la sarcoidosi [20] [26]. 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 verificarsi a seguito di una reazione infiammatoria cronica. L'assenza di cellule atipiche e la discheratosi sono a favore dell'iperplasia pseudoipiteliomatosa.

## 1.6 CLASSIFICAZIONE E SCALE DI SEVERITÀ

È necessaria un stadi azione clinica pertinente e una valutazione adeguata della gravità della malattia per intraprendere un trattamento basato sulle evidenze. Attualmente vengono considerati solo i riscontri clinici e non derivanti da indagini strumentali. Esistono 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-Poitrine, mentre per la valutazione dell'efficacia del trattamento è disponibile l'*HS Clinical Response (HiSCR)* [20] [24] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42]. Nessuno dei metodi sopracitati è quello ideale e ognuno de essi ha sia vantaggi che limiti nella pratica clinica quotidiana, quindi non si dispone ancora di un *gold standard.*

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 [37]:

- *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 *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 |

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.**

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) [38]. 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 tra la cute patologica. Fu ideato da Sartorius *et al.* [43] e successivamente modificato, diventando il primo sistema malattia-specifico di stadiazione dinamica della gravità. È pero 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.

L'HS-PGA (Tabella 1.6.3) è usato frequentemente per misurare il miglioramento clinico negli studi clinici farmacologici ed è relativamente semplice da usare [39]. 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.**

L'HSSI è un ulteriore sistema di valutazione specifico per la gravità dell'HS [40]. Esso comprende sia parametri soggettivi che oggettivi considerando il numero di sedi cutanee coinvolte, 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 aree coinvolte | 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.**

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 [41] 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 [41] [44]. 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. 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.

L'HiSCR è stato sviluppato recentemente da Kimball *et al.* [45] 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*) [47]. L'impatto negativo sul benessere fisico, sociale ed emotivo è amplificato dalla cronicità 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 [48]: 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 [49]. 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 [50].

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 [51], 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 [52]. 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 [53].

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-emotivo, rispetto a quelli con un esordio più tardivo e evoluzione intermittente [54].

**Figura 1.7.1** DLQI.

| 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', 'tagliente', 'affiliato', un dolore che è 'lancinante', 'consumante', 'pulsante' [52]. La dolorabilità e il dolore sono i motivi più comunemente riportati dal paziente come causa della ridotta qualità della vita.

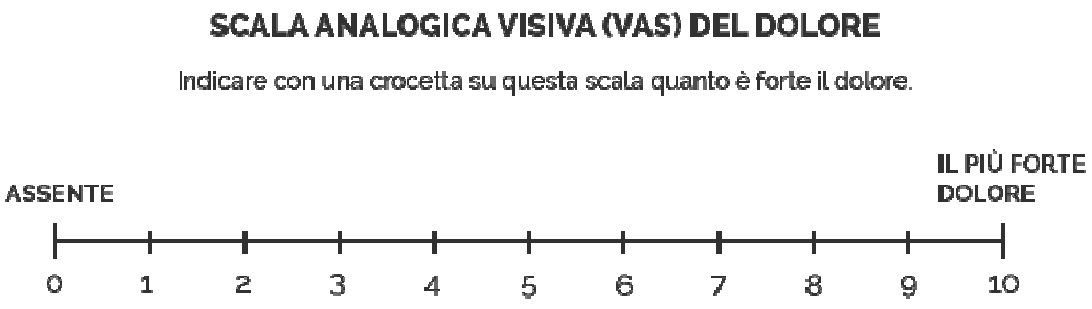



**Figura 1.7.2** VAS dolore.

1.7.1.3 Altri questionari sulla Qualità della Vita

Il BDI-SF (da 0 a 39) e il MDI (da 0 a 50) sono i questionari più frequentemente somministrati per la valutazione della depressione, la quale è presente nel 42,9% di pazienti affetti da HS [56].

Il *6-Item Scale* è uno strumento di misura affidabile e validato per la valutazione del livello di stigmatizzazione.

Un ulteriore metodo comunemente usato per valutare la QoL nei pazienti non reumatologici, è il SF-36 (da 0 a 100). È un questionario a 36 domande che misura la qualità della vita attraverso 8 ambiti, riguardanti sia la sfera fisica che quella emotiva. Gli ambiti esplorati sono i seguenti: funzionalità fisiche, limitazioni dovute alla condizione fisica, limitazioni dovute a problemi emotivi, energia/faticabilità, benessere emotivo, funzionamento sociale (*social functioning*), dolore, condizioni di salute generali. È inclusa anche una singola domanda riguardante la percezione o meno da parte del paziente di un avvenuto cambiamento nel suo stato di salute. Questo fa sì che il SF-36 sia un questionario adeguato anche come indicatore di un cambiamento nella QoL nel tempo e in seguito al trattamento [48].

L'EQ-5D (da 0 a 100) è uno strumento standardizzato che misura la salute del paziente attraverso l'analisi di cinque voci: mobilità, autosufficienza (*self-care*), attività diarie, dolore/discomfort, ansia/depressione [48].

Il FACIT-F (da 0 a 52) è un questionario che indaga 13 aree per la faticabilità riferita dal paziente durante le attività della vita quotidiana e come questa modifica le abitudini diarie [50].

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 [45].

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 [57].

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 [51].

#### 1.7.1.5 Impatto dell'HS sulla produttività lavorativa

L'idrosadenite suppurativa può impattare anche sull'abilità lavorativa del paziente. In uno studio condotto in UK, alcuni soggetti affetti da HS avevano riportato una media di due lesioni bollose al mese, ognuna con una durata media di 6,9 giorni[52]. . Questo tempo equivale a circa 14 giorni al mese di malattia in fase attiva. I pazienti con HS erano assenti dal lavoro per una media di 2,7 giorni/ per paziente/anno a causa della loro malattia [53].. Tra 30 pazienti occupati, il 58% hanno riportato di aver mancato giorni lavorativi a causa dell'idrosadenite; queste assenze si verificavano 1-10 volte all'anno e duravano al 3-96 giorni [54].

## 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 [60] 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 [60] [61]. 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 [62] [63]. 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 TNFα, 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] [63].

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% [64]. Si è dimostrato che l'obesità gioca un ruolo sia nella patogenesi che nell'aumentare la gravità dell'HS [17] [65]: 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 attuare come irritante nell'HS [16]; l'obesità si associa ad un livello più elevato di citochine pro-infiammatorie nel circolo sanguigno (per esempio: IL-1, IL-6, TNFα, PCR) [66].

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 [67]. Per quanto riguarda la resistenza insulinica si dovrebbe considerare il ruolo di mTOR (*mammalian Traget 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 [62]. 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 pliche cutanee [63].

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 [64].

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*) [60]. 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 [71].

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. La UC è una malattia infiammatoria intestinale caratterizzata da microulcerazioni recidivanti che si sviluppano solitamente nel retto e colon distale.

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% [72]. 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% [73].

Uno studio del 2015 condotto in 679 pazienti con IBD durato circa 19,8 anni, si è osservato che pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali presentano un rischio 9 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare HS. Questo rischio è risultato infatti essere presente sia per CD (12 volte più alto) e UC (7 volte più alto). Inoltre, dallo studio è emerso che la maggior parte dei pazienti affetti da CD presentavano la malattia a livello della zona perianale, e la maggioranza dei pazienti con UC presentava ugualmente la malattia in tale sede a seguito di una colectomia. Infine, non si sono osservate significative differenze tra il fenotipo HS nei pazienti con IBD e la popolazione generale, anche se era presente un trend verso una malattia più severa nei pazienti con IBD.

#### 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 [74]. 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 dunque rappresentare manifestazioni cliniche differenti di una disregolazione citochinica dovuta ad una risposta immunitaria innata alterata e potrebbero avere una eziologia comune.

#### 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 [75]. 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 la 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 [76].

#### 1.8.1.6 Psoriasi

Studi recenti hanno sottolineato un'associazione tra HS e psoriasi [77]. 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 TNFα. 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 [77]. Sulla base dei dati di studi clinici, un'obesità severa è più probabile in pazienti con HS che in quelli con psoriasi.

### 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 neutrofilica [78]. Successivamente si è osservata la presenza concomitante delle caratteristiche cliniche della sindrome PASH e dell'artrite psoriasica, sindrome PsAPASH [79].

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) [80]. Può anche presentarsi la psoriasi [81].

Un'altra entità nell'ambito delle sindromi auto-infiammatorie è la sindrome PASS, caratterizzata dal pioderma gangrenoso, acne volgare, HS e spondilite anchilosante [82]. 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 [83]

#### 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 'tetrade 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 [84].

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 [24].

## 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 [24]. 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 [84]. 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 [85].

Le complicazioni acute non comuni sono principalmente dovute ad una infezione sovrapposta da *Staphylococcus aureus* e/o *Streptococcus pyogenes* [24], sebbene questi non siano gli unici due agenti rappresentati. 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 [86] o un ascesso epidurale lombosacrale [87] o, raramente, avere una diffusione sistemica ed evolvere in batteriemia/sepsi, con prognosi severa fino al decesso [86] [88].

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, rettali o peritoneali [24]. 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) [84]. 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 [89] [90]. Coinvolgimenti di tale importanza a livello dell'area anogenitale producono, senza variazioni, 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 [91] [92], 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 [86], e si manifestano con edema genitale massivo ed elefantiasi scrotale.

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 [93] [94]. 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 al linfedema [95] [96]. L'angiosarcoma post-mastectomia di Stewart-Treves è un esempio classico di questa condizione [97]. 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 [98] [99].

I pazienti con HS presentano anche un aumento dell'incidenza di tumori orali e epatici del 50%, probabilmente secondari ad uno stile di vita caratterizzato da fumo e consumo alcolico [100].

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'ipoproteinemia, l'amiloidosi sono considerate complicazioni sistemiche rare, che si possono riscontare in forme severe e non trattate [24] [91]. 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 [86].

| 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 (*Penile degloving*)** | | 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, la sclerodermia 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 [101] [102] [103] [104] [105] [106].

| |
|---|
| ***Allargamento dei follicoli piliferi*** |
| ***Ispessimento o ecogenicità anomala del derma*** |
| ***Noduli pseudocistici dermici*** **(strutture nodulari rotondeggianti o ovalariformi, ipo/anecogene)** |
| ***Raccolte fluide*** **(depositi fluidi ipo/anecogeni, nel derma o nell'ipoderma, collegati alla base dei follicoli piliferi allargati)** |
| ***Tratti fistolosi / Tunnel*** **(strutture a banda ipo/anecogene 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)* [101]. 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 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.

Tramite vari studi, si è dimostrato che l'US è utile nell'identificare le lesioni elementari dell'HS (Tabella 1.10.2) [102] [103] [104] [105] [106]. 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 ovalariformi, ipo/anecogene, dermiche e/o ipodermiche (solitamente ≤ 1 cm) |
| **Raccolta fluida (ascesso)** | Depositi fluidi ipo/anecogeni, 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 [101].

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 [101].

### 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 [101].

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 [101].

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 [101

## 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, l'RM mostra caratteristiche tipiche, come un ispessimento cutaneo e altre anormalità nel segnale a livello del tessuto sottocutaneo [107] [108]. 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 [109].

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 [109]. 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 CT è una delle tecniche diagnostiche più accurate in medicina, basata sull'uso dei raggi X al fine di ottenere immagini di singoli stati 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 [110]. 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 [111].

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 [110].

### 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 [112] 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 translucente 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 e 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 [113] [114] [115] [116].

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 [116].

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).

La dermatoscopia permette una 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) [117]. 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 e 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 ciste 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 [118] [119].

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 [120].

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 [121].

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 sì sono minimi. È rara la ricorrenza [122] [123].

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) [124] [125].

La pustolosi amicrobica delle pieghe (*Amicrobial pustulosis of the folds,* APF) è una malattia rara dei 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 neutrofilica. Il decorso clinico, normalmente, è benigno [126].

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 [127].

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 [128] [129].

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 [130] [131].

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. 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 [132] [133].

| Patologie comuni | Patologie meno comuni |
|---|---|
| **Pioderma follicolare (follicolite)** | Cisti infiammate e sovrainfette delle ghiandole apocrine |
| **Foruncolo** | Cisti sebacea o trichilemmale |
| **Favo (*Carbuncle*)** | 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 CENNI DI TERAPIA [24]

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 ad una eventuale valutazione ecografica delle lesioni. 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 lavorativo, 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.

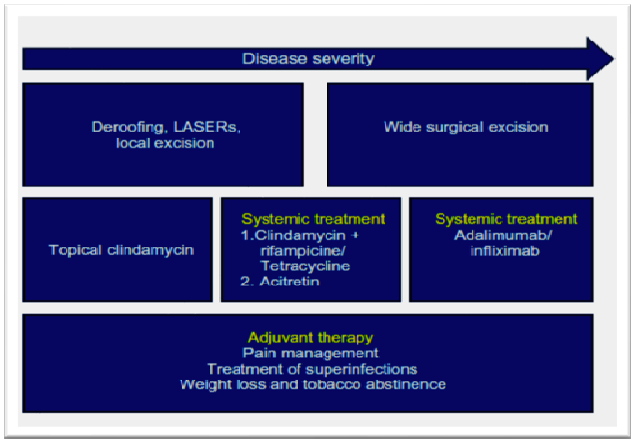



**Figura 1.14.1 Schema riassuntivo della terapia in HS**

### 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 dove 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.

#### 1.14.2.1 Farmaci ad uso topico

- **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 clindamicina 1% è spesso usata come farmaco di prima linea per lo stadio I o lieve stadio II di malattia e soprattutto su lesioni superficiali, applicandola due volte al giorno sulle lesioni per tre mesi. Scarsi risultati si ottengono invece sulle lesioni profonde come noduli ed ascessi. La clindamicina è l'unico antibiotico che è stato studiato per l'HS, e non ci sono dati disponibili per l'uso altri antibiotici.
- **Corticosteroidi intralesionali**. Il triamcinolone acetonide 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 locale comprendono atrofia, cambiamento della pigmentazione e telangectasia. Effetti indesiderati a livello sistemico sono rari alle dosi raccomandate. La superinfezione è riportata come complicanza rara.

1.14.2.2 Farmaci sistemici

Essi sono indicati quando sono presenti lesioni più ampie o di severità maggiore. Vengono utilizzati i seguenti:

- **Antibiotici**. Sono disponibili differenti combinazioni, in monoterapia o in associazione: tetraciclina (500mg due volte al giorno per quattro mesi); clindamicina + rifampicina (tre studi coinvolgenti 114 pazienti hanno concluso in maniera unanime l'utilità di questa associazione se utilizzata con le seguenti dosi di clindamicina 300mg due volte al giorno per tre mesi e rifampicina 600mg per una o due volte al giorno. Occorre tener presente che la clindamicina potrebbe favorire la proliferazione del *Clostridium diffcile* con le relative sequele gastrointestinali; rifampicina + moxifloxacina + metronidazolo (terapia descritta come efficace in uno studio retrospettivo su 28 pazienti con stadio II o III di Hurley resistente al trattamento tradizionale. Gli effetti collaterali principali riguardano i disturbi gastrointestinali e la candidosi vulvovaginale); dapsone

(usato soprattutto negli stadi I e II di Hurley e la cui azione antibatterica e antinfiammatoria sembra essere migliore nelle fasi di mantenimento e prevenzione). Uno studio sull'utilizzo di ertapenem (1g per via endovenosa, per un ciclo di sei settimane) in pazienti con HS grave evidenzia un miglioramento del Sartorius score durante il ciclo di base e altri miglioramenti durante i trattamenti di consolidamento successivi, mentre i pazienti che non hanno potuto completare il ciclo hanno smesso di migliorare e talvolta sono tornati allo stadio iniziale di malattia.

- **Agenti immunosoppressori**. 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**. 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 assottigliando lo 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 anticheratinizzante 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 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 con una buona efficacia che permette quasi sempre un dimezzamento del numero di noduli e ascessi. 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.

- Infliximab: è un farmaco di seconda linea poiché nonostante i buoni risultati, è poco fruibile per la sua somministrazione endovenosa. È stato uno dei primi inibitori del TNF-α valutati in HS. La somministrazione endovenosa limita il suo utilizzo ed è da preferire adalimumab.

  Adamimumab e infliximab, entrambi anticorpi contro TNF-alfa, sono efficaci nel trattamento dell'HS di gravità moderata-severa (stadio Hurley II-III) [130] , così come si sono dimostrati migliorare la qualità di vita dei pazienti, con adalimumab più tollerabile rispetto a infliximab.

- 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 e 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 a 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.

- **Zinco gluconato**. Ad alti dosaggi (90mg al giorno), 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. Il trattamento chirurgico per HS è ancora una sfida nell'ambito della chirurgia plastica, infatti non esiste il trattamento ottimale nell'HS, e non c'è un'unica opinione e chiarezza nella letteratura su quale sia la migliore tecnica chirurgica per ognunga delle aree più affette da malattia [130]. Generalmente, possono beneficiare della terapia chirurgica piuttosto che della terapia medica i pazienti con stadio Hurley di malattia III o con stadio II. La natura acuta o cronica della malattia, i siti affetti, l'estensione della malattia e le comorbidità del paziente sono tutti fattori che vengono utilizzati per determinare l'approccio chirurgico più adeguato per un dato paziente. È importante che nel trattare chirurgicamente una lesione di HS essa si presenti in uno stato di remissione e non in fase acuta, la quale deve essere ridotta al minimo al momento dell'intervento. 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.
- **Elettrocoagulazion**e 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 $CO_2$**: 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 come quella del range d'assorbimento della melanina, 400-1000nm.

## 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 riferiscono al dermatologo per una consulenza [128].

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 [135]. 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 [63] [142].

I dati recenti indicano che l'HS potrebbe essere qualcosa di più di una malattia cutanea [135] 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.

Quindi, qualsiasi evidenza clinica di condizioni associate all'HS dovrebbero essere propriamente identificate 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 [137]. L'approvazione dei farmaci biologici per l'HS fornisce un'arma che si propone come un'ottima opzione terapeutica.

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 (Figura 1.15.1) 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: LA QUALITÀ DI VITA IN DERMATOLOGIA

## 2.1 DEFINIZIONE ED IMPORTANZA DELLA QUALITÀ DI VITA IN DERMATOLOGIA

La definizione della "qualità di vita" (Quality Of Life nella notazione anglosassone: QOL) del 1993 data dalla World Health Organisation (WHO) afferma che " la qualità di vita rappresenta la percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nella vita, nel contesto di una cultura e di un insieme e di valori nei quali egli vive, anche in relazione ai propri obbiettivi, aspettative e preoccupazioni" [138] La QoL riguarda quindi un concetto ad ampio spettro che è modificabile in maniera complessa, dalla percezione della propria salute fisica e psicologico -emotiva, dal livello di indipendenza, dalle relazioni sociali e dalle interazioni con il proprio specifico contesto ambientale. Pertanto, il concetto di salute gioca un ruolo importante e non può essere solo espresso in termini di presenza o assenza di malattia, ma deve essere definito nel modo più ampio possibile, fino ad assumere i termini di capacità di funzionare nella vita di tutti i giorni dal punto di vista fisico, psicologico e sociale [138] .

La qualità della vita (QdV) è universalmente riconosciuta come un obiettivo fondamentale dell'assistenza sanitaria, nonostante la sua valutazione non sia ancora entrata a pieno titolo nella pratica clinica [139] [140] Soprattutto nelle patologie croniche, in continua espansione, le finalità degli interventi medici sono sempre più rivolte non solo ad "aggiungere anni alla vita", ma anche e soprattutto ad "aggiungere vita agli anni" [141]. Per tali ragioni, la valutazione dei risultati dell'assistenza nelle condizioni croniche richiede un ampliamento degli indicatori abitualmente utilizzati, con l'inclusione di misure delle capacità funzionali del soggetto e della sua percezione soggettiva dello stato di benessere[142] .

L'importanza di includere la QdV fra i parametri di valutazione della qualità della cura è efficacemente sottolineata dall'American College of Physicians che dichiara: "La valutazione della funzionalità fisica,psicologica e sociale del paziente costituisce una parte essenziale della diagnosi clinica, un determinante cruciale delle scelte terapeutiche, una misura della loro efficacia e una guida per la pianificazione della cura a lungo termine".

La valutazione della qualità della vita è pertanto ritenuta un indicatore fondamentale, non solo per valutare i risultati dell'assistenza, ma anche per

stabilire l'efficacia di nuovi trattamenti nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate.

A parità di efficacia clinica, si tende infatti a privilegiare quei trattamenti che più riescono a incidere in senso positivo (o a non incidere negativamente) sulla percezione soggettiva di stato di benessere. Nel misurare la qualità della vita legata allo stato di salute, esiste ampio consenso riguardo alla sua natura multidimensionale e agli aspetti che hanno maggiore probabilità di essere influenzati dalle malattie (*health related quality of life*) e che quindi devono essere sempre considerati. Tali aspetti possono essere riassunti in tre dimensioni principali: fisica, psicologica e sociale. L'area fisica si riferisce ai sintomi della malattia e al loro impatto sullo svolgimento delle normali attività quotidiane, quella psicologica comprende dimensioni quali l'ansia, la depressione e le funzioni cognitive, mentre quella sociale riguarda le relazioni interpersonali, familiari e sociali. Ulteriori aspetti, quali per esempio la soddisfazione per i trattamenti o per la propria vita sessuale, o le preoccupazioni per il futuro a causa della malattia possono di volta in volta essere aggiunti, in base allo scopo dell'indagine [143]. La qualità della vita riflette una percezione soggettiva dell'individuo e, in quanto tale, è in genere valutata attraverso questionari compilati direttamente dal paziente, sebbene in alcune circostanze si possa ricorrere a interviste (soggetti molto anziani o disabili o con problemi neurologici).

I questionari utilizzati sono classificati in generici e specifici. I primi possono essere applicati in un ampio spettro di condizioni e patologie diverse e nei soggetti sani, permettendo di confrontarne l'impatto sulla vita quotidiana. Questi strumenti offrono l'opportunità di poter essere utilizzati in vari contesti, con popolazioni diverse, sia da pazienti che da soggetti sani. D'altra parte, l'impatto sulla QdV di aspetti peculiari delle singole patologie e della loro gestione possono solo essere valutati con strumenti specifici, più sensibili e quindi maggiormente appropriati come indicatori della qualità della cura e dei risultati dell'assistenza nell'ambito di una singola condizione patologica [144,145]. Tali questionari, infatti, prevedono domande (item) specificamente orientate alla problematica di malattia presentata dal soggetto e dunque sono più accurati nella misura della qualità della vita in rapporto a una specifica patologia o disturbo (dolore, sonno, disfunzioni sessuali, ecc.).

Gli strumenti per la valutazione della QdV, prima di poter essere utilizzati, devono passare al vaglio di rigorosissimi metodi di validazione che ne garantiscono la validità, la consistenza interna e la riproducibilità[146] .

In un'epoca contraddistinta dalla vocazione internazionale della ricerca, è inoltre importante utilizzare strumenti comuni, che permettano di confrontare tra loro i risultati ottenuti. A tale scopo, è necessario che i questionari, spesso sviluppati nel mondo anglosassone, vadano incontro a un processo di traduzione e di adattamento transculturale, seguendo rigidi schemi metodologici che ne assicurino l'equivalenza quando somministrati in lingue e in contesti culturali diversi [147] .

Il numero di strumenti generici o specifici che si trovano in letteratura e che sono utilizzati per protocolli di ricerca o per attività clinica sono innumerevoli e diversificati. In questa sede, tuttavia, elencheremo i principali strumenti utilizzati per valutare l'impatto della qualità della vita nell'ambito della dermatologia, con alcuni approfondimenti relativi ad alcuni test utilizzati specificamente per l'idrosadenite suppurativa.

Nella seguente tabella, sono indicati i principali strumenti di valutazione della qualità di vita in dermatologia e il loro uso nelle differenti malattie (tabella 2.1):

| Strumenti per valutare HRQoL | Utilizzo nelle seguenti affezioni dermatologiche |
|---|---|
| SF-36 | Acne[1], dermatite atopica, da contatto e occupazionale, herpes zoster[6], ictiosi vulgaris, lupus eritematoso, neurofibromatosi, cancro della pelle non melanotico, nevi vinosi, psoriasi, pelle sensibile, sindrome di Sezary, sclerosi sistemica, necrosili epidermica tossica, ulcere, varicosità venose |
| SIP | Dermatite atopica, carcinoma baso cellulare, sindrome di Ehlers–Danlos, psoriasi |
| NHP | Orticaria cronica (da pressione), eczema, ictiosi vulgaris, ulcere arto inferiore, linfedema, psoriasi |
| WHOQOL-100 | Melasma, psoriasi, sarcoidosi |
| DLQI | Acne (ectopica), cheratosi attinica, alopecia, dermatite atopica, carcinoma basocellulare, malattia di Behcet, pemfigoide bulloso, dermatite da contatto, malattia di Darier, lupus eritematoso discoideepidermiolisi distrofica bollosa, proto porfiria eritropoietica, malattia di Haily-Haily , irsutismo, lipodistrofia HIV correlata, iperidrosi, ictiosi vulgariss[7], ulcere arto inferiore, lichen planus, llinfedema, melasma, nevi, cancro della pelle non melanotico, pityriasis rosea[35], prurito, psoriasi, dermatite da irradiazione, rosacea, scabbia, dermatite seborroica, cheratosi seborroica, tinea, verruche. |
| Skindex-29 | Acne, cheratosi attinica, alopecia, dermatite atopica, linfoma cutaneo a cellule T, malattie funginee, dermatite della mano, malattia di Haily–Haily, dermatosi correlata all'HIV, iperidrosi, ulcere arto inferiore, malattie delle unghie, neurofibromatosi-1, nevi, onicomicosi, psoriasi, rosacea, dermatite del cuoi capelluto, cancro della pelle, ulcere, malattie virali, vitiligine |
| Skindex-16 | Acne, cheratosi attinica, dermatite atopica e da contatto, tumori benigni, insuffiicienza venosa cronica, dermatomiosite, macchie del viso, dermatite seborroica , cancro della pelle non melanotico, melasma[40], verruca. |
| Skindex-17 | Acne, alopecia areata, nevi, psoriasi, dermatite seborroica, vitiligine. |
| DSQL | Acne, dermatite da contatto |
| DQOLS | Acne, eczema, psoriasi, orticaria |

**Tabella 2.1: Elenco delle diverse condizioni dermatologiche in cui vengono utilizzati i test di misurazione della QoL**

## 2.2 STRUMENTI GENERICI

### 2.2.1. QUESTIONARIO SF-36 HEALTH SURVEY

L'SF-36 Health Survey è il questionario più utilizzato nel mondo e il più usato il Letteratura, essendo stato applicato in moltissime patologie, tra cui il diabete [146, 147] . L'SF-16 è stato ideato tra il 1986 e il 1982 JE qare et al. [148] , arricchito poi nel tempo, avente come finalità la conoscenza dello stato funzionale della salute e del benessere. La sfida era di trovare il modo di individuare il "quotidiano" del paziente, riconoscere le regole (individuali o collettive) che lo sostengono, condividere il linguaggio attraverso cui la qualità di vita può essere espressa, trovare il modo di misurarla, e, infine, conferire a questa misura la stessa dignità scientifica di altri parametri collaudati di "out come" come mortalità, morbidità e valutazioni di carattere fisiopatologico.
L'SF-36 comprende 36 quesiti [138] , organizzati in 8 scale a quesito multiplo [149] che misurano differenti concetti legati allo stato di salute, sia fisica che mentale:

1 attività fisica
2 limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo e dovute a problemi di salute fisica
3 dolore fisico
4 salute in generale
5 vitalità (energia/affaticamento)
6 attività sociali
7 limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo e dovute a problemi emotivi
8 salute mentale (sofferenza psicologica e benessere psicologico)

L'applicazione dell'SF-36 si sviluppa ponendo diversi quesiti di varia natura al paziente (vedi appendice), interpretando e valutando le risposte ottenute in modo da costruire delle scale numeriche che si sviluppano in diversi livelli che quantificano gli 8 concetti di salute. I punteggi così calcolati vengono poi normalizzati in scala 0-100.
I concetti di salute sono i seguenti:

Nell'ambito dell'**Attività Fisica (AF)** ci sono quesiti per meglio rappresentare tutti i livelli e tipi di limitazioni, come il sollevare o portare le borse della spesa, salire le scale, piegarsi, inginocchiarsi, camminare per distanze brevi.

Le limitazioni del **Ruolo e Stato Fisico (RF) ed Emotivo (RE)** sono misurate utilizzando quesiti che rilevano limitazioni nel tipo di lavoro o in altre attività abituali, ma anche le riduzioni di tempo dedicato al lavoro o ad altre attività abituali e le difficoltà incontrate nell'esecuzione del lavoro o di altre attività. I quesiti distinguono limitazioni dovute sia alla salute fisica che alla salute mentale.

Per quanto riguarda il **Dolore Fisico (DF**) sono stati creati quesiti per misurare l'intensità del dolore fisico o del disagio e il grado di interferenza con le attività normali a causa del dolore.

Il concetto di **Salute in Generale (SG)** è stato studiato utilizzando quesiti per riprodurre il punteggio sintetico del General Health Rating Index (GHRI) [149] con un buon equilibrio tra quesiti su aspetti positivi della salute e quesiti negativi, evitando distorsioni indotte da quesiti a polarità omologa.

I quattro quesiti sulla **Vitalità (VT)**, con tipologia bipolare, hanno una storia consolidata in termini di validità empirica ed hanno generato in numerosi studi valutazioni molto precise.

Con le **Attività Sociali (AS)** i quesiti vanno ad indagare elementi estesi oltre l'individuo, valutando sia le qualità che la quantità delle attività svolte e l'eventuale dipendenza per le limitazioni dovute a problemi di salute.

La **Salute Mentale (SM)** è studiata attraverso quesiti per ciascuna delle dimensioni principali di salute mentale (ansia, depressione, perdita di controllo comportamentale/emozionale e benessere psicologico). La somma semplice dei 5 quesiti in formato ridotto ha dimostrato alta correlazione (r=0.95) con i 38 quesiti estesi del Mental Health Index (MHI) [151]

Inoltre si valuta il **Cambiamento nello Stato di Salute (CS**) riferito dai soggetti in risposta ad un quesito sulla salute in generale dove è stato chiesto di riferire il grado di cambiamento della loro salute in generale nell'arco di 6 mesi. Il quesito non è utilizzato per calcolare i punteggi delle otto scale a quesito multiplo e fornisce utili informazioni sui cambiamenti nello stato di salute nel corso dei 6 mesi che hanno preceduto la somministrazione del questionario.

Il questionario sullo stato di salute SF-36 è stato costruito per raggiungere lo standard minimo di precisione necessario per il confronto dei gruppi rispetto alle

otto aree considerate e fornisce un profilo dei punteggi utile alla comprensione sia delle differenze nella salute fisica e mentale sia l'impatto sulla salute causato dalle malattie croniche e dalle relative terapie. La Fig. 3 illustra i risultati della somministrazione dell'SF-36 ad una popolazione di controllo paragonati ai punteggi massimi ottenibili. In cinque scale (AF, RF, DF, AS ed RE) lo stato di salute è descritto come assenza di limitazioni o di disabilità ed il massimo punteggio possibile, pari a 100, viene raggiunto quando non viene osservata alcuna limitazione o disabilità. Tre scale (SG, VT ed SM) sono invece " bipolari " e misurano una gamma molto più ampia di stati di salute, positivi e negativi. In esse il punteggio intermedio di 50 significa che i soggetti non riferiscono alcuna limitazione o disabilità. Un punteggio pari a 100 invece viene raggiunto soltanto quando i soggetti riferiscono di aver sperimentato condizioni di salute positive e valutano molto favorevolmente la loro salute. Il profilo medio dei punteggi della popolazione statunitense è il campione di controllo. Come ci si poteva aspettare i punteggi più alti sono registrati per le scale che indagano l'assenza di limitazioni, i tre punteggi medi più bassi sono quelli che coprono la gamma degli stati di benessere.

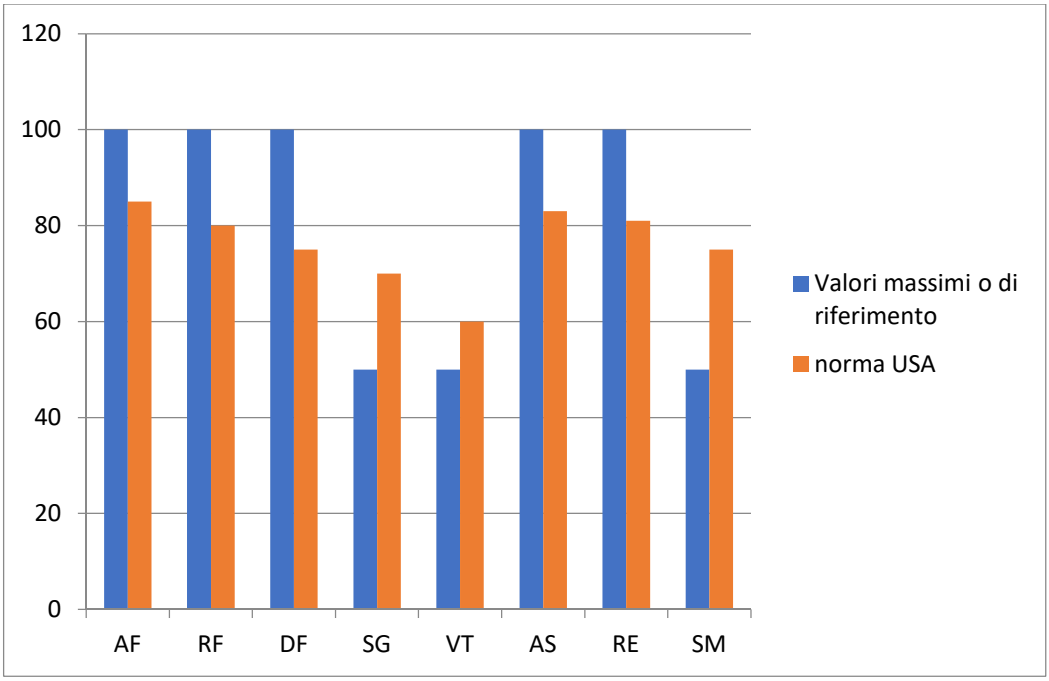



**Figura 2.2.1.1.: Punteggi massimi o di riferimento delle variabili della qualità della vita (questionario SF-36) rapportati alla popolazione di controllo statunitense (anno 1990)**

La disponibilità di questi dati di riferimento è da considerarsi più di una semplice comodità in quanto ha fornito una base per l'interpretazione dei profili di salute ricavati dall'SF-36 per i pazienti che versano in condizioni di malattia. Nelle Figure 2.2.1.2. e 2.2.1.3. sono illustrate rispettivamente le differenze dei dati nella popolazione di controllo per sesso e per fasce di età. [149]

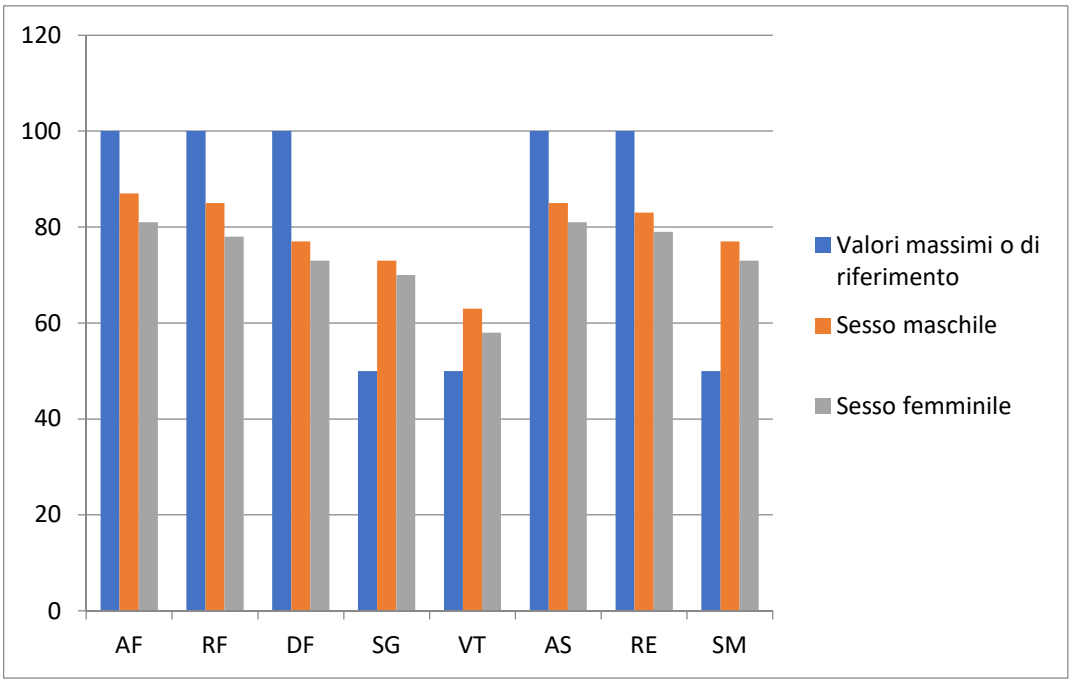



**Figura 2.2.1.2: punteggi massimi o di riferimento delle variabili della qualità della vita (questionario SF-36) rapportati alla popolazione di controllo statunitense suddivisa per sesso (anno 1990)**

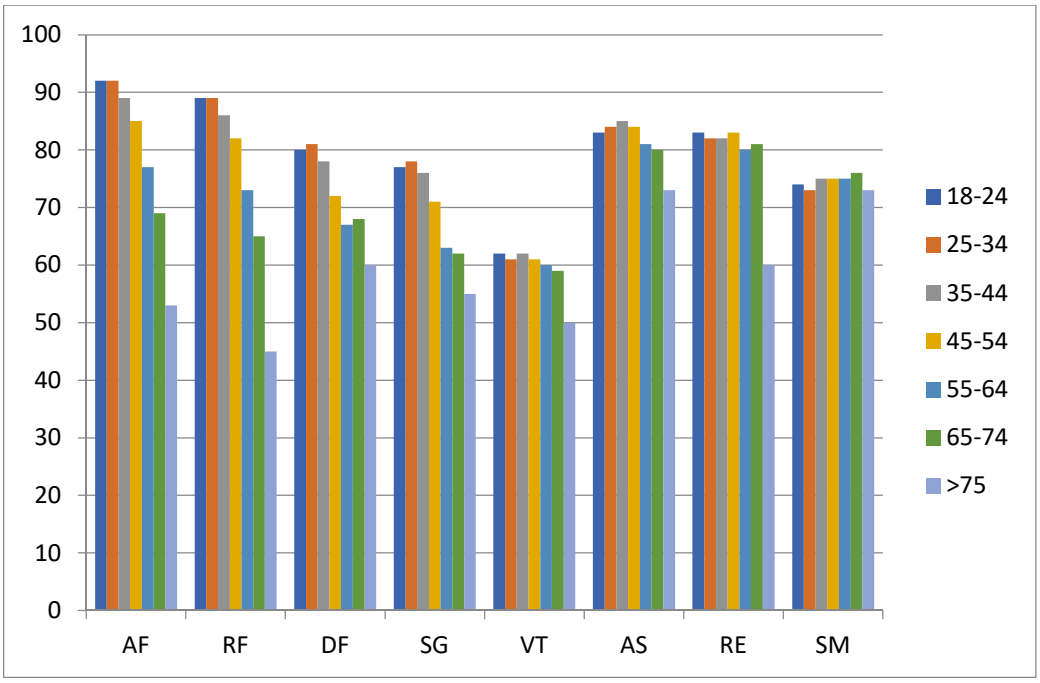



**Figura 2.2.1.3: punteggi delle variabili della qualità della vita (questionario SF 36) della popolazione di controllo statunitense (anno 1990)**

## 2.2.2. QUESTIONARIO EUROQOL (EQ-5D)

L'EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) [152] è stato costruito con la finalità di diventare strumento di misura generico della qualità della vita, breve e di facile impiego in auto-somministrazione [147, 148], è stato costruito e validato grazie alla collaborazione di ricercatori nord europei (Finlandia, Olanda, Regno Unito, Svezia), che dal 1990 hanno lavorato sul progetto "European Quality of Life". L'EQ-5D è un questionario standardizzato per la misura della "Health-related quality of life" (HRQL) ovvero della qualità di vita correlata alla salute. Dagli anni Novanta l'EQ-5D è stato utilizzato da un crescente numero di ricercatori, clinici, economisti [153, 156] ed è disponibile in più di 50 versioni linguistiche [159] . L'EQ-5D è uno strumento estremamente duttile e può dunque essere utilizzato in diverse procedure:

1) per monitorare lo stato di salute di gruppi di pazienti in differenti situazioni: per es. ricovero, dimissioni, follow-up, ecc.;

2) per valutare e controllare l'efficacia dell'assistenza sanitaria;

3) per valutare il peggioramento/variazione dello stato di salute in momenti diversi;

4) per contribuire alla valutazione standardizzata nei processi di verifica dell'efficacia di farmaci o procedure di trattamento;

5) per stabilire i livelli di salute di popolazioni a livello nazionale o locale

6) per fornire indicazioni sull'allocazione delle risorse in sanità.

Per tali caratteristiche l'EQ-5D è stato applicato in studi clinici (es. verifica di miglioramento della qualità di vita dopo una procedura medica), studi economici (es. costo-beneficio di un intervento terapeutico) e studi su grandi popolazioni (incidenza - epidemiologia).

L'EQ-5D è costituito da due sezioni distinte:

-Nella prima si chiede una valutazione soggettiva per cinque dimensioni (mobilità, cura di sé, attività quotidiane, dolore/fastidio e ansia/depressione) e ogni item prevede la possibilità di scegliere un livello di gravità (Allegato 2.2.2.1).

# EuroQoL- 5D

Indicare quale delle seguenti affermazioni descrive meglio il suo stato di salute oggi, segnando con una crocetta una sola casella di ciascun gruppo

**Capacità di movimento**

Non ho difficoltà nel camminare
Ho qualche difficoltà nel camminare
Sono costretto/a a letto

**Cura della persona**

Non ho difficoltà nel prendermi cura di me stesso ☐
Ho qualche difficoltà nel lavarmi o vestirmi ☐
Non sono in grado di lavarmi o vestirmi ☐

**Attività abituali**
(*per es. lavoro, studio, lavori domestici, attività familiari o di svago)*

Non ho difficoltà nello svolgimento delle attività abituali ☐
Ho qualche difficoltà nello svolgimento delle attività abituali ☐
Non sono in grado di svolgere le mie attività abituali ☐

**Dolore, fastidio o malessere**

Non provo alcun dolore o fastidio ☐
Provo dolore o fastidio moderati ☐
Provo estremo dolore o fastidio ☐

**Ansia o Depressione**

Non sono ansioso o depresso ☐
Sono moderatamente ansioso o depresso ☐
Sono estremamente ansioso o depresso ☐

**Allegato 2.2.2.1: valutazione soggettiva per cinque dimensioni, questionario Euro-QOL**

Ogni item prevede risposte graduate da 1 a 3. Il livello 1 rappresenta nessun problema mentre il livello 3 l'estrema limitazione. L'aggregazione delle risposte forma un numero a cinque cifre che rappresenta lo stato di salute dell'intervistato. Quindi, ad esempio, 11123 descrive un individuo che non ha alcun problema nella deambulazione, nella cura di sé e nelle attività abituali; ma con una moderata forma di dolore e in uno stato molto disturbante di ansia/depressione. Un EQ-5D

di 11111 descrive un soggetto che non presenta alcun problema, in nessuna dimensione.

I tre livelli di risposta, per ognuno dei cinque item, producono un massimo di 243 possibili descrizioni dello stato di salute e consentono di evidenziare la presenza/assenza di eventuali problemi e la loro intensità.

-La seconda sezione dell'EQ-5D include una valutazione mediante analogo visivo (VAS) rappresentata graficamente da una scala graduata che va da 0 (il peggiore stato di salute possibile) a 100 (il miglior stato di salute possibile) sulla quale l'intervistato indica il proprio livello percepito di stato di salute (Allegato 2.2.2.2).

Migliore stato di salute immaginabile

Per aiutarla ad esprimere il suo stato di salute attuale, abbiamo disegnato una scala graduata sulla quale il migliore stato di salute immaginabile è contrassegnato dal numero 100 ed il peggiore dallo zero.

Vorremmo che indicasse su questa scala quale è, secondo Lei, il livello del suo stato di salute oggi, tracciando una linea dal riquadro sottostante fino al punto che corrisponde al suo stato attuale di salute.

Peggiore stato di salute immaginabile

**Allegato 2.2.2.2: valutazione tramite VAS sullo stato percepito di salute, questionario Euro-QOL**

Infine, è possibile utilizzare un algoritmo che consente il calcolo di un punteggio sintetico (EQ-5D Index) dello stato di salute percepito. L'implementazione di questo algoritmo prevede che ad ogni dimensione di stato di salute sia associato uno specifico peso, calcolato per una popolazione generale utilizzando tecniche proprie delle analisi costo-utilità.

Ad oggi non sono stati ancora calcolati i pesi per tutte le nazioni in cui è disponibile l'EQ-5D, compresa l'Italia e, per ovviare a ciò, è pratica consolidata utilizzare i pesi anglosassoni [157].

Il calcolo del punteggio EQ-5D Index si ottiene sottraendo da 1.000 i coefficienti rilevanti e le costanti per livello di gravità riportati nella Tabella 1: più il punteggio si avvicina a 1.000, migliore è la percezione del proprio stato di salute.

Il calcolo dell'EQ-5D Index per uno stato di salute con un punteggio, per esempio, pari a 11123 è il seguente:

**Piena salute 1.000**

1. Capacità di movimento

livello di gravità 1 coefficiente: 0.0 costante: 0.0

2. Cura di sé

livello di gravità 1 coefficiente: 0.0 costante: 0.0

3. Attività quotidiane

livello di gravità 1 coefficiente: 0.0 costante: 0.0

4. Dolore / Fastidio

livello di gravità 2 coefficiente: 0.123 costante: 0.081

5. Ansia / Depressione

livello di gravità 3 coefficiente: 0.236 costante: 0.269

Quindi: Punteggio Piena Salute 1.000

Sommatoria coefficienti e costanti - 0.709 = **0.291**

**Valore EQ-5D Index stimato per il punteggio 11123 = 0.291**

L'utilizzo di uno dei tre punteggi rilevati dall'EQ-5D (punteggio generale delle cinque aree, punteggio alla VAS e punteggio sintetico) dipende dalle finalità a cui il test è stato indirizzato.

Se è richiesta una valutazione clinica di un singolo paziente che consenta anche di verificare cambiamenti nelle specifiche funzioni (movimento, dolore, ecc.), l'indice che dovrebbe essere utilizzato è quello descrittivo generale delle cinque aree. Questo dato, infatti, potrebbe essere utilizzato per verificare l'efficacia del trattamento attivato. Per esempio il paziente che prima di un trattamento aveva un punteggio di 11131 e dopo il trattamento 11121 ci fornisce una indicazione di come si sia verificato un miglioramento nell'area Dolore/Fastidio.

Questo indice può anche essere utilizzato in progetti di ricerca dove risulta importante individuare cambiamenti nelle varie aree che compongono l'EQ-5D. In questo caso i dati possono essere tradotti in percentuali di frequenza e raccolti in una tabella in grado di mettere facilmente in evidenza aree di disagio particolarmente presenti in quella determinata popolazione.

Allo stesso modo può essere descritto il campione al termine del programma riabilitativo; in questo modo l'EQ-5D può fungere anche come misura di esito (out-come).

Con questo indice di misura possono essere effettuate solo statistiche descrittive e di e di $\chi_2$ (chi2). Con il punteggio alla VAS, lo stato di salute dei soggetti può essere calcolato con un punteggio medio e con una deviazione standard. Ciò può essere particolarmente utile quando vengono richieste più somministrazioni per verificare l'andamento durante il periodo di osservazione o per fornire una media finale di tutte le rilevazioni. Può inoltre fornire una immediata rappresentazione grafica di un pre e post trattamento, di un ricovero o come confronto di classi/categorie all'interno di specifiche popolazioni. Il punteggio EQ-5D Index è simile al punteggio VAS e può essere trattato nello stesso modo a livello statistico.

Quindi, se lo strumento di misura EQ-5D è adeguatamente impiegato può esprimere adeguatamente le sue potenzialità di valutazione della qualità della vita. Inoltre l'EQ-5D soddisfa le esigenze relative a una popolazione anziana con quadri clinici sempre più debilitanti, e le sue caratteristiche lo rendono idoneo anche a ripetute somministrazioni facilitando il monitoraggio della cronicità nelle malattie, può essere impiegato in patologie diverse (proprio perché è uno strumento generico) e può essere utilizzato dal riabilitatore come un utile indice predittore di re-ospedalizzazione e/o mortalità [158, 160].

### 2.2.3. QUESTIONARIO WPAI–GH

Fino agli inizi degli anni ’90, non esisteva in Letteratura una misura quantitativa che esaminasse la perdita della produttività lavorativa associata allo stato di salute generale; non esistevano strumenti che potessero rilevare l’impatto sia dell’assenteismo (equivalente all’assenza dal lavoro) che del presenteismo (riduzione dell’efficacia lavorativa) dovuti a problemi di salute[162] . L’istituto nazionale della salute ha riportato i giorni mancanti di lavoro e se era presente o meno qualche limitazione lavorativa, ma non ha quantificato l’impatto della limitazione al lavoro e i suoi effetti sulla produttività lavorativa [163].

Alcuni questionari multi-dimensionali sulla qualità della vita valutavano la compromissione del ruolo lavorativo, e.g., ma non distinguevano la compromissione lavorativa dal deterioramento in altre attività come lavori domestici o a scuola, né quantificavano l’entità assoluta di tale compromissione [162,163]. Questi strumenti fornivano punteggi sulla compromissione qualitativa, ma non quantitativa. Il Nottingham Health Profile aveva generato un distinto punteggio sulla compromissione lavorativa con una domanda dicotomica, ad esempio, problemi o meno con il lavoro, ma la quantità della compromissione lavorativa non veniva valutata[164] .

Il Sickness Impact Profile (SIP) era l’unico strumento tra quelli multidimensionali in cui la compromissione dell’attività lavorativa era misurata indipendentemente dalla compromissione in altre attività [166] . Il livello di compromissione lavorativa veniva stabilite tramite una serie di dichiarazioni che venivano affermate dal soggetto, come il non compiere il lavoro così attentamente come al solito, ma il SIP non distingueva tra la perdita della produttività lavorativa dovuta all’assenteismo e al presenteismo e non quantificava l’entità dell’assenteismo. Esistevano pochi specifici strumenti sulla produttività lavorativa in letteratura che misuravano la compromissione lavorativa distinta dalla compromissione in altre attività, ma ancora una volta questi strumenti fornivano misurazioni qualitative (es. compiere lavori più leggeri, lavorare per un ridotto numero di ore, problemi di concentrazione), non misure quantitative [167, 168].

Il questionario WPAI è stato concepito come una valutazione quantitativa riportata dal paziente della quantità di assenteismo, presenteismo e compromissione dell’attività lavorativa giornaliera [169]; tale questionario è

attribuibile allo stato di salute generale (WPAI:GH) o ad una specifica condizione di salute (WPAI:SHP). I due questionari WPAI:GH e WPAI:SHP sono stati sviluppati nello stesso momento ed utilizzano lo stesso modello, ma nella versione GH il soggetto è tenuto a rispondere con riferimento allo stato generale di salute, mentre nella versione SHP del questionario il soggetto risponde riferendosi a uno specifico problema di salute, ad una specifica malattia o condizione medica.

Il questionario WPAI si compone di 6 domande, ottenute da tre fonti principali. La prima fonte, una articolo dalla letteratura sulla produttività lavorativa ha indicato quali potevano essere le tipologie di questioni testate nel questionario [169]
.
La seconda fonte, sono stati analizzati commenti da pazienti affetti da rinite allergica sulle domande fornite da una versione del test WPAI in una serie di studi clinici e le loro risposte alle diverse domande sulla produttività lavorativa [171]. Per esempio, le risposte e le reazioni a domande sui "giorni a letto", "giorni di malattia" e "ore perse" sono state esaminate per stabilire cosa potesse essere ottenuto o perso facendo domande sulla produttività lavorativa con queste modalità.
La terza fonte, un resoconto conoscitivo/ dell'attività cognitiva dei soggetti a seguito della somministrazione da parte di un intervistatore o a seguito di una auto somministrazione di una versione del questionario WPAI relativa allo stato di salute generale o relativa a una specifica malattia, e le domande relative alla produttività lavorativa hanno aiutato a stabilire la dicitura finale delle voci del questionario[172] .
Di seguito è riportato un riepilogo dello sviluppo delle 6 domande del questionario WPAI

1. Sei attualmente occupato?
   Lo stato di occupazione è considerata una variabile demografica standard e compare in molti tipi di questionari come una caratteristica del paziente. L'importanza di usare sia il termine "impiegato" che "percepisce uno stipendio" è evidenziata dai commenti fatti dai soggetti quando gli veniva chiesta tale domanda[161, 171] . Dal momento che il lavoratore autonomo non considerava

sempre se stesso "impiegato" e i volontari non pagati qualche volta si consideravano come *lavoratori* o come *impiegati*, i due termini sono stati indicati per maggiore chiarezza.

2 durante l'ultima settimana, quante ore di lavoro hai perso a causa dei tuoi problemi di salute? Sono incluse le ore perse nei giorni di malattia, i momenti persi per il ritardo al lavoro, le uscite prima,etc.. a causa dei tuoi problemi lavorativi. Non è incluso il tempo utilizzato per partecipare allo studio

I giorni lavorativi persi dovuti a problemi di salute (giornate di malattia) hanno una lunga storia nel loro uso nei questionari sulla salute [162, 171, 172] e si è dimostrato essere molto preciso in un periodo di richiamo di 2 settimane o meno [173]: comunque, i primi test sulla misurazione classica dei "giorni persi" e la nuova misurazione del questionario WPAI di "ore perse" in pazienti con allergie ha suggerito che quella dicitura di "giorni persi" non risultava così sensibile al tipo di compromissione lavorativa sperimentata dai soggetti. Per esempio, i soggetti in uno studio era il doppio più probabile che riportassero di aver perso una o più ore dal lavoro a causa di problematiche allergiche nelle due settimane precedenti (37%) rispetto a riportare i giorni di lavoro persi (18%) [171]. Cambiando la tradizionale dicitura di "giorni" in "ore", l'andamento delle caratteristiche dell'assenteismo di alcuni pazienti sarebbe stato descritto più accuratamente.

3 Durante l'ultima settimana, quante ore di lavoro hai perso a causa di altri problemi, come soggiorno, vacanza, permesso per partecipare a questo studio?

4 Durante l'ultima settimana, quante sono le ore in cui hai effettivamente lavorato?

Le ore di lavoro perse sommate alle ore di lavoro costituiscono il denominatore utile per calcolare le ore a rischio di compromissione del lavoro. Riuscendo a calcolare le effettive ore di attività lavorativa, era risultato essenziale per calcolare l'assenteismo per lavoratori full-time e part-time, per quello che lavoravano a ore irregolari o per quelli che avevano più di un lavoro.

Durante l'ultima settimana, di che entità è stato l'impatto con cui i tuoi problemi di salute hanno influenzato il tuo rendimento mentre stavi lavorando? Pensa a

quei giorni in cui ti è stato limitato sia il carico che il tipo di lavoro che potevi svolgere, oppure a quei giorni in cui hai ottenuto meno di quello che avresti voluto ottenere, o giorni in cui non potevi lavorare con la tranquillità con cui lavori di solito.

Questa è una misura globale della produttività nel lavoro e, come tute le misure globali, essa chiede al soggetto di riassumere l'intera esperienza sul lavoro scegliendo una risposta, che in questo caso corrisponde ad una scala numerica. Comunque, per questa domanda generica in questionario WPAI al soggetto vengono date istruzioni dettagliate su cosa considerare nella valutazione. Le voci sulla compromissione lavorativa nella National Health Interview Survey [156] (es, ti senti limitato nel tipo o nella quantità di lavoro che puoi svolgere) , il dominio sulla Role Function del SF-36 [163] (es, ti senti meno realizzato rispetto a quello che vorresti essere), e il SIP [166] (es, non svolgo il mio lavoro con l'attenzione con cui lo svolgo di solito) sono stati modificati e sono state specificate nelle istruzioni come le voci da considerare per compiere una valutazione globale.

In questo modo, la voce sulla produttività lavorativa del questionario WPAI ha beneficiato della generazione di una voce estensiva e di un processo di selezione usati per creare altre misurazioni di produttività, mentre veniva generata una misura quantitativa della compromissione specifica del lavoro che non era disponibile da questi altri strumenti.

6. Durante l'ultima settimana, di quanto i tuoi problemi di salute hanno afflitto la tua capacità di compiere regolari attività giornaliere, all'infuori del lavorare nel tuo posto di lavoro? Per regolari attività giornaliere, si intendono le normali attività che tu svolgi, come lavorare per la casa, shopping, cura dei bambini, l'esercizio fisico, lo studio ecc. Pensa a quelle volte in cui ti sei sentito limitato nel carico o nel tipo di attività che avresti potuto svolgere o nei momenti in cui ha fatto meno di quanto avrebbe voluto.

   Questa è una misura globale della compromissione della operatività ed è stata creata secondo gli stessi principi della domanda numero 5.

Di seguito il modello di un questionario WPAI-GH:

1. Attualmente è impiegato/a (percepisce uno stipendio)? _____ NO ___ SÌ
   *Se la risposta è NO, contrassegni il "NO" e passi alla domanda 6.*

Le domande che seguono si riferiscono agli **ultimi sette giorni**, esclusa la giornata di oggi.

2. Negli ultimi sette giorni, per quante ore si è assentato/a dal lavoro a causa dei problemi associati alla Sua malattia? *Includa le ore delle giornate di malattia, le volte in cui si è recato/a al lavoro più tardi o ha lasciato il lavoro in anticipo, ecc. a causa della Sua malattia. Non includa le ore perse per partecipare a questo studio.*

   _____ ORE

3. Negli ultimi sette giorni, quante ore si è assentato/a dal lavoro per altri motivi, ome vacanze, giorni festivi, permessi per partecipare a questo studio?

   _____ ORE

4. Negli ultimi sette giorni, quante ore effettive di lavoro ha svolto?

   _____ ORE *(Se la risposta è "0", passi alla domanda 6)*

5. Negli ultimi sette giorni, in quale misura la malattia ha inciso sulla Sua produttività

   durante il lavoro?

*Pensi ai giorni in cui ha dovuto limitare la mole o il tipo di lavoro da svolgere, ai giorni in cui ha fatto meno di quanto avrebbe voluto, o ai giorni in cui non è stato/a in grado di svolgere il lavoro con la consueta attenzione. Se la malattia ha inciso poco sul Suo lavoro, scelga un numero basso. Scelga invece un numero alto se la malattia ha inciso molto sul Suo lavoro.*

Prenda in considerazione unicamente la misura in cui la malattia ha inciso sulla Sua produttività mentre lavorava.

| | | |
|---|---|---|
| La malattia non ha avuto alcun effetto sul mio lavoro | _____ | La malattia mi ha impedito completamente di lavorare |

6. Negli ultimi sette giorni, in quale misura la malattia ha inciso sulla Sua capacità di svolgere le normali attività giornaliere, escluso il lavoro?

*Con "normali attività" si intendono le consuete attività da Lei svolte, come i lavori domestici, la spesa, la cura dei bambini, l'esercizio fisico, lo studio, ecc. Pensi ai giorni in cui ha dovuto limitare la mole o il tipo di attività, o ai giorni in cui ha fatto meno di quanto avrebbe voluto. Se la malattia ha inciso poco sulle Sue attività, scelga un numero basso. Scelga invece un numero alto se la malattia ha inciso molto sulle Sue attività.*

Prenda in considerazione unicamente la misura in cui la malattia ha inciso sulla Sua capacità di svolgere le normali attività giornaliere, escluso il lavoro.

| | | |
|---|---|---|
| La malattia non ha avuto alcun effetto sulle mie attività giornaliere | _____ | La malattia mi ha impedito completamente di svolgere le mie attività giornaliere |

## 2.3 STRUMENTI SPECIFICI

### 2.3.1. DLQI

Come accennato nell'introduzione, il DLQI è uno strumento dermatologico specifico utilizzato nei pazienti con patologie cutanee per valutare l'impatto della malattia sulla qualità della vita (QoL).

Il questionario DLQI è composto da 10 domande su sintomi e sensazioni, attività quotidiane, svago, lavoro/scuola, relazioni personali e trattamento. Le domande fanno riferimento a come il paziente ha percepito la propria condizione nell'ultima settimana, e i punteggi più elevati sono associati a una QoL più scadente.

È stato sviluppato nel 1994 ed è stato il primo strumento per valutare la QoL specifico per la dermatologia [169]; lo studio è stato condotto da A.Y. Finlay e G.H.Khan (U.K.) su 120 pazienti che presentavano malattie dermatologiche. A tali pazienti è stato chiesto quanto la loro malattia avesse ripercussioni sulla qualità di vita , ed in base alle loro risposte, è stato sviluppato il questionario DLQI. Focalizzandosi nelle loro attività quotidiane ma non cogliendo pienamente emozioni e salute mentale [176], in realtà il DLQI potrebbe essere mancante di

validità nei pazienti con condizioni dermatologiche minori o in malattie che si ripercuotono primariamente sulla salute mentale come la vitiligine e l'alopecia.
Lo strumento presenta 10 voci valutate su una scala di 4 punti. Comunque, il formato delle risposte è stato dicomotizzato perché in pazienti con eczema delle mani si era riportata una instabilità numerica [177], e i pazienti non erano in grado di differenziare tra le voci delle risposte [178, 179].
In base alla validità "facciale", coloro che hanno sviluppato il questionario DLQI hanno suggerito che fossero stabiliti 6 domini relativi alla salute (tabella 4), ma analisi successive non hanno confermato questo presupposto. [180, 181, 182]
Si è evidenziato come il DLQI sia sensibile a recepire i cambiamenti dello stato psico emotivo del paziente, ma potrebbe non essere troppo sensibile nel rilevare piccoli cambiamenti a causa di un sostanziale effetto massimale . La 1 e la seconda voce del test giustificano la maggior parte della variabilità del questionario [168, 183, 184]. DLQI È stato proposto di inserire 5 categorie per i punteggi DLQI [185].
Il questionario si completa in meno di 5 minuti e sono disponibili diverse versioni, inclusa una illustrata, una per la famiglia e per i bambini. Sono state utilizzate molteplici traduzioni, ma per il processo di traduzione sono disponibili pochi documenti, eccetto che per i più recenti.
Per ora, il questionario DLQI è lo strumento più usato per misurare la qualità di vita in dermatologia ed è utilizzato nella maggior parte degli studi sulla qualità della vita di pazienti con malattie dermatologiche [186].

Di seguito, si riporta il modello del questionario DLQI e l'intepretazione dei risultati di esso (figura 2.3

## QUESTIONARIO DERMATOLOGICO SULLA QUALITÀ DELLA VITA

N° ospedale: Data:
Nome del paziente: Punteggio: DLQI
Indirizzo del paziente: Diagnosi:

**Lo scopo del questionario è di misurare quanto i suoi problemi alla pelle hanno influito sulla sua vita NEGLI ULTIMI 7 GIORNI. La preghiamo di fare una crocetta ☑ su una sola casella per ogni domanda.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. | Negli ultimi 7 giorni, ha avuto **prurito, indolenzimento, dolore** o **sensazioni di bruciore** alla pelle? | Moltissimo ☐<br>Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | |
| 2. | Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a **imbarazzato/a** o **a disagio** a causa dei suoi problemi alla pelle? | Moltissimo ☐<br>Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | |
| 3. | Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato fastidi per **fare la spesa,** occuparsi della **casa** o del **giardino**)? | Moltissimo ☐<br>Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | Non riguarda il mio caso ☐ |
| 4. | Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei **vestiti** da indossare? | Moltissimo ☐<br>Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | Non riguarda il mio caso ☐ |
| 5. | Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue **attività con altre persone** o **di tempo libero**? | Moltissimo ☐<br>Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | Non riguarda il mio caso ☐ |
| 6. | Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno reso difficile praticare **sport**? | Moltissimo ☐<br>Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | Non riguarda il mio caso ☐ |
| 7. | Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno impedito di **lavorare** o di **studiare**? | Sì ☐<br>No ☐ | Non riguarda il mio caso ☐ |
| | Se ha risposto "No": negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel **lavoro** o nello **studio**? | Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | |
| 8. | Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà con il/la suo/a **compagno/a,** con gli **amici intimi** o con i **parenti**? | Moltissimo ☐<br>Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | Non riguarda il mio caso ☐ |
| 9. | Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato **difficoltà di carattere sessuale**? | Moltissimo ☐<br>Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | Non riguarda il mio caso ☐ |
| 10. | Negli ultimi 7 giorni, la **cura** per la pelle le ha dato problemi, per esempio portandole via del tempo o creando disordine in casa? | Moltissimo ☐<br>Molto ☐<br>Un po' ☐<br>Per niente ☐ | Non riguarda il mio caso ☐ |

**La preghiamo di controllare di aver risposto ad OGNI domanda. Grazie.**

©AY Finlay, GK Khan, Aprile 1992 www.dermatology.org.uk. Questo documento non deve essere copiato senza il consenso degli autori.

**Figura 2.3.1.1.: questionario DLQI**

### 2.3.2. HIDRAdisk

L'idrosadenite suppurativa è una malattia infiammatoria cronica recidivante della pelle, caratterizzata da noduli infiammatori dolori, ascessi ricorrenti e fistole localizzati in zone del corpo ricche di ghiandole apocrine. L'impatto negativo dell'HS sulla qualità di vita dei pazienti affetti da tale malattie è stato segnalato essere più grave rispetto ad altre condizioni dermatologiche come la psoriasi e l'eczema atopico, e il suo miglioramento è un importante obbiettivo nella gestione di questa malattia. Attualmente, non esistono strumenti validati di misura della QoL disponibili per HS e vengono utilizzati questionari generici.
Uno studio di Aprile 2019 ha dimostrato la validità di questo strumento, progettato per un rapido inquadramento dell'impatto dell'HS sul paziente, e allo stesso tempo per una visualizzazione grafica intuitiva dei risultati della misurazione. Lo studio si proponeva di validare l'hidradisk rispetto ad altri questionari già validati in dermatologia. È il primo strumento italiano progettato specificatamente per l'HS [187] . Sviluppato da un gruppo di pazienti e di dermatologi usando il metodo Delphi, il questionario indaga l'impatto dell'HS in 10 domini, così come lo stato di salute generale, il dolore, l' odore, il controllo dei sintomi, l'interessamento cutaneo, la personalità, la vita sociale, la vita sessuale, l'attività lavorativa e le attività quotidiane. Le domande sono rappresentate graficamente su un disco a forma di poligono, dando un'immediata e intuitiva rappresentazione dell'impatto della HS sulla qualità di vita del paziente all'inizio e i benefici clinici acquisiti nelle visite successive, dal momento che l'area del poligono si restringe quando l'impatto della malattia sul paziente diminuisce. L'HIDRAdisk è progettato per essere completato dal paziente ma i risultati nel disco colorato vengono discussi con il dermatologo, favorendo una migliore comunicazione medico-paziente, che potrebbe influire positivamente sull'aderenza al trattamento[188] . Inoltre, l'HIDRAdisk viene fatto compilare su dispositivi elettronici, offrendo ai dermatologi un rapido e semplice modo per misurare la risposta nella pratica clinica quotidiana o in studi clinici [189].

Il questionario HIDRAdisk è composto da 10 domande (vedi tabella S1). I pazienti possono rispondere ad ogni domanda indicando la loro percezione dell'impatto dell'HS su una scala analogica visiva (VAS) con punteggi che vanno

da 0 (nessun impatto della malattia sulla QoL) a 100 (massimo impatto della malattia sulla qualità della vita) (figura 2.3.2.1.) [187] .

In questo studio multicentrico, l'HIDRAdisk è stato somministrato ad un ampia coorte di pazienti italiani con HS di varia gravità e indipendentemente dalla terapia medica in atto. Questo nuovo questionario ha dimostrato una forte correlazione con i questionari dermatologici DLQI e Skindex-16. La correlazione tra i punteggi HIDRAdisk con la severità della malattia risultava statisticamente significativa sia per lo stadio Hurley di malattia che per HS-PGA, confermando che i punteggi più alti sul questionario HIDRAdisk corrispondono a una malattia più severa.

L'analisi fattoriale ha mostrato che l'HIDRAdisk è composto da una singola dimensione, contrariamente alla nostra ipotesi di 3 domini (clinico, psicologico e sociale). La sua unidimensionalità permette di calcolare il punteggio totale come somme dei punteggi di ogni domanda. L'HIDRAdisk ha inoltre dimostrato di avere una coerenza interna molto attendibile e una buona correlazione tra le 10 voci, mostrando una buona omogeneità dei risultati forniti con un unico punteggio e consolidando l'unidimensionalità del questionario, dove tutte le domande affrontano lo stesso concetto di fondo. I risultati di affidabilità sottolineano la buona riproducibilità dell'HIDRAdisk in un intervallo ristretto di tempo, in cui si assume che le condizioni cliniche rimangano stabili, così come rimanga stabile anche la qualità della vita [190].

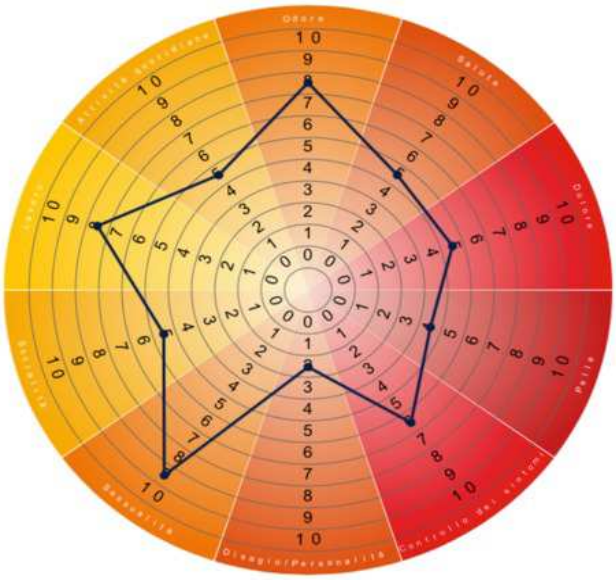


**Figura 2.3.2.1.: Esempio di un teorico punteggio HIDRAdisk**
**(punteggio totale : 57, ottenuto dalla somma dei punteggi delle singole aree)**

### 2.3.3. SKINDEX-16

L'obbiettivo dello studio [191] consisteva nello sviluppare uno strumento che misurasse in modo esauriente gli effetti delle malattie dermatologiche sulla qualità della vita, disegnando specificatamente uno strumento capace di discriminare tra pazienti con differenti manifestazioni di malattia, così come evidenziare cambiamenti nei pazienti durante il tempo[192] . È stata seguita una strategia progressiva che iniziava con un ipotesi: sulla base di alcune ricerche nella letteratura scientifica di precedenti studi clinici e psicologici e sulla base di importanti spunti da parte dei pazienti e dei clinici,è stato costruito un quadro concettuale complessivo sui modi in cui noi ipotizzavamo che le malattie dermatologiche affliggessero i pazienti. Sono state composte le voci da rilevare per misurare tutti i settori all'interno del quadro, e poi si è verificata l'ipotesi esaminando la validità di questi settori in una serie di test psicometrici usando le risposte di un largo campione di pazienti.

#### 2.3.3.1 Schema concettuale originale

Si è proposto che le malattie dermatologiche compromettono le aree psicologiche o le aree fisiche dei pazienti. Si è supposto che gli effetti psicologici potessero consistere in alterazioni di tipo cognitivo (convinzioni riguardo a se stessi o ad altri), sociali, o emozionali. Sottodimensioni di conseguenze emozionali includevano depressione,paura, imbarazzo e rabbia. Gli effetti fisici sono rappresentati o dal discomfort o da limitazioni nel funzionamento fisico globale. Questo iniziale frame work ipotizzato è raffigurato nella figura 2.3.3.1.1.

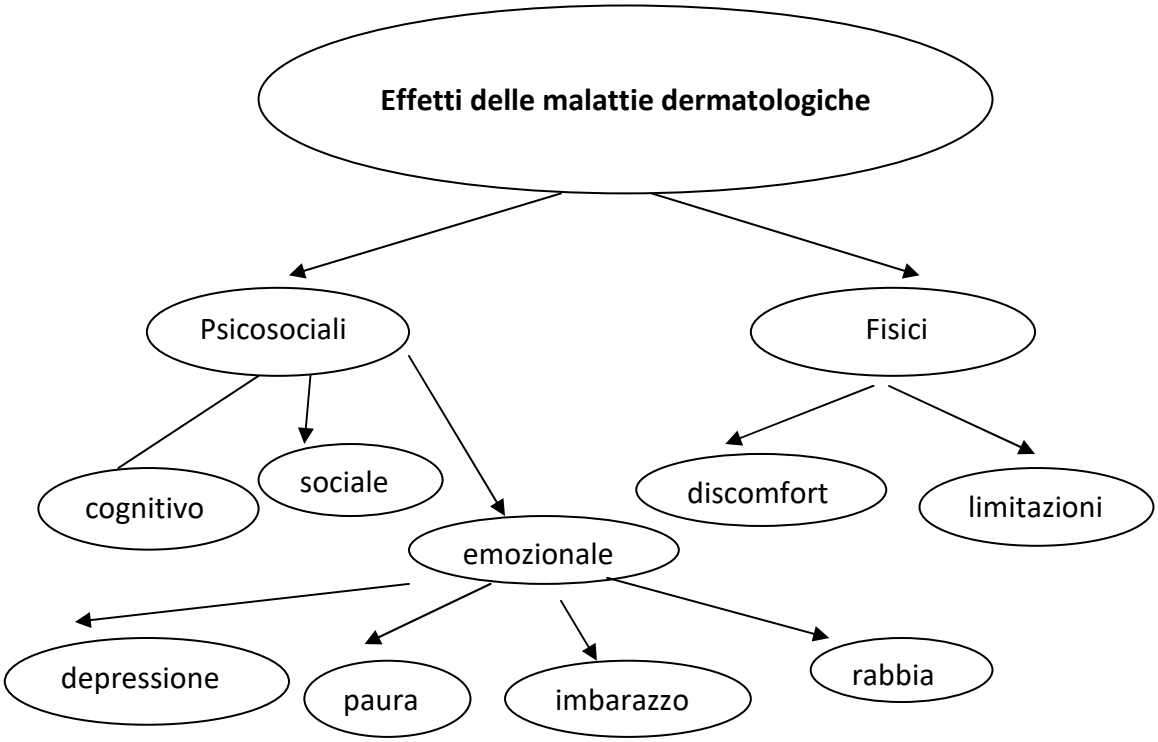



**Figura 2.3.3.1.1.: schema concettuale originale ipotizzato per descrivere gli effetti delle malattie dermatologiche sulla qualità di vita dei pazienti affetti**

2.3.3.2.Realizzazione degli elementi e prototipo del questionario Skindex

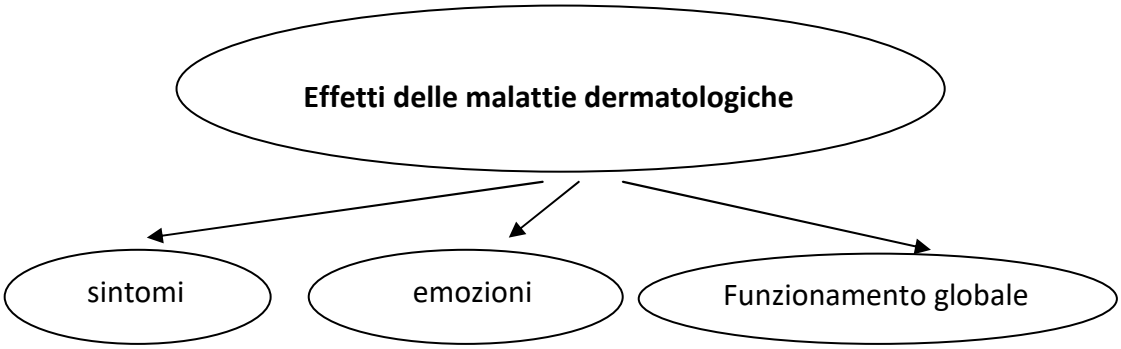
Il team si componeva di 2 psicologi,e, utilizzando i classici principi, si sono articolate 65 voci per determinare le dimensioni dello schema concettuale. Si è verificato questo studio-bozza e cambiato o eliminato elementi ridondanti o ambigui; ciò ha lasciato una versione prototipo di Skindex con 61 voci totali. Le caratteristiche di misurazione di questo trial di prova sono state verificate da una serie di studi che hanno dimostrato che fosse affidabile e con sostanziali evidenze di validità come misura degli effetti delle malattie dermatologiche sulla qualità della vita [192].

2.3.3.3 Perfezionamento dello Skindex-29

Si intendeva migliorare l'abilità del prototipo Skindex per discriminare tra pazienti con probabili diversi gradi di effetti sulla qualità della vita, così come

essere più sensibile anche a modesti cambiamenti nell'esperienza del paziente nel tempo. Inoltre, se possibile, volevamo ridurre lo strumento per renderlo più utilizzabile nelle ricerche cliniche. Per realizzare questi obbiettivi, sono state valutate le prestazioni di ogni voce dello strumento, usando non soltanto giudizi qualitativi ma anche basati su criteri stabiliti a priori per performance sbotti mali di alcune voce, incluse la riproducibilità, validità discriminativa, complessità, ambiguità, distribuzione delle risposte e correlazione tra tutte le voci. Sono state composte nuove voci giudicavamo che potessero migliorare la capacità discriminativa e valutativa.

Questo processo sequenziale  portato a un revisitato schema concettuale; ora si propone che gli effetti delle malattie dermatologiche sulla qualità della vita possono essere comprese analizzando tre domini: sintomi, emozioni e funzionalità (figura  2.3.3.2.1.).




Es. prurito, bruciore dolore, irritazione, permanenza a sanguinamento difficoltà lavorative,  disturbi del sonno

es. preoccupazione, imbarazzo, vergogna, frustrazione

es. relazioni

**Figura 2.3.3.2.1.: schema concettuale rivisitato, riguardante gli effetti delle malattie dermatologiche nella qualità di vita dei pazienti affetti da HS**

L'analisi ha fornito una versione di Skindex a 29 voci che rimanesse affidabile e valida, ma che avesse meno carichi rispondenti e che migliorasse la capacità discriminativa e valutativa[192] .

Lo strumento Skindex 29 indaga quanto spesso (items: mai, raramente, qualche volte, spesso, sempre) durante le ultime settimane il paziente ha sperimentato gli effetti descritti in ciascuna voce del questionario. Il campo dei Sintomi presenta 7 voci, quello delle Emozioni ne presenta 10 e quello Funzionale ne ha 12. Tutte le risposte vengono riportate su una scala lineare di 100, partendo da 0 (nessun effetto) a 100 (effetto sperimentato ogni volta). I punteggi del questionario Skindex sono riportati con 3 scale di punteggi, corrispondenti ai 3 domini; il punteggio di una scala rappresenta la media delle risposte dei pazienti alle voci presenti in ciascun campo (Sintomi, Emozioni, Funzionamento).

2.3.3.4. Elaborazione del questionario SKindex-16

Studi longitudinali di ricerca spesso richiedono una serie di dati con lunghi strumenti di indagine che verifichino molteplici aspetti dell'esperienza del paziente. In questo studio[191] , si voleva sviluppare una versione del questionario Skindex che sarebbe rimasta fedele e responsiva come misura della qualità della vita associata a malattie dermatologiche, ma che fosse concisa (contenuta in una pagina). Inoltre, si intendeva verificare non solo quanto spesso i pazienti sperimentavano una particolare esperienza, ma quanto essi ne fossero disturbati. Così, si è usato il questionario Skindex-29 come substrato per una serie di studi che sviluppassero una versione differente, contenuta in una sola pagina, lo Skindex-16. Sono state usate le stesse analisi delle voci di quelli descritti precedentemente, per selezionare solo quelle voci che si adattavano bene ai criteri dello studio, ed eliminare quelle voci alle quali la maggior parte dei pazienti aveva risposto "mai". Sono state anche inserite nuove voci per rispondere ad aspetti della qualità della vita che i pazienti spesso menzionavano nelle loro risposte ma che non erano state affrontate nel questionario Skindex-29. Tramite questo procedimento, è stato creato un nuovo strumento, che si articola in una sola pagina. L'intestazione dice: "*durante le ultime x settimane, quanto spesso sei stato disturbato da …*". Le opzioni di risposta sono su una scala continua bipolare

con 7 caselle ancorate dalle parole “mai disturbato” e “sempre disturbato” ad ogni fine.
Così come con lo strumento Skindex-29, i punteggi variano da 0 (nessun effetto) a 100 (effetto sperimentato ogni volta), e le risposte sono aggregate nella sezione Sintomi ( 4 voci), emozioni ( 7 voci), e scale di operatività (5 voci). Si è testata la performance di questo nuovo strumento, Skindex 16, in più di 500 pazienti, e si è determinato che esso fosse affidabile, che avesse una evidenzia di validità sostanziale e che fosse sensibile ai cambiamenti clinici [195].

2.3.3.5. Scelta tra Skindex-29 e Skindex-16

Gli strumenti Skindex hanno diritti d’autore per garantire la standardizzazione nel loro uso e nella loro valutazione. I ricercatori spesso si interrogano su quale delle due versioni dovrebbero utilizzare per i loro studi. Questa decisione di solito dipende dalla domanda a cui vuole rispondere lo studio. Dal momento che è più lungo, lo Skindex 29 è più completo ed esaustivo come test, e potrebbe essere più adatto se lo scopo di un progetto di ricerca risulta essere quello di investigare e comprendere gli effetti di una data condizione medica sulla qualità della vita. Inoltre, siccome Skindex 29 è più vecchio ed è stato largamente usato nella ricerca clinica, i classici punteggi dei pazienti con differenti malattie dermatologiche sono ampiamente disponibili e possono essere confrontati con quelle dei pazienti con la malattia in questione. Per esempio, nello studio è emerso l’ interesse a sapere di più riguardo agli effetti sulla qualità della vita della vulvodinia, una condizione vulvare molto dolorosa di cui si sa poco. Si è usato Skindex 29 in un ampio campione di donne e è stato determinato che quelle con vulvodinia era più probabile che sperimentassero sensazioni di depressione, rabbia e frustrazione rispetto a quelle con altre condizioni vulvari, e si è riportato che la vulvodinia affliggeva ampie aree della loro funzionalità sia fisica che sociale [196].
Per concludere, è stato utililzzato skindex16 in onde di collezioni di dati in 10 anni in uno studio longitudinale di più di 1500 pazienti con carcinoma non melanotico della pelle, come parte di una ricerca per documentare e comparare i risultati dopo la terapia, come descritto più avanti.

2.3.3.6 Intrepretazione dei punteggi

Per utilizzare misurazioni sulla qualità della vita e migliorare la cura del paziente, si sono voluti sapere non solo i crudi punteggi , ma anche come interpretare i punteggi rispettando le diverse severità degli effetti e le comparazioni con altri pazienti[197] . Siccome gli strumenti Skindex sono generici, nel senso che possono essere utilizzati in pazienti di qualsiasi tipo, informazioni validi possono essere ottenute dalle comparazioni tra i principali punteggi dei gruppi dei pazienti con certe patologie. La tabella 1 contiene i principali punteggi in gruppi non selezionati di pazienti con una varietà di patologie alla pelle.

Oltre a queste comparazioni, entrambi i due metodi basati sulla distribuzione e basati sull'ancoraggio sono stati usati per aiutare ad interpretare i punteggi degli Skindex-29 [197]. Usando analisi miste per verificare se la distribuzione delle risposte potesse essere raggruppata in categorie statisticamente diverse basate sul grado della compromissione della qualità della vita, Nijsten e Al hanno dimostrato 5 diverse categorie per la scala dei sintomi, e 4 per le emozioni e le scale di funzionamento.

2.3.3.7 Il Questionario Skindex negli studi di ricerca e clinici

Il questionario Skindex è stato utilizzato per studiare gli effetti di una ampia varietà di condizioni della pelle nelle vite dei paziente, e oltre a rispondere a domande di ricerca questi studi possono portare ad una nuova comprensione per informare la salute del paziente. Per esempio, si è scoperto che, anche tenendo sotto controllo la severità clinica, la qualità di vita dei pazienti più anziani (sopra 40 anni) con acne volgare è più compromessa rispetto a quella dei pazienti più giovani [197]. I pazienti con linfoma cutaneo hanno evidenziato numerose ripercussioni sulla qualità della vita, inclusa una maggiore sensibilità cutanea così come fastidio nei confronti della propria condizione, preoccupazione che essa potesse peggiorare, e numerosi effetti sulla vita sessuale [193]. Tra le altre cose, sono state fatte simili valutazioni sulla qualità della vita in pazienti con psoriasi [200], dermatite [201], alopecia [202] e orticaria [203].

Il questionario Skindex è stato tradotto in numerose lingue, generalmente usando adattamenti delle linee guida convenzionali per garantire l'equivalenza culturale negli strumenti che misurano la qualità della vita [197]. Un buon esempio è rappresentato dallo sviluppo della versione spagnola dello Skindex-29, nella quale è stato utilizzato un processo a gradi per proseguire la traduzione, per la traduzione indietro, test pilota, il perfezionamento e per valutare le proprietà di misurazione della versione adottata [205]. Per alcune espressioni non è stata sufficiente una semplice traduzione; per esempio, è stata necessaria una maggiore attenzione per determinare la miglior traduzione per le parole "imbarazzato" e "vergognato", cosa che è tipica di problemi linguistici anche per altre traduzioni (e.g. [206] ).

Lo Skindex è considerato uno strumento generico nel senso che può essere utilizzato in pazienti con qualsiasi condizione dermatologica. È stato usato come base per molti più strumenti specifici o per alcuni moduli per misurare la qualità di vita in particolari popolazioni o in pazienti con certe diagnosi di malattia. Per esempio, variazioni del questionario Skindex sono state sviluppate per pazienti con ulcere ala gamba [207], onicomicosi [208], disordini del cuoio capelluto [209] e per affezioni der
matologiche degli adolescenti [210].

2.3.3.8 Risultati delle ricerche e efficacia comparativa delle terapie

Dal momento che la qualità della vita è un risultato centrale di condizioni mediche non mortali come le malattie dermatologiche, Skindex può essere usato per verificare come i pazienti progrediscono nel tempo o dopo le terapie. Per esempio, si è utilizzato il questionario skindex-16 per documentare gli effetti di un cancro non melanotico della pelle (NMSC) e il suo trattamento sulla qualità di vita del paziente nel corso del tempo, nell'ambito di uno studio di coorte prospettico di un ampio campione di pazienti con questo comune tumore.

È stato determinato la qualità di vita relativa al problema dermatologico di 633 pazienti arruolati in maniera consecutiva con diagnosi di NMSC diagnosticato negli anni 1999-2000 e trattato con i tre principali trattamenti usati negli Stati

Uniti: elettro essicazione e curettage (ED&C), escissione o chirurgia Mohs [211]. I punteggi relativi ai domini Sintomi, Emozioni e Funzionamento del questionario skindex-16 nei tre gruppi di trattamento prima che iniziassero la terapia si trovano nella tabella 2. Rispetto ai punteggi Skindex-16 dei pazienti con condizioni infiammatorie dermatologiche, i punteggi di questi pazienti con NMSC erano relativamente bassi, indicando che complessivamente, i tumori hanno meno effetti sulla qualità della vita rispetto agli effetti di una malattia come la psoriasi, la dermatite eczematosa o l'acne volgare. Non è stata evidenziata una sostanziale differenza nei gruppi di trattamento nei punteggi principali dello Skindex relativi a Sintomi o Emozioni, ma il risultato del punteggio sulla sezione Emozioni dei pazienti i cui tumori erano stati trattati alla fine con la chirurgia Mohs era più alto rispetto agli altri due trattamenti ($P<0.0001$). A seguito del trattamento, tramite delle analisi che hanno aggiustato le differenze nei gruppi di trattamento, i punteggi dei pazienti trattati con escissione o chirurgia Mohs sono migliorati in tutte e tre le aree dello Skindex (sintomi, emozioni, funzionamento), ma i pazienti trattati con ED&C non presentavano cambiamenti nella loro qualità di vita con il tumore (tabella 2.3.3.8.1).

| Gruppo di trattamento | Punteggi | | |
|---|---|---|---|
| | **Sintomi** | **Emozioni** | **Funzionamento** |
| ED&C | −3 | −5 | 2 |
| Escissione | −10 | −19 | −3 |
| Chirurgia Mohs | −10 | −22 | −5 |

**Tabella 2.3.3.8.1.: miglioramenti dei punteggi del questionario Skindex-16 in 633 pazienti dopo trattamento di NMSC**

Si era dimostrato un interesse anche a determinare se le caratteristiche dei pazienti, i tumori o l'assistenza fossero associati con una migliore qualità di vita a seguito del trattamento per il NMSC [201]. Si è riscontrato che l'indicatore più forte e indipendente della qualità di vita a seguito del trattamento risultava essere la qualità di vita stessa prima del trattamento. Altri indicatori indipendenti erano rappresentati anche da minori comorbidità e migliore salute mentale. Comunque, le caratteristiche del tumore non prevedevano la qualità di vita. Questi risultati potrebbero migliorare l'assistenza clinica permettendo ai clinici di individuare i pazienti a maggior rischio per bassi risultati sulla qualità di vita.

Lo sviluppo dei questionari sulla qualità di vita è un processo dinamico nel tempo. L'interpretazioni dei due questionari Skindex 16 e Skindex 29 verrà migliorata man mano che verranno usati sempre più frequentemente negli studi. Gli strumenti sono stati sviluppato utilizzando i metodi tradizionali e l'applicazioni di tecniche psicometriche sempre più innovative come l'Item Response Theory e Computerized Adaptove Testing potrebbe migliorare le proprietà di misura [213]. Appena gli strumenti per misurare complessi aspetti della salute diventano sempre più comuni nella dermatologia, i ricercatori, i clinici e altri operatori in causa potrebbero creare un accordo sulle caratteristiche che potrebbero essere presenti in strumenti largamente accettati di misura della severità della malattia [214]; queste caratteristiche probabilmente includeranno almeno alcune misurazioni dell'esperienza del paziente come sintomi o qualità della vita. Elementi che si potrebbero includere in uno strumento "ideale" della qualità della vita potrebbero essere stabiliti usando simili tecniche di consenso, e forse sarà possibile sviluppare un nucleo di domande e di parametri o di archivi/depositi di elementi che avranno ottime performance. Infine, dal momento che il resoconto del paziente è un segno vitale per le malattie dermatologiche [215], uno sviluppo entusiasmante potrebbe essere quello di verificare se per gruppi selezionati di pazienti potrebbe migliorare l'assistenza l'inclusione nella clinica di strumenti di misurazione quantitativi di resoconti dei pazienti (come il questionario Skindex).

# CAPITOLO 3: LO STUDIO SPERIMENTALE

## 3.1 SCOPO DELLO STUDIO

L'obbiettivo principale dello studio consisteva nel dimostrare la validità, l'affidabilità e la reattività del questionario HIDRAdisk, strumento progettato per una rapida valutazione dell'impatto dell'HS sulla qualità di vita del paziente e per una visualizzazione grafica e intuitiva del risultato della misurazione. Con questo studio, si intendeva validare l'HIDRAdisk rispetto ad altri questionari QoL (Quality of Life) già validati (Skindex-16[216-191], Dermatology Life Quality Index[48] [DLQI nei pazienti con HS e valutare la sua correlazione con la severità della malattia nei primi 3 mesi dello studio.

Obbiettivi secondari consistevano nel valutare come l'utilizzo dell'HIDRAdisk influiva sulla relazione medico-paziente, così come la percezione/soddisfazione per questo nuovo strumento all'interno di un'ampia popolazione italiana in un periodo di 9 mesi; per tale scopo, è stato creato dal team di ricercatori dello studio uno specifico questionario (Subject Satisfaction questionare [183] con l'obbiettivo di valutare la percezione del paziente rispetto alla propria malattia e l'impatto dell'HIDRAdisk nella relazione medico-paziente.

I miglioramenti clinici sono stati valutati usando la HS Clinical Response[217] (HiSCR), definita come la riduzione superiore al 50% del numero totale di ascessi (A) e noduli infiammatori (N) senza un aumento della conta totale degli ascessi e delle fistole drenanti rispetto alla visita iniziale. Per motivi di studio, abbiamo valutato i miglioramenti clinici anche tramite il calcolo di un parziale HiSCR, definito come riduzione di almeno il 25% del numero totale di ascessi e noduli infiammatori.

L'impatto della malattia sul paziente è stato valutato usando i sopracitati questionari QoL, mentre la produttività lavorativa ed il deterioramento delle attività in relazione allo stato di salute generale sono stati valutati con il Work Productivity and Activity Impairment – General Health [190-217] (WPAI:GH).

## 3.2 MATERIALI E METODI

### 3.2.1.Centri e soggetti

Nel periodo compreso tra luglio 2016 e marzo 2017 sono stati reclutati pazienti italiani affetti da idrosadenite suppurativa presso 27 centri dermatologici italiani, candidati all'esecuzione dei test sopracitati. È stato proposto di partecipare allo studio sperimentale ai candidati che avevano eseguito una visita ambulatoriale durante il periodo di reclutamento dello studio.

Per stimare l'impatto dell'idrosadenite suppurativa, è stata stabilita una dimensione di 300 pazienti: tale campione ha permesso di creare un intervallo di confidenza del 95% di 1.32 punti nello scenario migliore, e di 2.54 nello scenario peggiore, calcolato nell'ipotesi di un DLQI score medio di 14 con differenti deviazioni standard, e assumendo che non tutti i pazienti avrebbero completato l'osservazione fino alla fine dello studio. I pazienti reclutati potevano essere rappresentati anche da soggetti che stavano effettuando qualsiasi terapia. Il protocollo di studio è stato approvato da tutti i comitati etici locali e ad ogni paziente è stato fornito un consenso informato per l'uso dei propri dati personali.

A seguito dell'acquisizione del consenso, ogni soggetto è stato valutato all'inizio dello studio e dopo circa 3 mesi e 9 mesi.

La diagnosi di idrosadenite suppurativa è stata effettuata secondo le attuali linee guida. [24,218]

I pazienti sono stati seguiti in base alla pratica clinica corrente e non sono state applicate procedure addizionali per la diagnostica o il monitoraggio della malattia stessa.

### 3.2.2. Raccolta dati

Alla prima visita, si acquisivano per ogni paziente i seguenti dati:

- Anamnesi personale:
  - Età;
  - Sesso;
  - Etnia
  - Peso ed altezza (per il calcolo del BMI);

- Abitudine tabagica;
- Assunzione di alcolici;
- Scolarità (livello di alfabetizzazione).
- Stato civile (celibe/nubile, coniugato, divorziato, vedovo);
- Anamnesi familiare: familiarità per HS e linea di trasmissione (materna o paterna).
- Anamnesi patologica per HS:
- Età di esordio dei sintomi;
- Sede di esordio delle manifestazioni cliniche;
- Ricorrenza delle lesioni;
- Età di diagnosi di HS;
- Sede della malattia alla diagnosi;
- Precedenti trattamenti (di pertinenza medica e/o chirurgica) eseguiti per la patologia;
- Anamnesi patologica remota e prossima
- Terapia farmacologica in atto per le comorbidità;
- Esame obiettivo completo di cute ed annessi con classificazione della severità della patologia mediante *Hurley score*[21] e HS-PGA clinico [39].
- Valutazione dei miglioramenti clinici tramite l'uso di HiSCR e di HiSCR parziale
- Questionari di valutazione per stabilire l'impatto della malattia sulla qualità di vita dei pazienti (HIDRAdisk, Skindex-16, DLQI);
- Produttività lavorativa e deterioramento delle attività rispetto allo stato di salute generale (Work Productivity and Activity Impairment–General Health[189-217] (WPAI:GH);
- Percezione del paziente rispetto alla propria malattia e soddisfazione rispetto all'utilizzo dell'HIDRAdisk tramite il Subject Satisfaction questionnaire;

Con l'obbiettivo di definire al meglio i risultati dello studio sperimentale, sono stati inoltre stabiliti dei criteri per l'inclusione o l'esclusione dei pazienti all'interno dello studio stesso:

-Criteri di inclusione:

- Pazienti di genere maschile e femminile >18 anni
- Pazienti affetti da HS di qualunque grado

- Pazienti con diagnosi di HS effettuata almeno 6 mesi prima presso un studio di dermatologia
- Pazienti in grado di comprendere e completare i questionari relativi allo studio

-Criteri di esclusione:

- Malignità in atto o qualsiasi altra malattia di rilevante importanza (a discrezione del medico) che potesse impattare significativamente sulla qualità di vita
- Disordini psichiatrici rilevanti
- Partecipazione a trial sull'HS

Per equilibrare la distribuzione dei cambiamenti nelle caratteristiche cliniche/QoL su tutta la popolazione di riferimento, è stato richiesto che ogni centro dermatologico monitorasse circa il 50% dei soggetti non trattati o con trattamento stabile all'inizio dello studio e il 50% dei soggetti con peggioramento di malattia che richiedevano un nuovo trattamento farmacologico o avevano pianificato una nuova terapia chirurgica all'inizio dello studio.

### 3.2.3. Caratteristiche e distribuzione dei questionari

I questionari HIDRAdisk, Skindex-16, DLQI e Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-GH) sono stati distribuiti in formato elettronico tramite un dispositivo tablet, senza la possibilità di lasciare la domanda non risposta. L'app HIDRAdisk per dispositivo mobile utilizzata nello studio è stata sviluppata in accordo con la Food and Drug Administration PRO guidance for Industry[219] . Tutti i questionari sono stati somministrati a ciascun momento dello studio, ovvero all'inizio, a 3 mesi e a 9 mesi.

Il questionario HIDRAdisk è composto da 10 domande (vedi capitolo precedente). I pazienti hanno risposto ad ogni domanda, indicando la percezione che avevano sull'impatto della malattia su una scala analogica visiva (VAS), partendo da un punteggio 0 (corrispondente alla dicitura "assolutamente no") fino ad arrivare ad un punteggio 10 (corrispondente a "decisamente sì)". Il punteggio totale corrisponde alla somma di ogni singolo VAS; un punteggio pari a 0 indica che la malattia non ha alcun impatto sulla qualità della vita, mentre un punteggio pari a 100 indica che la malattia ha il massimo impatto possibile sulla qualità della vita.

Lo Skindex-16 è un questionario che misura la qualità di vita dei pazienti affetti da malattie dermatologiche. Si tratta di un questionario composto da 16 voci suddiviso il 3 domini principali: sintomi della malattia, sensazioni del paziente e funzionamento generale nelle attività quotidiane. Il punteggio va da 0 (nessun effetto) a 100 (effetto rilevato ogni volta)

Il questionario DLQI è composto da 10 voci che misurano quanto la malattia dermatologica impatta sulla qualità della vita nella settimana precedente allo svolgimento del questionario stesso. Il punteggio va da un minimo di 0 punti fino a un massimo di 30; più alto risulta essere il punteggio finale, maggiore è l'impatto della malattia sulla qualità della vita.

Il questionario WPAI-GH è composto da 6 voci riguardanti lo stato generale di salute e i problemi di salute relativi alla stanchezza nell'attività lavorativa. I risultati del questionario WPAI-GH sono espressi come percentuale di compromissione relativa allo stato di salute, con numeri maggiori che indicano una maggior compromissione e minore produttività, ad esempio: tempo perso durante il lavoro, compromissione durante l'attività lavorativa, compromissione globale dell'attività lavorativa. In questo studio, si è utilizzata la versione italiana del test.

Per quanto riguarda invece il questionario di soddisfazione soggettiva, esso è stato creato appositamente per lo studio dal team di ricercatori, finalizzato a valutare la percezione che aveva il paziente della malattia e la soddisfazione rispetto all'utilizzo dell'HIDRAdisk.

La prima domanda del test indaga la severità della malattia (possibilità di risposta: molto lieve, lieve, moderata, alta, molto alta); la seconda domanda chiede se lo strumento dell'HIDRAdisk è risultato essere utile al medico per comprendere come ogni paziente viveva la propria malattia; infine, la terza domanda del questionario esamina quanto è utile, a seconda del paziente, lo strumento HIDRAdisk nel fornire al medico una comprensione globale soddisfacente dei loro problemi dovuti alla malattia (sia la seconda che la terza domanda del questionario hanno 5 opzioni di risposta, da "assolutamente no" fino a "moltissimo").

### 3.2.4 Analisi statistica

I dati categorici sono stati comparati usando eventualmente la $\chi^2$ , Fisher exact test o T-test, ed è stata considerata statisticamente significativa una $P < 0.05$.
Per le variabili HiSCR (numero di noduli, ascessi e fistole), i rapporti tra la severità/attività di malattia e i punteggi QoL a 3 e 9 mesi sono stati analizzati dall'indice di correlazione R per ranghi di Spearman, una misura statistica che evidenzia il grado di relazione tra due variabili. Lo stesso indice Spearman è stato utilizzato per evidenziare i rapporti tra i punteggi QoL e la capacità lavorativa del paziente misurata con il questionario WPAI-GH a 3 e 9 mesi dallo studio. Per quanto riguarda lo score Hurley, HS-PGA,il raggiungimento di un HiSCR e di un parziale HiSCR, è stato utilizzato il modello ANOVA di analisi della varianza.
I risultati delle analisi statistiche sono stati elaborati tramite Microsoft Office Excel (Microsoft, Redmond, Washington, U.S.A.). Laddove erano presenti dati mancanti, questi non sono stati sostituiti con ulteriori informazioni; per quanto riguarda i dati dei pazienti che avevano ritirato il proprio consenso informato durante lo studio, i dati stessi sono stati analizzati fino al momento del ritiro del consenso stesso.

## 3.3 RISULTATI

Per lo svolgimento del nostro studio, sono stati reclutati complessivamente 308 pazienti presso 27 centri dermatologici italiani [221]. Di questi 308 pazienti, 291 hanno partecipato allo studio fino ai 3 mesi e 253 lo hanno completato fino ai 9 mesi, mentre 49 pazienti si sono persi durante il follow up e 6 pazienti hanno ritirato il consenso durante il periodo relativo allo studio.
Esaminando i dati, è emerso che l'idrosadenite suppurativa risultava più frequente nelle donne fumatrici e sovrappeso/obese all'inizio dello studio. La comorbidità più frequentemente riportata dai partecipanti allo studio era l'obesità (11,4%), nonostante nella maggior parte dei pazienti reclutati (70,5%) non si siano evidenziate patologie di gravità maggiore rispetto alla HS tali da poter avere un impatto significativo sui questionari QoL. I dati demografici risultavano simili tra

donne e uomini, ad eccezione dell'età (p=0.008), abitudini tabagiche (p=0.001), assunzione di alcol (p<0.001) e BMI (p=0.013).

### 3.3.1. Caratteristiche demografiche della popolazione

La popolazione risultava così composta( (tabella 3.3.1.):

-135 pazienti erano di sesso maschile (43,8%) e 173 di sesso femminile (56,2%) (figura 3.3.1.)

- l'età dei pazienti era compresa tra i 18-70 anni, con una media pari a 37,4±13,9 nella popolazione maschile e 33.5±11.8 in quella femminile.

- la scolarità dei pazienti risultava eterogenea: il 21,8% aveva un diploma di laurea, il 49,4% aveva conseguito il diploma di scuola superiore; il 26,6% aveva la licenza media e il 2,3% aveva la licenza elementare (figura 3.3.2)

- i pazienti con abitudine tabagica risultavano essere 204 (66,2%), 25 (8,1%) gli ex fumatori (dai più di 6 mesi) e 79 (25,7%) i non fumatori; nel sesso maschile i fumatori risultavano essere il 74,1%, gli ex-fumatori il 10,4% e i non fumatori il 15,6%; nel sesso femminile le fumatrici rappresentavano il 60,1% delle pazienti, le ex-fumatrici il 6,4% e le non fumatrici il 33,5%.. (figura 3.3.3.)

-i pazienti che assumevano alcol risultavano essere 70 (22,7%), gli astemi 233 (75,7%), e gli ex consumatori di alcol 5 (1,6%); nel sesso maschile coloro che assumevano alcol risultavano essere il 34,1%, gli astemi il 63% e gli ex consumatori il 3%; nella popolazione femminile coloro che assumevano alcol erano il 13,9%, le astemie l'85,6% e coloro che non assumevano alcol lo 0,6%. (figura 3.3.)

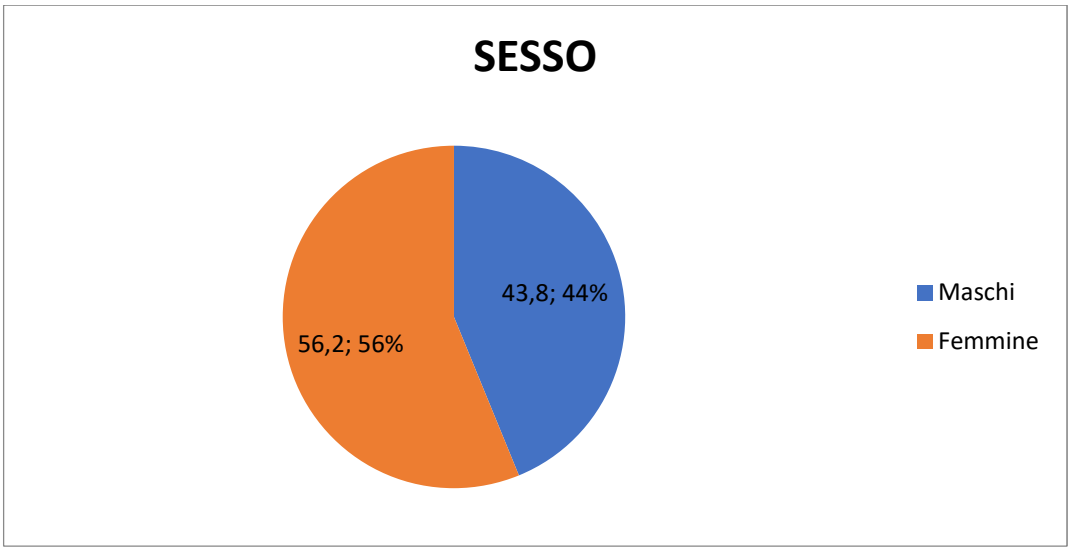



**Figura 3.3.1.: suddivisione in base al sesso**

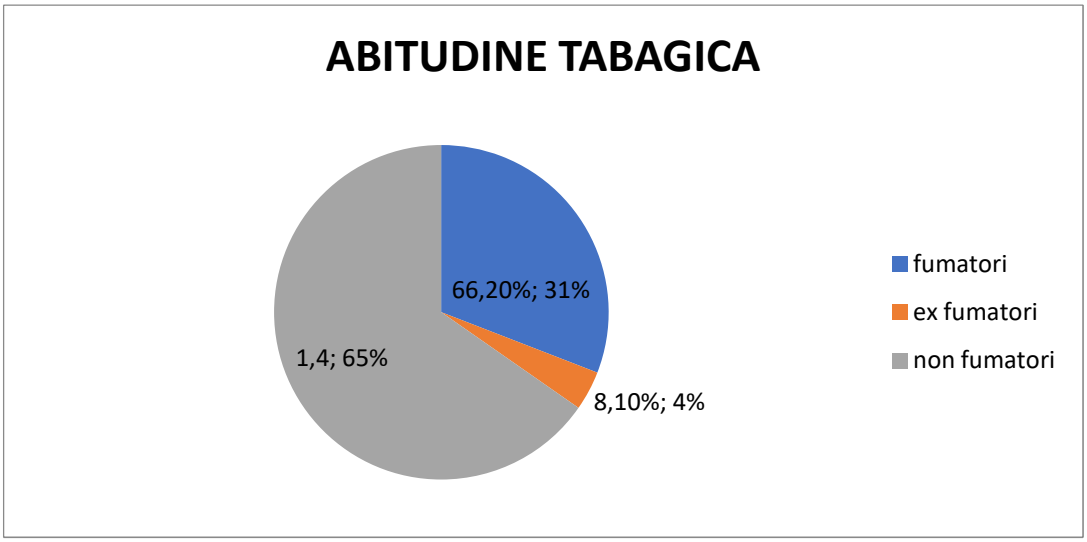



**Figura 3.3.3.: abitudine tabagica**

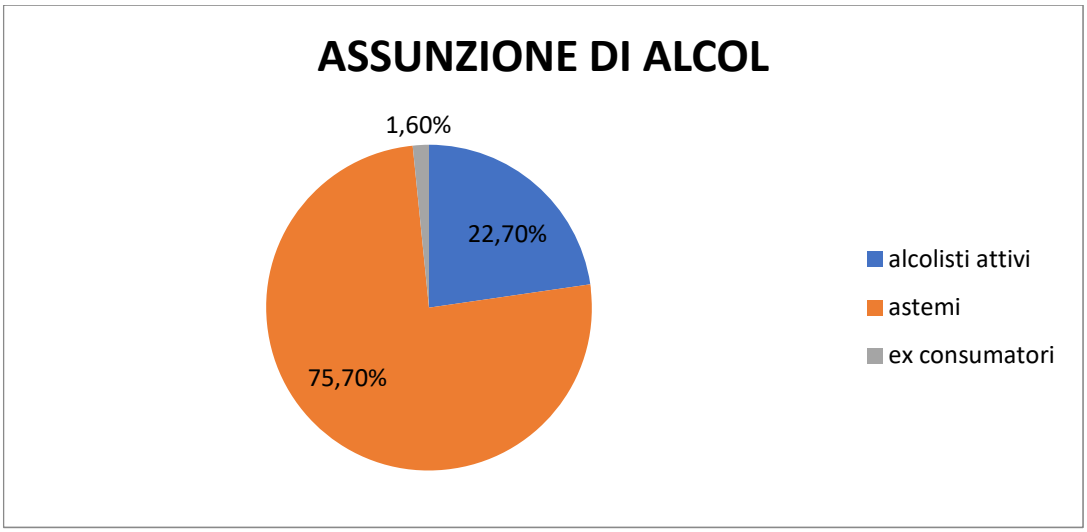



**Figura 3.3.4.: consumo di alcol**

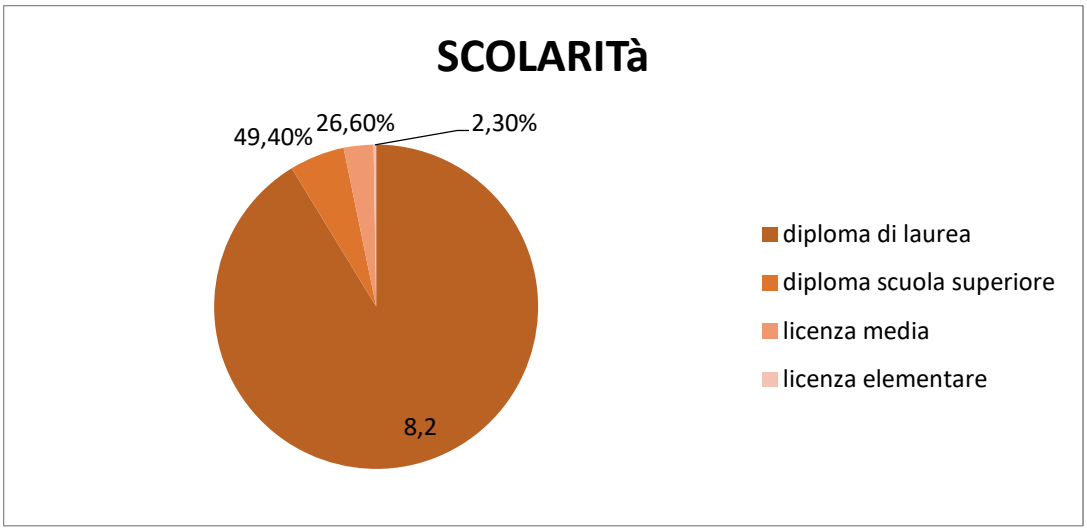



**Figura 3.3.2: suddivisione in base alla scolarità**

Per quanto riguarda l'assetto metabolico, la presenza di comorbidità e le caratteristiche dell'idrosadenite, la popolazione risultava essere composta come segue:

- Sovrappeso e obesità ( BMI ): la coorte di pazienti reclutata presentava un BMI medio di 27,5 ± 5,6 (27,1 ± 5.0 era la media nel sesso maschile; 27,7 ± 6.0 quella nel sesso femminile). Analizzando i pazienti per classi di BMI, risultava quanto segue: 120/308 pazienti (39%) appariva essere normopeso (BMI 18,50 – 24,99), di cui 51 (40%) di sesso maschile e 66 (38,15%) di sesso femminile. I pazienti in sovrappeso (BMI 25.00 – 29.99) risultavano invece essere 99/308 (32,1%), di cui 51 (37,78%) appartenenti al sesso maschile e 48 (27,75%) appartenenti a quello femminile. I pazienti con obesità (BMI > 30) risultavano essere 89/308 (28,9%), di cui 30 (22,22%) di sesso maschile e 59 (34,1%) di sesso femminile. (figura 3.3.5.)

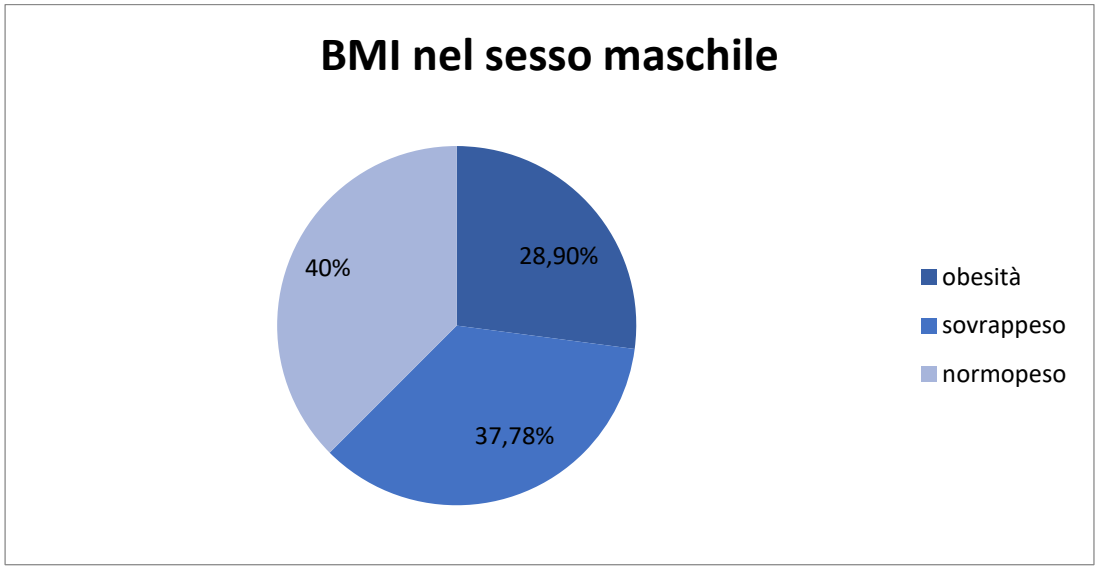
- Durata della malattia: la maggior parte dei pazienti (235, 76,3%) presentava la malattia da meno di 5 anni dal momento dell'inizio dello studio; di questi, il 75,6% era rappresentato dalla popolazione di sesso maschile e il 76,9% da quella di sesso femminile. La malattia era stata diagnosticata in un periodo compreso tra 5 e 14 anni precedenti in 54 pazienti (17,5%), di cui 24 (17,8%) di sesso maschile e 30 (17,4%) di sesso femminile. La malattia era infine stata diagnosticata più di 14 anni fa in 19 pazienti (6,2%), di cui 9 (6,7%) appartenenti al sesso maschile e 10 (5,8%) al sesso femminile. (figura 3.3.6.)

- Stadiazione clinica (stadio di Hurley) alla diagnosi: 92/308 pazienti (29,9%) presentavano uno stadio 1 Hurley di malattia, di cui 34 (25,2%) di sesso maschile e 58 (33,5%) di sesso femminile. Allo stadio 2 appartenevano 123 pazienti (39,95%) di cui 52 (38,5%) di sesso maschile e 71 (41,0%) di sesso femminile. Lo stadio Hurley 3 di malattia è stato evidenziato in 73 pazienti su 308 (23,7%), di cui 36 (26,7%) di sesso maschile e 37 (21,4%) di sesso femminile. Infine, in 20 pazienti di cui 13 di sesso maschile e 7 di sesso femminile lo stadio Hurley di malattia risultava sconosciuto e quindi non attribuibile. (figura 3.3.7.)

- Numero di pazienti che avevano effettuato almeno un precedente trattamento farmacologico per idrosadenite suppurativa; 254 pazienti (85,2%) avevano già effettuato almeno una precedente terapia con farmaci, di cui 109 (80,7%) di sesso maschile e 145 (83,8%) di sesso femminile, mentre 54 pazienti (17,5%) non avevano effettuato precedenti terapie (rispettivamente 19,3% di sesso maschile e 16,2% di sesso femminile). (figura 3.3.8.)

- Numero di pazienti che si erano sottoposti ad almeno un trattamento chirurgico per idrosadenite suppurativa a partire dall'inizio della malattia; il 49% dei pazienti (n. 151/308) si erano sottoposti ad almeno un precedente trattamento chirurgico, di cui 70 (51,8%) appartenenti al sesso maschile e 81 (46,8%) al sesso femminile. (figura 3.3.9.)

- Numero di pazienti che presentavano almeno una concomitante patologia maggiore: 217 pazienti (70,5%) , di cui 97 (71,8%) di sesso maschile e 120 (69,4%) di sesso femminile non presentavano concomitanti patologie, mentre 91 pazienti (29,6%) di cui 38 (28,2%) di sesso maschile e 53 (30,6%) di sesso femminile presentavano almeno una patologia maggiore concomitante all'idrosadenite suppurativa (3.3.10.)



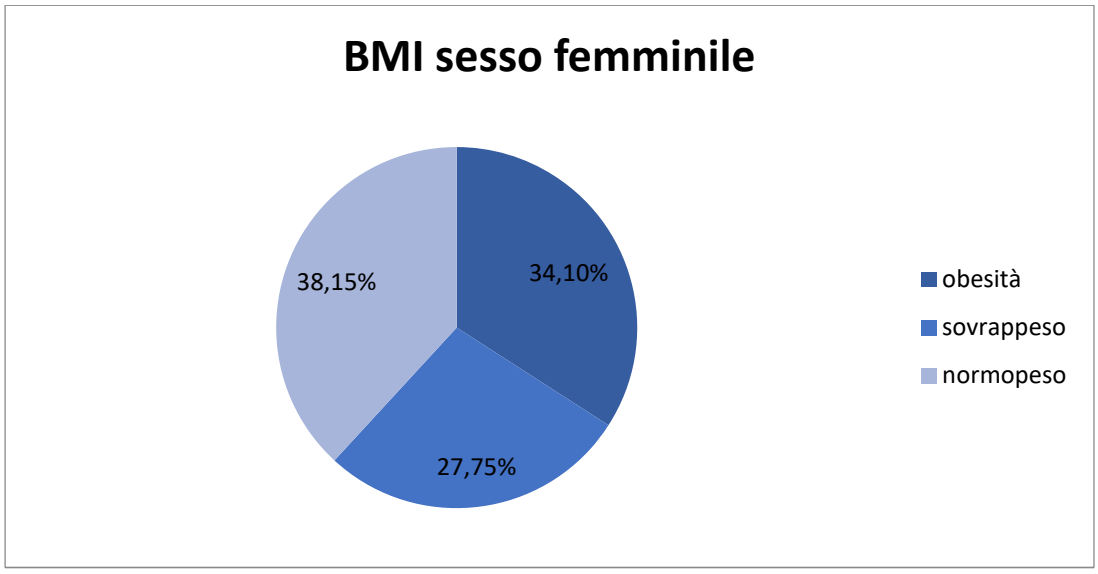
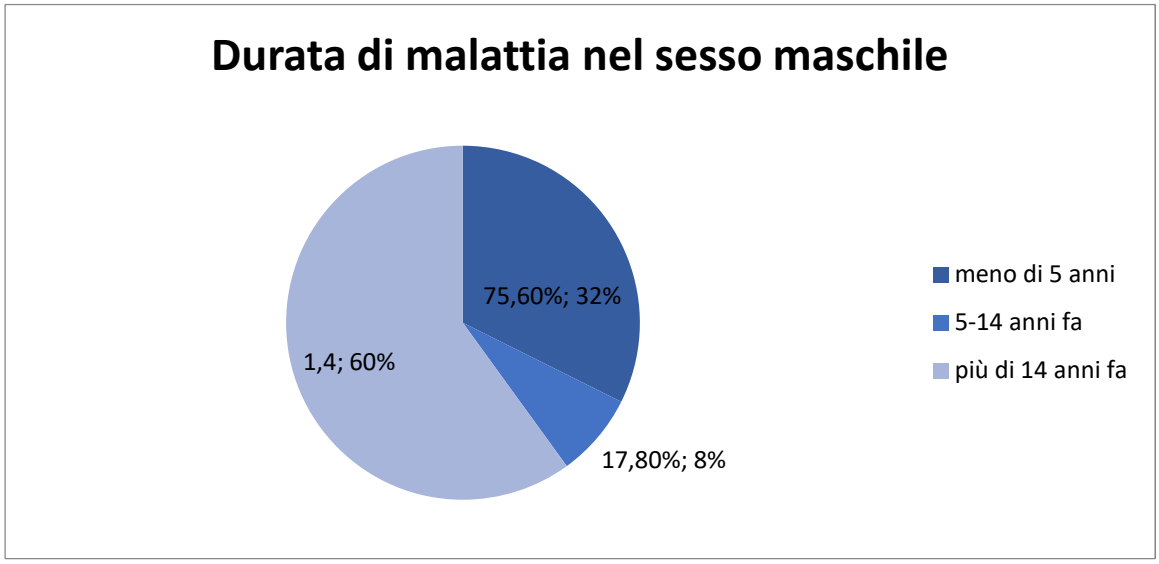




**Figura 3.3.5.: BMI**



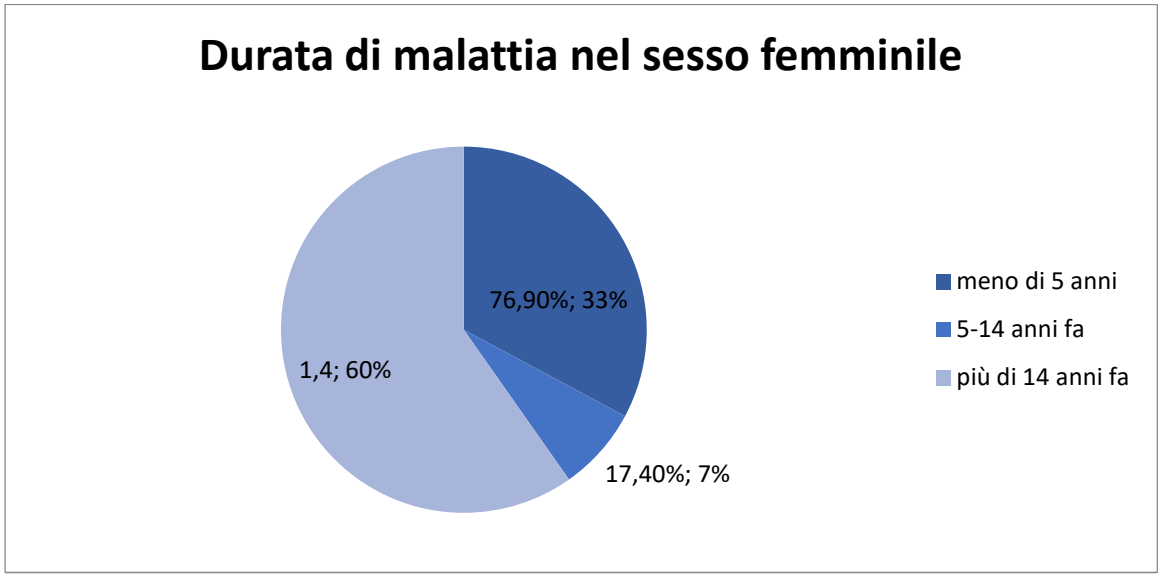
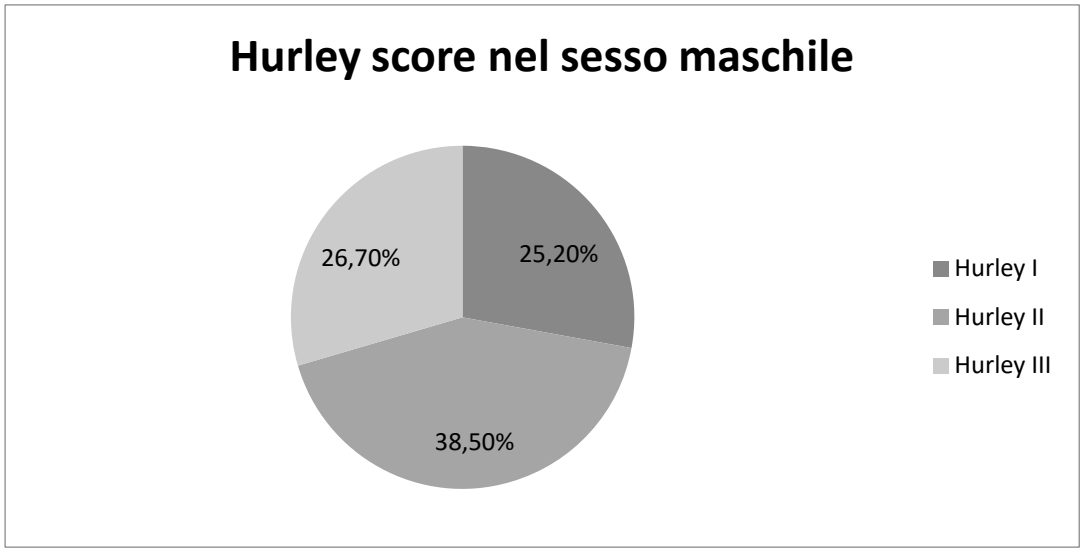




**Figura 3.3.6.: durata di malattia**



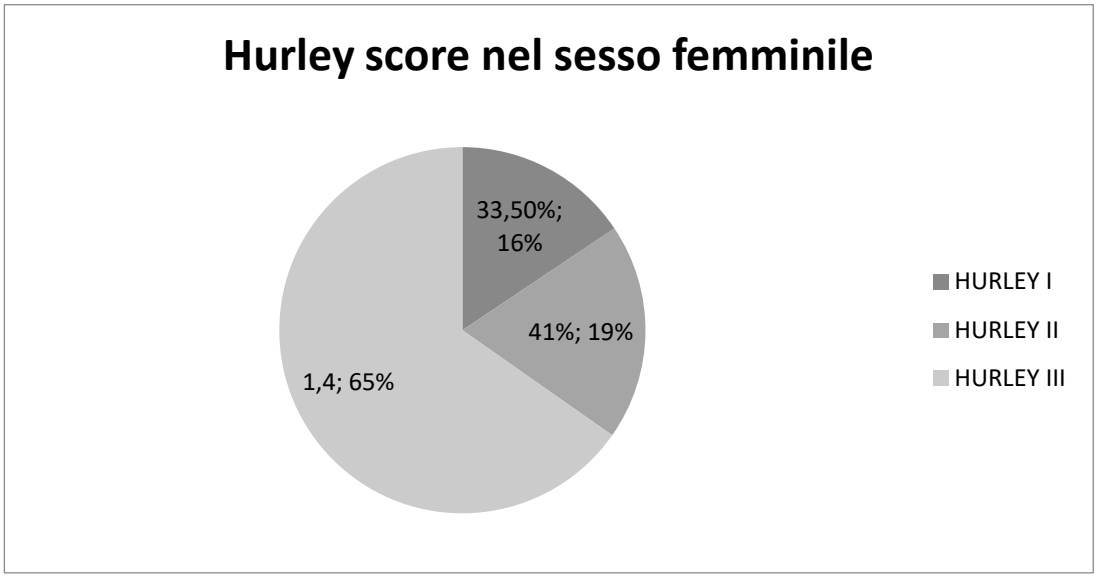
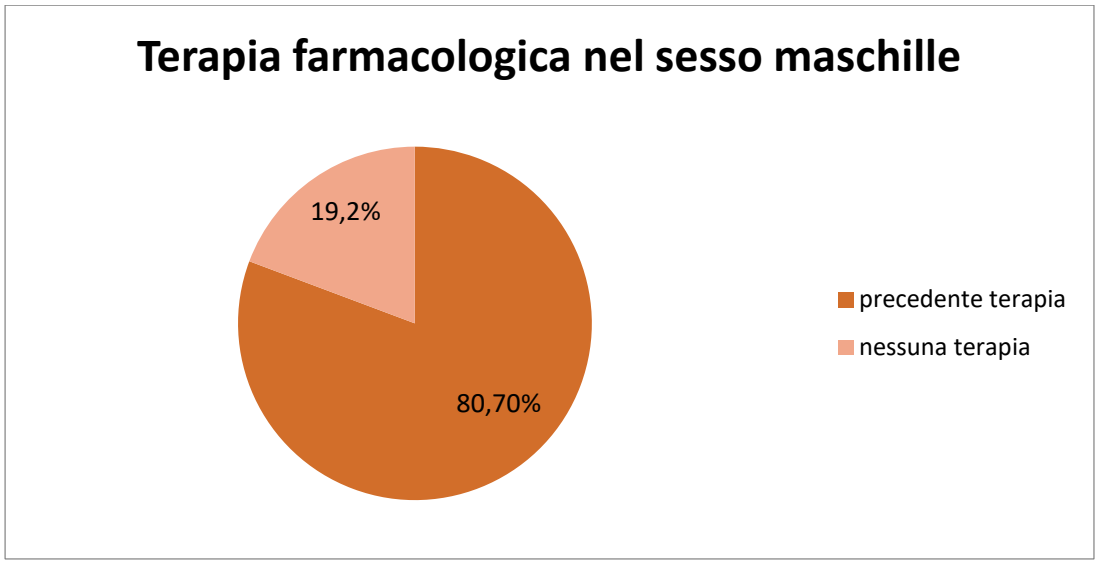




**Figura 3.3.6.7.: Hurley score**



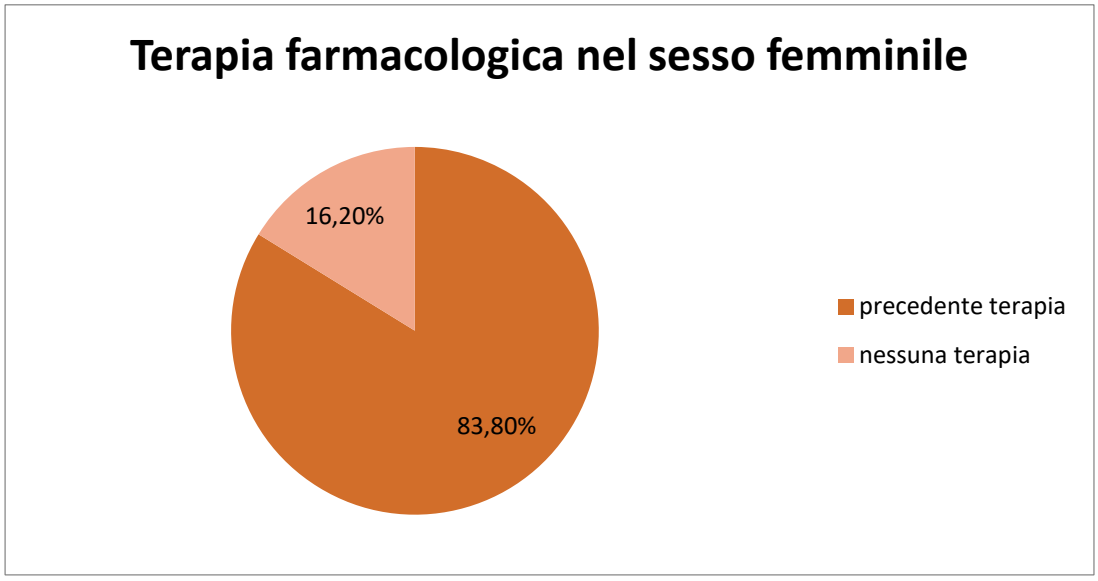
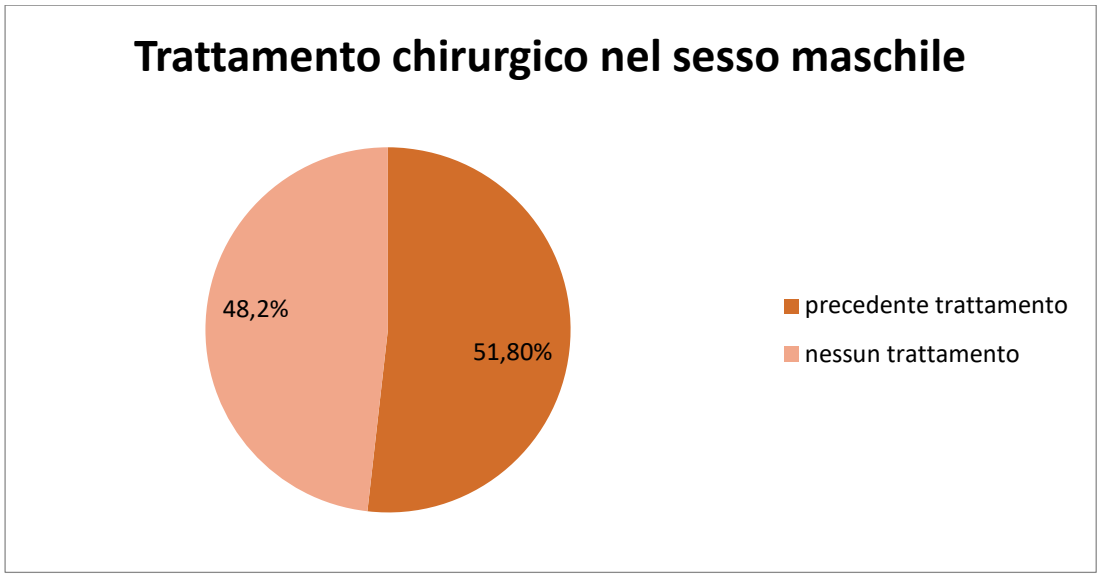




**Figura 3.3.8.: trattamento farmacologico in uso**



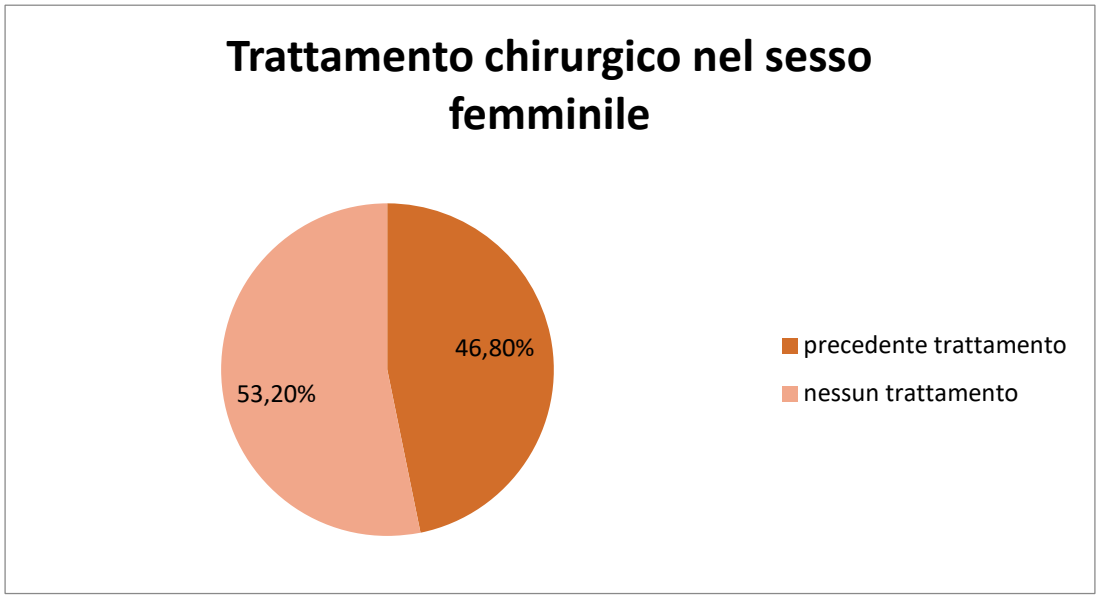




**Figura 3.3.9.: pregressa terapia chirurgica**

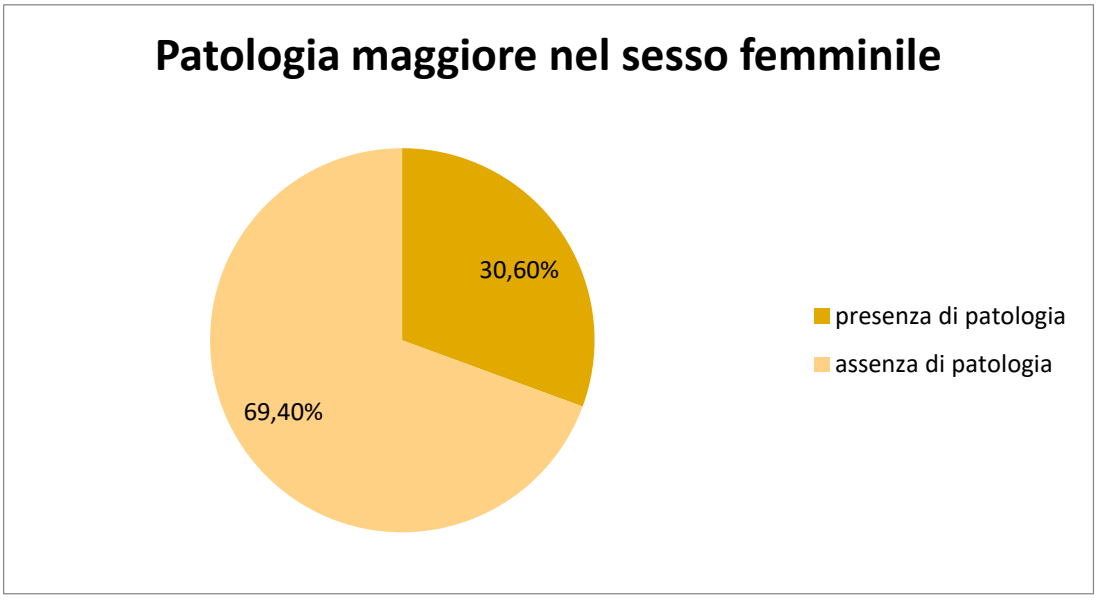



**Figura 3.3.10: presenza di concomitanti patologie maggiori**

| | | Totale n (%) | Uomini n (%) | Donne n (%) | Valore di P ** |
|---|---|---|---|---|---|
| Numero di pazienti | | 308 | 135 (43.8) | 173 (56.2) | |
| Età (anni) | Mean ± SD (range) | 35.2±12.9 (18–70) | 37.4±13.9 (18–70) | 33.5±11.8 (18–62) | 0.008 |
| Etnia | Bianca | 301 (97.7) | 132 (97.8) | 169 (97.7) | |
| | Afro-americana | 2 (0.7) | 1(0.7) | 1 (0.6) | |
| | Asiatica | 3 (0.9) | 2 (1.5) | 1 (0.6) | |
| | Altro | 2 (0.7) | 0 (0) | 2 (1.2) | 0.690 |
| Stato civile | Single | 186 (60.4) | 81 (60.0) | 105 (60.7) | |
| | Sposato | 106 (34.4) | 50 (37.0) | 56 (32.4) | |
| | Divorziato | 14 (4.6) | 4 (3.0) | 10 (5.8) | |
| | Vedovo | 2 (0.7) | 0 (0) | 2 (1.2) | 0.394 |
| Livello di istruzione | Licenza elementare | 7 (2.3) | 2 (1.5) | 5 (2.9) | |
| | Licenza media | 82 (26.6) | 41 (30.4) | 41 (23.7) | |
| | Diploma di scuola superiore | 152 (49.4) | 64 (47.4) | 88 (50.9) | |
| | Diploma di laurea | 67 (21.8) | 28 (20.7) | 39 (22.5) | 0.558 |
| Abitudine tabagica | Fumatore | 204 (66.2) | 100 (74.1) | 104 (60.1) | |
| | Non fumatore | 79 (25.7) | 21 (15.6) | 58 (33.5) | |
| | Ex-fumatore (>6 mesi) | 25 (8.1) | 14 (10.4) | 11 (6.4) | 0.001 |
| Consumo di alcolici | Drinker | 70 (22.7) | 46 (34.1) | 24 (13.9) | |
| | Non-drinker | 233 (75.7) | 85 (63.0) | 148 (85.6) | |
| | Ex-drinker (>1 month) | 5 (1.6) | 4 (3.0) | 1 (0.6) | <.001 |
| BMI, kg/m$^2$ | Mean ± SD (range) | 27.5±5.6 (16-46) | 27.1±5.0 (19-43) | 27.7±6.0 (16-46) | 0.383 |
| | BMI <23 | 67 (21.8) | 25 (18.52) | 42 (24.28) | |
| | 23 ≤ BMI <25 | 53 (17.2) | 29 (21.48) | 24 (13.87) | |
| | 25 ≤ BMI < 30 | 99 (32.1) | 51 (37.78) | 48 (27.75) | |
| | BMI ≥ 30 | 89 (28.9) | 30 (22.22) | 59 (34.10) | 0.013 |
| Tempo trascorso dai primi sintomi della HS fino alla prima visita | Mean ± SD (range) | 11.4±10.1 (0.2-55.6) | 11.3±9.7 (0.6-55.6) | 11.5±14.4 (0.2-46.5) | 0.861 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| (anni)[§] | | | | | |
| Tempo trascorso dalla diagnosi di HS fino alla prima visita (anni) | Mean ± SD (range) | 3.9±5.2 (0. 2-36.4) | 4.2±6.0 (0.2-36.4) | 3.7±4.4 (0.5-23.3) | 0.424 |
| Durata della malattia | <5 anni | 235 (76.3) | 102 (75.6) | 133 (76.9) | |
| | 5–14 anni | 54 (17.5) | 24 (17.8) | 30 (17.4) | |
| | ≥14 anni | 19 (6.2) | 9 (6.7) | 10 (5.8) | 0.956 |
| Stadio Hurley alla diagnosi | 1 | 92 (29.9) | 34 (25.2) | 58 (33.5) | |
| | 2 | 123 (39.9) | 52 (38.5) | 71 (41.0) | |
| | 3 | 73 (23.7) | 36 (26.7) | 37 (21.4) | |
| | Non noto | 20 (6.5) | 13 (9.6) | 7 (4.1) | 0.094 |
| Pazienti con >1 precedente trattamento farmacologico | No | 54 (17.5) | 26 (19.3) | 28 (16.2) | |
| | Si | 254 (82.5) | 109 (80.7) | 145 (83.8) | 0.546 |
| Pazienti con >1 trattamento chirurgico per HS a partire dall'inizio | | 151 (49.0) | 70 (51.8) | 81 (46.8) | 0.422 |
| Pazienti con >1 concomitante patologia maggiore | No | 217 (70.5) | 97 (71.8) | 120 (69.4) | |
| | Si | 91[||||](29.6) | 38 (28.2) | 53 (30.6) | 0.706 |

**Tabella 3.3.1.: caratteristiche demografiche della popolazione all'inizio dello studio**

### 3.3.2. Caratteristiche cliniche dell'idrosadenite

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche dell'HS all'inizio dello studio e i cambiamenti nel corso di esso, sono riassunte nella tabella 3.3.

| Parametri | | Baseline<br>*n* = 308 | | 3 mesi<br>*n* = 291 | | 9 mesi<br>*n* = 253 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | % | N | % | N | % |
| Stadio Hurley | 1 | 90 | 29.5 | 102 | 36.6 | 86 | 36.1 |
| | 2 | 134 | 43.9 | 117 | 41.9 | 110 | 46.2 |
| | 3 | 81 | 26.6 | 60 | 21.5 | 42 | 17.7 |
| | Dato mancante | 3 | - | 12 | - | 15 | - |
| Numero di noduli infiammatori | Mean ± SD (range) | 5.2±6.0 (0–50) | | 3.4±4.0 (0–30) | | 2.8±4.0 (0–28) | |
| Numero di ascessi | Mean ± SD (range) | 1.7±2.8 (0–30) | | 1.3±2.4 (0–25) | | 1.0±2.0 (0–21) | |
| Numero di fistole | Mean ± SD (range) | 1.6±3.4 (0–40) | | 1.3±2.9 (0–30) | | 1.1±2.7 (0–340) | |
| HS-PGA | Cute libera | 7 | 2.3 | 17 | 5.8 | 24 | 9.5 |
| | Molto lieve | 5 | 1.6 | 14 | 4.8 | 20 | 7.9 |
| | Lieve | 72 | 23.4 | 90 | 30.9 | 86 | 34.0 |
| | Moderata | 176 | 57.1 | 141 | 48.5 | 102 | 40.3 |
| | Alta | 21 | 6.8 | 10 | 3.4 | 8 | 3.2 |
| | Molto alta | 27 | 8.8 | 19 | 6.5 | 13 | 5.1 |
| Raggiungimento HiSCR$^{+}$ | Raggiunto | - | - | 98 | 33.7 | 119 | 47.0 |
| | Non raggiunto | - | - | 186 | 63.9 | 128 | 50.6 |
| | Non valutabille | - | - | 7 | 2.4 | 6 | 2.4 |
| Raggiugimento di un parziale HiSCR | Raggiunto | - | - | 46 | 15.8 | 27 | 10.7 |
| | Non raggiunto | - | - | 238 | 81.8 | 220 | 87.0 |
| | Non valultabile | - | - | 7 | 2.4 | 6 | 2.4 |
| Pazienti con >1 trattamento farmacologico in atto per HS | No | 96 | 31.2 | - | | - | |
| | Si | 212$^{\#}$ | 68.8 | - | | - | |
| Pazienti che hanno effettuato | | Nell'ultimo | | Negli ultimi 3 | | Negli ultimi 6 | |

| >1 trattamento chirurgico per HS | | anno | | mesi | | | mesi | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 57 | 18.5 | 18 | | 5.8 | 11 | 3.6 |
| Numero di riacutizzazioni | Mean ± SD (range) | 8.4±9.0 (0–60) | | 2.9±5.7 (0–80) | | | 3.2±5.6 (0–60) | |
| Necessità di un caregiver professionale | No | 247 | | 80.2 | 243 | 83.5 | 222 | 87.8 |
| | Si | 61 | | 19.8 | 48 | 16.5 | 31 | 12.3 |
| Numero di medicazioni | Mean ± SD (range) | 18.6±38.2 (0–260) | | 12.2±26.8 (0–150) | | | 15.6±50.2 (0-400) | |
| Numero di visite dal medico generico + altre visite specialistiche | Mean ± SD (range) | 3.5±3.6 (0–23) | | 1.3±1.6 (0–13) | | | 1.6±2.2 (0–20) | |

**Tabella 3.3.2: Caratteristiche dell'HS durante lo studio**

- All'inizio dello studio, la maggior parte dei pazienti presentava un Hurley score di 2 (43.9%) e uno score HS-PGA di grado moderato (57.1%). In base alla percezione soggettiva del paziente, la severità dell'idrosadenite era risultata "molto alta" (14,6%), "alta" (40.3%), "moderata" (29,2%), "lieve" (11.4%) e "molto lieve (4.9%) in base alle misurazioni tramite il questionario di gradimento soggettivo creato appositamente in questo studio. La severità della malattia all'inizio dello studio era risultata simile tra il sesso maschile e femminile, sebbene quello femminile riportasse un poorer QoL (punteggi HIDRAdisk e Skindex16 più alti). La maggior parte dei pazienti ha riportato lesioni all'ascella (56.5%), alla regione inguinale (54,6%) e all'area genitale (30.2,2%) e perianale (26,6%).

  Esaminando le differenze tra i due sessi, la popolazione maschile ha riportato lesioni più frequenti nella regione glutea (60%, $p<0.001$), nella zona perianale (56.1%, $p=0.009$) e nel tronco (56.1%, $p=0.024$), mentre quella femminile riportava lesioni prevalentemente nella regione intermammaria (85.7%, $p<0.001$) e nella regione inguinale (63,7, $p=0.004$). I principali valori delle variabili correlate alla severità dell'HS sono diminuite durante il periodo dello studio.

- Così come all'inizio dello studio, la maggior parte dei pazienti presentava un Hurley score di 2 dopo 3 e 9 mesi (41.9% e 46.2%, rispettivamente), come mostrato nella tabella 2. Il numero dei pazienti con un Hurley score di 1 è aumentata durante lo studio (29.5% all'inizio e 36.1% a 9 mesi), mentre è sceso il numero di pazienti con Hurley score di 3 (26.6% all'inizio dello studio e 17.7% a 9 mesi). Per quanto riguarda la valutazione dell'HS-PGA (Physician Global Assessment for Hidradenitis Suppurativa), la maggior parte dei pazienti ha mostrato un lieve o moderato valore di HS-PGA sia a 3 mesi (rispettivamente 30.9% e 48.5% ) che a 9 mesi dallo studio (rispettivamente 34.0% and 40.3% ). È stata inoltre osservata una riduzione del numero delle lesioni (pazienti in miglioramento) rispettivamente nel 42.6% e nel 51.8% dei pazienti a 3 e 9 mesi, mentre il 34,7% e il 34% avevano lo stesso numero di lesioni (pazienti stabili), e il 22.8% e il 14,2% avevano un aumento del numero delle lezioni (pazienti in peggioramento). Le sedi di malattia più colpite durante il periodo di osservazione dello studio – a 3 e 9 mesi- non sono variate rispetto all'inizio dello studio: zona ascellare (54.6% and 53.8%), inguine (50.9% and 48.6%), regione genitale (30.2% e 24.1%), regione perianale (23.0% and 21.0%).

- La maggior parte dei pazienti non ha avuto necessità di una figura di accudimento a 3 mesi (83,5%, circa 243 pazienti) e a 9 mesi (87,8%, circa 222 pazienti), così come all'inizio dello studio solo l'80% dei pazienti aveva la necessità di assistenza.

- Indipendentemente dal trattamento ricevuto, il numero di pazienti che ha raggiunto raggiungimento di HiSCR, definito nell'introduzione come la riduzione di almeno il 50% del numero totale di ascessi e di noduli senza un corrispettivo aumento nel numero degli ascessi o nelle fistole drenanti pus rispetto alla prima visita, e di un parziale HiSCR è aumentato durante il periodo di osservazione dello studio. A 3 mesi dall'inizio dello studio, il 33,7% dei pazienti ha raggiunto l' HiSCR, il 63,9% non ha raggiunto il target HiSCR mentre una percentuale del 2,4% non è stato possibile valutarlo; a 9 mesi, il 47% dei pazienti ha raggiunto HiSCR e il 57,7% un parziale HiSCR.

- La percezione dei pazienti della severità dell'idrosadenite suppurativa , valutata con il questionario di soddisfazione soggettiva a 3 e 9 mesi dallo studio era molto alta (10.2% e 8.7%), alta (29.8.3% e 25.2%), moderata (39.3% e 42.6%), lieve (15.8% e 16.9%) e molto lieve (4.9% e 6.6%).

3.3.3 Trattamento

Per quanto riguarda i trattamenti effettuati dai pazienti nel periodo relativo allo svolgimento dello studio, si riportano dati relativi alla terapia medica e alla terapia chirurgica.

3.3.3.1 Terapia medica

- Durante il periodo dello studio, si è osservata una riduzione del numero medio di farmaci utilizzato nel trattamento dell' idrosadenite. All'inizio dello studio, la maggior parte dei pazienti (25%) assumeva antibiotici sistemici rispetto al 17% che si trovava già in terapia con il farmaco biologico, mentre dopo 9 mesi la terapia principale era rappresentata dai biologici (28,9%), mentre l'uso degli antibiotici sistemici risultava diminuito al 16,60% (figura 1).
- Il numero medio di visite presso il medico di medicina generale o altri specialisti è costantemente diminuito sia durante i primi 3 mesi (da 18.6±38.2 a 12.2±26.8) che durante gli ultimi 6 mesi fino alla fine dello studio (tabella 2).
- Il numero medio di riacutizzazioni di malattia è notevolmente diminuito; all'inizio dello studio il numero medio di riacutizzazioni nei precedenti 12 mesi era pari a 8.4±9.0, mentre nei succcessivi 9 mesi dello studio si è ridotto a 3.2±5.6.

3.3.3.2 Terapia chirurgica

Per quanto riguarda i trattamenti chirurgici effettuati per HS, all'inizio dello studio 151 pazienti (49%) avevano riferito di aver effettuato almeno un intervento chirurgico dal momento di comparsa della malattia, mentre 57 pazienti (18,5%) avevano effettuato almeno un intervento chirurgico negli ultimi 12 mesi prima di entrare nello studio sperimentale. Durante il periodo relativo allo studio sperimentale, solo il 5.8% dei pazienti ha effettuato almeno un intervento

chirurgico per HS durante i primi 3 mesi, e il 3.6% dei pazienti nei successivi 6 mesi dello studio.

### 3.3.4. Qol e produttività lavorativa

Per quanto riguarda i punteggi dei questionari relativi alla qualità di vita, si è osservata in tutti i questionari una riduzione durante il periodo relativo allo studio (tabella 3). Come da previsione, al termine dei 9 mesi relativi allo studio, i questionari HIDRAdisk, Skindex16, DLQI presentavano punteggi più alti nei pazienti con Hurley score di 3, mentre i punteggi QoL erano più bassi nei pazienti che avevano raggiunto HiSCR o un parziale HiSCR a 9 mesi. (figure 3.3.4.1.-3.3.4.2.)

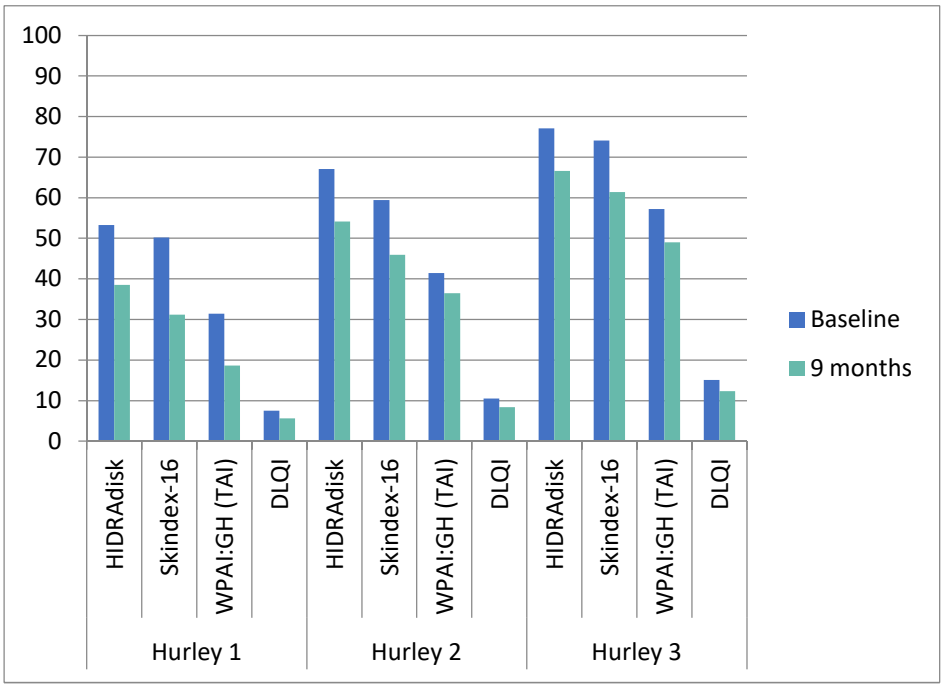



**Figura 3.3.4.1.: Punteggi dei questionari stratificati secondo Hurley all' inizio dello studio**

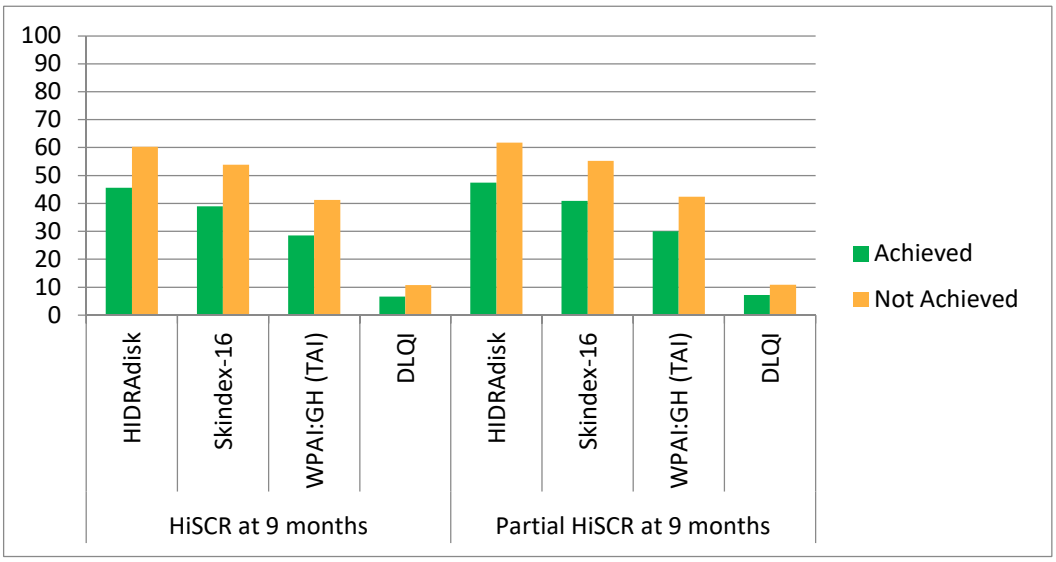



**Figura 3.3.4.2.: Punteggi dei questionari QoL stratificati secondo il raggiugimento di un HiSCR o di un parziale HiSCR al termine dello studio (9mesi);**

Osservando invece i dati relativi al questionario sulla soddisfazione soggettiva dei pazienti (Subject Satisfaction Questionair), questo è stato completato da 308 pazienti all'inizio dello studio, 285 pazienti (97,9%) lo hanno compilato a 3 mesi e 242 (95,7%) a 9 mesi. I due punteggi più alti ottenuti nella domanda 2 e 3 sono stati selezionati da più del 78% dei pazienti all'inizio dello studio e da più dell'80% dei pazienti a 3 e 9 mesi (figura 3.3.4.3. e 3.3.4.4.).

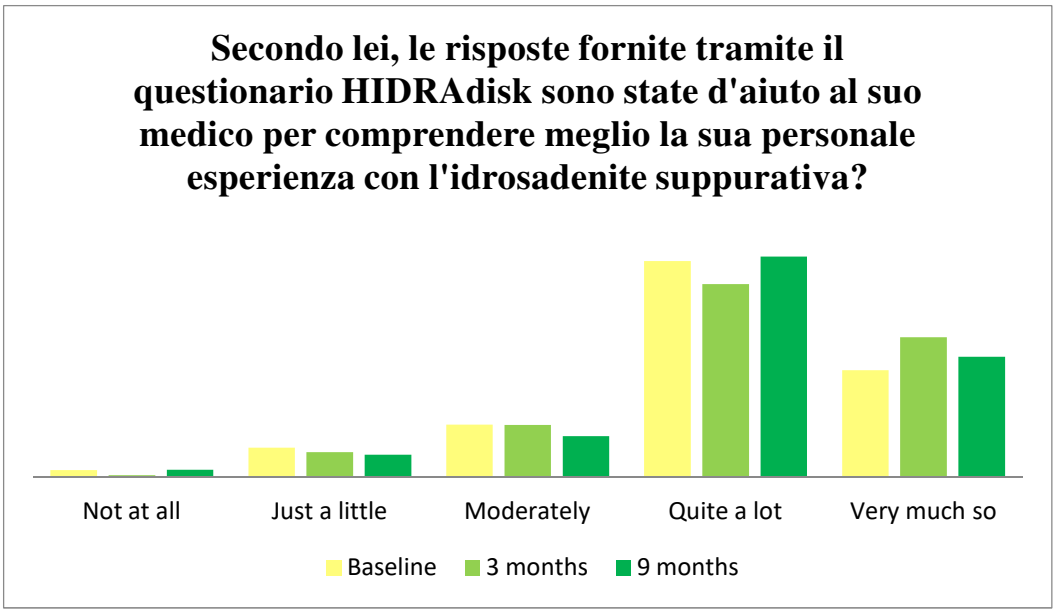



**Figura 3.3.4.3.; risultati del questionario di soddisfazione soggettiva, HS**

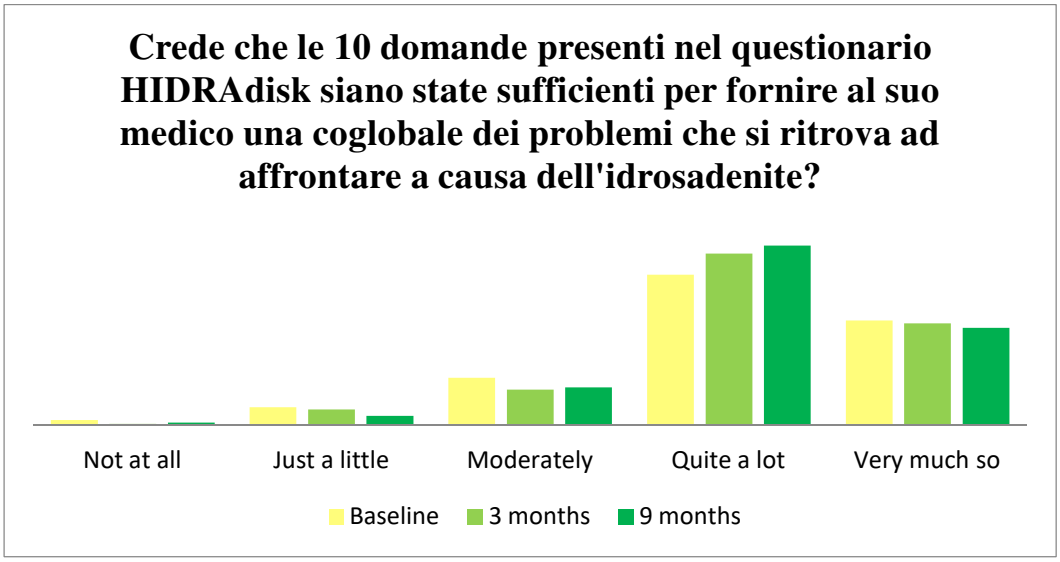



**Figura 3.3.4.4.; risultati del questionario di soddisfazione soggettiva**

3.3.5. Impatto della malattia

Tra la severità dell'idrosadenite suppurativa (numero di noduli, ascessi e fistole) e punteggi QoL si sono verificate correlazione interamente positive , oltre che statisticamente significative (valore di $p < 0.001$), ad ogni momento dello studio (all'inizio, a 3 mesi e a 9 mesi), anche se con un basso coefficiente di Spearman (>0.30; tabella 3.3.5.1.).

| | | Numero di noduli | | Numero di ascessi | | Numero di fistole | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Coefficiente di Spearman | Valore di P | Coefficiente di Spearman | Valore di P | Coefficiente di Spearman | Valore di P |
| Punteggio totale HIDRAdisk | | 0.3016 | <.0001 | 0.3482 | <.0001 | 0.3309 | <.0001 |
| Punteggio totale DLQI | | 0.3470 | <.0001 | 0.3813 | <.0001 | 0.3325 | <.0001 |
| Skindex-16 | Punteggio totale | 0.3652 | <.0001 | 0.3974 | <.0001 | 0.3646 | <.0001 |
| | Sintomi | 0.3728 | <.0001 | 0.4061 | <.0001 | 0.3365 | <.0001 |
| | Emozioni | 0.3260 | <.0001 | 0.3379 | <.0001 | 0.3322 | <.0001 |
| | Funzionalità globale | 0.3251 | <.0001 | 0.3757 | <.0001 | 0.3734 | <.0001 |

**Tabella 3.3.5.1.: correlazioni tra i punteggi dei questionari QoL e il numero delle lesioni (noduli,ascessi,fistole)**

Per quanto riguarda i rapporti tra i punteggi dei questionari Qol e il punteggio Hurley, HS-PGA, il raggiungimento dell' HiSCR e di un parziale HiSCR , si è evidenzia una differenza statisticamente significativa per ognuno dei parametri dei questionari QoL (tabella 3.3.5.2.).

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Punteggio Hurley** | **HS-PGA** | **Raggiungimento HiSCR** | **Raggiungimento di un parziale HiSCR** |
| Punteggio totale HIDRAdisk | | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 |
| Punteggio totale DLQI | | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 |
| Skindex -16 | Punteggio totale | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 |
| | Sintomi | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 |
| | Emozioni | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 |
| | Funzionalità globale | <.0001 | <.0001 | 0.0001 | 0.0004 |

**Tabella 3.3.5.2.: correlazioni tra i punteggi dei questionari QoL e la severità clinica di malattia (Hurley, HS-PGA, raggiungimento di HiSCR e di un parziale HiSCR)**

Infine, dallo studio è emerso che tutte le correlazioni tra il punteggio totale dei questionari QoL e la capacità lavorativa (WPAI:GH, domanda 6) sono risultate positive e statisticamente significative (valore di $p < 0.001$) ad ogni momento dello studio; al termine dello studio, i coefficienti di correlazione risultavano maggiori di 0.65 (tabella 3.3.5.3).

| | | Inizio dello studio N=308 | | 3 mesi N=291 | | 9 mesi N=253 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Coefficien-te di Spearman** | **Valo-re di P** | **Coefficiente di Spearman** | **Valo-re di P** | **Coefficien-te di Spearman** | **Valo-re di P** |
| Punteggio totale HIDRAdisk | | 0.6048 | <.0001 | 0.6505 | <.0001 | 0.6682 | <.0001 |
| Punteggio totale DLQI | | 0.7494 | <.0001 | 0.7313 | <.0001 | 0.7604 | <.0001 |
| Skindex-16 | Punteg-gio totale | 0.7051 | <.0001 | 0.6883 | <.0001 | 0.7782 | <.0001 |
| | Sintomi | 0.5975 | <.0001 | 0.6658 | <.0001 | 0.7388 | <.0001 |
| | Emozi-ni | 0.5883 | <.0001 | 0.5634 | <.0001 | 0.6877 | <.0001 |
| | Funzio-nalità globale | 0.6976 | <.0001 | 0.6901 | <.0001 | 0.7736 | <.0001 |

**Tabella 3.3.5.3.: correlazioni tra punteggi dei questionari QoL e la capacità lavorativa dei pazienti**

## 3.4. DISCUSSIONE

Secondo le nostre attuali conoscenze, il nostro studio presenta la più ampia coorte nazionale mai studiata (n=308) di pazienti affetti da idrosadenite suppurativa con il follow up prospettico più lungo (9 mesi). Degno di nota, un registro italiani HS AI è stato recentemente realizzato e sono stati riportati i dati di 245 pazienti da Bettoli et al [221].

### 3.4.1. Caratteristiche demografiche della popolazione

In linea con le precedenti ricerche, i nostri dati mostrano che l'HS è più frequente nelle donne, nei fumatori e nei pazienti obesi ([24], [221- 222,223-224]). La maggior parte dei pazienti aveva una malattia di moderata severità (Hurley stage:2) [225] e le lesioni si osservavano più frequentemente nella regione glutea e perianale negli

uomini e in quella intermammaria e inguinale nelle donne [218, 220]; perciò, supportano i dati affidabili di una popolazione scelta per il nostro studio le cui caratteristiche fossero riproducibili nella popolazione reale.

I punteggi medi relativi alla severità dell'HS, inclusi il numero degli ascessi, dei noduli e delle fistole, erano più bassi dopo 9 mesi dall'osservazione, indipendentemente dal trattamento utilizzato. Il numero medio di farmaci usati per trattare l'HS si è ridotto ugualmente durante il periodo dello studio; il cambiamento di terapia più frequente è stato quello da antibiotici sistemici (all'inizio dello studio) ai farmaci biologici (a 9 mesi dallo studio).

### 3.4.2. Questionari relativi alla qualità della vita

I punteggi dei questionari HIDRAdisk, Skindex-16, DLQI e WPAI:GH sono diminuiti durante il periodo dello studio, indicando un miglioramento nello stato di salute generale dei pazienti, nella loro qualità di vita e nel relativo affaticamento nell'ambiente di lavoro e durante lo svolgimento di regolari attività quotidiane. È stata osservata alla fine dello studio una significativa correlazione tra i punteggi dei questionari della qualità della vita, incluso l'HIDRAdisk, e entrambe la severità dell'HS e la capacità lavorativa, sottolineando che l'impatto dell'HS viene avvertito più intensamente nei pazienti con uno stadio più severo di malattia. Durante tutto lo studio, la maggior parte dei pazienti ha comunicato che il questionario HIDRAdisk risultava essere appropriato e utile al medico per comprendere meglio l'impatto che percepivano della propria malattia, confermando il forte apprezzamento dello strumento HIDRAdisk. Inoltre, tutti i questionari, compreso l'HIDRAdisk, hanno dimostrato di essere affidabili nel registrare i cambiamenti della severità della malattia durante il periodo dei 9 mesi: il punteggio QoL totale si è mosso considerevolmente da alti a bassi valori in quei pazienti che avevano raggiunto almeno un HiSCR parziale. Questo studio ha supportato l'evidenza che l'idrosadenite suppurativa è una malattia dermatologica molto invalidante, che impatta su tutti gli aspetti della qualità di vita dei pazienti che ne soffrono.

Attualmente, non esiste un trattamento risultivo per l'idrosadenite, e per questa ragione la malattia richiede un follow up a lungo termine. La gamma di

trattamenti per l' HS è molto ampia, e comprende sia farmaci topici che farmaci sistemici. La terapia topica è generalmente raccomandata nei casi lievi-moderati, mentre quella sistemica nei casi moderati-severi oppure nei casi refrattari. Il deterioramento della HRQoL in tali pazienti è paragonabile ad altre condizioni mediche maggiori quali diabete, problemi cardiaci o cancro al seno. Le persone che soffrono di questa malattia spesso sperimentano un'instabilità fisica ed emozionale che affligge la loro vita quotidiana. Queste difficoltà fisiche, emozionali e sociali sono ben riportate in letteratura, nonostante ciò l'impatto risultante della malattia sulla HRQoL è sottostimato. L'efficacia delle opzioni di trattamento viene spesso esaminata utilizzando i risultati ottenuto con gli strumenti generici e specifici che valutano la HRQoL; in dermatologia, sta diventando sempre più importante valutare la HRQoL per stabilire la gravità della malattia e valutare l'efficacia degli interventi terapeutici. È importante notare che gli studi che utilizzano una combinazione di strumenti sia generici che specifici per misurare la qualità di vita hanno fornito risultati più ampi e realistici sull'impatto dell'idrosadenite sulla HRQoL, permettendo di valutare quegli aspetti che affliggono la HRQoL al di là della fisicità della malattia. Alcuni autori hanno suggerito che la valutazione di ciascuna voce degli strumenti per la valutazione della HRQoL potrebbe fornire utili informazioni riguardo alle aree maggiormente colpite della qualità della vita dei pazienti. Questo approccio può rivelare quali aspetti psicosociali richiedano particolare attenzione e quali di essi potrebbero beneficiare di ulteriore interventi psicosociali così come di ulteriori ricerche.

Insieme al crescente interesse sulla HRQoL, il numero degli articoli che riportano i risultati forniti dai pazienti (PROs, patient reported outcomes), sono aumentati considerevolmente negli ultimi anni. Tali articoli confermano l'impatto negativo della HS nella HRQoL, mostrando come tale impatto potrebbe dipendere da caratteristiche demografiche e cliniche proprie del paziente stesso. In tal modo, sia il trattamento utilizzato che altre caratteristiche proprie del paziente e della malattia stessa sono correlati tra loro e impattano sulla HRQoL. Dal momento in cui sono stati approvati e inseriti sul mercato Europeo i farmaci biologici (anno 2005), c'è stato il tempo per evidenziare negli anni i risultati preliminari sui potenziali effetti di questi nuovi trattamenti nei pazienti.

Uno studio finalizzato a comparare l'impatto sulla HRQoL di numerose affezioni dermatologiche ha dimostrato che l'idrosadenite e la dermatite atopica, insieme

alla psoriasi, hanno un impatto significativamente negativo rispetto alle patologie tumorali sempre di pertinenza cutanea. Inoltre, numerosi studi hanno rivelato che i pazienti affetti da idrosadenite hanno un punteggio più basso nei questionairi HRQoL e un livello più alto di depressione rispetto a pazienti con altre malattie quali vitiligine e alopecia. L'HS riduce marcatamente il benessere globale dei pazienti e dei familiari di essi, che hanno sperimentato un peggioramento della loro qualità di vita e livelli più alti di ansia e depressione.

L'impatto dell' idrosadenite sulla HRQoL e l'identificazione di fattori che hanno un'influenza maggiore in essa stanno diventando sempre più rilevanti, specialmente man mano che nuove terapie, in particolare biololgic agents vengono introdotti nell'armamentarium terapeutico ella patologii. Numerose pubblicazioni hanno tentato di determinare i fattori associati ad un punteggio più basso di HRQoL, tuttavia ancora questi studi mostrano risultati contraddittori. Anche se tutt'ora sono in studio variabili come gli effetti delle caratteristiche sociodemografiche dei pazienti (come il sesso e l'età), HRQoL è risultato essere più compromesso nei pazienti più giovani e di genere femminile. Dunque, anche se gli effetti dell'età o del sesso dei pazienti variano a seconda degli studi, i pazienti più giovani e le donne rappresentano la categoria con punteggi più frequentemente bassi di HRQoL.

L'influenza delle caratteristiche della malattia sulla HRQoL è stata ampliamente valutata. In relazione alle variabili cliniche, i risultati mostrano che la localizzazione delle lesioni nelle zone visibili della superficie corporea, l'attività della malattia e la sua severità sono associate ad una peggiore HRQoL. Ci sono inoltre importanti miglioramenti clinici nella HRQoL quando si passa da malattia con un coinvolgimento cutaneo quasi nullo ad un coinvolgimento totalmente nullo. Questa evidenza suggerisce che, raggiungendo l'obbiettivo "clear skin" si verificano importanti e significativi benefici ai pazienti con una malattia da moderata a severa, in termini di aumento di HRQoL. In linea con questi risultati, alcuni studi hanno mostrano che pazienti che hanno ottenuto più ampi miglioramenti nel punteggio HSI e HURLEY hanno evidenziato anche un miglioramento del HRQoL ( misurato con i questionari DLQI), suggerendo così che agenti terapeutici potrebbero apportare anche migliori benefici a HRQoL.

Sono disponibili differenti opzioni di trattamento per i pazienti con diversi stadi di gravità di malattia e la decisione su quale utilizzare dipende dai criteri clinici

applicati dagli specialisti. Anche se la valutazione di HRQoL viene sempre più presa in considerazione quando è necessario prendere decisioni relative al trattamento da utilizzare per la malattia, uno studio Svedese ha rivelato che pazienti con punteggi più alti in HIS4 e HURLEY e basso punteggio nei questionari DLQI avevano maggiori probabilità di ricevere come terapia i trattamenti biologici rispetto ai pazienti con punteggio HIS4 e HURLEY più basso e un più alto DLQI. Anche se viene preso in considerazione più il punteggio HIS4 e HURLEY rispetto ad un alto punteggio DLQI quando si deve decidere se iniziare un trattamento con farmaci biologici, di solito non si prende in considerazione il fatto che ci sono piccole aree del corpo (es. viso, mani) che, nel momento in cui sono colpite da malattia, possono avere un impatto sproporzionatamente alto nel benessere sia psicosociale ma anche fisico.

## 3.5 CONCLUSIONI

In generale, le patologie dermatologici sono responsabili del 15-20% delle visite mediche[227, 228] , e tutt'ora viene data poca attenzione a come esse impattano sul benessere dell'individuo[229]. Il campo della psicodermatologia si è sviluppato come risultato di un sempre maggior interesse e conoscenza della relazione tra le malattie dermatologiche e vari fattori psicologici [230]. I pazienti che presentano patologie coinvolgenti aree del corpo sensibili come il viso, le aree genitali sono inclini a sperimentare importanti forme di disagio [231,2323] . L'idrosadenite suppurativa impatta negativamente la vita privata e sociale del paziente necessitando pertando un supporto professionale. La comunicazione riguardo alla malattia in generale è considerata dal paziente molto rilevante. Si è riscontrato che l'idrosadenite suppurativa ha un importante impatto emozionale nel paziente e tende a promuovere l'isolamento a causa della paura della stigmatizzazione.

In questo contesto, l'uso di un rapido e sensibile strumento di valutazione della qualità della vita nella pratica clinica sembra migliorare la percezione del paziente della propria patologia e migliorare la relazione medico – paziente, un vantaggio utile per la gestione del paziente indipendentemente dal trattamento usato. Questi risultati rafforzanoo l'uso del questionario HIDRAdisk nella pratica clinica, unitamente agli strumenti che più comunemente vengono impiegati per misurare

la severità della malattia, per garantire un'analisi a 360 gradi dell'impatto della malattia sul paziente. Con i progressi nel campo degli strumenti generici e specifici che misurino la qualità di vita, si sta verificando sempre un maggior interesse di come tali malattie affliggano i pazienti [233,234].

Sono comunque necessari ulteriori studi su ampie casistiche di pazienti. Attualmente, si stanno sviluppando molteplici questionari per studiare l'impatto dell'HS sulla qualità della vita; comunque, per ora, nessuno strumento proposto si è dimostrato all'altezza dell'HIDRAdisk soprattutto per la facilità e rapidità di impieco della pratica dermatologica. Recentemente, sono stati sviluppati due strumenti specifici per la QoL dell'HS: HS Impact Assessment and HS Symptom Assessment tool (HSIA&HSSA) [235] (testato in 40 pazienti) e l'HS Burden of Disease [236] testato in 29 pazienti. I due strumenti attualmente sono in fase di validazion. Inoltre, altri strumenti di misurazione PRO (Patient reported Outcome) sono in studio per essere integrati nell'ambito della valutazione clinica del paziente per fornire una migliore descrizione dell'impatto della HS, come nel recente sviluppato punteggio SAHS [237].

Una limitazione ai risultati potrebbe essere quella di utilizzare questionari di comparazione che non siano malattia-specifici; potrebbero fornire un miglior supporto per la loro utilità  altre analisi che mettano in relazione i punteggi del questionario HIDRAdisk con altri specifici strumenti di misurazione della qualità della vita dell'HS. Inoltre, devono essere ancora studiati gli effetti dei vari trattamenti farmacologici e chirurgici sulla qualità della vita, elemento indagato nel questionario HIDRAdisk. In aggiunta, una limitazione di questo studio è data dal fatto che fatto che è stato condotto soltanto nell'ambito della popolazione italiana. Per far in modo che l'HIDRAdisk sia utilizzato a livello internazionale, il questionario dovrebbe essere tradotto e le sue proprietà psicometriche andrebbero testate in differenti popolazioni.

In conclusione, lo strumento HIDRAdisk si è rivelato essere un valido strumento somministrato tramite apparecchi elettronici, ultimato sia dal paziente che dal dermatologo insieme, rendendolo uno strumento facile da usare per la misura della Qole meritevole pertando di essere adottato nella pratica clinica per migliorare la gestione dell'HS, così come rafforzare la relazione di fiducia medico-paziente.

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 qualques 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:.

14. König A, Lehmann C, Rompel R, et al. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. Dermatology 1999;198:261–4

15 : Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, et al. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. Br J Dermatol 2009;161:831–9

16. Hidradenitis suppurativa. Margesson LJ[1], Danby FW[2]. Best Pract Res Clin Gynaecol. O Oct;28(7):1013-27. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.012. Epub 2014 Aug 1

17. 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.

18. 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.

19. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. J Am Acad Dermatol. 2009;60(4):539–561.

20. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(9):985-998.

21. Lipsker D, Revuz J. Phenotypic characterization of patients with hidradenitis suppurativa. Dermatology 2016; 232: 521.

22. Van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidreadenitis suppurativa:clinical ptresentations and phenotypes. J Am Acad Dermatol. 2015; 73: S23-6.

23. Moriarty B, Pink A, Creamer D, Desai N. Hidradenitis suppurativa fulminans: a clinically distinct phenotype? Br J Dermatol 2014; 171: 1576-1578.

24. 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.

25. Yu CCW, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. Br J Dermatol 1990; 122: 763-769.

26. Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. Br J Dermatol. 1996;135:721–725.

27. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 1996;34:994–999.

28. Wiseman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. Dermatol Ther 2004;17:50-54.

29. Mortimer PS, Lunniss PJ. Hidradenitis suppurativa. J R Soc Med 2000; 93: 420-422.

30. Calamaro P, Cerroni L. Intralymphatic proliferation of T-cell lymphoid blasts in the setting of hidradenitis suppurativa. Am J Dermatopathol 2016; 38: 536-540.

31. Herschel S, Laske J, Stein A. Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12: 417-419.

32. 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.

33. 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.

34. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is hig hly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. Br J Dermatol. 2008;158:691–697.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. Chiricozzi A, Faleri S, Franceschini C, *et al.* AISI: a new disease severity assessment tool hidradenitis suppurativa. Wounds 2015; 27: 258-264.

42. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut 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.

43. 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.

44. Ingram JR, Piguet V. Phenotypic heterogeneity in hidradenitis suppurativa (acne inversa): classification is an essencial step toward personalized therapy. J Invest Dermatol 2013; 133: 1453-1456.

45. 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.

46. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Hidradenitis suppurativa – characteristics and consequences. Clin Exp Dermatol 1996; 21: 419-423.

47. Gooderham M, Papp K. The psychosocial impact of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol 2015; 73: S19-22.

48. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 210-216.

49. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. Acta Derm Venereol 2010; 90: 264-268.

50. 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.

51. Kurek A, Peters EM, Chanwangpong A, *et al.* Profound disturbances of sexual health in pacients with acne inversa. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 422-428.

52. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 706-708.

53. Naldi L. Epidemiology. In: Jemec GB, Revuz J, Leiden J, Editors. Hidradenitis suppurativa. Springer, Berlin, Germany 2006; 58-64.

54. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14:389–92

55. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Hidradenitis suppurativa: characteristics and consequences. Clin Exp Dermatol 1996;21:419–23

56. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. J Am Acad Dermatol 2010;62:706–8

57. Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. Clin J Pain 2010; 26: 435-444.

58. 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.

59. Chren MM. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. Dermatol Clin 2012; 30: 231-236.

60. Menter A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. Semin Cutan Med Surg 2014; 33 (3 Suppl): S54-56.

61. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, *et al.* Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. Br J Dermatol 2015; 173: 1546-1549.

62. 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.

63. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5 Suppl 1): S27-S35.

64. Rompel R, Petres J. Lonf-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. Dermatol Surg 2000; 26: 638-643.

65. 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.

66. Popko K, Gorska E, Stelmaszczyk-Emmel A, *et al.* Proinflammatory cytokines IL-6 ant TNF-alpha and the development of inflammation in obese subjects. Eur J Med Res 2010; 15: 120-122.

67. 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.

68. Cornu M, Albert V, Hall MN. mTOR in aging, metabolism and cancer. Curr Opin Genet Dev 2013; 23: 53-62.

69. Scheinfeld N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa: Part 2 of a series on hidradenitis. Dermatol Online J 2013; 15;19: 18558.

70. 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.

71. Principi M, Cassano N, Contaldo A, *et al.* Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: un unusual, but existing association. World J Gastroenterol 2016; 22: 4802-4811.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. Alikhan A. Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol. 2016 Jun 1;152(6):736.

76. Vasanth V, Chandrashekar BS. Follicular occlusion tetrad. Indian Dermatol Online 2014; 5: 491-493.

77. 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.

78. Gönül M, Cevirgen Cemil B, Keseroglu HO, Kaya Akis H. New described dermatological disorder. Biomed Res Int 2014; 2014: 616973.

79. 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.

80. Marzano AV. Hidradenitis suppurativa, neutrophilic dermatoses and autoinflammation: what's the link? Br J Dermatol. 2016 Mar;174:482-483.

81. 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.

82. Leuenberger M, Berner J, Di Lucca J, *et al.* PASS syndrome: an IL-1-driven autoinflammatory disease. Dermatology 2016; 232: 254-258.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. Moosbrugger EA, Mutasim DF. Hidradenitis suppurativa complicated by severe lymphedema and lymphangiectasias. J Am Acad Dermatol. 2011;64(6):1223-1224.

87. Russ E, *et al.* Lumbosacral epidural abscess due to hidradenitis suppurativa. AJR Am J Roentgenol 2002; 178: 770-771.

88. 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.

89. Baughman SM, Cespedes RD. Unusual presentation of hidradenitis suppurativa with massive enlargement of penis. Urology 2004; 64: 377-378.

90. Kok K, Lahiri A. Penile degloving: an unusual presentation of hidradenitis suppurativa. Ann R Coll Surg Engl 2012; 94: e101-102.

91. Poh F, Wong SK. Imaging of hidradenitis suppurativa and its complications. Case report Radiol 2014; 2014: 294753.

92. Wortsman X, Revuz J, Jemec GB. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. Dermatology 2009; 219: 22-24.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. Lee R, Saardy KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. Clin Dermatol 2014; 32: 616-620.

98. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2003; 36: 84-91.

99. Carlson JA. Lymphedema and subclinical lymphostasis (microlymphedema) facilitate cutaneous infections, inflammatory dermatoses, and neoplasia: a locus minoris resistentiae. Clin Dermatol 2014; 32: 599-615.

100. Lapins J, Ye W, Nyren O, *et al.* Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol 2001; 137: 730-734.

101. Martorell A, Segura Palacio JM. Ultrasound examination of hidradenitis suppurativa. Actas Dermosifiliogr 2015; 106 (Suppl 1): 49-59.

102. Wortsman X. Imaging of Hidradenitis Suppurativa. Dermatol Clin. 2016;34(1):59-68.

103. Habicheyn Hiar S, Segura Palacios JM, Bernal Ruiz AI. Ultrasound in the management of inflammatory dermatosis. Actas Dermosifiliogr 2015; 106 (Suppl 1): 41-48.

104. 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.

105. 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.

106. Zarchi K, Jemec GB. The role of ultrasound in severity assessment in hidradenitis suppurativa. Dermatol Surg 2014; 40: 592.

107. 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.

108. 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.

109. Kelly AM, Cronin P. MRI features of hidradenitis suppurativa and review of the literature. AJR Am J Roentgenol 2005; 185: 1201-1204.

110. 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.

111. Joseph D, Berona K, Kang T. Images in emergency medicine. Man with history of multiple abscesses. Hidradenitis suppurativa with an enterocutaneus fistula. Ann Emerg Med 2015; 66: 239-42.

112. Simpson RC, Dyer MJS, Phil D, *et al.* Positron emission tomography features of hidradenitis suppurativa. Br J Radiol 2011; 84: e164-e165.

113. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 1135-1146.

114. Lacarrubba F, Verzì AE, Dinotta F, *et al.* Dermatoscopy in inflammatory and infectious skin disorders. G Ital Dermatol Venereol 2015; 150: 521-531.

115. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. Curr Probl Dermatol 2015; 47: 21-32.

116. 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].

117. Micheletti RG. Natural history, presentation, and diagnosis of hidradenitis suppurativa. Semin Cutan Med Surg 2014; 33(3 Suppl): S51-3.

118. Bode U, Plewig G. Classification of follicular cysts: epidermal cysts including Günther sebocystomatosis, steatocystoma multiplex and trichilemmal cysts. Hautarzt 1980; 31: 1-9.

119. Veraldi S, Benelli C. Treatment of steatocystoma multiplex with isotretinoin. J Dermatol Treat 1992; 3: 160-1.

120. 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.

121. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, *et al.* Acne fulminans: explosive systemic form of acne. JEADV 2011; 25: 501-7.

122. Jansen T, Plewig G. An historical note on pyoderma faciale. Br J Dermatol 1993; 129: 594-6.

123 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.

124. Bradley L. Pilonidal sinus disease: a review. Part one. J Wound Care 2010; 19: 504-8.

125. Bradley L. Pilonidal sinus disease: a review. Part two. J Wound Care 2010; 19: 522-30.

126. Marzano AV, Ramoni S, Caputo R. Amicrobial pustolosis of the folds. Report of 6 cases and a literature review. Dermatology 2008; 216: 305-11.

127. Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangrenosum: pathogenetic oriented treatment approaches. Wien Med Wochenschr 2014; 164: 263-73.

128. Barret M, de Parades V, Battistella M, *et al.* Crohn's disease of the vulva. J Crohns Colitis 2014; 8: 563-70.

129. Micali G, Donofrio P, Nasca MR, Veraldi S (Eds). Vulvar dermatologic diagnosis. Diagnosis by clinical presenting sign. CRC Press 2016, New York.

130. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma venereum: clinical presentation, diagnosis, and treatment. Clin Infect Dis 2015; 61(S8): 65-73.

131. 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.

132. Dinotta F, De Pasquale R, Micali G. Secondary siphilis with exclusive peno-scrotal localization. G Ital Dermatol Venereol 2009; 144: 725-8.

133. 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.

134. 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.

135. 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.

136. 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.

137. 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.

138 Qualità di vita ed integrazione sociale delle persone sottoposte a trapianto di fegato
L. Ridolfi, A. Nanni Costa 1), G. Martinelli2), S. Donati, A.M. Morselli Labate, N. Venturoli

139 Nicolucci, A. (2006). L'uso dei questionari sulla qualità della vita []. G It Diabetol Metab, 26, Q25 154–159

140 . Greenfield S, Nelson EC. *Recent developments and future issues in the use of health status assessment in clinical settings*. Med Care 1992;30:MS23-41.

141. Van den Bos GAM, Triemstra AHM. *Quality of life as an instrument for need assessment and outcomes assessment of health care in chronic patients.* Quality in Health Care 1999;8:247-52.

142. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N. *Patient-reported outcomes: the example of health-related quality of life – A European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug*
*regulatory process.* Drug Inform J 2002;36:209-38.

143 Patrick DL, Deyo RA. *Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life.* Med Care 1989;27: 217-32.

144 Anderson RM, Fitzgerald JT, Kimberlydawn W. *A comparison of global versus disease-specific quality of life measures in patients with NIDDM.* Diabetes Care 1997;20:299-305.

145 Ware JE, Gandek BL, Keller SD, and the IQOLA Project Group. *Evaluating instruments used cross-nationally: methods from the IQOLA project.* In: Spilker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996.

146 Apolone G, Mosconi P. *The Italian SF-36 Health Survey: translation validation and norming*. J Clin Epidemiol 1998;51:1025-36.

147 De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S et al.; QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. *Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction.* Diabetes Care 2005;28:2637-43.

148 Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, Mc Horney CA, Rogers WH, Raczek A (1986). Comparison of methods for scoring and statistical analysis of SF-36 health profiles and

summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. Medical Care, n.33, AS264-279.

149. Apolone G, Mosconi P, John E, Ware JE (1997). Questionariosullo stato di salute SF-36. Manuale d'uso e guidaall'interpretazione dei risultati. Guerini e Associati, Milano.

150. Lyketsos CG, Galik E, Steele C, Steinberg M, RosenblattA, Warren A (1999). The General Medical Health Rating Index: a bedside global rating of medical comorbidity in patient with dementia. J Am Geriatr Soc 47 (4): 487-491.ù

151. Cabe CJ, Thomas KJ,. Brazier JE, Coleman P (1996). Measuring the mental health status of a population: a comparison of the GHQ-12 and the SF-36 (MHI-5). Br J Psychiatry; 169 (4): 516-521.

152. [EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. Balestroni G, Bertolotti G. Monaldi Arch Chest Dis. 2012 Sep;78(3):155-9. Italian. 153. Brooks R, *et al.* The Measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European prospective. London: Kluwer Academic Publishers Dordrecht, 2003.

154. Szende A, Oppe M. Devlin N. (Eds.). EQ-5D Value Sets: Inventory, Comparative Review and User Guide. Springer, 2007.

155. König HH, Bernert S, Angermeyer MC, Matschinger H, Martinez M, Vilagut G, Haro JM, de Girolamo G, de Graaf R, Kovess V, Alonso J; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators. Comparison of population health status in six european countries: results of a representative survey using the EQ-5D questionnaire. *Med Care* 2009; 47 (2) 255-61.

156. Szende A, Williams A. Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. EuroQol Group. 2004.

157. Rabin R, Oemar M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide Version 4.0 April 2011 http://www.euroqol.org/fileadmin/ user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_ EQ-5D-3L.pdf.

158. PDF/Books/Measuring Self Reported Population Health-An International Perspective based on EQ-5D.pdf.

159. Cavrini G, Broccoli S, Puccini A, Zoli M. EQ-5D as a predictor of mortality and hospitalization in elderly people. *Qual Life Res* 2011, 2012 Mar; 21 (2): 269-80.

160. Balestroni G, Omarini G, Omarini P, Zotti AM. Euro- Qol-5D FOR quality of life assessment in cardiac rehabilitation *G Ital Med Lav Ergon* 2007; 29 (3 Suppl B): B56-62.

161. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmaco economics.* 1993;4:353–365.

162. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey, 1980.Hyattsville,Maryland.

163. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.

164. Bush JW, Anderson JP, Kaplan RM, Blischke WR. "Counterintuitive" preferences in health-related quality-of-life measurement. *Med Care.* 1982;20:516-25.

165. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med.* 1981;15;221-9.

166. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care*. 1981;19:787-805.

167. Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, Klerman GL,

Williams GH. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med*. 1986;314:1657-64.

168. Caine N, Harrison SC, Sharples LD, Wallwork J. Prospective study of quality of life before and after coronary artery bypass grafting. *BMJ*. 1991;302:511-6.

169. Development of the Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Questionnaire, Margaret C. Reilly, MA, MPH, Reilly Associates,New York, NY,March 1, 2008

170. Vital and Health Statistics: Series 2, Data evaluation and methods research; no.69. US Department of Health, Education and Welfare No. (HRA) 77-1343, March 1977

171. Unpublished data from clinical studies.

172. Ricardo-Campbell R, Eisman MM, Wardell WM, Crossley R. Preliminary methodology for controlled cost-benefit study of drug impact: the effect of cimetidine on days of work lost in a short-term trial in duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 1980;2:37-41.

173. Osterhaus JT, Gutterman DL, Plachetka JR. Healthcare resource and lost labour costs of migraine headache in the US. *Pharmacoeconomics*. 1992;2:67-76.

174. Severens JL, Mulder J, Laheij R, Verbeek A. Precision in measuring absence from work as a basis for calculating productivity costs in the Netherlands. *Social Sci Med*. 2000;51:243–249.

175. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments,Both H[1], Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. J Invest Dermatol. 2007 Dec;127(12):2726-39. Epub 2007 Nov 8.

176. Badia X, Mascaro JM, Lozano R (1999) Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. The Cavide Research Group. Br J Dermatol 141:698–702

177. Wallenhammar LM, Nyfjall M, Lindberg M, Meding B (2004) Health-related quality of life and hand eczema—a comparison of two instruments, including factor analysis. J Invest Dermatol 122:1381–9 Ware J Jr, Kosinski

178. Nijsten T, Meads D, de Korte J, Sampogna F, Gelfand JM, Ongenae K et al. (2007) Cross cultural inequivalence of dermatology specific health related quality of life instruments in psoriasis patients. J Invest Dermato 127:2315–22

179 Nijsten T, Meads DM, McKenna SP (2006a) Dimensionality of the dermatology life quality index (DLQI): a commentary. Acta Derm Venereol 86:284–5

180. Kent G, al-Abadie M (1996) Factors affecting responses on Dermatology Life Quality Index items among vitiligo sufferers. Clin Exp Dermatol 21:330–3

181. Wallenhammar LM, Nyfjall M, Lindberg M, Meding B (2004) Health-related quality of life and hand eczema—a comparison of two instruments, including factor analysis. J Invest Dermatol

182. Mazzotti E, Barbaranelli C, Picardi A, Abeni D, Pasquini P (2005) Psychometric properties of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in 900 Italian patients with psoriasis. Acta Derm Venereol 85:409–13

183. Morgan M, McCreedy R, Simpson J, Hay RJ (1997) Dermatology quality of life scales—a measure of the impact of skin diseases. Br J Dermatol 136:202–6

184. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA (2006) The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health Qual Life Outcomes 4:71

185. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY (2005) Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol 125:659–64

186. Lewis V, Finlay AY (2004) 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Investig Dermatol Symp Proc 9:169–80

187. Chiricozzi A, Bettoli V, De Pità O *et al* HIDRAdisk: an innovative visual tool to assess the burden of hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: e24–e26.

188. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. Am J Clin Dermatol 2015; 16: 61–65.

189. White A, Danis M. Enhancing patient-centered communication and collaboration by using the electronic health record in the examination room. JAMA 2013; 309: 2327–2328.

190. HIDRAdisk: validation of an innovative visual tool to assess the burden of hidradenitis suppurativa.. Peris K, Lo Schiavo A, Fabbrocini G, Dini V, Patrizi A, Offidani A., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Apr;33(4):766-773. doi: 10.1111/jdv.15425. Epub 2019 Mar 5.

191. Department of Dermatology, University of California at San Francisco, The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life., Dermatol Clin. 2012 Apr;30(2):231-6, xiii. doi: 10.1016/j.det.2011.11.003. Epub 2011 Dec 20.

192. Kirshner B, Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. J Chron Dis. 1985;38(1):27–36.

193. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. J Invest Dermatol. 1996;107:707–713.

194. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. Arch Dermatol. 1997;133(11):1433–1440.

195. Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16, A brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2001;5(2):105–110.

196. Ponte M, Klemperer E, Sahay A, Chren MM. Effects of vulvodynia on quality of life. J Am Acad Dermatol. 2009 Jan;60(1):70–76.

197. Chren M. Interpretation of quality-of-life scores. J Invest Dermatol. 2010 (in press)

198. Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. Arch Dermatol. 1998;134(4):454–458.

199. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. Br J Dermatol. 2009 Apr;160(4):815–822.

200. De Korte J, Mombers FM, Sprangers MA, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. Arch Dermatol. 2002 Sep;138(9):1221–1227. discussion 1227.

201. Zug KA, Aaron DM, Mackenzie T. Baseline quality of life as measured by Skindex-16+5 in patients presenting to a referral center for patch testing. Dermatitis. 2009 Jan-Feb;20(1):21–28.

202. Reid EE, Haley AC, Borovicka JH, et al. Clinical severity does not reliably predict quality of life in women with alopecia areata, telogen effluvium, or androgenic alopecia. J Am Acad Dermatol. 2011 May 21

203. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. Allergy. 2009 Apr;64(4):581–588.

204. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. Clin Epidemiol. 1993 Dec;46(12):1417–1432.

205. Jones-Caballero M, Penas PF, Garcia-Diez A, Badia X, Chren MM. The Spanish version of Skindex-29. Cultural adaptation and preliminary evidence of validity and equivalence with the original American version. Int J Dermatol. 2000;39:907–912.

206. Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, Horikawa N, Kawashima M, Chren MM. The Japanese version of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. Dermatol. 2002 Nov;29(11):693–698.

207. Hareendran A, Doll H, Wild DJ, et al. The venous leg ulcer quality of life (VLU-QoL) questionnaire: development and psychometric validation. Wound Repair Regen. 2007 Jul-Aug;15(4):465–473.

209. Chen SC, Yeung J, Chren MM. Scalpdex: a quality-of-life instrument for scalp dermatitis. Arch Dermatol. 2002 Jun;138(6):803–807.

210. Smidt AC, Lai JS, Cella D, Patel S, Mancini AJ, Chamlin SL. Development and validation of Skindex-Teen, a quality-of-life instrument for adolescents with skin disease. Arch Dermatol. 2010 Aug;146(8):865–869.

211. Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Invest Dermatol. 2007 Jun;127(6):1351–1357.

212. Chen T, Bertenthal D, Sahay A, Sen S, Chren MM. Predictors of skin-related quality of life after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Arch Dermatol. 2007 Nov;143(11):1386–1392.

213. Nijsten TE, Sampogna F, Chren MM, Abeni DD. Testing and reducing skindex-29 using Rasch analysis: Skindex-17. Invest Dermatol. 2006 Jun;126(6):1244–1250.

214. Schmitt J, Langan S, Stamm T, Williams HC. Core outcome domains for controlled trials and clinical recordkeeping in eczema: international multiperspective Delphi consensus process. Invest Dermatol. 2011 Mar;131(3):623–630.

215. Chren MM. Measurement of vital signs for skin diseases. J Invest Dermatol. 2005 Oct;125(4):viii–ix

216. Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement of properties of Skindex-16, a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J Cutan Med Surg* 2001;5(2):105-10.

217. 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(6):1434-42. doi: 10.1111/bjd.13270. Epub 2014 Nov 11.

218. Reilly Associates. URL http://www.reillyassociates.net/WPAI_Translations.html (last accessed: XX Month 2019).

219. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GB. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology* 2015;231(2):184-90. doi: 10.1159/000431175. Epub 2015 Jun 30

220. FDA Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use In Medical Product Development To Support Labeling Claims. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services; December 2009

221. G. Fabbrocini, G. Ruina, G. Giovanardi et al; HIDRAdisk study: analysis of burden of disease in a large Hidradenitis Suppurative cohort of patients in Italy

222. 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 Jan;174(1):195-7. doi: 10.1111/bjd.13864. Epub 2015 Nov 8.

223. Bianchi L, Caposiena Caro RD, Ganzetti G *et al*. Sex-related differences of clinical features in hidradenitis suppurativa: analysis of an Italian-based cohort. *Clin Exp Dermatol* 2018 Dec 28. doi: 10.1111/ced.13861. [Epub ahead of print]

224. Saunte DM, Boer J, Stratigos A *et al*. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* 2015 Dec;173(6):1546-9. doi: 10.1111/bjd.14038. Epub 2015 Nov 3.

225. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P *et al*. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of

factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2009 Jul;61(1):51-7. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.013. Epub 2009 Apr 29.

226. Delany E, Gormley G, Hughes R *et al.* A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 Mar;32(3):467-473. doi: 10.1111/jdv.14686. Epub 2017 Dec 6.

227. Vinding GR, Miller IM, Zarchi K, Ibler KS, Ellervik C, Jemec GB. The prevalence of inverse recurrent suppuration: a population-based study of possible hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2014 Apr;170(4):884-9. doi: 10.1111/bjd.12787.

228. Julian CG. Dermatology in general practice. Br J Dermatol 1999;141:518-20.

229. Morgan VA. Skin disease in general practice. Australas J Dermatol 1992;33:113-5

230. Barankin B[1], DeKoven J, Psychosocial effect of common skin diseases. Can Fam Physician. 2002 Apr;48:712-6.

231. 5. Koo J, Do JH, Lee CS. Psychodermatology. J Am Acad Dermatol 2000;43:848-53

232. Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. Br J Dermatol 1997;137:246-50.

233. Cotterill JA. Dermatologic nondisease. Dermatol Clin 1996;14(3):439-45.

234. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The children's dermatology life quality index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol 1995;132:942-9.

235. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI). Clin Exp Dermatol 1994;19:210-6

236. Kimball AB, Sundaram M, Banderas B, Foley C, Shields AL. Development and initial psychometric evaluation of patient-reported outcome questionnaires to evaluate the symptoms and impact of hidradenitis suppurativa. J Dermatolog Treat 2018; 29: 152–164.

237. Pinard J, Vleugels RA, Joyce C, Merola JF, Patel M. Hidradenitis suppurativa burden of disease tool: pilot testing of a disease-specific quality of life questionnaire. J Am Acad Dermatol 2018; 78: 215–217.e2. .

238. Hessam S, Scholl L, Sand M, Schmitz L, Reitenbach S, Bechara FG. A novel severity assessment scoring system for hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol 2018; 154: 330–335.