

Sommario

CAPITOLO 1. RIASSUNTO	7
Introduzione	7
Punti chiave	7
Obiettivi	8
Metodi.....	8
Risultati.....	9
Conclusioni	9
CAPITOLO 2. IDROSADENITE SUPPURATIVA	10
Definizione.....	10
Epidemiologia	11
Patogenesi	12
Fattori di rischio.....	15
Manifestazioni cliniche.....	18
Lesioni primarie.....	19
Lesioni secondarie	20
Lesioni associate.....	20
Topografia.....	22
Decorso clinico.....	23
Fenotipi clinici alternativi	24
Diagnosi.....	25

Criteri Clinici.....	26
Criteri istopatologici	26
Criteri immunoistochimici	28
Ultrasonografia.....	29
Immagini radiologiche	31
Classificazione	33
Hurley staging system.....	33
Modified Sartorius Score	35
HS-Physician’s Global Assessment.....	36
l’Hidradenitis Suppurativa Severity Index.....	37
Acne Inversa Severity Index	37
Hidradenitis Suppurativa Severity score Index.....	38
HS Clinical Response	39
Punteggio ultrasonografico dell’HS (SOS-HS)	39
Diagnosi differenziale.....	40
Comorbidità e sindromi associate	41
Comorbidità.....	42
Sindromi complesse.....	46
Complicanze.....	48
In acuto.....	49
In cronico	49

Prevenzione delle complicanze	52
Impatto sulla qualità di vita	52
DLQI (Dermatology Life Quality Index).....	55
PainVAS (Pain Visual Analogue Scale)	55
Trattamento	56
Trattamento preventivo e adiuvante	58
Terapia medica	59
Terapia chirurgica.....	68
Monitoraggio.....	71
CAPITOLO 3. IPERIDROSI.....	72
Definizione.....	72
Epidemiologia	72
Fisiopatologia.....	73
Escrezione ghiandolare eccrina.....	73
Escrezione ghiandolare apocrina.....	76
Clinica e classificazione	77
Iperidrosi generalizzata.....	77
Iperidrosi focale.....	78
Iperidrosi localizzata.....	79
Iperidrosi compensatoria.....	79
Diagnosi.....	79

Trattamento	80
Terapia locale	80
Terapia sistemica	82
Terapia chirurgica.....	84
Focus sull'ossibutinina	84
Ruolo dell'iperidrosi nell'idrosadenite suppurativa	85
CAPITOLO 4. RAZIONALE E OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	87
CAPITOLO 5. MATERIALI E METODI	89
CAPITOLO 6. RISULTATI E ANALISI STATISTICA.....	91
CAPITOLO 7. DISCUSSIONE.....	96
CAPITOLO 8. CONCLUSIONI.....	99
BIBLIOGRAFIA.....	100

CAPITOLO 1. RIASSUNTO

Introduzione

L'idrosadenite suppurativa (HS) è una malattia infiammatoria cronica recidivante caratterizzata da noduli dolorosi, ascessi, fistole, tunnel e cicatrici, distribuiti soprattutto a livello di aree portatrici di ghiandole apocrine (ascellari, inguinali, perianali etc). [1], [2] Vari fattori tra cui il calore, l'attività fisica, la rasatura e l'attrito, presentano un ruolo chiave nella patogenesi delle manifestazioni acute ed esacerbazioni dell'HS. [3]

L'HS compromette in modo significativo il benessere fisico, psicologico e sociale dei pazienti affetti, causando un decremento significativo nella loro qualità della vita. Questo aspetto viene peggiorato dal sovrapporsi dell'iperidrosi, comorbidità che causa aumento delle secrezioni maleodoranti e che promuove la proliferazione batterica nell'ambiente umido occlusivo delle piaghe cutanee. [3], [4]

Punti chiave

Sempre più studi in letteratura confermano l'efficacia della tossina botulinica nel trattamento della HS, suggerendo che il trattamento dell'iperidrosi possa essere utile nella gestione dell'idrosadenite. [5], [6] Non esistono ancora studi, tuttavia, che abbiano indagato il ruolo dell'ossibutinina nell'HS.

Obiettivi

Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'effetto della somministrazione di ossibutinina cloruro orale in pazienti affetti da idrosadenite (che presentino o meno la comorbidità di iperidrosi).

Metodi

Si tratta di uno studio randomizzato caso-controllo condotto su 46 pazienti (di cui 15 con iperidrosi), divisi in due gruppi di 23 pazienti ciascuno. Entrambi i gruppi sono stati inizialmente trattati con terapia antibiotica con tetracicline per 10 settimane; dopodichè, al gruppo dei casi è stata somministrata una dose progressivamente crescente di ossibutinina cloruro via orale. In particolare, la posologia prevedeva somministrazione di 5 mg/die per 1 settimana, poi ulteriori 2,5 mg nella seconda settimana, per passare all'aggiunta di altri 2,5 mg per un'altra settimana, fino ad una dose massima di 10 mg al giorno (5 mg due volte al giorno). Il gruppo di controllo non ha ricevuto ossibutinina. Tutti i pazienti sia trattati e quelli del gruppo di controllo sono invitati a utilizzare quotidianamente antisettici topici (clorexidina). I pazienti sono stati quindi sottoposti a valutazione clinica ed ecografica utilizzando il punteggio di Hurley, l'International Hidradenitis Suppurativa (IHS4), la scala analogica visiva (VAS) del dolore e l'indice di qualità della vita dermatologica (DLQI), sia in condizioni basali (pre-somministrazione) che dopo 24 settimane.

Risultati

Una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,05$) del numero e della durata media delle crisi acute è stata osservata, a 24 settimane, nel gruppo trattato con ossibutinina cloruro orale. I pazienti hanno riportato una riduzione del dolore in VAS e DLQI e un punteggio IHS4 stabile durante il trattamento, rispetto al gruppo di controllo.

Conclusioni

Lo studio suggerisce che l'ossibutinina cloruro per via orale possa essere, in pazienti affetti da HS, con o senza iperidrosi associata, una strategia utile e sicura per diminuire le riacutizzazioni e migliorare la qualità di vita.

Il limite principale dello studio è rappresentato dall'esiguità della popolazione, motivo per cui sarebbero auspicabili ulteriori studi che possano corroborare i risultati ottenuti.

CAPITOLO 2. IDROSADENITE SUPPURATIVA

Definizione

L'idrosadenite suppurativa (HS), nota anche come “acne inversa”, è una malattia infiammatoria cronica e ricorrente, associata ad una importante compromissione tanto a livello fisico quanto psicologico. Si tratta di un disturbo del segmento infundibolare dell'unità pilosebacea, caratterizzato dalla presenza di noduli sottocutanei infiammati e dolorosi, ascessi, fistole e formazione di cicatrici. Tali lesioni si manifestano principalmente nelle aree intertriginose e apocrine del corpo, come le pieghe cutanee di ascelle, inguine, glutei e delle zone perianali.

L'HS, piuttosto rara in età infantile e prepuberale, inizia solitamente nella prima età adulta e affligge persone di entrambi i sessi per decenni.

A causa del forte dolore, delle secrezioni purulente con conseguente cattivo odore e alle limitazioni di movimento, l'HS ha un profondo impatto sulla vita privata dei pazienti, comportando limitazioni anche a livello della vita personale con conseguenze negative sulle condizioni economiche. [1], [7]

Inoltre, studi recenti hanno definito l'idrosadenite suppurativa come una malattia sistemica legata a diverse comorbidità. I disturbi metabolici, tra cui l'obesità e la sindrome metabolica, sono le condizioni associate più comuni osservate nei pazienti con hidradenitis suppurativa. Le malattie autoimmuni, come le malattie infiammatorie intestinali, le malattie autoinfiammatorie, la spondiloartrite, alcuni disturbi genetici della cheratina e anche il rischio di tumori cutanei sembrano verificarsi più frequentemente in questi pazienti. Questa malattia può anche avere gravi effetti sull'autostima e sulla qualità della vita e può essere associata a malattie psichiatriche. Il legame tra l'HS e le

associazioni sistemiche può essere attribuito a fattori genetici o ambientali comuni o a vie infiammatorie condivise. Alla luce delle comorbilità associate, può essere necessario un approccio gestionale interdisciplinare per garantire i migliori risultati. [8], [9]

Epidemiologia

A seconda dei dati demografici delle popolazioni studiate e della metodologia utilizzata, la prevalenza globale dell'HS è stata stimata tra lo 0,00033 e il 4,1%, dove la prevalenza del 4,1% è stata ottenuta da una coorte di malattie sessualmente trasmesse, in Danimarca. Studi recenti e ben consolidati sostengono una prevalenza dello 0,7-1,2% nella popolazione generale degli Stati Uniti e dell'Europa. In particolare, negli Stati Uniti, gli afro-americani sembrano essere sproporzionatamente colpiti.

Nelle popolazioni caucasiche, c'è prevalenza di interesse nel sesso femminile, con le donne che superano gli uomini in un rapporto di 3:1.

L'HS si manifesta più comunemente nella terza e quarta decade di vita, con un ritardo medio di 7-10 anni tra l'insorgenza della malattia e la diagnosi.

L'HS presenta caratteristiche cliniche e comorbilità endocrine simili nei pazienti pediatrici come negli adulti. Relativamente alla popolazione pediatrica, Palmer et al. hanno rilevato che il 2% dei pazienti con HS ha un esordio prepuberale prima degli 11 anni, mentre il 36% esordisce tra gli 11 e i 20 anni. È stata ipotizzata una predominanza femminile, ma l'esatta prevalenza è sconosciuta. Recentemente, Garg et al. hanno valutato la prevalenza dell'HS tra i bambini e gli adolescenti negli Stati Uniti, riferendo che la maggior parte dei pazienti (96,8%) aveva un'età inferiore ai 10 anni. La più alta

prevalenza è stata osservata nelle femmine (3,75 volte superiore a quella dei maschi), nei pazienti di età compresa tra 15 e 17 anni e tra gli afroamericani. Il bambino più giovane con HS segnalato aveva 5 anni. [10]–[12]

Patogenesi

L'esatta eziologia dell'HS non è ancora stata dimostrata. Negli ultimi anni, numerosi studi hanno sostenuto il carattere multifattoriale della patologia, con un contributo tanto dei fattori genetici quanto ambientali, nel determinarne l'insorgenza. [13] Tra i fattori ambientali principali che sembrano giocare un importante ruolo nell'innescare della HS, riscontriamo il fumo di sigaretta, l'obesità e il sovrappeso. A sostegno invece della componente genetica predisponente, è stato evidenziato come il 30%-40% dei pazienti affetti da HS abbiano riferito una storia familiare positiva per idrosadenite suppurativa. [14] Tra questi, sono state descritte in diverse popolazioni forme familiari di HS che seguono un modello di ereditarietà autosomica dominante con una penetranza del 100%, legate a mutazioni nelle subunità delle proteine gamma-secretasi (fino al 5% dei casi di HS). [15]

Il punto cardine della fisiopatologia dell'HS è rappresentato dall'occlusione e successiva infiammazione del follicolo pilifero. Queste condizioni, insieme alla disregolazione immunitaria sia innata che acquisita, sono necessarie per dare inizio allo sviluppo dell'HS clinica. L'infezione e la colonizzazione batterica sono considerate invece un fattore patogenico secondario, che può peggiorare il quadro di idrosadenite. Nella fattispecie, l'occlusione follicolare porta ad una dilatazione seguita da rottura, con conseguente fuoriuscita del contenuto follicolare, cheratina e batteri, che si riversa nel derma

circostante, inducendo una vigorosa risposta chemiotattica da parte di neutrofili e linfociti. L'infiltrato cellulare infiammatorio provoca la formazione di ascessi, con conseguente distruzione dell'unità pilosebacea e, in ultima analisi, di altre strutture annessiali adiacenti. Altri fattori che possono contribuire alla HS includono: un'alterata espressione di peptidi antimicrobici, una secrezione anomala delle ghiandole apocrine, invaginazioni anomale dell'epidermide che portano alla formazione di tratti sinusali, e numero insufficiente di ghiandole sebacee.

La ragione dell'iniziale occlusione follicolare nell'HS deve ancora essere completamente definita. Melnik e Plewig hanno proposto il concetto dell'HS come una malattia autoinfiammatoria caratterizzata dalla disregolazione della via gamma-secretasi/Notch. Un'appropriata segnalazione di Notch è di importanza fondamentale per il mantenimento della guaina radicale interna ed esterna del follicolo pilifero e degli e delle appendici cutanee. La carenza della via di segnalazione Notch determina pertanto la conversione dei follicoli piliferi in cisti epidermiche arricchite di cheratina, compromette l'omeostasi delle ghiandole apocrine, e porta alla stimolazione dell'immunità innata mediata dai recettori toll-like (TLR), mantenendo infiammazione cronica. A sostegno di questa ipotesi, nelle lesioni di HS sono stati riscontrati livelli elevati di diverse citochine pro-infiammatorie, in particolare il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , l'interleuchina (IL)- 1β e l'IL-17, e IL-17. L'aumento di tali citochine sembrerebbe essere dovuto ad un'alterata segnalazione dei TLRs sui macrofagi e sulle cellule dendritiche (DC), le quali sono a loro volta attivate dallo stimolo citochinico. Le DC attivate secernono IL-23, che promuove la polarizzazione delle cellule Th17 (le cellule T helper produttrici di IL-17 risultano infiltrate nel derma nelle lesioni croniche di HS). In particolare, il TNF- α risulta essere uno degli attori principali nella patogenesi dell'HS: la sua sovraespressione nella

cute lesionale e perilesionale dell'HS, correla positivamente con la gravità della malattia. [16]

Ricapitolando, è chiaro come l'HS sia una malattia da occlusione follicolare in conseguenza a qualche difetto cheratinico, in cui l'immunità cellulare innata difettosa gioca un ruolo determinante. Sebbene l'HS non sia principalmente una malattia infettiva, anche il ruolo dei batteri sembra essere molto importante nella sua fisiopatologia. Infatti, l'ipercheratinizzazione follicolare e l'occlusione, determinando rottura delle unità pilosebacee, rilasciando batteri nel derma e innescano una reazione infiammazione locale che sostiene l'infiammazione cronica. Inoltre, colonie di batteri specializzati difficili da eradicare formano biofilm batterici che si legano in modo irreversibile all'epitelio del tratto sinusale e ai follicoli piliferi, sostenendo ulteriormente l'infiammazione cronica. Uno studio microbiologico ha mostrato che lo *Staphylococcus lugdunensis* è il patogeno, isolato come battere unico o predominante nelle lesioni nodulari o ascessuali di HS, più diffuso. Altre specie identificate a livello di tali lesioni, includono la microflora polimicrobica anaerobica, streptococchi del gruppo milleri e attinomiceti. [17]–[22]

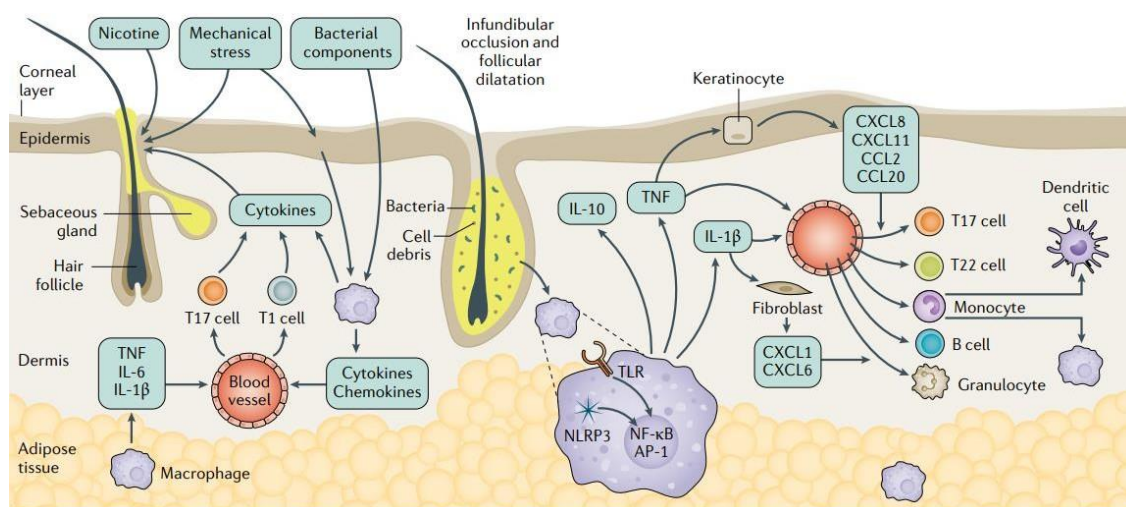


Fig.1 - Patogenesi dell'HS: eventi patogenetici iniziali [7]

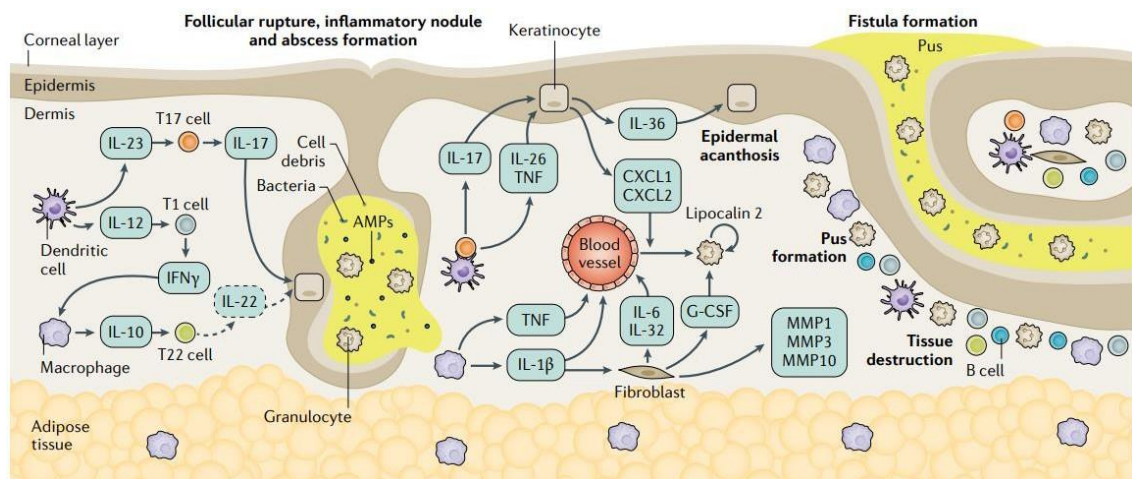


Fig.2 - Patogenesi dell'HS: progressione a fasi avanzate di malattia [7]

Fattori di rischio

Fumo

Il fumo rappresenta un importante fattore di rischio nell'insorgenza dell'idrosadenite suppurativa, come trigger scatenante o fattore aggravante, mentre la sua sospensione correla con un miglioramento del quadro clinico di HS (Yazdanyar e Jamec, 2010 – Maiwand).

Difatti, Il fumo di tabacco favorisce l'acantosi, l'iperplasia infundibolare e l'eccessiva corneificazione nei cheratinociti e induce anche citochine proinfiammatorie come TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-8, con conseguenti chemiotassi neutrofila ed induzione delle cellule Th17.

Inoltre, il fumo di sigaretta comporta - a carico della cute umana - un aumento della formazione di biofilm, l'aderenza della cellula ospite allo staphylococcus aureus e induce una down-regulation di un peptide antimicrobico (β -defensina-2 umana), aumentando la suscettibilità del follicolo alle infezioni batteriche.

Per giunta il fumo di sigaretta sopprime la segnalazione Notch che già è probabilmente compromessa nei pazienti con idrosadenite suppurativa.

Studi epidemiologici a sostegno dell'associazione tra fumo e HS, hanno mostrato 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%); nonché la correlazione tra tabagismo e una maggiore gravità della malattia. [23]–[25]

Obesità

L'obesità rappresenta un ulteriore plausibile fattore di rischio nell'insorgenza dell'HS, correlando positivamente con incidenza e severità della patologia. Svariati studi dimostrano infatti una relazione tra condizioni di sovrappeso o obesità, ed una maggiore incidenza di tale patologia. [26], [27] In particolare, sembrerebbe che il rischio di sviluppare l'HS aumenti di 1.12 per ogni incremento unitario del Body Mass Index (BMI). Il razionale di questa correlazione potrebbe essere attribuito ad al maggior attrito pelle-pelle o pelle-abbigliamento a livello delle grandi pieghe cutanee delle persone in sovrappeso; nonché all'aumento di ritenzione di sudore, che peggiorerebbe l'irritazione e infiammazione cutanea, favorendo lo sviluppo di un ambiente caldo, umido, occludente, e pertanto terreno ancora più fertile di proliferazione batterica. Inoltre, il paziente obeso presenterebbe un tipico aumento sierico di citochine proinfiammatorie, quali IL-1, proteina C-reattiva, IL-6 e TNF α , correlate ad un aumento di leptina e resistina (adipochine proinfiammatorie), ed una diminuzione di adipochine antinfiammatorie, come l'adiponectina. In particolare, la Leptina stimola IL-1 β , IL-6, TNF- α determinando un effetto proinfiammatorio; l'adiponectina invece esercita il suo effetto antinfiammatorio stimolando IL-1 e IL-1RA.

Questi dati potrebbero spiegare l'associazione tra obesità, anomalie metaboliche, malattie cardiovascolari precoci e HS. [28]–[31]

Inoltre, l'obesità influenza la produzione e l'attività della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), inducendo uno stato di relativo eccesso di androgeni, probabile fattore di rischio per la HS. [32] Difatti, è stato osservato come l'incidenza di HS sia più elevata nei cosiddetti 'corpi a pera' piuttosto che con la 'forma a mela', indice che gli steroidi sessuali potrebbero avere un ruolo e ciò spiegherebbe anche la prevalenza più alta della malattia nel sesso femminile, sebbene ci siano ancora dati scarsi e contrastanti.

Ormoni sessuali

Gli ormoni sessuali sembrano essere implicati nell'insorgenza dell'HS, pur se non si conosce ancora il loro ruolo esatto nel quadro eziopatogenetico della patologia. Infatti, gli studi svolti ad oggi riportano dati piuttosto contrastanti. In uno studio di Mortimer et al. emerge che i pazienti con HS avevano una maggiore probabilità di mestruazioni irregolari, acne vulgaris, riacutizzazioni premestruali di HS e irsutismo; [33], [34] i loro livelli ematici di testosterone totale e di indice di androgeni liberi erano superiori ai controlli normali. Barth et al. nel loro studio riscontrano una diminuzione dell'SHBG nei soggetti sovrappeso, con conseguente aumento dell'indice di androgeni liberi. [35]

Un altro studio, invece, esaminando istologicamente le concentrazioni degli enzimi di inter-conversione degli androgeni nelle ghiandole apocrine, non ha riscontrato differenze in rapporto ai controlli. Per quanto riguarda il ruolo del progesterone nell'HS, dati che lo supporterebbero provengono da casi in letteratura che evidenziano miglioramenti clinici in gravidanza e rallentamenti della progressione della patologia nel periodo post-menopausale.

Nella maggior parte dei soggetti con HS i livelli di androgeni sono normali ma sono documentati miglioramenti clinici con la terapia antiandrogenica. [28], [36], [37]

Altro

Sono stati esclusi dai fattori di rischio nella patogenesi dell'HS, l'uso di antitraspiranti, talco e deodoranti e la depilazione con rasoio di sicurezza. Gli indumenti stretti possono invece contribuire al disagio. [38]

Manifestazioni cliniche

L'esordio della malattia si colloca generalmente nel periodo post-puberale, tra la seconda e terza decade di vita. Non di rado si verifica un gran ritardo diagnostico prima di stabilire la presenza di HS, in particolare in presenza di una clinica intermittente "lieve", dove episodi di noduli o ascessi vengano trattati chirurgicamente per una risoluzione momentanea, piuttosto che essere inseriti nel contesto della natura cronica e recidivante della malattia. Inoltre, vi è una scarsa conoscenza di questa malattia tra medici di base, chirurghi e clinici.

La clinica dell'idrosadenite suppurativa, che racchiude in sé gli elementi per poter fare diagnosi della patologia, presuppone la presenza di:

- **Lesioni tipiche**, cioè noduli dolorosi e profondi: "bolle cieche" nelle lesioni iniziali; ascessi, seni drenanti, cicatrici a ponte e comedoni aperti "a pietra tombale" nelle lesioni secondarie.
- **Topografia tipica**: ascelle, inguine, regione perineale e perianale, natiche, pieghe infra e intermammarie.
- **Carattere cronico e recidivante.**

Questi tre criteri devono essere soddisfatti per stabilire la diagnosi. [36]

Lesioni primarie

Le lesioni primarie sono precedute, nel 50% circa dei pazienti, da sensazioni di prurito, bruciore, fastidio, calore e/o iperidrosi, soprattutto nelle aree ricche di ghiandole apocrine. A 12\48 ore di distanza dai sintomi prodromici si manifestano quindi le lesioni, che possono apparire come noduli sottocutanei solitari ed eritematosi, di dimensioni di circa 0,5-1,5 cm; questi sono appena visibili talvolta per la situazione profonda, ma estremamente dolorosi. Tali noduli possono essere clinicamente difficili da distinguere dalle cisti sebacee infiammate, venendo infatti spesso considerati come bolle o ascessi comuni. La significativa variazione nella presentazione clinica iniziale rappresenta il motivo principale del frequente e importante ritardo diagnostico. Gli indizi per la diagnosi corretta includono la presenza di doppi o tripli comedoni polimorfi nell'area circostante, la topografia caratteristica, nonché la forma rotonda – piuttosto che appuntita – di tali noduli, privi di necrosi centrale.

La durata media di un singolo nodulo doloroso è di 7-15 giorni e l'evoluzione può essere varia. Alcuni noduli possono rimanere “integri”, immutati, e risolversi poi spontaneamente dopo settimane o mesi; altri possono persistere come noduli "silenziosi" che vanno occasionalmente incontro ad episodi infiammatori. L'evoluzione più frequente, almeno nei casi più gravi, è l'evoluzione verso ascessi, con una rottura esterna, spontanea o dopo incisione, drenante materiale purulento. La rottura degli ascessi nelle strutture vicine è eccezionale.

La guarigione è difficile e la risoluzione avviene spesso sotto forma di cicatrici che procurano ai pazienti una limitata mobilità, se nella regione ascellare.

La gravità della presentazione della malattia può variare considerevolmente a livello interindividuale, rimanendo tuttavia - come caratteristica costante - la difficoltà di gestione. [36], [39], [40]

Lesioni secondarie










Il recidivare di episodi acuti può condurre alla formazione cronica del seno, con rilascio intermittente di secrezioni sierose, purulente o macchiate di sangue, potenzialmente maleodoranti in conseguenza alla colonizzazione di batteri anaerobi. Il seno formatosi può persistere per mesi, addirittura anni, a meno che non sia adeguatamente asportato. A volte si manifestano ulcerazioni o granulomi piogeni. Una lesione secondaria caratteristica è costituita dalle cicatrici ipertrofiche: questo esito cicatriziale fibrotico può apparire sottoforma di placca indurita, o come fasce lineari simili a corde.

In aggiunta, comedoni aperti "tombstone", multiporosi o uniporosi, sono frequentemente osservati come lesioni terziarie; mentre non sono riscontrabili, all'interno delle lesioni HS, comedoni chiusi. [41]–[43]

Lesioni associate

Pur non costituendo un indizio diagnostico per HS, nelle aree di idrosadenite (e non solo) possono essere frequentemente rilevate papule e pustole follicolari. A livello dei glutei, la follicolite può esitare in cicatrici rotonde e lievemente depresse.

Ulteriori lesioni riscontrabili in alcuni pazienti con HS, sono le cisti epidermiche prominenti a livello di organi genitali esterni, viso o torace. Esse si presentano come noduli elastici rotondi lisci, di 1-6 cm di diametro. [41], [44], [45]

a Preliminary set of definitions		b Proposed set of definitions	
Definition	Image	Definition	Image
NODULE Palpable lesion, with a solid content, round, and diameter >10 mm		NODULE Palpable lesion, with a solid content, round rather than pointed, diameter >10 mm; usually deep seated, not raised; painful (spontaneously or on palpation) or not; inflammatory or not	
ABSCESS Palpable lesion, with a liquid content (pus) – and diameter >10 mm		ABSCESS Palpable lesion, with liquid content (pus), fluctuant, soft on palpation, diameter >10 mm, usually deep seated; acute, very painful phenomenon	
FISTULA Tract connecting deep suppurative cavities to each other or to the surface of the skin, sometimes oozing		FISTULA One or several long, mainly horizontal, permeable channels connecting 2 (or more) suppurative cavities and/or skin openings, draining or not	 
HYPERTROPHIC SCAR Excessive growth of dense collagen tissue, often red, pink, or purple in appearance		CORD Linear raised palpable lesion, unique or multiple; painful (spontaneously or on palpation) or not; inflammatory or not	



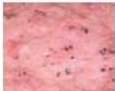
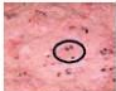




FOLLICULAR PUSTULE Raised lesion occurring at the hair follicle, with a liquid content – pus – and diameter <10 mm		FOLLICULAR PAPULE OR PUSTULE Raised inflammatory lesion, pointed and centred on the hair, with (pustule) or without (papule) a liquid content (pus), diameter <10 mm	
SIMPLE OR DOUBLE COMEDOS Break in the skin surface in the form of a simple or double orifice of a few millimetres filled with keratin		SIMPLE OR DOUBLE OPEN COMEDOS Simple or double (interconnected) openings of the skin surface, 1–3 mm in diameter, filled with white substance, black on the top; non-inflammatory	
EPIDERMOID CYST Closed sac under the skin containing keratin and its breakdown products		(suppressed)	
(not originally present)		MULTIPLE PYOGENIC GRANULOMAS Multiple red and shiny overgrowths at the skin surface, with an eroded surface, easily bleeding; usually painless	
SPECIAL LOCATION: FACE	–	(suppressed)	
SPECIAL LOCATION: SCALP	–	(suppressed)	
HURLEY III Diffuse or near-diffuse involvement of $\geq 1\%$ body surface area, with multiple interconnected tracts, cords, nodules, and abscesses across an entire area with no normal skin in between		HURLEY III Diffuse or near-diffuse involvement of $\geq 1\%$ body surface area, with multiple interconnected tracts, cords, nodules and abscesses across an entire area with no normal skin in between	

Fig.3 – Lesioni tipiche di HS: proposta preliminare del set di definizioni ed immagini. [152]

Topografia

I siti più interessati dalle lesioni sono, in ordine di frequenza: inguine, interno coscia, pube, scroto e vulva; ascelle; regioni perianali e perineali; pieghe intermammarie e inframammarie; glutei. Queste posizioni si trovano lungo la cosiddetta "linea del latte" di tessuto apocrino e mammario, che hanno la stessa origine embrionale.

L'inguine e la regione sottomammaria sono più comunemente colpiti nelle femmine; mentre glutei e pelle peri-anale nei maschi. Il canale anale è solitamente risparmiato.

Possono essere interessati contemporaneamente vari siti, solitamente simmetrici.

Le ricorrenze si verificano all'interno e intorno al sito originale.

A volte si possono riscontrare localizzazioni atipiche delle lesioni, in particolare nel sesso maschile, con estensione a vita, addome, regione peri-ombelicale e torace. Nella piega retro-auricolare, si possono generare cisti epidermiche perlopiù non infiammatorie. La nuca può essere coinvolta in modo simile a quello che si osserva nell'acne grave e/o nella cosiddetta "acne cheloidale nuchae" (follicolite fibrosante). [38], [46], [47]

Decorso clinico

La cronicità è il segno distintivo di HS, nonché criterio diagnostico necessario.

L'età media all'inizio della malattia è di 22,1 anni ($\pm 8,2$), e tende ad avere un esordio più precoce nei pazienti con anamnesi familiare positiva per HS. I casi prepuberali sono eccezionali. Nei pazienti con acne preesistente, la malattia inizia frequentemente dopo la scomparsa dell'acne.

La durata media della malattia attiva è stata stimata essere di 18,8 anni, in un questionario somministrato e valutato da Von der Werth. [46]

L' HS tende a diventare meno attiva nelle donne dopo i 50 anni di età, e di solito è in completa remissione dopo la menopausa, pur se riacutizzazioni premenstruali sono comunemente riportate. La gravidanza e l'allattamento al seno sono di solito periodi di

remissione completa o parziale. Nei maschi, l'HS può continuare ad essere attivo in età avanzata. [48]

Fenotipi clinici alternativi

Oltre al fenotipo classico di HS, il più frequente, esistono anche altre modalità di presentazione della patologia, che permettono di identificare 3 fenotipi principali [49] e altri 7 sottogruppi clinici. [50]

I tre fenotipi principali, definibili secondo sesso, familiarità, gravità della malattia, associazione con acne, tipi e localizzazione delle lesioni, sono:

- **‘Axillary-mammary’ (LC1) HS:** corrisponde al fenotipo tipico della popolazione europea, più frequente nel sesso femminile; ha un’alta probabilità di lesioni ascellari e mammarie e di cicatrici ipertrofiche.
- **“Follicular” (LC2) HS:** fenotipo atipico caratterizzato da comedoni, cisti epidermiche, cisti del seno pilonidale e acne severa, che si presenta perlopiù in uomini, fumatori. La malattia si presenta con una forma grave attraverso lesioni distribuite non solo a livello ascellare e mammario, ma anche auricolare, del torace, della schiena, o degli arti inferiori.
- **“gluteal” (LC3) HS:** fenotipo atipico che interessa prevalentemente le regioni dei glutei con papule follicolari e follicolite.

Ulteriori sottogruppi identificabili nella pratica clinica, sono:

- **HS regolare:** rispecchia tutti i criteri diagnostici dell'HS;

- **HS foruncolo frizionale:** soggetti in sovrappeso che, oltre al tipo regolare, presentano anche molteplici noduli profondi e ascessi nelle zone di attrito;
- **HS follicolo-cicatrizziale:** oltre al tipo normale presenta pustole, cisti, noduli superficiali, cicatrizzazione cribrosa depressa e comedoni a doppia punta. Questi pazienti sono spesso fumatori e in sovrappeso.
- **HS conglobata:** Oltre al tipo normale, presenza di cisti e lesioni da acne conglobata sulla schiena e sul viso dei pazienti. Questo sottotipo è spesso familiare ed è prevalente nell'uomo non sovrappeso.
- **HS sindromica:** sono presenti manifestazioni concomitanti come pioderma gangrenoso e artrite;
- **HS ectopica:** con interessamento del volto;
- **HS fulminante:** di recente descrizione, questa forma è stata osservata in un gruppo di uomini afrocaribici, con esordio esplosivo, multifocale e in forma grave, con linfedema genitale e manifestazioni sistemiche (febbre, aumento degli indici di flogosi, artrite a carattere infiammatorio). Non si ha riscontro di leucocitosi o alterazioni osteolitiche.

Diagnosi

La diagnosi di HS è prettamente clinica e si basa sulla raccolta anamnestica e sull'esame obiettivo, con valutazione di caratteristiche e localizzazione delle lesioni, nonchè della loro storia evolutiva. Gli esami di laboratorio o istopatologici non sono normalmente di particolare aiuto, eccetto quando si ha a che fare con una presentazione atipica dell'HS o

per escludere altre patologie in una diagnosi differenziale. Attualmente i criteri diagnostici per l'HS non sono standardizzati.

Criteri Clinici

Il European Dermatology Forum ha recentemente definito i criteri clinici utili per una diagnosi tempestiva e definitiva di HS. [51] Secondo tali linee guida, almeno **3 criteri primari** devono essere presenti per poter formulare la diagnosi. Tra questi:

- Presenza di lesioni tipiche (noduli dolorosi profondi, ascessi, seni drenanti, cicatrici a ponte, pseudocomedoni a doppia estremità);
- Localizzazione delle lesioni bilaterale, in ≥ 1 delle aree tipicamente coinvolte (ascelle, inguine, regione perineale, glutei e regioni ifra- e inter-mammaria);
- Deve esserci una chiara storia di cronicità e recidiva; 2 riacutizzazioni in un periodo di 6 mesi sono un valido indizio diagnostico.

La diagnosi può essere supportata dalla presenza di **criteri secondari** non patognomonici, come un'anamnesi familiare positiva per HS, un'inflammatione ricorrente di lesioni cutanee non caratteristiche (follicolite o comedoni aperti in sedi atipiche), la presenza di cisti del seno pilonidale, tampone cutaneo negativo o la presenza di un microbiota cutaneo normale. [50], [52]–[56]

Criteri istopatologici

L'esame istologico, nel contesto dell'HS, non viene solitamente effettuato di routine. Esso potrebbe rivelarsi utile nei casi atipici, nelle diagnosi differenziali per esclusione di

altre patologie, ma anche per approfondire alcune caratteristiche relative all'eziopatogenesi e all'evoluzione delle lesioni.

In particolare, in questa patologia follicolare con interessamento secondario delle ghiandole apocrine, le caratteristiche istologiche sono correlate con la gravità del quadro. [57]–[59]

Nello stadio iniziale, è presente una ipercheratosi del follicolo pilifero terminale che appare come una lesione comedone-like e che si associa all'iperplasia dell'epitelio follicolare. Seguono l'occlusione e la dilatazione del follicolo, con stasi nelle ghiandole apocrine. L'occlusione follicolare è un riscontro sempre presente nelle biopsie cutanee dei soggetti con HS, rispetto ai controlli sani. Le ghiandole sebacee sono di piccole dimensioni o assenti. Possono seguire perifollicolite e follicolite acuta, con un infiltrato follicolare e subepidermico caratterizzato da linfociti, neutrofilo, plasmacellule, istiociti, e talvolta eosinofili. Negli stadi iniziali, l'infiammazione non si estende alle ghiandole apocrine e al dotto. Ulteriori riscontri possono essere un infiltrato infiammatorio subepidermico interfollicolare, una iperplasia epidermica psoriasiforme e l'aumento del numero dei mastociti. [58]

Il progredire dell'HS comporta la rottura dell'epitelio follicolare con fuoriuscita del contenuto (cheratina, sebo e batteri) nel derma circostante, che determina la formazione di un ascesso. Questo causa la distruzione dell'unità pilosebacea e il coinvolgimento delle ghiandole apocrine. [60] Si instaura in questa maniera una apocrinite, caratterizzata da dilatazione del lume e raccolta di infiltrato infiammatorio intra ed extra-luminale, che procede verso esiti distruttivi in circa un terzo dei casi. Questa circostanza causa diffusione dell'infiammazione anche a carico delle ghiandole

eccrine circostanti. Le ghiandole apocrine ascellari, drenanti direttamente sulla superficie cutanea, vengono generalmente risparmiate dal processo infiammatorio.

Una volta formati gli ascessi, questi si sviluppano in profondità nei tessuti sottocutanei e portano alla formazione dei *sinus tracts*, vale a dire dei tunnels rivestiti da epitelio squamoso stratificato e con pareti lesionate, che si snodano attraverso il derma necrotico e infiammato. In questo ambiente, in risposta alla distruzione degli annessi cutanei con conseguente liberazione di frammenti di cheratina, si vanno a sviluppare anche infiltrati granulomatosi da corpo estraneo, rendendo visibile - nelle aree di guarigione - la presenza di tessuto di granulazione e di fibrosi.

Nell'evoluzione delle lesioni dell'HS, è importante sottolineare il rischio di degenerazione tumorale con sviluppo di carcinomi a cellule squamose, che colpiscono soprattutto uomini con patologia grave e di lunga data, nelle aree glutea e perineale. Si tratta di carcinomi ben differenziati o carcinomi verrucosi, ma che presentano comunque una certa aggressività clinica (sopravvivenza a 5 anni, 61%) e associati spesso a infezioni da HPV di alto grado. [61]

Infine, una rara ma grave complicanza dell'HS è rappresentata dall'amiloidosi sistemica secondaria, che comporta una deposizione di proteina amiloide AA multiorgano, specie a livello renale e solo raramente a livello cutaneo. [60]

Criteri immunoistochimici

Gli studi immunoistochimici possono essere condotti per raccogliere ulteriori indizi circa la eziopatogenesi della HS.

Le cellule di più frequente riscontro nell'infiltrato dermico sono i macrofagi CD68+, le cellule dendritiche CD209+ e i linfociti T CD3+ con aumentata espressione di TLR-2, impegnati nella risposta innata contro i batteri.

Inoltre, nelle lesioni infiammatorie acute di HS, si può rilevare un elevato rapporto tra linfociti CD4+/CD8+, indice di una risposta infiammatoria cellulo-mediata, che tende a diminuire significativamente con la cronicizzazione della patologia. [58]

Ultrasonografia

L'ultrasonografia (US), chiamata anche ecografia o sonogramma, è un esame strumentale di diagnostica per immagini che utilizza onde sonore per creare un'immagine in movimento delle strutture interne del corpo, permettendone così la visualizzazione e analisi. Si tratta di una tecnica semplice, non invasiva, sicura ed ampiamente utilizzata nella pratica clinica medica, con il limite di essere operatore-dipendente. Nella fattispecie, 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 si presenta come una sovrapposizione di tre stati, di cui i due più superficiali iperecogeni e il più interno ipoecogeno, che corrispondono rispettivamente ad epidermide, derma e tessuto sottocutaneo. L'aggiunta della tecnica colorimetrica Doppler, permette anche la visualizzazione della vascolarizzazione cutanea: in un contesto infiammatorio, il flusso sanguigno apparirà aumentato. Quest'informazione è rilevante, come dimostra l'algoritmo terapeutico per l'HS recentemente pubblicato nello studio di Popko del

2010, che evidenzia come un approccio ottimale dovrebbe essere basato sulla presenza/assenza di attività infiammatoria. [62]

In ambito dermatologico, l'US viene impiegata nello studio di neoplasie cutanee o altre patologie infiammatorie come psoriasi, sclerodermia e dermatite da contatto. Relativamente all'HS, attualmente la US ne permette la diagnosi se si riscontrano tre o più dei seguenti reperti: [63]–[66]

- Dilatazione dei follicoli piliferi;
- Raccolte fluide ipo/anecogene dermiche o ipodermiche, collegate alla base dei follicoli piliferi allargati;
- Ispessimento o ecogenicità anomala del derma;
- Noduli pseudocistici dermici ipo/anecogeni;
- Tratti fistolosi (tunnel) a banda ipo/anecogeni.

Tramite vari studi, si è dimostrato che l'US è utile nell'identificare le lesioni elementari dell'HS, che non sempre sono clinicamente facili da definire in maniera oggettiva e riproducibile. Per questo, il confronto tra la discriminazione clinica e quella ultrasonografica (riproducibile ed affidabile), rappresenta il sistema diagnostico più valido che possa permettere il miglior approccio terapeutico. [67]

Le lesioni individuabili con l'US, nel contesto dell'HS, sono: [63]

- **Pseudocisti o noduli:** strutture nodulari rotondeggianti o ovaliformi, ipo/anecogene, dermiche e/o ipodermiche (solitamente ≤ 1 cm);
- **Raccolte fluide o ascessi:** depositi fluidi ipo/anecogeni, nel derma e/o nell'ipoderma, collegati alla base dei follicoli piliferi allargati;

- **Fistola semplice:** struttura a banda ipo/anecogena che attraversa gli strati cutanei dermici o ipodermici collegati alla base dei follicoli piliferi allargati;
- **Fistola complessa:** due o più tratti fistolosi connessi tra loro nella stessa regione (fistole non lineari).

Immagini radiologiche

L'*imaging* radiologico potrebbe essere di supporto nella diagnosi di HS. In particolare, permetterebbe una stadiazione più accurata, garantendo di conseguenza la possibilità di una scelta più opportuna dell'approccio terapeutico, ritornando utile poi per il monitoraggio della risposta terapeutica. Il razionale dell'utilizzo della radiologia risiede nella possibile presenza di fistole e/o ascessi nel contesto delle lesioni da HS, che potrebbero estendersi in profondità, fino a piani e tessuti distanti dalla cute.

I limiti nell'utilizzo radiologico nell'HS sono riconducibili alla relativa rarità della patologia, che ne limita il numero di caso documentati con conseguente scarsità di sviluppo di indicazioni idonee e di una terminologia accurata per i reperti radiologici di HS.

La tecnica maggiormente sfruttata per l'HS è la risonanza magnetica (RM), mentre l'utilizzo della Tomografia Computerizzata (TC) e della Tomografia a Emissione di Positroni (PET), è limitato a causa della scarsa letteratura in merito. [65]

Risonanza magnetica

La RM sfrutta onde elettromagnetiche e di radio-frequenza per poter distinguere, grazie alla sua alta capacità contrastante, due o più tessuti molli differenti, anche se in

continuità\contiguità anatomica. Presentando il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti, il suo impiego è permesso in sicurezza anche in pazienti giovani.

Nei pazienti con HS, l'RM mostra reperti tipici come l'ispessimento cutaneo e altre anomalie del sottocutaneo dovute a edema ed infiammazione, che compaiono come aree ipo-intense nelle immagini pesate in T1 e iper-intense in quelle T2 con soppressione del grasso. [68] Le aree fibrotiche compaiono ipo-intense in T1 e T2.

Le lesioni eterogenee corrispondono ad aree attive che si caratterizzano dunque per la contemporanea copresenza di edema, infiammazione e fibrosi.

Uno strumento diagnostico importante per far risaltare edema ed aree infiammate, sono le sequenze pesate in diffusione (DWI), che fanno leva sulla bassa diffusibilità delle molecole di acqua, per ottenere questo contrasto. [69] [70]

La RM ha un grande utilità anche nell'identificazione delle fistole, permettendo di evidenziarne percorso e rapporti con le strutture anatomiche circostanti. Il *contrast-enhancement* è molto utile invece per mostrare gli ascessi, che si presentano come aree ricche di fluido con rafforzamento (enhancement) periferico. [69]

Il limite della RM nel suo utilizzo per la HS, è che le immagini ricavate non sono patognomoniche per la patologia, di conseguenza si rende necessaria la diagnosi differenziale con altre malattie dermatologiche (come l'erisipela o la cellulite), che può essere molto complicata facendo riferimento solo a reperti radiologici, motivo per cui in questo frangente la clinica assume un'importanza fondamentale. [65]

Classificazione

Una classificazione delle forme di HS può essere utile per standardizzare, oggettivare e definire il quadro clinico e la sua evoluzione, in maniera tale da permetterne il più appropriato seguimiento e trattamento. Possono essere presi in considerazioni differenti sistemi di classificazione, 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), Hidradenitis Suppurativa Severity score Index (IHS4) e la classificazione di Canoui-Poitrine; mentre per la valutazione dell'efficacia del trattamento è disponibile l'HS Clinical Response (HiSCR). [71]–[77] Ognuno di questi metodi presenta i suoi punti di forza e le sue criticità e ad oggi non è ancora stato definito un gold standard di riferimento.

Hurley staging system

Il metodo forse più utilizzato, oggi, nella pratica clinica, è l'Hurley staging system. Si tratta di un metodo proposto da Hurley nel 1989 e che suddivide i pazienti in tre differenti stadi, in base al coinvolgimento lieve o grave delle lesioni in una specifica area corporea. [41] Si tratta di una valutazione semplice, immediata, rapida e facile da applicare nella pratica clinica di routine. Tra i suoi svantaggi, la scarsa capacità di valutazione qualitativa del quadro clinico (il numero di aree coinvolte e/o il numero di lesioni presenti in ogni singola area non vengono prese in considerazione), oltre che la sua staticità. Non è infatti un sistema adeguato nel valutare in maniera dinamica l'efficacia delle terapie sulla patologia (specie negli esami clinici).

I tre stadi di Hurley sono:

- **Stadio I:** formazione di ascessi singoli o multipli, senza sinus tracts e cicatrizzazione.

In questo stadio - il più frequente - si parla generalmente di malattia “*lieve*” con *decorso benigno intermittente*. È una condizione cronica e dolorosa che può presentare periodi di esacerbazioni acute – spesso come riacutizzazioni premestruali [78] – e remissioni spontanee complete, che durano diverse settimane o addirittura mesi. Alcuni pazienti presentano sintomi prodromici (dolore, prurito, malessere) che precedono di 24h circa la riacutizzazione.

Questi pazienti sono molto spesso diagnosticati erroneamente come "furoncolosi" o considerati avere ascessi ricorrenti che vengono incisi nel reparto di emergenza senza una diagnosi più precisa. La gravità in questi casi può essere valutata dal numero, dall'intensità e dalla durata dell'episodio doloroso all'anno. [41]

- **Stadio II:** Ascessi ricorrenti con formazione di sinus tracts e cicatrizzazione. Lesioni singole o multiple, ampiamente separate.

In questo stadio, si ha tendenzialmente una patologia con *decorso intermedio continuo*, dove i principali fattori di gravità sono rappresentati dal numero di sedi coinvolte, l'estensione delle lesioni, l'intensità del dolore, il numero di giorni al mese con dolore e suppurazione. [40] [79]

- **Stadio III:** Coinvolgimento diffuso o quasi diffuso della cute, o presenza di sinus tracts multipli e ascessi su tutta l'area.

In questo stadio, si possono riscontrare due diversi tipi di malattia grave. Nel primo caso, è riscontrabile la presenza di un'area permanentemente infiltrata, dolorosa, suppurativa con noduli coalescenti, fistole, ascessi, seni drenanti e cicatrici fibrose. Non esiste pelle normale tra le lesioni. Il paziente avverte dolore, disagio, gonfiore, scarico maleodorante, limitazione della motilità. La chirurgia radicale è l'unico trattamento ragionevole. [79]

In alternativa, il paziente può avere una moltitudine di noduli e ascessi separati dalla pelle normale. In questo caso, ogni lesione ha una durata da 10 a 30 giorni, ma con evoluzione sovrapposta; inoltre, nuove lesioni appaiono in luoghi previamente sani. In questo caso la chirurgia non è utile e deve essere somministrato un trattamento medico. [71]

Quando si valuta la gravità globale di un paziente, si deve tenere conto del fatto che la gravità del coinvolgimento delle varie zone è variabile: potrebbero coesistere pertanto gradi di Hurley diversi in localizzazioni diverse. Inoltre, l'evoluzione da un grado all'altro (ad esempio da I a II o III) è raramente osservata: i pazienti con malattia lieve permangono lievi e la maggior parte dei casi gravi sembra presentarsi come grave sin dall'inizio.

Modified Sartorius Score

Si tratta di un sistema classificativo più dettagliato e dinamico, in confronto all'Hurley, andando a valutare il tipo e il numero di lesioni a livello di sette differenti aree anatomiche: ascelle destra e sinistra, inguine destro e sinistro, gluteo destro e sinistro, e altre aree. In questo sistema, è richiesta la valutazione della distanza massima tra due

lesioni della stessa tipologia (noduli o fistole) presenti in una stessa regione anatomica, andando a verificare al tempo stesso la presenza di cute sana tra le lesioni.

Questo metodo ha il vantaggio di permettere una valutazione dinamica del decorso della patologia, comportando però il limite di richiedere tempo e non garantire, alle volte, una immediata interpretazione. Inoltre, risulterebbe più indicato e applicabile nei pazienti con stadi più avanzati di HS, dove le lesioni iniziano ad essere confluenti, e non prevede, in ogni caso, la valutazione delle lesioni infiammatorie. [75], [80]

HS-Physician's Global Assessment

Questo metodo di classificazione, di semplice ed immediato utilizzo, viene sfruttato soprattutto per valutare il miglioramento clinico della patologia in studi clinici farmacologici. Prende in considerazione il numero di fistole, ascessi, noduli infiammatori o semplici, in tutte le aree cutanee, per permettere poi di suddividere i pazienti in sei gruppi di crescente gravità: [74]

- Gruppo 1: libero da malattia, senza noduli, fistole o ascessi;
- Gruppo 2: grado lieve di patologia, con presenza di noduli infiammatori;
- Gruppo 3: grado lieve di patologia, con meno di cinque noduli infiammatori, oppure presenza di ascesso\fistola drenante, in assenza di noduli infiammatori;
- Gruppo 4: grado moderato di patologia, con ascesso\fistola drenante in presenza di uno o più noduli infiammatori;
- Gruppo 5: patologia grave, con presenza di 2-5 ascessi\fistole drenanti e 10 o più noduli infiammatori;
- Gruppo 6: patologia molto grave, con più di cinque ascessi o fistole drenanti e vari stadi di gravità.

L'Hidradenitis Suppurativa Severity Index

L'HSSI è un sistema alternativo (non ancora validato definitivamente) di determinazione della gravità del quadro di HS, che si stima attraverso criteri sia soggettivi che oggettivi.

Infatti, sono valutati:

- il numero di sedi cutanee coinvolte;
- l'estensione della superficie cutanea interessata;
- il numero di lesioni cutanee eritematose e dolenti;
- il dolore, valutato con la scala visuale analogica;
- le secrezioni (stimate tramite il numero di cambi di indumenti/ore lavorative).

In particolare, uno score superiore o uguale a 13 definisce la patologia come grave. [81]

Acne Inversa Severity Index

Questa metodica, recentemente proposta, rappresenta un modalità di valutazione composta e dinamica della gravità del quadro clinico, andando a considerare i tipi di lesione (comedoni, ascessi/noduli infiammatori, *sinus tracts*, cheloidi, aderenze fibrotiche e placche infiammatorie fibrosclerotiche), l'area corporea interessata (braccio sinistro\destro, ascella sinistra\destra, seno sinistro\destro, faccia, area genitale, gluteo sinistro\destro, inguine sinistro\destro, gamba sinistra\destra, area perianale, cuoio capelluto), ma anche il dolore, la disabilità e il discomfort del paziente. Ad ogni parametro può essere assegnato un punteggio su di una scala da 1 a 10.

Nella fattispecie, uno score <10 correla con una HS di grado lieve; uno score compreso tra 10 e 18 corrisponde ad un quadro moderato; uno score >18, infine, definisce il quadro grave. [72]

Hidradenitis Suppurativa Severity score Index

L'IHS4 è uno score HS dinamico, il cui punteggio viene calcolato secondo il seguente schema:

- numero di noduli moltiplicato per 1 +
- numero di ascessi moltiplicato per 2 +
- numero di fistole/seni drenanti moltiplicato per 4.

Ottenuto il risultato, considerare che un punteggio inferiore o uguale a 3 indica HS lieve, un punteggio compreso tra 4 e 10 indica HS moderato e un punteggio maggiore o uguale a 11 indica HS grave.

Tutte le tipologie di lesioni prese in considerazione da questo sistema valutativo devono essere palpabili e presentare segni di infiammazione.

Il vantaggio dell'IHS4 risiede nella sua semplicità di applicazione nella routine clinica, in particolare in combinazione con l'HiSCR, con la possibilità di identificare i casi lievi, differenziandoli da quelli moderati e gravi. Infatti, questo score presuppone che la presenza di un tunnel drenante (fistola/seno sinusale) sia di per sé sufficiente per definire l'HS come minimo di grado moderato. Tutto questo permette l'identificazione precoce dei pazienti con malattia moderata e grave, consentendo di instaurare precocemente un trattamento sistemico, prima che le lesioni diventino irreversibili. [82]

HS Clinical Response

L'HiSCR è uno score di recente sviluppo, uno strumento valido e significativo per poter valutare l'efficacia del trattamento nel controllo delle manifestazioni dell'infiammazione. Nella fattispecie, è definito da una riduzione > 50% nel numero delle lesioni infiammatorie (comprensivo tanto di ascessi quanto di noduli infiammatori), o da un non aumento di ascessi o fistole drenanti rispetto al basale, in pazienti che presentavano previamente almeno tre lesioni.

Punteggio ultrasonografico dell'HS (SOS-HS)

In ultimo, è stato altresì proposto un sistema di valutazione ultrasonografico (*Sonographic scoring of HS, SOS-HF*) che correla i risultati del sistema di Hurley con i reperti ecografici. Questo score potrebbe essere molto utile per definire in modo più dettagliato e appropriato la gravità della malattia, già dalla prima valutazione.

Nella fattispecie, gli stadi descritti sono tre e presentano:

- **stadio 1:** unica raccolta liquida, con cambiamenti a livello dermico a carico di una sola regione corporea e in assenza di tratti fistolosi. Le lesioni dermiche possono presentarsi come noduli pseudocistici ipo/anecogeni, allargamento dei follicoli piliferi, alterazioni dello spessore del derma o della sua ecogenicità.
- **stadio 2:** 2-4 raccolte liquide o un solo tratto fistoloso, con cambiamenti dermici che coinvolgono fino a due segmenti corporei (uni- o bilaterali).
- **stadio 3:** 5 o più raccolte liquide o 2 o più tratti fistolosi, con cambiamenti dermici che coinvolgono 3 o più segmenti corporei (uni- o bilaterali). [83]

Diagnosi differenziale

L'HS può entrare in diagnosi differenziale con svariate patologie, tra cui:

- **Manifestazione cutanea del Morbo di Crohn:** le manifestazioni cliniche comuni comprendono fistole perianali e genitali, ascessi, cicatrici. La diagnosi differenziale è permessa dal riscontro di ulcere "a coltello", di fistole comunicanti con il tratto gastrointestinale, della concomitante presenza della malattia di Crohn gastrointestinale, nonché dall'assenza di comedoni.
- **Acne:** elementi caratteristici comuni sono le cisti purulente, i noduli infiammatori e le cicatrici. Elemento differenziante le due patologie è, invece, la tipica distribuzione dell'acne con diffusione al volto, alla schiena, al décolleté, in aggiunta alla presenza di comedoni.
- **Malattia pilonidale interglutea:** la formazione di tratto sinusali, con lesioni gonfie, infiammate e dolorose, è ciò che causa il dubbio diagnostico. Questo può essere risolto osservando che la localizzazione e le riacutizzazioni avvengono sempre e limitatamente alla zona interglutea.
- **Granuloma inguinale:** ciò che permette la diagnosi differenziale è il riscontro di ulcere rosse, di tessuto di granulazione granulazione, il frequente sanguinamento sanguina facilmente, la presenza di corpi di Donovan (istologia) e l'isolamento dell'agente infettivo (*Klebsiella granulomatis*).
- **Linfogranuloma venereo:** la diagnosi differenziale è in questo caso permessa dall'isolamento dell'agente infettivo eziologico batterico, la *Chlamydia trachomatis* (sierotipi L1-L3).
- **Piodermite follicolare, foruncoli, carbuncoli e ascessi:** gli elementi che sostengono la sua diagnosi e che permettono di escludere l'HS sono l'eziologia

infettiva, la presenza di bruciore, di eritema perilesionale e/o di una lesione fluttuante, il carattere transitorio, la distribuzione casuale e la rapida risposta agli antibiotici.

- **Actinomicosi:** in questo caso sarà possibile isolare gli Actinomiceti, agenti infettivi eziologici.
- **Malattia da graffio di gatto:** sarà possibile fare diagnosi di infezione da Bartonella, con riscontro nella storia anamnestica di un episodio di morso o graffio da gatto.
- **Steatocistoma multiplo:** la differenza con la manifestazione clinica dell'HS risiede in questo caso nella presenza di tumori follicolari anche su superfici cutanee convesse.
- **Tubercolosi cutanea:** si fa diagnosi differenziale grazie all'isolamento dell'agente eziologico, il Mycobacterium Tuberculosis.
- **Metastasi:** le lesioni si presentano in questo caso asimmetriche e spesso asintomatiche (non doloranti o dolorabili). [84]

Comorbidità e sindromi associate

L'idrosadenite suppurativa si può presentare come patologia isolata oppure associarsi ad una o più comorbidità. Tra queste ritroviamo la sindrome metabolica, le patologie intestinali infiammatorie e altri problemi di carattere dermatologico. A dire il vero, l'elenco delle potenziali patologie associate varia a seconda dei diversi studi e non sempre c'è un consenso univoco tra gli autori sul fatto che rappresentino realmente associazioni, o se piuttosto dovrebbero essere più propriamente considerate complicazioni della HS. Tendenzialmente, la gravità delle comorbidità correla con la durata della malattia.

Infine, c'è da considerare che L'HS e/o le sue comorbidità potrebbero, anche se di rado, essere parte di sindromi complesse. [85], [86]

Comorbidità

Sindrome metabolica

Si fa diagnosi di sindrome metabolica quando sono presenti 3 o più criteri tra: circonferenza della vita (che correla con l'accumulo di grasso addominale) superiore a 102 cm negli uomini\88 cm nelle donne; glicemia a digiuno superiore a 100 mg\dl; pressione arteriosa superiore a 130/85; trigliceridi a digiuno superiori a 150 mg\dl; colesterolo HDL inferiore a 40 negli uomini\50 nelle donne. Di fatto, si tratta di una contemporanea presenza di questa serie di condizioni, che nel loro insieme portano ad un aumentato rischio cardiovascolare e di diabete, con conseguenti possibili patologie cardiache, accidenti vascolari e tromboembolici e danno micro\macroangiopatico.

Gli studi dimostrano un aumento significativo di incidenza di obesità, diabete, alterazioni del profilo lipidico e ipertensione nei pazienti con HS rispetto ai controlli sani, con derivante associazione dell'HS a sindrome metabolica e a conseguente aumento del rischio cardiovascolare. Inoltre, il rischio di morte associata a un evento cardiovascolare è maggiore in pazienti con HS, rispetto i controlli sani o rispetto a pazienti con altre malattie cutanee, come la psoriasi severa. [87], [88]

È possibile che le alterazioni metaboliche siano conseguenti all'infiammazione cronica (questa comporta, ad esempio, elevati livelli di TNF α , in grado di indurre insulino-resistenza), tuttavia alcuni autori sono più propensi a considerarle un processo primario, piuttosto che secondario. Un'altra ipotesi propone una correlazione delle alterazioni metaboliche all'alterato assetto ormonale (ad esempio di ormoni sessuali

nel contesto della sindrome da ovaio policistico), visto il possibile ruolo degli ormoni nella patogenesi dell'HS. [89]

Per quanto riguarda **l'aumento di peso**, uno studio di Rompel R. et al. [90] ha documentato un tasso del 61.6% di soggetti con HS in sovrappeso o obesi, e sembrerebbe che questo eccessivo accumulo di grasso svolga un ruolo tanto nella patogenesi quanto nell'aumento della gravità del quadro. Infatti, i pazienti obesi hanno pliche cutanee più profonde che predispongono alla frizione e alla ritenzione del sudore, irritando maggiormente la cute. Inoltre, l'obesità si associa ad un livello più elevato di citochine pro-infiammatorie circolanti, come IL-1, IL-6, TNF α , PCR. [91]

A proposito dell'associazione tra HS e **diabete**, sembrerebbe che un ruolo chiave sia svolto da mTOR, una chinasi citoplasmatica che regola la crescita cellulare ed il metabolismo in risposta a mitogeni, nutrienti, ormoni, insulina e citochine varie. L'mTOR è correlato all'insorgenza del diabete e recenti studi hanno dimostrato come la sua espressione sia aumentata a livello della cute (lesionale e non) dei pazienti affetti da HS, rispetto ai controlli. Inoltre, l'espressione del gene di mTOR correla con la gravità del quadro clinico di idrosadenite. [85], [92]

Malattie infiammatorie intestinali (IBD o MICI)

Si tratta di un gruppo di malattie infiammatorie croniche dell'intestino rappresentate principalmente dalla Malattia di Crohn (CD, Crohn's disease) e dalla colite ulcerosa (UC, Ulcerative colitis).

Alla base dell'associazione con l'HS, potrebbe esserci un meccanismo patogenetico comune relazionato ad uno squilibrio di tipo immunitario. Inoltre, è stato dimostrato che

molteplici fattori di rischio condivisi (agenti intraluminali intestinali, fattori genetici e ambientali) condizionano esordio e progressione di entrambe le patologie.

La **CD** è una MICI di tipo granulomatoso che interessa soprattutto l'ileo terminale, ma che potrebbe estendersi – fino al 50% dei pazienti - all'ano e all'area perianale. Le lesioni primarie sono generalmente asintomatiche e benigne e si localizzano perlopiù all'epitelio transizionale del canale anale e alla mucosa rettale nei 1-2cm circostanti. Le lesioni secondarie, più gravi e distruttive, si sviluppano sotto forma di ulcere penetranti che portano alla formazione di fistole e sinus tracts. Le fistole possono essere sia superficiali e brevi, che profonde, lunghe e tortuose, accompagnandosi talvolta alla presenza di cavità e ascessi.

La **UC**, invece, è una MICI caratterizzata dalla presenza di microulcerazioni recidivanti che si estendono generalmente al retto e al colon distale.

L'associazione con l'idrosadenite si presenta in circa il 7-10% dei pazienti con MICI. Uno studio di Jance I.C. *et al.* riporta che i pazienti con IBS hanno un rischio nove volte aumentato di sviluppare HS rispetto al resto della popolazione, con un'incidenza del 8.9%. In particolare, il morbo di Crohn sembra correlare più strettamente con l'HS rispetto la RCU; infatti, il rischio di sviluppare il CD per un paziente con idrosadenite è 12 volte più alto, con tassi di associazione tra il 17% e 26%, mentre il rischio di manifestare la rettocolite ulcerosa è 7 volte aumentato, con tassi di associazione HS - UC compresi tra il 14% e il 18%. [93]–[95]

Pioderma gangrenoso (PG)

L'associazione tra PG e HS è stata osservata in numerosi casi. Solitamente compaiono prima le lesioni dell'HS e solo dopo 2.5 anni circa, si manifesta il PG. Queste due patologie potrebbero avere una eziologia comune e rappresentare manifestazioni cliniche differenti di una disregolazione citochinica dovuta ad una risposta immunitaria innata alterata. In letteratura non risulta una apparente correlazione tra la gravità/attività delle due malattie. [96]

Acne

L'associazione tra HS e acne volgare è stata riportata in diversi studi, seppur con differenti percentuali (dal 30 al 70% dei pazienti) e sembra che non ci sia una correlazione tra l'acne volgare, in atto o pregressa, con la gravità dell'HS. Nonostante ciò, molti pazienti con HS riferiscono anamnesi positiva per acne conglobata (AC), malattia considerata collegata all'HS, nonché alla presenza di cisti pilonidale e/o cellulite dissecante del cuoio capelluto con cicatrizzazione, configurando quella che è stata definita "Sindrome da occlusione follicolare". [97]

Cisti pilonidale

La cisti pilonidale (PC) è un comune nodulo infiammatorio purulento localizzato nell'area sacro-coccigea. È una condizione che facilmente va incontro a recidiva e che può essere osservata in circa 1/3 dei pazienti con idrosadenite suppurativa. Difatti, la PC è considerata il risultato di uno sviluppo anomalo dell'unità pilosebacea e anche l'HS può

svilupparsi in forma isolata o in associazione con le sindromi da occlusione follicolare.

[98]

Psoriasi

Studi recenti hanno sottolineato un'associazione tra HS e psoriasi. Si tratta di malattie infiammatorie croniche che condividono un probabile *pathway* eziopatogenetico su base immunitaria, con coinvolgimento delle interleuchine IL-12 e IL-23 e il TNF α . Un ulteriore supporto a questa ipotesi è fornito dal successo terapeutico, in entrambe le patologie, con trattamenti sovrapponibili. [99]

Sindromi complesse

Sono state recentemente individuate numerose sindromi complesse associate all'HS, incluse le forme auto-infiammatorie (sindromi PASH, PAPA, PsAPASH, PAPASH, PASS e SAPHO) e le sindromi da occlusione follicolare.

Sindromi autoinfiammatorie

Le sindromi auto-infiammatorie associate all'HS sono condizioni patologiche scatenate da un'alterata attivazione di IL-1 o del suo *pathway* di segnalazione.

La sindrome **PASH** consiste nella presenza di una triade clinica data da pioderma gangrenoso, acne e HS. La sua manifestazione può essere simile a quella della **PAPA** (artrite piogenica sterile, pioderma gangrenoso e acne), sebbene presenti un maggiore interessamento cutaneo e manchi il coinvolgimento articolare. Nella sindrome PASH, a differenza della PAPA, non ci sono mutazioni a carico del gene PSTPIP1.

Si parla invece di sindrome **PsAPASH**, quando c'è copresenza della clinica della PASH e di artrite psoriasica.

Nel 2013 è stata descritta la sindrome **PAPASH**, definita dalla contemporanea presenza di artrite piogenica, pioderma gangrenoso, acne e HS, in associazione alla mutazione del gene PSTPIP1. Talvolta, può aggiungersi al quadro clinico anche la psoriasi.

La sindrome **PASS** si definisce per la presenza di pioderma gangrenoso, acne volgare, HS e spondilite anchilosante, con interessamento articolare non-piogenico (a differenza delle sindromi PAPA e PAPASH).

Per quanto riguarda infine la sindrome **SAPHO**, questa si caratterizza per coesistenza di sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite, sebbene la presentazione clinica sia estremamente eterogenea. L'HS è di frequente riscontro in questi pazienti. [100]–[102]

Sindromi da occlusione follicolare

Ci si riferisce alla “triade dell'occlusione follicolare” quando sono presenti: acne conglobata, HS e cellulite dissecante del cuoio capelluto. Se presente anche la cisti pilonidale, si parla non più di triade ma di “tetrad dell'occlusione follicolare”. Mentre la manifestazione di una o la combinazione di due delle quattro condizioni è di riscontro relativamente frequente, fare diagnosi della sindrome è piuttosto raro. L'eziopatogenesi di questa sindrome è incerta. Ad oggi, le ipotesi più accreditate sostengono che eventi come l'ipercheratosi follicolare e l'occlusione dell'unità pilosebacea possano condurre all'ostruzione e poi alla rottura del follicolo, con successiva infiammazione, infezione batterica secondaria e guarigione in esiti cicatriziali. [103]

Clinicamente, questa sindrome può manifestarsi in associazione con:

- **acne conglobata** - variante infrequente e grave dell'acne, con molteplici gruppi di comedoni, papule infiammatorie e noduli dolenti suppurativi, a carico di volto, petto e dorso;
- **cellulite dissecante del cuoio capelluto** - malattia cronica progressiva con pustole ricorrenti suppurative e *sinus tracts*, localizzati a livello delle aree di alopecia cicatriziale, alla sommità del cuoio capelluto o nella nuca;
- **cisti pilonidale** - una cisti collocata a livello sacrale o gluteo contenente peli, che può facilmente aumentare di dimensioni, rompersi o infettarsi.
- **spondiloartriti/artriti sieronegative**
- **disordini reticolari della pigmentazione** (*reticulate pigmentary disorder*)
- **sindrome KID**
- **manifestazioni muscoloscheletriche**
- **pioderma vegetante**
- **carcinoma squamocellulare**, con insorgenza in aree affette da HS cronica.

Complicanze

Le complicanze dell'idrosadenite suppurativa possono essere acute o croniche, e possono essere di interesse locale, regionale o sistemico. La comparsa di complicazioni è agevolata dalla presenza di forma gravi e debilitanti non trattate o di lunga durata. Al contrario, una diagnosi tempestiva di HS, l'impostazione di un trattamento adeguato e un follow-up regolare, sono essenziali per prevenire lo sviluppo di complicazioni e migliorare la QoL del paziente. [85]

In acuto

Le complicazioni acute sono principalmente rappresentate da infezioni a carico delle lesioni di HS, di insorgenza spontanea o secondaria a trattamento chirurgico. Si parla di infezioni acute *non comuni* quando si ha una contaminazione sovrapposta da *Staphylococcus aureus* e/o *Streptococcus pyogenes*.

Questi processi infettivi possono estendersi in profondità nel sottocute, causando una cellulite; possono anche diffondere a livello regionale, producendo una osteomielite batterica sacrale o un ascesso epidurale lombosacrale; solo raramente, potrebbero avere una diffusione sistemica ed evolvere in batteriemia/sepsi, con prognosi sfavorevole, fino all'exitus. [104], [105]

In cronico

Negli stadi tardivi dell'HS si possono manifestare delle complicazioni a carattere cronico, quali esiti cicatriziali locali, fistole anali/perianali e/o estensione regionale con formazione di fistole uretrali, vescicali, rettali o peritoneali.

Cicatrizzazione

In conseguenza al processo di guarigione della ferita o per gli esiti di un trattamento chirurgico, può avviarsi un processo di cicatrizzazione anomalo o che porti in ogni caso ad una retrazione e riduzione della mobilità\limitazione funzionale (ad esempio articolare), a seconda della localizzazione della lesione. Si potrebbe anche incidere in restringimenti del tratto anale, rettale, prepuziale o uretrale, oltre ad una esposizione dei tessuti penieni in conseguenza ad una perdita di continuità tra la cute e i tessuti

sottostanti. Alterazioni simili nell'area anogenitale potrebbero causare problemi alla minzione, alla defecazione e anche nell'attività sessuale. [62], [106]

Problemi linfatici

Nell'HS di lunga data, un'altra possibile complicanza locale può essere determinata dal coinvolgimento del sistema linfatico, che si manifesta con un ingrandimento reattivo persistente dei linfonodi, linfedema e linfangectasie. Difatti, infiammazioni croniche o recidivanti, con i conseguenti processi cicatriziali, potrebbero andare a danneggiare per continuità o contiguità le vie linfatiche di drenaggio della zona, causando tali alterazioni. [107]

Carcinoma Squamocellulare (SCC)

Un'ulteriore complicanza a lungo termine è rappresentata dalla possibile degenerazione in senso tumorale dei tessuti lesionali cronici dell'HS, con sviluppo di carcinoma squamocellulare. In letteratura si riportano 90 casi di pazienti con HS (con maggior incidenza nel sesso maschile) che hanno sviluppato SCC dopo i 50 anni, perlopiù in sede glutea o perineale, come lesione ulcerata o verrucosa. [108] Questo dovrebbe essere ricondotto ad una risposta immunitaria locale alterata, per la presenza di linfedema. Infatti, il coinvolgimento e danneggiamento dell'apparato linfatico locale (congenito o acquisito, da infezione, trauma, radiazioni o chirurgia) provoca una stasi di edema che ostacola la normale segnalazione tra le cellule immunocompetenti, alterando il sistema di sorveglianza immunitaria locale. La compromissione e perdita di efficacia di tale sorveglianza, rendono la regione un'area immunologicamente vulnerabile, predisponendola allo sviluppo di lesioni maligne. [109]–[111]

Artropatia

Tra le complicanze riportate, annoveriamo anche artropatie come oligoartriti periferiche e spondiloartropatie sieronegative, che tendono a manifestarsi generalmente dopo anni dalla diagnosi di HS. Potrebbe trattarsi della conseguenza dell'inflammazione persistente o ricorrente dei quadri cronici di HS, con lo sviluppo di una risposta immune diretta contro autoantigeni espressi a livello delle lesioni, che induce conseguentemente la sintomatologia reumatologica.

Altre

L'anemia, la gammopatia policlonale, l'ipoproteinemia e l'amiloidosi rappresentano complicazioni sistemiche rare, riscontrabili in forme gravi e non trattate, spesso correlate ad una condizione di malessere cronico del paziente. Si tratta più frequentemente di pazienti riservati e che sviluppano una depressione o idee suicide.

[107]

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

Prevenzione delle complicanze

Una forma di prevenzione delle complicanze dell'HS, come infezioni o cicatrizzazioni anomale, può essere messa in atto con una buona gestione delle lesioni. Questo può essere eseguito attraverso vari metodi e talvolta rappresentare una vera e propria sfida. Le metodiche raccomandate prevedono l'utilizzo di antisettici e la realizzazione di medicazioni umide e/o medicazioni avanzate. Anche l'utilizzo di medicazioni a pressione negativa sembra garantire buoni risultati e rappresenta pertanto una metodica promettente: permettono una stimolazione dell'angiogenesi, con rimozione dei fluidi interstiziali e batteri, nonché la promozione dello sviluppo del tessuto di granulazione. [112]

Impatto sulla qualità di vita

L'HS è una patologia fortemente invalidante per i pazienti che ne soffrono, andando ad impattare negativamente e limitando la loro qualità di vita (QoL, quality of life), a partire già dagli stadi più lievi.

Difatti, un recente studio condotto su 61 pazienti con HS utilizzando vari questionari sulla qualità della vita, ha mostrato come la compromissione della QoL - in ogni dimensione dell'individuo - sia statisticamente più elevata ($P < 0,001$) rispetto a neurofibromatosi, orticaria, psoriasi e dermatite atopica. [113], [114] Questi valori sono particolarmente critici negli ambiti della percezione di sé, delle attività di vita quotidiana, nello stato d'animo, nella valutazione del funzionamento sociale e nella valutazione del disagio fisico. [115] In particolare, uno studio condotto su 114 pazienti

con HS utilizzando l'indice DLQI ha registrato un punteggio molto alto per la domanda che misura il livello di dolore, prurito e indolenzimento.[116]

Altro ambito intaccato dalla presenza di questa patologia, è quello lavorativo: in uno studio condotto in UK, risultava come i pazienti con HS fossero assenti dal lavoro per una media di 2,7 giorni/ per paziente/anno a causa della loro malattia. Di 30 pazienti lavorativamente attivi, il 58% aveva riportato la necessità di assenza lavorativa per cause legate all'HS, con una frequenza di 1-10 volte all'anno e per la durata complessiva di 3-96 giorni. [117], [118] Una delle possibili limitazioni in ambito professionale è quella dovuta alla presenza di noduli multipli, profondi e infiammati nei siti esposti a frizione, che potrebbe determinare l'impossibilità di indossare abiti stretti a livello delle cosce o cinture o stare seduti a lungo.

Grande rilevanza riveste inoltre l'interessamento dell'area anogenitale, comportando una grave compromissione nelle relazioni interpersonali e nella sfera sessuale-affettiva del paziente, a causa della presenza di ascessi maleodoranti e dolore. [119] Le conseguenze sulla sfera sessuale hanno un'incidenza maggiore nel sesso femminile che in quello maschile. [41]

Importante considerare che il grande impatto negativo sul benessere fisico, sociale ed emotivo, è amplificato dalla cronicità e ricorrenza della malattia, oltre che dalla scarsa efficacia dei trattamenti tradizionali. Nella fattispecie, un esordio precoce di HS, con una malattia di lunga durata e una progressione continua, sembrano affettare più gravemente il benessere psico-emotivo, rispetto alle forme con un esordio più tardivo ed evoluzione intermittente. [120]

Esistono diversi strumenti di valutazione della QoL dei pazienti con HS, principalmente questionari specifici somministrabili nella pratica clinica, con il fine di valutare l'impatto della patologia sul benessere del paziente. I questionari possono essere molto semplici o molto elaborati, richiedendo un tempo maggiore per il completamento. I primi sono i più utilizzati nella quotidianità clinica, mentre i secondi si riservano a pazienti seguiti in centri specializzati. [121] Tra tali questionari, annoveriamo:

- **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**

Il DLQI e il PainVAS sono i due questionari maggiormente adottati e somministrati nella pratica clinica.

Ulteriori questionari specifici come il **FSFI** (*Female Sexual Function Index*), il **IIEF** (*International Index of Erectile Function*), **FKKS SSEX** (*Frankfurt Self-Concept Scale*

for Sexuality), sono impiegati per la valutazione della qualità e del benessere nella sfera sessuale dei pazienti con HS (la malattia coinvolge le aree con ghiandole apocrine, incluse le aree genitali).

DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Rappresenta il primo strumento di valutazione della QoL ad essere stato sviluppato (1994) nell'ambito dermatologico. Si tratta di un questionario semplice e di un utilizzo utile in più di 40 differenti patologie cutanee. Attraverso la somministrazione di 10 domande, indaga infatti svariate sfere del benessere del paziente. In particolare, si raccolgono dati circa sintomi, sentimenti, attività quotidiane, svaghi, attività lavorativa o scolastica, relazioni personali e trattamento. Il punteggio complessivo finale spazia da zero a trenta (0-30) e aumenta quanto maggiore è l'impatto dell'HS sulla qualità di vita del paziente. [114], [122]

PainVAS (Pain Visual Analogue Scale)

La *Pain-VAS* è una scala unidimensionale usata per la misurazione dell'intensità del dolore, che va da 1 (dolore minimo) a 10 (dolore più intenso). Questa valutazione risulta particolarmente importante poiché la dolorabilità ed il dolore sono i motivi più comunemente riportati dal paziente come causa della ridotta QoL. Tale dolore viene spesso descritto dai pazienti come una sensazione di "calore", un "bruciore", a cui vengono attribuiti aggettivi come "opprimente, stirante, tagliente, affilato, lancinante, consumante o pulsante". Si tratta di un sintomo che spesso correla con la localizzazione in profondità dei noduli infiammati. [79]

Trattamento

Non esiste ad oggi un approccio terapeutico definitivo e risolutivo per l'HS, che difatti risulta essere una condizione cronica-recidivante.

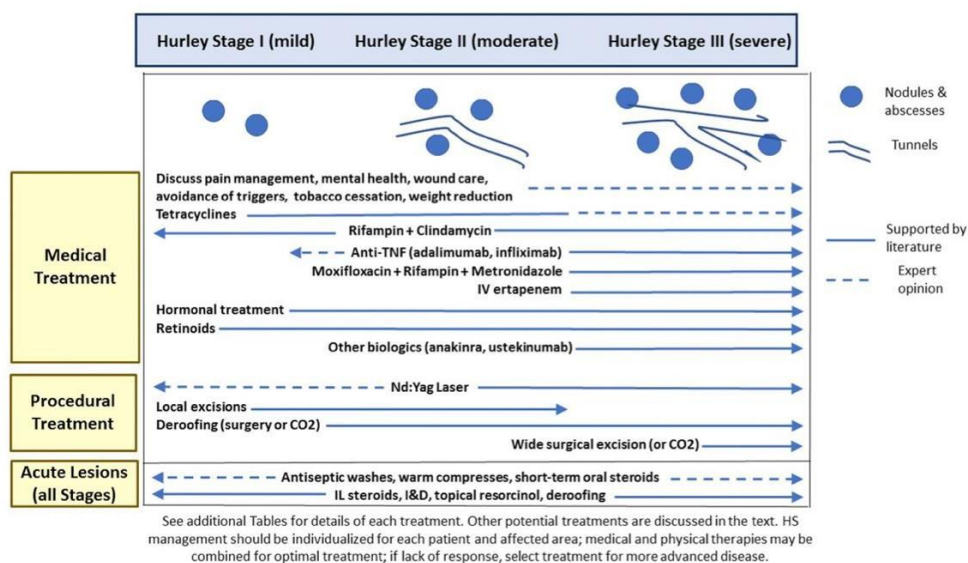
L'obiettivo della terapia è quello di evitare o ridurre il numero di riacutizzazioni, complicazioni e la comparsa di nuove lesioni, risolvendo inoltre le lesioni già presenti e trattandone la sintomatologia dolorosa e l'infiammazione. Il fine ultimo è quello di andare a migliorare la QoL del paziente.

Grazie all'impiego di farmaci di ultima generazione e di tecniche chirurgiche sempre più innovative e raffinate, è possibile il controllo e la remissione di molti pazienti affetti.

Nella fattispecie, una volta fatta diagnosi certa di HS, la terapia viene stabilita sulla base dell'Hurley score in associazione ad una eventuale valutazione ecografica delle lesioni. Altri parametri presi in considerazione al momento di impostare una terapia, sono la volontà ed affidabilità del paziente, che possano dare informazioni sulla futura compliance, ma anche la eventuale necessità e tolleranza di medicazioni frequenti, le comorbidità associate, i costi e la reperibilità dei farmaci, le esigenze lavorativo-professionali, l'età, ed altri.

Le strategie terapeutiche percorribili sono molteplici ed associabili. In primo luogo, risulteranno necessari una modificazione dello stile di vita e della dieta per ridurre i fattori di rischio eziopatogenetici e minimizzare il rischio di recidive, riacutizzazioni e complicazioni; dopodichè, si potranno valutare un trattamento medico ed eventualmente uno chirurgico, avvalendosi anche di strumenti quali radioterapia, fototerapia o la luce pulsata ad alta intensità.

La suppurazione può comunque verificarsi nonostante un trattamento adeguato. Questa causa un discomfort psico-fisico nel paziente, per la macerazione dei tessuti e l'odore sgradevole emanato, che può compromettere anche la sua vita sociale e sessuale, andando a far scendere la QoL. Possono essere dunque applicati dei bendaggi, allestiti in maniera differente a seconda della sede anatomica, purché siano assorbenti e non irritanti. Soprattutto, un supporto psicologico rappresenta una risorsa essenziale, che deve essere offerta a tutti i malati di HS. [123]



Overview of treatment strategies based on Hurley staging. *I&D*, Incision and drainage; *IL*, intralesional; *IV*, intravenous; *Nd:YAG*, neodymium-doped yttrium-aluminum-garnet; *TNF*, tumor necrosis factor.

Fig.4 - Schema riassuntivo della terapia in HS [124]

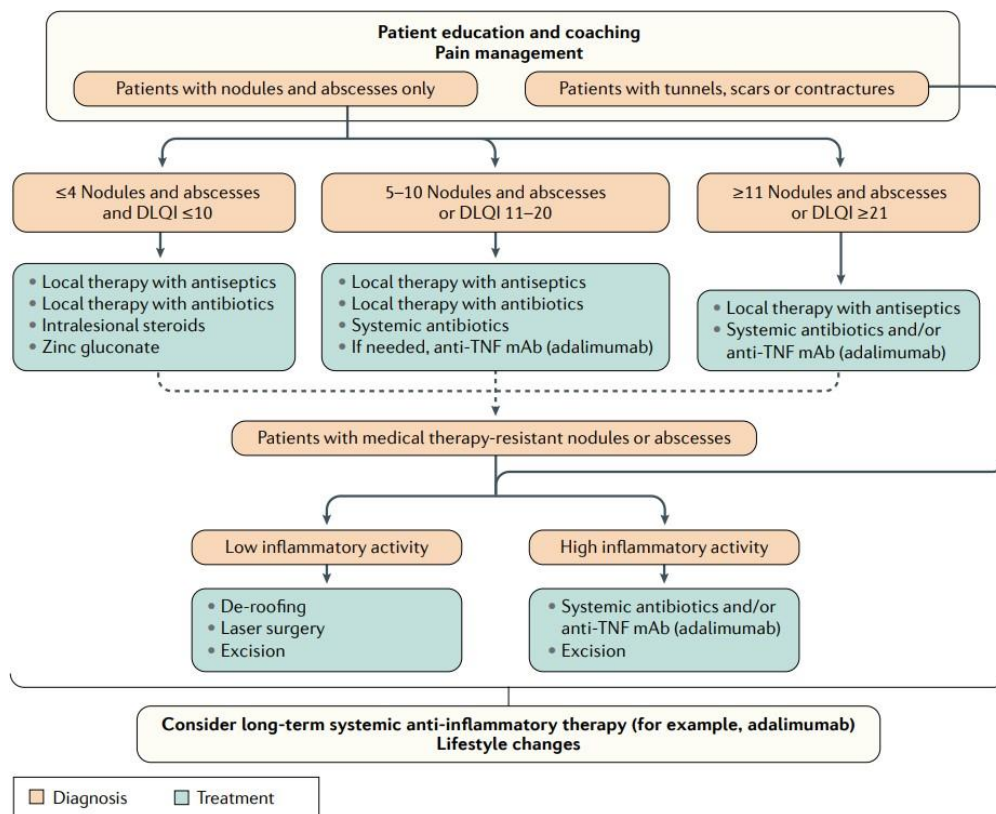


Fig.5 – gestione del paziente con HS [7]

Trattamento preventivo e adiuvante

Questo primo approccio consiste nella modificazione dello stile di vita con l'obiettivo di ridurre i fattori di rischio coinvolti nella patogenesi dell'HS; deve essere applicato da tutti i pazienti, indipendentemente dal grado di severità della malattia.

Nella fattispecie, si richiede la cessazione dell'abitudine tabagica, la limitazione del consumo di alcool e il mantenimento di una dieta sana ed equilibrata, con riduzione o regolarizzazione del BMI. Inoltre, il paziente dovrebbe optare per un abbigliamento in cotone e non aderente, che possa evitare o ridurre lo stress meccanico da frizione e l'accumulo di sudore con formazione di un ambiente umido. Importante anche la

detersione completa ed efficace della cute, sempre delicatamente e mai in maniera aggressiva. [123]

Table IV. Recommendations for lifestyle modifications and alternative treatments

Counsel smoking cessation.
Screen for obesity and counsel weight loss.
May recommend oral zinc supplements (weak evidence).
Insufficient evidence exists to recommend avoidance of dairy or brewer's yeast, vitamin D supplementation, avoidance of friction, deodorant, and depilation/shaving.

Fig.6 - North American guidelines for HS

Terapia medica

Il trattamento farmacologico può essere locale o sistemico, potendo utilizzarsi tanto in fase attiva acuta di malattia, per la gestione delle lesioni infiammatorie, quanto nei periodi intercritici di malattia non attiva, per prevenire riacutizzazioni e recidive. Talvolta può valutarsi un trattamento medico solamente nei periodi di fase acuta e riattivazioni; vale a dire un trattamento ad intermittenza, piuttosto che continuo.

I farmaci impiegabili sono svariati, comprendendo antibiotici, retinoidi, immunosoppressori, antidolorifici, ansiolitici e terapie ormonali.

Generalmente, i farmaci ad uso locale sono impiegati negli stadi lievi di malattia, mentre per lesioni estese e casi gravi o refrattari, si opta per l'aggiunta di una terapia sistemica.

[79], [83], [125]

Farmaci ad uso topico

- **Fenoli:** *Resorcinolo 15%*. Si tratta di un peeling chimico cheratolitico efficace negli stadi Hurley I e II. La sua efficacia è stata documentata da uno studio condotto su 12 donne, che con questa terapia hanno presentato un risultato migliore rispetto al precedente approccio con intervento chirurgico (12/12) e antibiotici (8/12).
- **Antibiotici.** La *clindamicina 1%* rappresenta un farmaco di prima linea per lo stadio I o II di malattia, soprattutto su lesioni superficiali. Deve essere applicata sulle lesioni due volte al giorno, per 12 settimane. Sulle lesioni profonde (noduli ed ascessi) si ottengono invece scarsi risultati. La letteratura non fornisce indicazioni per l'utilizzo di altri antibiotici nel contesto dell'HS, eccetto questo.
- **Corticosteroidi intralesionali.** Il triamcinolone acetone intralesionale (5-10 mg/ml) può essere utilizzato sia in monoterapia che in aggiunta alla terapia sistemica. Questo farmaco comporta la rapida risoluzione dell'infiammazione e permette la gestione di riacutizzazioni, noduli recidivanti e sinus tracts. Normalmente, se efficace, comporta una risposta clinicamente visibile entro 48-72 ore, con appiattimento, risoluzione o drenaggio spontaneo dei noduli. Le complicanze locali possono prevedere atrofia, cambiamento della pigmentazione e telangiectasia. Effetti indesiderati sistemici sono invece rari alle dosi raccomandate, così come la sovrainfezione. [79], [83], [125]

Table II. Recommendations for topical and intralesional therapies

Topical clindamycin may reduce pustules in HS, but it carries a high risk of bacterial resistance.

Resorcinol 15% cream is recommended but may induce contact dermatitis.

Washing with chlorhexidine, zinc pyrithione, or other antibacterial washes is supported by expert opinion.

Intralesional corticosteroid for inflamed lesions is recommended on the basis of weak evidence for short-term control of HS flares.

HS, Hidradenitis suppurativa.

Fig.7 - North American guidelines for HS

Farmaci sistemici

Il loro utilizzo ha indicazione nelle lesioni più estese o di maggiore gravità. Sono impiegati:

- **Antibiotici:** Secondo le North American guidelines del 2019, sono disponibili differenti combinazioni in monoterapia o in associazione.
 - ❖ **Tetraciclina:** sono raccomandate nell'HS mild-moderate, con somministrazione minima di 12 settimane;
 - ❖ **Clindamicina+rifampicina:** si raccomanda in II linea nell'HS mild-moderate e in I linea nell'HS severa. La clindamicina viene somministrata in dose 300mg, 2 volte al giorno per 3 mesi; la rifampicina in dose 600mg, per 1-2 volte al giorno. Occorre considerare che la clindamicina potrebbe favorire la proliferazione del *Clostridium difficile*, con le relative conseguenze gastrointestinali;
 - ❖ **Rifampicina + moxifloxacina + metronidazolo:** raccomandata in II o III linea per HS moderata-severa o resistente al trattamento tradizionale. Gli

effetti collaterali principali comprendono disturbi gastrointestinali e candidosi vulvovaginale;

- ❖ **Dapsone:** utile negli stadi I e II di Hurley, come terapia di mantenimento a lungo termine. Infatti, la sua azione antibatterica e antinfiammatoria gli conferiscono maggiore utilità ed efficacia nelle fasi di mantenimento e prevenzione.
- ❖ **Ertapenem:** ha indicazione in HS severa, come rescue therapy, terapia di mantenimento a lungo termine, o come terapia-ponte alla chirurgia. Va somministrato 1g per via endovena, per un ciclo di sei settimane. Se efficace, dimostra un miglioramento del Sartorius score già durante il ciclo di base e ulteriori miglioramenti durante i trattamenti di consolidamento successivi.
[79], [83], [125]

- **Agenti immunosoppressori:** Tra questi la **ciclosporina A** (2-6mg/kg al giorno per 6 settimane fino a 7 mesi) e il **prednisone** (0.5-0.7mg/kg al giorno per pochi giorni), utilizzato con fini antinfiammatori nelle riacutizzazioni.

Table VI. Recommendations for immunosuppressants

The available limited evidence does not support the use of methotrexate or azathioprine in the treatment of HS.

Weak evidence supports the use of colchicine in combination with minocycline in refractory mild-to-moderate disease, but not colchicine monotherapy.

Cyclosporine can be considered in patients with recalcitrant moderate-to-severe HS who have failed or are not candidates for standard therapy.

Short-term pulse steroid therapy can be considered for acute flares or to bridge patients to other treatment.

Long-term systemic corticosteroids tapered to the lowest possible dose can be considered in cases of severe HS, as an adjunct therapy in patients with suboptimal response to standard therapy.

HS, Hidradenitis suppurativa.

Fig.8 - North American guidelines for HS

- **Retinoidi orali:** come l'**acitretina** ad alto dosaggio (0.6mg/kg al giorno per un anno), che permette remissione dei sintomi per svariati mesi al termine della terapia e la cui efficacia è riconducibile all'effetto sul ciclo di crescita delle cellule cutanee (grazie al quale si ottiene un assottigliamento dello strato corneo). Un altro retinoide utilizzabile è l'**isotretinoina** (0.5-1.2mg/kg per 4-12 mesi), efficace nel trattamento dell'HS per via delle sue proprietà antinfiammatorie e della sua azione anticheratizzante, che impedisce l'occlusione follicolare.

Table V. Recommendations for retinoids

Results from isotretinoin studies have been mixed. Its use should be considered only as a second- or third-line treatment or in patients with severe concomitant acne.

Acitretin may be superior to isotretinoin for the treatment of HS, but robust comparative studies are lacking. It should be considered a second- or third-line treatment.

Alitretinoin is supported by a single study in women. It is available in Canada and many other countries but not in the United States.

HS, Hidradenitis suppurativa.

Fig.9 - North American guidelines for HS

- **Terapie ormonali.** Secondo le North American guidelines (2019) ci sono ancora poche evidenze per definire e indicare questo tipo di approccio.
I farmaci ormonali potrebbero essere considerati in monoterapia nelle pazienti con HS lieve-moderata e in associazione ad altre terapie nelle forme severe. Le pazienti che dovrebbero beneficiare maggiormente di questo approccio sono quelle che presentano flare in occasione del ciclo mestruale o caratteristiche della PCOS.
- ❖ In un trial randomizzato controllato che confrontava la terapia con **EE/norgestrel** e **EE/ciproterone acetato**, emerge che 12 su 24 donne sono migliorate o hanno raggiunto la remissione completa di malattia, senza significative differenze tra i 2 gruppi.
- ❖ Uno studio retrospettivo effettuato su 29 donne trattate con **spironolattone** 100 -150 mg/die, ha osservato un miglioramento clinico in 16 pazienti, di cui

11 con remissione completa. L'efficacia risulta essere minore nei casi più severi di HS.

- ❖ La **metformina** 500 mg 2-3 volte/die per 24 settimane, ha mostrato un miglioramento del Sartorius score e del DLQI in rispettivamente 18 e 16 donne su 25.
- ❖ La **finasteride** 5 mg/die ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento dell'HS.

Table IV. Recommendations for hormonal agents

Hormonal agents, including estrogen-containing combined oral contraceptives, spironolactone, cyproterone acetate, metformin, and finasteride, should be considered in appropriate female patients, either as monotherapy for mild-to-moderate HS or in combination with other agents for more severe disease.

Anecdotal data suggest that progestogen-only contraceptives may worsen HS and should potentially be avoided.

Small samples sizes, variable outcome measures and methods, and reporting bias are major limitations in all described evidence of hormonal therapies.

HS, Hidradenitis suppurativa.

Fig.10 - North American guidelines for HS

- **Farmaci biologici.** Sono farmaci anti TNF- α o anti-recettore per l'IL-1, riservati a pazienti con HS moderata/grave che non risponde al trattamento tradizionale.
Gli anti TNF- α devono essere utilizzati per lunghi periodi o a vita, poiché la loro sospensione o cessazione comporta il ripresentarsi della patologia.

Essendo farmaci immuno-depressivi, i pazienti candidati all'utilizzo devono sottoporsi ad uno screening approfondito per escludere eventuali infezioni attive o condizioni a rischio, come epatiti virali, HIV, tubercolosi, infezioni acute e gravidanza.

- ❖ **Adalimumab:** anticorpo contro TNF- α che, con somministrazione sottocutanea settimanale o bisettimanale, può dare validi risultati. Nella maggior parte dei casi si registra un dimezzamento del numero di noduli e ascessi, oltre che un miglioramento del Sartorius Score già dopo 12 settimane di terapia ed un miglioramento della QoL dei pazienti. Si usa nell'HS con stadio Hurley II-III (forme moderate-severe).
- ❖ **Infliximab:** alla stregua del precedente, è un anticorpo contro TNF- α impiegato nelle forme moderate\severe. Si tratta tuttavia di un farmaco di seconda linea, poiché - nonostante i buoni risultati - è poco fruibile a causa della sua somministrazione via endovena. [79], [83], [125]
- ❖ **Etanercept:** gli studi non hanno mostrato risultati differenti dal placebo, quindi la sua efficacia è incerta.
- ❖ **Ustekinumab:** Questo anticorpo lega l'IL-12 e l'IL-23 ed è stato proposto come terapia dell'HS sulla base del coinvolgimento delle vie IL-12/Th1 e IL-23/Th17 nel suo meccanismo patogenetico. Il primo studio open label ha valutato l'efficacia di 45 o 90mg di farmaco a 0, 4, 16 e 28 settimane, dimostrando un miglioramento del Sartorius Score nell'82% dei 17 pazienti. Attualmente sono in corso altri trial clinici per valutarne ulteriormente l'efficacia.

- ❖ **Anakinra:** è un anticorpo anti IL-1 somministrato - tramite iniezione sottocutanea giornaliera - al minimo dosaggio efficace possibile. I risultati sembrano molto promettenti, con evidenza di riduzione degli score tanto oggettivi quanto soggettivi. Uno studio open-label ne ha documentato l'efficacia con il dosaggio di 100mg: è stato registrato un miglioramento del Sartorius Score, già dopo 8 settimane. Un secondo studio ha confermato questi dati in pazienti con Hurley II e III.

Table VII. Recommendations for biologics

Adalimumab at the approved HS dosing is recommended to improve disease severity and quality of life in patients with moderate-to-severe HS.

Infliximab is recommended for moderate-to-severe disease; however, dose-ranging studies are needed to determine the optimal dosage for management.

Anakinra, 100 mg daily, may be effective for HS; however, dose-ranging studies are needed to determine the optimal dosage for management.

Ustekinumab, 45 to 90 mg administered every 12 weeks, may be effective for HS; however, placebo-controlled dose-ranging studies are needed to determine the optimal dosage for management.

The limited available evidence does not support etanercept for the management of HS.

HS, Hidradenitis suppurativa.

Fig. 11 - North American guidelines for HS

- **Analgesici.** La letteratura non fornisce indicazioni sull'utilizzo di FANS o oppioidi nel miglioramento della clinica dolorosa o del quadro infiammatorio dell'idrosadenite suppurativa.

Table VI. Recommendations for pain management

Pain management in HS starts with disease control.

The multidimensional aspects of pain should be considered when dealing with pain management.

In select cases of severe pain, use of individualized, carefully prescribed short-acting opioid analgesics may be needed.

Recommend that chronic pain be managed according to the World Health Organization pain ladder.²⁰²

Fig. 12 - North American guidelines for HS

- **Zinco gluconato.** Ad alti dosaggi (90mg al giorno), questo farmaco sembra utile come terapia di mantenimento nei pazienti con Hurley I o II (forme lievi-moderate). [79], [126], [127]

Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico per HS viene utilizzato in combinazione alla terapia medica qualora questa non fosse efficace o sufficiente. Ad oggi rappresenta ancora una sfida nell'ambito della chirurgia plastica, poiché non esiste una procedura chirurgica standard di riferimento, ma si dovrà valutare un approccio personalizzato e adeguato sulla base del tipo di lesione (tipologia, se acuta o cronica, etc), della sede interessata (localizzazione ed estensione), delle caratteristiche del paziente (comprese comorbidità presenti) e della storia evolutiva della patologia. Non esiste dunque un trattamento "ideale" nell'HS, che sia indicato e definito in maniera chiara e consensuale in letteratura, specifico per ogni area corporea.

Generalmente, fanno ricorso all'approccio chirurgico i pazienti con stadio Hurley di malattia II o III, che sono anche quelli a beneficiarne maggiormente.

È importante che, al momento dell'intervento, la lesione da trattare sia in uno stato di remissione e non in fase acuta, cercando di ridurre lo stato infiammatorio al minimo.

L'obiettivo della chirurgia è quello di eliminare completamente i cheratinociti ed i loro frammenti in noduli, ascessi e fistole. Questo si può conseguire rimuovendo la singola unità pilo-sebacea interessata, oppure realizzando un'escissione in blocco dell'intera area cutanea coinvolta. Nelle resezioni estese, riservate ai casi intrattabili, potrebbe rendersi necessario fare ricorso all'impiego di innesti o lembi cutanei.

Ciò che determina l'outcome è la profondità di escissione. La guarigione per prima intenzione è la scelta ottimale e preferibile, ma spesso c'è necessità di ricorrere alla chiusura per seconda intenzione (che può comunque dare risultati soddisfacenti).

Le tecniche impiegate sono:

- **Drenaggio degli ascessi e curettage** delle singole lesioni: non raccomandata in prima linea e di routine, poiché si accompagna ad un elevato tasso di recidive.
- **Elettrocoagulazione** degli sbocchi cutanei: è una metodica potenzialmente risolutiva per le lesioni in stadio lieve iniziale.
- **Escissione totale**: può riguardare la singola lesione o estendersi anche alle aree limitrofe e costituisce la prima scelta di intervento chirurgico, poiché correlata ad un tasso di recidive minore.
- **Deroofing**: è una 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 della rigenerazione. Si tratta di una tecnica rapida,

economica e poco invasiva, che esita in cicatrici esteticamente accettabili, rispettando la cute integra perilesionale.

- **Laser a CO₂:** utilizzato nei pazienti con Hurley II o III, comporta una vaporizzazione focale interna ed esterna del nodulo, ascesso o fistola in questione, risparmiando il tessuto sano circostante. È una procedura di escissione radicale nel trattamento di aree piccole o moderatamente estese (di grado lieve), con un minimo rischio di complicanze, buona emostasi e cicatrici meno evidenti rispetto la chirurgia standard.
- **Yag Laser:** può essere utilizzato negli stadi I – II – III di Hurley per diminuire il numero di follicoli piliferi e di ghiandole sebacee. Si tratta di una fototermolisi selettiva dei follicoli grazie ad applicazione del laser per 40-100msec con lunghezza d'onda di 400-1000nm (come quella del range d'assorbimento della melanina). [77], [112], [127]

Table V. Recommendations for surgical modalities

Recurrent nodules and tunnels may be best treated with derofroofing or excision.

Incision and drainage is recommended only for acute abscesses to relieve pain.

Wide local scalpel, CO₂, or electrosurgical excision (with or without reconstruction) is appropriate for extensive chronic lesions.

Wound healing following surgery may be through secondary intention, primary closure, delayed primary closure, flaps, grafts, and/or skin substitutes.

Experience suggests that continuing medical therapy in the perioperative period is likely to be beneficial and poses minimal risk of increased postoperative complications.

Table VIII. Recommendations for light, laser, and energy sources

An Nd:YAG laser is recommended in patients with Hurley stage II or /III disease on the basis RCT and case series data and in patients with Hurley stage I disease on the basis of expert consensus.

Other wavelengths that are used for follicular destruction are recommended on the basis of lower-quality evidence.

CO₂ laser excision is recommended in patients with Hurley stage II or III disease with fibrotic sinus tracts.

External beam radiation and PDT have a limited role in the management of patients with HS.

HS, Hidradenitis suppurativa; Nd:YAG, neodymium-doped yttrium-aluminum-garnet; CO₂, carbon dioxide; RCT, randomized controlled trial; PDT, photodynamic therapy.

Fig.13 - North American guidelines for HS

Monitoraggio

Un monitoraggio valido per analizzare e verificare la risposta al trattamento è permesso dall'impiego dell'ecografia o ultrasonografia, che permette una miglioria nell'approccio terapeutico e nella definizione di nuovi target. In particolare, l'ecografia cutanea mostra una serie di cambiamenti post trattamento, di cui il più precoce è rappresentato dalla diminuzione dell'attività infiammatoria. Si tratta di un indizio di risposta alla terapia che si manifesta sottoforma di diminuzione o scomparsa del flusso Doppler, pur se talvolta tanto lieve da essere clinicamente impercettibile. Reperti ecografici riscontrabili nei trattamenti più duraturi, sono dati dai cambiamenti che riflettono la riparazione tissutale, come la presenza di strutture iper/isoecogene nelle aree precedentemente occupate da raccolte fluide e/o fistole. [128]

CAPITOLO 3. IPERIDROSI

Definizione

L'iperidrosi si definisce come una dis-regolazione in eccesso della produzione di sudore, che supera di fatto le quantità richieste fisiologicamente per la termoregolazione.

Questa condizione può essere definita, quantitativamente, come una produzione di sudore maggiore di due deviazioni standard rispetto i valori medi prodotti dalla popolazione, in determinate aree anatomiche:

- 50mg/min/m² palmare o plantare;
- 150mg/min/m² ascellare;
- 50mg/min/m² facciale.

In realtà, non necessariamente deve essere presente un aumento in termini assoluti della quantità di sudore prodotto: talvolta si tratta di un aumento relativo, correlato ad una aumentata escrezione, a causa di una modificazione nella cinetica. Tutto questo, in assenza di danno strutturale organico, in quanto non c'è riscontro di alterazioni micro o macroscopiche a carico delle ghiandole. [129], [130]

Epidemiologia

La condizione di iperidrosi ha una prevalenza stimata tra 0.6% e 2.8%, senza particolari differenze riscontrate tra i due sessi. L'esordio della presentazione clinica precede generalmente i 25 anni di età.

In oltre il 90% dei casi si ha a che fare con iperidrosi di forma primaria idiopatica, e in più della metà di questi casi l'interessamento è ascellare.

Più di un terzo delle persone affette da iperidrosi ascellare riferisce che la condizione è appena tollerabile o del tutto intollerabile e quasi sempre interferisce con le attività quotidiane. Fino a due terzi dei pazienti riportano una storia familiare, suggerendo quindi una predisposizione genetica. [129]–[133]

Fisiopatologia

La causa dell'iperidrosi primaria non è stata ad oggi ben identificata. Le ghiandole sudoripare eccrine - distribuite su tutta la superficie corporea, ma particolarmente concentrate a livello di palmi, piante, ascelle e viso - sono innervate da fibre nervose autonome postgangliari e stimulate dal neurotrasmettitore acetilcolina. Si ipotizza che, piuttosto che un aumento in numero o dimensioni delle ghiandole sudoripare, sia un'aumentata o aberrante stimolazione simpatica delle ghiandole eccrine a rappresentare il razionale dell'insorgenza di questo eccesso di secrezione. In particolare, le persone affette da iperidrosi primaria presentano un livello basale di produzione di sudore superiore alla norma, oltre che una risposta maggiore a stimoli normali della sudorazione, come lo stress emotivo o fisico. [129], [130], [133]

Escrezione ghiandolare eccrina

Le ghiandole eccrine hanno una distribuzione diffusa a tutta la superficie corporea, comprensiva di glande e prepuzio, con esclusione solamente delle labbra, del condotto uditivo esterno, del clitoride e delle labbra minori. La secrezione di queste ghiandole è influenzata da una varietà di stimoli, tra cui il rialzo termico, fattori gustativi, fattori mentali e persino osmotici (ad esempio, l'iperosmolarità e l'ipovolemia comportano una

forte riduzione nella produzione di secreto). Questa molteplicità di fattori influenzati rappresenta il motivo della grande variabilità nella produzione di secreto eccrino, che spazia da una scarsa quantità, fino ai 3L all'ora.

La regolazione della funzione delle ghiandole eccrine è svolta da un duplice controllo, sia centrale che locale, che permette di aumentare o diminuire l'attività ghiandolare sulla base della presenza\assenza, persistenza e intensità dei numerosi stimoli sopracitati. [134]–[136]

Controllo centrale

Il principale stimolo attivatore delle vie del controllo centrale sulla sudorazione è sicuramente la variazione della temperatura corporea, soprattutto interna e in secondo luogo cutanea. Le variazioni della temperatura centrale dell'organismo sono infatti più incisive nel determinare una risposta a livello ghiandolare, rispetto alla variazione di temperatura periferica. In risposta a questo segnale, all'aumento della sudorazione si accompagnano anche altri meccanismi di termoregolazione come la vasodilatazione periferica e l'aumento della frequenza respiratoria.

Nonostante non siano state ancora identificate con certezza le vie specifiche che mediano il controllo della sudorazione nell'uomo, da modelli animali si evincono collegamenti con l'ipotalamo, le corna posteriori del midollo e i gangli simpatici.

Anche la regione frontale sembrerebbe implicata nell'uomo, come dimostrano studi condotti attraverso l'esecuzione di risonanze magnetiche funzionali. Nella fattispecie, sia gli stimoli mentali che gli stimoli termici sembrerebbero utilizzare le stesse vie. Gli stimoli mentali sembrerebbero incrementare più efficacemente la sudorazione palmo-

plantare, probabilmente per un residuo ancestrale di potenziamento dell'aderenza nei momenti di stress. [137]

Controllo locale

Il controllo locale si esplica attraverso fibre non mielinizzate di tipo C che si dipartono dai gangli simpatici e raggiungono direttamente le ghiandole eccrine in sede cutanea. A questo livello riscontriamo una maggioranza di terminazioni colinergiche e una minoranza di adrenergiche, che rende conto della maggior potenza degli stimoli colinergici rispetto agli adrenergici, nell'indurre la sudorazione. Altre molecole coinvolte nella trasmissione del segnale sono l'ossido nitrico, il peptide vasoattivo intestinale ed il peptide legato al gene della calcitonina.

Le ghiandole sudoripare contengono inoltre recettori androgeni, spiegandosi così l'aumentata attività durante il periodo puberale e la maggior attivazione nei maschi rispetto alle femmine.

Per quanto riguarda la composizione del sudore, questa è fortemente variabile a livello interindividuale e addirittura nello stesso individuo, in base all'età, alla sede, nonché al momento della giornata. Normalmente il sudore presenta una base simile al plasma, subendo tuttavia modificazioni finali come conseguenza dell'attività delle cellule parietali dei dotti; per questo motivo, anche la velocità di produzione e la velocità di passaggio attraverso tali dotti rappresentano fattori influenzanti.

Gli elementi principali che determinano la composizione del sudore sono:

- **Sodio.** Concentrazione variabile, compresa tra 10-20 mmol/L a bassi flussi, fino a 100 mmol/L ad alti flussi (per via del minor tempo a disposizione per il riassorbimento a livello dei dotti). L'aldosterone può aumentare sensibilmente la quota riassorbita, difatti nel morbo di Addison i valori riscontrati sono medio-alti, circa 70-80 mmol/L.
- **Cloro.** Se riscontrati valori particolarmente elevati (>60 mmol/L), è indizio diagnostico di fibrosi cistica.
- **Lattati.** Valori normali compresi tra 4-40 mmol/L. In aggiunta alla quota proveniente dal plasma, vengono anche prodotti e secreti dalla ghiandola stessa, a partire dal glucosio ematico.
- **Glucosio.** La sua concentrazione è generalmente inferiore a 0.017 mmol/L, tuttavia nel caso di diabete non controllato i suoi livelli possono raggiungere i 0.3 mmol/L.
- **Altre sostanze,** tra cui farmaci, apteni, anticorpi, droghe etc possono essere riscontrate a livello del sudore. [138]

Escrezione ghiandolare apocrina

Le ghiandole apocrine si trovano, durante la vita intrauterina, diffuse su tutta la superficie corporea; passato il periodo embrionale tendono poi a regredire e rimanere circoscritte solo in determinate aree corporee, tra cui le ascelle, la zona perianale e le areole mammarie, pur se con possibile riscontro di residui ectopici in qualsiasi punto.

Si tratta di ghiandole morfologicamente più grandi rispetto le eccrine, che possono sboccare a livello dell'asta del pelo (al di sopra dello sbocco delle eccrine) oppure direttamente sulla cute.

La secrezione apocrina è controllata da fibre adrenergiche simpatiche, che rispondono a stimoli ormonali, in particolare da androgeni. In risposta a questo stimolo, verrà prodotto un secreto inizialmente inodore, che solo in seguito alla sua decomposizione ad opera della microflora batterica (*propionibacteria*, soprattutto), assumerà il suo odore caratteristico. [139]

Clinica e classificazione

Clinicamente, nel contesto dell'iperidrosi, si possono distinguere le seguenti forme:

- Generalizzata;
- Focale (palmare, plantare, ascellare o cranio facciale);
- Localizzata;
- Compensatoria.

Iperidrosi generalizzata

La patogenesi sembra correlata a disordini ancora non ben definiti che vadano ad alterare il setting del centro termoregolatore ipotalamico. In questo modo, verrebbe meno il corretto controllo sulle ghiandole sudoripare, che andrebbero ad attivarsi dunque, in maniera eccessiva, anche in assenza di uno stimolo febbrile sottostante.

Tali disordini possono comprendere:

- **Processi infettivi**, come TBC, malaria, brucellosi ed endocardite;
- **Diabete, ipertiroidismo, iperpituitarismo, ipoglicemia, obesità;**
- **Feocromocitoma;**
- **Menopausa;**
- **Neoplasie ematologiche;**
- **Disordini neurologici** (come il Parkinson, riley-day, ictus, malformazioni del corpo calloso);
- **Farmaci** (ad esempio, la fluoxetina). [140]

Iperidrosi focale

Questa forma di iperidrosi si localizza selettivamente ad alcune aree corporee, e può manifestarsi in conseguenza a stimoli emotivi, mentali, termici e fisici, comportando limitazioni anche importanti a livello psico-sociale. Talvolta, la clinica tipica di ipersudorazione può presentarsi in associazione al fenomeno di Raynaud.

Le forme riscontrate, a seconda della localizzazione selettiva, sono:

- **Palmoplantare:** può avere decorso continuo, con peggioramento estivo, oppure intermittente, con esacerbazioni in risposta a stimoli mentali o emozionali. Può associarsi ad ipotermia con acrocianosi.
- **Ascellare:** generalmente di tipo fasico, con peggioramento in presenza di calore e se utilizzati vestiti aderenti. È rara nell'età prepuberale.
- **Cranio-facciale:** questa forma ha il picco d'incidenza nell'età media. È esacerbata dal calore, dall'esercizio fisico e dalla masticazione.

Iperidrosi localizzata

Questa forma di idrosadenite è riconducibile a molteplici cause, ad esempio danni neurologici selettivi, granulosa rubra nasi, glomangioma, sequele post erpetiche ed altri.

La variante gustatoria - in particolare - viene slatentizzata al momento della masticazione, in quanto a seguito di danni a nervi cranici riparatisi poi in maniera anomala, si vengono a creare archi riflessi collegati alle secrezioni parotidiche.

Iperidrosi compensatoria

È una forma di iperidrosi in cui ghiandole normalmente formate e funzionanti, aumentano la quota di secreto prodotta ed escreta, come risposta di compensazione all'attività ridotta delle ghiandole di zone adiacenti, non funzionanti.

Diagnosi

Per poter fare diagnosi di iperidrosi, i criteri necessari e sufficienti è che sia presente una iperidrosi visibile o riferita che persista da almeno sei mesi e in assenza di cause apparenti, in aggiunta ad almeno due delle condizioni a seguire:

- Distribuzione bilaterale simmetrica;
- Compromissione delle attività quotidiane;
- almeno un evento a settimana;
- Età di esordio <25 anni;
- Assenza di episodi durante il sonno;
- Familiarità.

Potrebbe essere di supporto alla diagnosi la richiesta di analisi per valutare emocromo, funzione tiroidea, VES, funzione epatica e renale, ANA, emoglobina glicosilata, aggiungendo un'eventuale rx torace. I dati ricavati potrebbero essere utili, infatti, nell'escludere patologie primarie o condizioni scatenanti (come infezioni, disfunzione renale, disordini tiroidei, connettivopatie, etc) e fare diagnosi differenziale. [132], [141]

Trattamento

Il trattamento dell'iperidrosi può essere impostato con una terapia locale, per passare poi eventualmente ad un approccio farmacologico sistemico, esitando in ultima istanza nell'approccio chirurgico.

Terapia locale

- **Anticolinergici topici.** Tramite l'assorbimento locale garantiscono un effetto circoscritto, senza che vi siano conseguenze sistemiche; nonostante questo, nessuna tra le molecole ad oggi sviluppate risulterebbe completamente affidabile.
 - Metosulfato di polidina 1-4% in alcool: sopprime la risposta di sudorazione conseguente a stimolazione, su modelli sperimentali; non ne è stata tuttavia dimostrata l'efficacia clinica.
 - Bromuro di glicopirronio 0.5-2% in crema: mostra effetto benefico nell'iperidrosi gustatoria, ascellare e dello scalpo.
- **Agenti bloccanti dei dotti eccrini.** Sono sostanze che esplicano la propria azione farmacologica impedendo meccanicamente la progressione del sudore.

- **Formalina 1%** si applica sottoforma di impacco nelle forme di iperidrosi plantare; presenta potenziale rischio di allergie cutanee.
- **Glutaraldeide 10%** con soluzione tamponante a pH 7,5; veniva inizialmente utilizzata con una frequenza di 3 volte alla settimana, ma è stata poi dismessa poiché macchiante la cute.
- **Sali di zinco o alluminio**, tra i più diffusi nei preparati commerciali, sono molto impiegati, specialmente a livello ascellare. Presentano lo svantaggio di irritare fortemente la cute e rovinare irrimediabilmente i vestiti.
- **Ionoforesi**. Si utilizza, come mezzo liquido, acqua di rubinetto o soluzione acquosa di bromuro di glicopirronio 0.05%. Questa metodica prevede l'applicazione di corrente continua a 20mA a livello di palmi delle mani e piante dei piedi, per circa 30 min e per tre volte la settimana. Una volta ottenuti i primi risultati e perseguito il controllo della sudorazione, si passa a sedute più diradate, fino alla frequenza di mantenimento di una sessione al mese. Minimi effetti collaterali si possono presentare quando si aggiungono agenti anticolinergici alla soluzione; inoltre, si potrebbe incorrere in condizioni locali e autolimitanti di edema, cianosi ed ipotermia.
- **Tossina botulinica A**. Questa molecola causa un blocco del rilascio di acetilcolina a livello della placca neuromuscolare. Per trattare l'iperidrosi si inietta a livello intradermico superficiale uno 0.1mL di tossina adeguatamente diluita, per ogni area di un cm². Questo significa che ogni ascella richiederà circa 12 iniezioni, mentre mani e piedi circa 24-36 ciascuno. L'effetto inizia a manifestarsi entro 48h dall'iniezione, per poi protrarsi fino a 8 mesi (a livello ascellare) o fino a 6 mesi dopo (nelle aree palmo plantare e cranio-facciale). Gli

effetti avversi comprendono una possibile riduzione temporanea della forza locale a livello degli arti, ed un lieve calo transitorio delle sopracciglia. [142]– [144]

Terapia sistemica

L'approccio sistemico nel trattamento dell'iperidrosi si incentra sull'utilizzo di farmaci anticolinergici. Questi, pur se efficaci, possono comportare i tipici e fastidiosi effetti avversi di secchezza delle fauci, costipazione, ritenzione urinaria e potenziale disturbo visivo, da rallentamento nell'accomodazione del cristallino. Dalla letteratura risulterebbero anche altri rari effetti collaterali correlati a queste molecole, quali glaucoma, ipertermia da ritenzione e convulsioni: tutte condizioni in ogni caso reversibili all'interruzione della somministrazione farmacologica.

Gli anticolinergici impiegati nell'iperidrosi sono:

- **Propantelina.** La sua posologia prevede la somministrazione di 15mg per tre volte al giorno, fino ad una dose massima giornaliera di 150mg.
Complessivamente, questo farmaco presenta scarsa efficacia.
- **Metantelina.** Con il dosaggio di 50mg per 3 volte al giorno, sembra essere una soluzione promettente e con buoni risultati, pur se bisogna di ulteriori studi per poter avere maggiori informazioni circa il tasso di effetti avversi.
- **Glicopirrolato.** Con l'indicazione alla somministrazione di 1-2mg da 1 a 4 volte al giorno, sembra determinare una notevole riduzione della sudorazione, senza scatenare effetti avversi importanti. Attualmente è disponibile in Italia solo la forma per nebulizzazione.

- **Ossibutinina.** Farmaco anticolinergico attualmente in commercio con indicazioni per il trattamento sintomatico della iperattività del muscolo detrusore. Viene quindi impiegato – secondo la sua scheda tecnica - per pazienti con sintomi di urgenza ed aumentata frequenza minzionale, con eventuale incontinenza da urgenza. Il farmaco è stato riconosciuto come efficace anche nel trattamento dell'iperidrosi, presentando inoltre un tasso e intensità di effetti avversi complessivamente bassi. Ad oggi, risulta essere infatti la molecola più efficace e quella con il migliore profilo di sicurezza, tra quelle proposte e circolanti, comportando un netto miglioramento della QoL dei pazienti che ne fanno uso cronico. Generalmente, il dosaggio iniziale è settato a 5mg per la prima settimana, seguito da un dosaggio di mantenimento di 10mg al giorno, fino ad un dosaggio massimo raggiungibile di 15mg al giorno, nei casi più gravi e refrattari. [145]–[147]

Aldilà dei farmaci anticolinergici, altre alternative terapeutiche includono farmaci antipertensivi come la **clonidina** (alfa 2 agonista) efficace al dosaggio di 0.1mg per due volte al giorno, oppure il **diltiazem** in casi selezionati; tuttavia, questi farmaci possono facilmente causare episodi di ipotensione ortostatica.

Infine, anche il Clonazepam (nitrobenzodiazepina) e l'amitriptilina (antidepressivo triciclico) sono risultati efficaci in casi di iperidrosi localizzate in pazienti con componente emotiva predominante. È necessario tenere presente, tuttavia, che queste molecole necessitano di trattamento psichiatrico associato a lungo termine. [148]

Terapia chirurgica

La **simpatectomia**, ossia l'interruzione completa del controllo ghiandolare da parte delle fibre nervose simpatiche, è una scelta terapeutica chirurgica con cui si può conseguire una anidrosi totale, irreversibile o talvolta temporanea. Si può avere infatti un recupero della funzione dopo anni, conseguentemente alla rigenerazione delle fibre simpatiche stesse o per innervazione delle ghiandole da parte di fibre che non passano per i gangli simpatici.

L'interruzione delle fibre, che sia per via cervicale, transascellare o endoscopica, può essere realizzata attraverso resezione, ablazione con radiofrequenza, fenolizzazione, cauterizzazione o clampaggio (tecnica che può dare un risultato potenzialmente reversibile). Le potenziali complicanze includono emotorace, pneumotorace, alterazione della sensibilità capezzolare, o la sindrome di Horner (restringimento rima palpebrale superiore, enoftalmo, miosi, anidrosi).

Data la radicalità della procedura (potenzialmente irreversibile), si tende a contemplare la possibilità dell'approccio chirurgico in ultima istanza, nel caso di pazienti estremamente gravi e refrattari alle altre terapie, locali e sistemiche. [149]

Focus sull'ossibutinina

- **Indicazioni terapeutiche.** Nei bambini di età superiore ai 5 anni, per incontinenza urinaria ed enuresi notturna da iperattività del muscolo detrusore della vescica.
- **Farmacodinamica.** L'ossibutinina è una molecola anticolinergica con attività antispasmodica diretta sulla muscolatura liscia del muscolo detrusore della vescica. Inoltre agisce per via indiretta bloccando i recettori muscarinici

postganglionari 1,2,3 e inibendo quindi in maniera competitiva l'azione dell'acetilcolina sulla muscolatura liscia.

- **Effetti avversi.** In ordine di frequenza di presentazione:

Xerostomia (29-61%), costipazione (7-13%), sonnolenza (2-12%), mal di testa (6-10%), diarrea (7-9%), nausea (2-9%), diplopia (1-8%), xeroftalmia (3-6%).

- **Controindicazioni.**

- Presenza di ritenzione urinaria;
- ostruzioni vescicali;
- glaucoma;
- ridotta motilità gastrica;
- allergie conclamate ad uno dei componenti.

Il farmaco va interrotto in caso di comparsa di effetti a livello del sistema nervoso centrale. Sarebbe altresì opportuno evitare il farmaco in climi eccessivamente caldi ed evitare la concomitante assunzione di alcool. [150]

Ruolo dell'iperidrosi nell'idrosadenite suppurativa

Come sottolineato precedentemente, diversi fattori intervengono e influenzano la patogenesi o le riacutizzazioni del quadro di idrosadenite. Tra questi il calore, il fumo, l'attività fisica, la rasatura, lo sfregamento, i traumatismi meccanici e l'attrito pelle-pelle o pelle-indumento. Questi ultimi due fattori sono particolarmente risaltati a livello delle grandi pieghe cutanee delle persone in sovrappeso e obese, dove in aggiunta si hanno anche modificazioni biochimiche, citochiniche e ormonali tipiche che favoriscono la condizione. A questo livello, in particolare, si ritiene e accumula sudore, che favorisce la

formazione di un ambiente umido occlusivo, che a sua volta favorisce l'irritazione e infiammazione locale, nonché la proliferazione batterica. [4]

Considerando questo aspetto e valutata anche la distribuzione apocrina di questa patologia, è ragionevole considerare come l'iperidrosi possa rappresentare una comorbidity importante nel favorire la patogenesi o l'aggravarsi del quadro clinico di HS, peggiorando anche l'odore e il prurito a livello delle lesioni cutanee e compromettendo ulteriormente la QoL dei pazienti affetti.

Tale ipotesi sembra essere confermata dagli ottimi risultati clinici ottenuti dai pazienti affetti da HS in trattamento con la tossina botulinica di tipo A (che riduce la sudorazione nel contesto iperidrosico). Tale trattamento ha mostrato infatti di permettere un rilevante incremento della qualità della vita, in particolare in pazienti con patologia di grado I-II di Hurley (non in quelli con Hurley III, dove però la gravità del quadro preclude un aumento dello score della QoL con la sola riduzione del fattore sudorazione, che sarebbe insufficiente).

In ogni caso, la relazione tra idrosadenite e sudorazione o addirittura iperidrosi, è ancora in corso di studio, poiché i dati sono attualmente insufficienti per poter elaborare una correlazione chiara e univocamente concordata. Infatti, ad esempio, in contrasto alle idee precedentemente espresse, un recente studio condotto su 17 pazienti, con analisi gravimetrica di citochine e chemochine su cute affetta e su sudore, ha mostrato come - più che di iperidrosi - i pazienti sembrerebbero soffrire di un'aumentata sudorazione soggettiva. [151]

CAPITOLO 4. RAZIONALE E OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'idrosadenite suppurativa è una patologia cronica e ricorrente che affetta in maniera fortemente negativa la qualità di vita del paziente. La sua patogenesi non è stata chiaramente definita e nella sua clinica riscontriamo associazioni con numerose comorbidità.

Una di tali comorbidità è rappresentata dall'iperidrosi, che verosimilmente svolgerebbe un ruolo chiave nell'insorgenza e nelle esacerbazioni dell'HS, favorendo l'instaurarsi di un ambiente umido occlusivo a livello delle pieghe cutanee, ricche in ghiandole apocrine e sede di costante frizione. Questo favorirebbe irritazione e infiammazione cutanea locale, oltre che la proliferazione batterica, che trova in questo ambiente il suo terreno più fertile.

In supporto a questa tesi, molti pazienti riferiscono peggioramenti stagionali nel periodo primaverile/estivo, anche in assenza di una iperidrosi franca. Inoltre, sempre in supporto al rilevante ruolo svolto dal sudore nel contesto di HS, bisogna considerare l'età di insorgenza tipicamente post-puberale: uno dei maggiori stimoli patogenetici è dato proprio dall'aumentata secrezione apocrina, che a sua volta risponde all'aumento di androgeni circolanti tipico di quella età.

Nonostante questa probabile correlazione, in letteratura mancano studi validati che valutino l'uso dell'ossibutinina in pazienti con HS, per indagare un eventuale miglioramento della QoL.

In conclusione, il razionale di questo studio consiste proprio nel valutare se esista o meno un miglioramento della qualità della vita in pazienti con HS e concomitante iperidrosi, in seguito alla somministrazione di ossibutinina cloruro via orale.

L'obiettivo finale consiste nel tentare di raccogliere dati sufficienti per proporre un trattamento alternativo a quelli già validati; una soluzione che sia poco impattante, fruibile, eseguibile per lunghi periodi di tempo come trattamento di mantenimento ed in grado di minimizzare o contrastare i fattori scatenanti delle esacerbazioni.

CAPITOLO 5. MATERIALI E METODI

Lo studio è uno studio randomizzato caso-controllo che è stato condotto presso l'ambulatorio Idrosadenite Suppurativa della Clinica Dermatologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

In totale sono stati valutati 46 pazienti affetti da HS, presi in carico tra aprile 2022 e settembre 2022, di cui solo 15 con riferita iperidrosi come comorbidità attiva.

Nello specifico, i pazienti soffrivano di iperidrosi generalizzata o localizzata alle ascelle o con combinazione ascelle-volto o ascelle-palmare, di grado lieve, moderato o grave (Hurley I-III).

Alla prima visita, sono stati raccolti dati anagrafici, clinici ed anamnestici: sesso, età, BMI, abitudine tabagica, età di esordio della malattia, durata in anni della malattia, familiarità per HS, sedi coinvolte, numero e tipologia di lesioni per sede, Hurley, IHS4 e PAIN VAS. Inoltre, sono state indagate le comorbidità presenti, tra cui l'iperidrosi e la sua localizzazione.

Inoltre, prima di procedere con la randomizzazione, i pazienti sono stati tutti trattati con terapia antibiotica sistemica con Minociclina 200mg/die, Limeciclina 300mg/die, oppure combinazione di Rifampicina 600mg/die e Clindamicina 600mg/die.

In sede di visita per la randomizzazione, tutti i pazienti sono stati esaminati ecograficamente a livello delle aree con lesioni cutanee, attraverso una ecografia power-doppler.

A questo punto sono stati suddivisi in due gruppi da 23 pazienti ciascuno, rispettivamente di casi (gruppo A) e controlli (gruppo B), con una randomizzazione casuale semplice. Al gruppo dei casi è stato assegnato il trattamento con ossibutinina, al contrario del gruppo

dei controlli. Il dosaggio di ossibutinina da assumere dai casi durante la prima settimana era di 5mg/die, ai quali aggiungere 2.5mg/die nella seconda settimana, passando infine a 10mg/die (5mg per due volte al giorno), come regime di mantenimento a partire dalla terza settimana. Tutti i pazienti hanno utilizzato come mantenimento un detergente quotidiano delicato antisettico con clorexidina.

Gli stessi pazienti sono stati poi ricontrollati a 24 settimane, aggiungendo tra i parametri valutati: numero di flare, durata in giorni dei flares e tempo libero da malattia espresso in settimane, nonché le modificazioni di Hurley, IHS4 e PAINVAS. L'obiettivo era quello di valutare eventuali differenze tra casi e controlli e le variazioni rispetto il controllo precedente.

CAPITOLO 6. RISULTATI E ANALISI STATISTICA

La **tabella 1** riporta il confronto a T0 (baseline) delle caratteristiche del campione dei casi (ca) e dei controlli (co), analizzati mediante media \pm deviazione standard per le variabili continue e frequenze assolute e percentuali per quelle categoriche.

Entrambi i gruppi erano rappresentati da 14 donne e 9 uomini, con età media alla visita di 27.0 ± 7.5 nei ca e 27.2 ± 6.1 nei co ed età di esordio di malattia di 19.0 ± 5.1 nei ca e 21.2 ± 5.5 nei co.

Il BMI medio era di 26.2 ± 5.5 kg/m² nei ca e 24.3 ± 4.0 kg/m² nei co; il fumo era presente in 12 pazienti nei ca e 9 nei co, con familiarità per HS in 7 pazienti per entrambi i gruppi.

La durata in anni in media di malattia è stata di 7.6 ± 5.0 nei ca e 6.0 ± 4.5 nei co.

Le sedi coinvolte erano le ascelle in 16 (69.6%) dei ca contro 18 (78.3%) dei co; il torace in 2 (8.7%) dei ca e 2 (8.7%) dei co; i glutei in 6 (26.1%) dei ca e anche dei co; a livello inguinale erano 9 (39.1%) dei ca e 11 (47.8%) dei co; infine, nessun paziente aveva il collo coinvolto.

La media del totale delle lesioni era a livello ascellare 1.8 ± 1.7 nei ca e 1.6 ± 1.0 nei co; sul torace 0.1 ± 0.1 nei ca e 0.1 ± 0.2 nei co; sui glutei 0.3 ± 0.6 nei ca e 0.2 ± 0.5 nei co; a livello inguinale 1.2 ± 0.9 nei ca e 1.0 ± 0.9 nei co. Nello specifico i noduli erano 1.9 ± 1.6 nei ca e 1.8 ± 1.5 nei co, gli ascessi 0.4 ± 0.5 nei ca e 0.5 ± 0.6 nei co, le fistole 0.8 ± 0.8 nei ca e 0.6 ± 0.7 nei co; nel totale erano 3.1 ± 1.8 nei ca e 2.9 ± 1.2 nei co.

L'Hurley era di 1.8 ± 0.5 nei ca e 1.8 ± 0.4 nei co; IHS4 era di 5.3 ± 2.3 nei ca e 5.3 ± 2.4 nei co; PAINVAS di 3.0 ± 2.0 nei ca e 3.3 ± 2.2 nei co.

Tabella 1: Caratteristiche del campione al baseline (n=46)

		Casi n=23 n (%) \ μ±DS	Controlli n=23 n (%) \ μ±DS	p
Sesso	Femminile	14 (60.9)	14 (60.9)	1.000
	Maschile	9 (39.1)	9 (39.1)	
Età		27.0 ± 7.5	27.2 ± 6.1	0.949
Età di esordio		19.0 ± 5.1	21.2 ± 5.5	0.170
BMI		26.2 ± 5.5	24.3 ± 4.0	0.186
Fumatori		12 (52.2)	9 (39.1)	0.375
Durata malattia (anni)		7.6 ± 5.0	6.0 ± 4.5	0.261
Familiarità per HS		7 (30.4)	7 (30.4)	1.000
Sedi interessate	Ascellare	16 (69.6)	18 (78.3)	0.502
	Torace	2 (8.7)	2 (8.7)	1.000
	Glutei	6 (26.1)	6 (26.1)	1.000
	Inguinale	9 (39.1)	11 (47.8)	0.552
	Collo	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Totale lesioni	Ascellare	1.8 ± 1.7	1.6 ± 1.0
	Torace	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.323
	Glutei	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.600
	Inguinale	1.2 ± 0.9	1.0 ± 0.9	0.619
	Collo	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	-
Totale noduli		1.9 ± 1.6	1.8 ± 1.5	0.777
Totale ascessi		0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.6	0.424
Totale fistole		0.8 ± 0.8	0.6 ± 0.7	0.434
Totale lesioni		3.1 ± 1.8	2.9 ± 1.2	0.559
Hurley		1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.4	0.758
IHS4		5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.4	1.000
PAINVAS		3.0 ± 2.0	3.3 ± 2.2	0.577

Riassumendo, i gruppi erano in partenza sufficientemente simili da non fornire statisticamente nessuna variabile significativa per nessun parametro (nessuna p è inferiore o uguale a 0.05).

BMI: Body Mass Index; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System

La **tabella 2** riporta le varie comorbidity, compresa l'iperidrosi con eventuale localizzazione elettiva, utilizzando frequenza assolute con percentuali.

Nella fattispecie, l'acne era presente in 5 pazienti nei ca e in 4 nei co; la psoriasi era presente solo in un paziente dei ca; la cisti del seno pilonidale si riscontrava in 4 sia dei ca che dei co; la sindrome di Hashimoto si riscontrava solo in un paziente tra i ca.

La sindrome dell'ovaio policistico era presente in 2 pazienti tra i ca e uno nei co; disordini neuropsichiatrici sono stati riscontrati solo in un paziente nei co; 2 pazienti erano diabetici nei co; LES e spondilite anchilosante erano entrambi presenti in un solo paziente nei ca.

L'iperidrosi era presente come generalizzata in 4 pazienti nei ca e 3 nei co e localizzata in 4 pazienti tanto nei ca quanto nei co, con distribuzione:

- Ascelle e craniofacciale: 1 ca e 1 co
- Ascelle e palmari: 1 ca e 2 co
- Solo ascelle: 2 ca e 1 co

Tabella 2: Comorbidità e distribuzione dell'iperidrosi

		Casi n=23 n (%)	Controlli n=23 n (%)
Comorbidità			
	Acne	5 (22)	4 (17)
	Psoriasi	1 (4)	0
	Cisti pilonidale	4 (17)	4 (17)
	Hashimoto	1 (4)	0
	PCOS	2 (9)	1 (4)
	Disordini neuropsichiatrici	0	1 (4)
	Diabete	0	2 (9)
	LES	1 (4)	0
	Spondilite anchilosante	1 (4)	0
Iperidrosi			
	Generalizzata	4 (17)	3 (13)
	Localizzata		
	Ascelle/craniofacciale	1 (4)	1 (4)
	Ascelle/palmare	1 (4)	2 (9)
	Ascelle	2 (9)	1 (4)

La **tabella 3** riporta invece il confronto a T24 tra prima visita e controllo, distinguendo i risultati tra gruppo A e gruppo B, descrivendoli con media \pm deviazione standard, e impiegando il t test per campioni appaiati (prima/dopo).

L'Hurley medio era di 1.9 ± 0.5 sia nei ca che nei co, con una P rispettivamente di 1.000 nei ca e 0.328 nei co; IHS4 medio era di 4.6 ± 1.6 nei ca, con $P=0.022$ e 6.1 ± 2.7 nei co con $P=0.013$; PAINVAS medio era di 8.7 ± 1.6 con $P=0.001$ nei ca e 4.5 ± 2.0 con $P=0.003$ nei co.

Il totale dei noduli era in media 1.9 ± 1.1 con $P=0.901$ nei ca e 1.9 ± 1.4 con $P=0.665$ nei co; il totale degli ascessi era in media 0.2 ± 0.4 con $P=0.162$ nei ca e 0.8 ± 0.8 con $P=0.137$ nei co; il totale delle fistole era di 0.6 ± 0.5 con $P=0.011$ nei ca e 0.6 ± 0.7 con $P=1$ nei co. In totale le lesioni avevano una media di 2.6 ± 1.0 con $P=0.137$ nei ca e 3.3 ± 1.3 con $P=0.016$ nei co.

Tabella 3: Differenza scale dopo 24 settimane

	Casi		P	Controlli		P
	T0	T24		T0	T24	
	$\mu \pm DS$	$\mu \pm DS$		$\mu \pm DS$	$\mu \pm DS$	
Hurley	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5	1.000	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.5	0.328
IHS4	5.3 ± 2.3	4.6 ± 1.6	0.022	5.3 ± 2.4	6.1 ± 2.7	0.013
PAIN VAS	3.0 ± 2.0	8.7 ± 1.6	0.001	3.3 ± 2.2	4.5 ± 2.0	0.003
Totale noduli	1.9 ± 1.6	1.9 ± 1.1	0.901	1.8 ± 1.5	1.9 ± 1.4	0.665
Totale ascessi	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.162	0.5 ± 0.6	0.8 ± 0.8	0.137
Totale fistole	0.8 ± 0.8	0.6 ± 0.5	0.011	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.7	1.000
Totale lesioni	3.1 ± 1.8	2.6 ± 1.0	0.137	2.9 ± 1.2	3.3 ± 1.3	0.016

La **tabella 4** riporta infine, sempre a T24, i dati di casi e controlli descritti tramite media \pm deviazione standard, e utilizzando il test t per campioni indipendenti.

In particolare, il numero totale medio dei flare è stato di 7.3 ± 2.3 nei co e 3.2 ± 1.7 nei ca, con $P<0.001$; la durata media dei flare è stato di 6.0 ± 1.5 giorni nei co e 4.2

± 1.4 nei ca, con $P < 0.001$; la disease free survival è stata di 7.2 ± 2.9 settimane nei co e 9.8 ± 4.2 nei ca, con $P = 0.018$.

Tabella 4: Confronto flare e disease free survival – (solo T24)

	Casi n=23 $\mu \pm DS$	Controlli n=23 $\mu \pm DS$	p
Totale flare	3.2 ± 1.7	7.3 ± 2.3	< 0.001
Durata flare	4.2 ± 1.4	6.0 ± 1.5	< 0.001
Disease free survival (settimane)	9.8 ± 4.2	7.2 ± 2.9	0.018

CAPITOLO 7. DISCUSSIONE

Le **tabelle 1 e 2** evidenziano come a T0 si abbiano condizioni di partenza similari tra casi e controlli, come dimostrato dall'assenza di variabili statisticamente significative: ciò significa che la randomizzazione ha permesso di creare due gruppi eterogenei ma simili.

In **tabella 3** cominciano invece ad emergere i primi dati statisticamente significativi: l'IHS4 si riduce infatti nei casi ($p=0.022$), così come il numero medio di fistole ($p=0.011$), con un PAINVAS che però aumenta ($p=0.001$). Nei controlli invece, l'IHS4 aumenta in modo significativo ($p=0.013$) come anche il numero medio di lesioni ($p=0.016$). Il PAIN VAS aumenta in modo significativo anche in questo gruppo, ma in maniera più lieve rispetto ai casi ($p=0.003$).

La **tabella 4** sottolinea come il numero medio e la durata dei flares sia significativamente più alta nei controlli che nei casi ($p<0.001$), mentre le settimane libere da malattia sono significativamente più alte nei casi ($p=0.018$).

Un elemento di interessante riscontro è come il miglioramento del quadro dei casi rispetto ai controlli riguardi in maniera indifferenziata tutti i pazienti, compresi quelli che non avevano riferito all'anamnesi la presenza di iperidrosi come comorbidità. Questo dimostra come la riduzione della sudorazione in ogni caso abbia ridotto il peso della malattia, tanto più che il periodo di osservazione ha interessato i mesi più caldi dell'anno, dove molti pazienti riferivano peggioramento.

Quattro pazienti durante il trattamento con ossibutinina cloruro hanno sperimentato eventi avversi: 2 xerofthalmia e 2 secchezza vaginale.

Non è stata osservata alcuna correlazione tra l'efficacia e la presenza concomitante di iperidrosi e HS.

Nessun paziente ha interrotto il trattamento.

Riassumendo, dalle analisi statistiche svolte emerge una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,05$) del numero di esacerbazioni e della durata media delle crisi acute osservata a 24 settimane nel gruppo trattato con ossibutinina cloruro orale. I pazienti hanno riportato una riduzione del dolore in VAS media, DLQI e un punteggio IHS4 stabile durante il trattamento in comparazione al gruppo di controllo.

Tali dati sembrerebbero supportare il ruolo positivo dell'ossibutinina cloruro nel trattamento dell'HS, indipendentemente dalla copresenza di iperidrosi.

Purtroppo, la letteratura è ancora troppo povera di dati a sostegno dell'efficacia di questo farmaco nel miglioramento della QoL in pazienti con idrosadenite. Per questo motivo, ulteriori studi sarebbero auspicabili, nell'ottica di poter confermare una valida soluzione terapeutica che possa sostituire o affiancare l'iniezione locale di tossina botulinica di tipo A, vista l'importanza del controllo della sudorazione nel contesto dell'HS. La tossina botulinica, difatti, pur presentando ottimi effetti nel controllo locale della sudorazione e quindi dei flare di malattia, presenta un costo elevato ed una scarsa compliance, legata anche alla modalità di somministrazione iniettiva, che necessita peraltro di richiami continui, fino talvolta alla progressiva mancata risposta da formazione di autoanticorpi. L'ossibutinina non presenterebbe questi limiti, venendo somministrata per os e potendo essere impiegata come terapia di mantenimento per lunghi periodi; inoltre, ha il vantaggio di non apportare modifiche farmacocinetiche o farmacodinamiche alle molecole utilizzate nelle varie linee di terapia per l'HS, risultando quindi un farmaco assolutamente sicuro e privo di interazioni o effetti collaterali gravi.

CAPITOLO 8. CONCLUSIONI

L'HS è una malattia multifattoriale complessa con etiopatogenesi non completamente definita, fortemente debilitante e compromettente la vita del paziente, e caratterizzata anche da una gestione terapeutica difficile, che richiede un approccio combinato medico (antibiotici e farmaci biologici, soprattutto) e chirurgico. Tuttavia, accorgimenti come la modifica dello stile di vita, la cessazione del fumo, la perdita di peso e la riduzione dei fattori che possono esacerbare l'HS, come la sudorazione, risultano essenziali per contenere le riacutizzazioni della malattia e migliorare la QoL del paziente. Il nostro studio suggerisce che l'ossibutinina cloruro orale nei pazienti affetti da HS, con o senza iperidrosi associata, è una strategia utile e sicura per ridurre le riacutizzazioni della patologia e migliorare il benessere del paziente.

I punti di forza di questo studio sono il suo disegno prospettico e la presenza di un gruppo di controllo. Il limite principale è rappresentato invece dall'esiguità del campione studiato e della popolazione rappresentata. Saranno dunque necessari ulteriori studi per corroborare i risultati ottenuti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Offidani *et al.*, “Hidradenitis suppurativa in a prepubertal case series: a call for specific guidelines,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 33, no. S6, pp. 28–31, Oct. 2019, doi: 10.1111/jdv.15827.
- [2] F. Lacarrubba *et al.*, “Ultrasonography in the pathway to an optimal standard of care of hidradenitis suppurativa: the Italian Ultrasound Working Group experience,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 33, no. S6, pp. 10–14, Oct. 2019, doi: 10.1111/jdv.15847.
- [3] T. Shih, K. Lee, J. R. Seivright, D. R. De, V. Y. Shi, and J. L. Hsiao, “Hyperhidrosis treatments in hidradenitis suppurativa: A systematic review,” *Dermatol Ther*, vol. 35, no. 1, Jan. 2022, doi: 10.1111/dth.15210.
- [4] V. J. Hua, K. Y. Kuo, H. G. Cho, and K. Y. Sarin, “Hyperhidrosis affects quality of life in hidradenitis suppurativa: A prospective analysis.,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 82, no. 3, pp. 753–754, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.046.
- [5] A. B. S. Khoo and E. P. Burova, “Hidradenitis suppurativa treated with *Clostridium botulinum* toxin A,” *Clin Exp Dermatol*, vol. 39, no. 6, pp. 749–750, Aug. 2014, doi: 10.1111/ced.12380.
- [6] Ø. Grimstad, B. Ø. Kvammen, and C. Swartling, “Botulinum Toxin Type B for Hidradenitis Suppurativa: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study,” *Am J Clin Dermatol*, vol. 21, no. 5, pp. 741–748, Oct. 2020, doi: 10.1007/s40257-020-00537-9.
- [7] R. Sabat, G. B. E. Jemec, Ł. Matusiak, A. B. Kimball, E. Prens, and K. Wolk, “Hidradenitis suppurativa,” *Nat Rev Dis Primers*, vol. 6, no. 1, p. 18, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41572-020-0149-1.

- [8] L. Pescitelli, F. Ricceri, and F. Prignano, "Hidradenitis suppurativa and associated diseases," *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, vol. 153, no. 3 Suppl 2, Nov. 2018, doi: 10.23736/S0392-0488.17.05772-8.
- [9] T. V. Nguyen, G. Damiani, L. A. V. Orenstein, I. Hamzavi, and G. B. Jemec, "Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 35, no. 1, pp. 50–61, Jan. 2021, doi: 10.1111/jdv.16677.
- [10] A. Garg, S. Wertenteil, R. Baltz, A. Strunk, and N. Finelt, "Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa among Children and Adolescents in the United States: A Gender- and Age-Adjusted Population Analysis," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 138, no. 10, pp. 2152–2156, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jid.2018.04.001.
- [11] I. E. Deckers, H. H. van der Zee, J. Boer, and E. P. Prens, "Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement," *J Am Acad Dermatol*, vol. 72, no. 3, pp. 485–488, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2014.11.017.
- [12] C. Liy-Wong, E. Pope, and I. Lara-Corrales, "Hidradenitis suppurativa in the pediatric population," *J Am Acad Dermatol*, vol. 73, no. 5, pp. S36–S41, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.051.
- [13] L. Ralf Paus *et al.*, "What causes hidradenitis suppurativa?," *Exp Dermatol*, vol. 17, no. 5, pp. 455–456, May 2008, doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00712_1.x.
- [14] J. S. Fitzsimmons and P. R. Guilbert, "A family study of hidradenitis suppurativa.," *J Med Genet*, vol. 22, no. 5, pp. 367–373, Oct. 1985, doi: 10.1136/jmg.22.5.367.
- [15] A. E. Pink, M. A. Simpson, N. Desai, R. C. Trembath, and J. N. W. Barker, " γ -Secretase Mutations in Hidradenitis Suppurativa: New Insights into Disease Pathogenesis," *Journal*

- of Investigative Dermatology*, vol. 133, no. 3, pp. 601–607, Mar. 2013, doi: 10.1038/jid.2012.372.
- [16] E. Mozeika, M. Pilmane, B. Nürnberg, and G. Jemec, “Tumour Necrosis Factor-alpha and Matrix Metalloproteinase-2 are Expressed Strongly in Hidradenitis Suppurativa,” *Acta Dermato Venereologica*, vol. 93, no. 3, pp. 301–304, 2013, doi: 10.2340/00015555-1492.
- [17] M. Napolitano *et al.*, “Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment,” *Clin Cosmet Investig Dermatol*, vol. Volume 10, pp. 105–115, Apr. 2017, doi: 10.2147/CCID.S111019.
- [18] A. Alikhan, P. J. Lynch, and D. B. Eisen, “Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 60, no. 4, pp. 539–561, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.911.
- [19] A. M. R. Schrader, I. E. Deckers, H. H. van der Zee, J. Boer, and E. P. Prens, “Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 71, no. 3, pp. 460–467, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.001.
- [20] H. Guet-Revillet *et al.*, “Bacterial Pathogens Associated with Hidradenitis Suppurativa, France,” *Emerg Infect Dis*, vol. 20, no. 12, pp. 1990–1998, Dec. 2014, doi: 10.3201/eid2012.140064.
- [21] A. C. Jahns *et al.*, “Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients,” *APMIS*, vol. 122, no. 9, pp. 804–809, Sep. 2014, doi: 10.1111/apm.12220.
- [22] S. Kathju, L.-A. Lasko, and P. Stoodley, “Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease,” *FEMS Immunol Med Microbiol*, vol. 65, no. 2, pp. 385–389, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00946.x.

- [23] A. Viljoen, S. J. Foster, G. E. Fantner, J. K. Hobbs, and Y. F. Dufrêne, “Scratching the Surface: Bacterial Cell Envelopes at the Nanoscale,” *mBio*, vol. 11, no. 1, Feb. 2020, doi: 10.1128/mBio.03020-19.
- [24] H. H. van der Zee, J. D. Laman, J. Boer, and E. P. Prens, “Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments,” *Exp Dermatol*, vol. 21, no. 10, pp. 735–739, Oct. 2012, doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01552.x.
- [25] J. K. Nikota *et al.*, “Cigarette Smoke Primes the Pulmonary Environment to IL-1 α /CXCR-2–Dependent Nontypeable *Haemophilus influenzae* –Exacerbated Neutrophilia in Mice,” *The Journal of Immunology*, vol. 193, no. 6, pp. 3134–3145, Sep. 2014, doi: 10.4049/jimmunol.1302412.
- [26] B. J. Harrison, G. F. Read, and L. E. Hughes, “Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa,” *British Journal of Surgery*, vol. 75, no. 10, pp. 972–975, Dec. 2005, doi: 10.1002/bjs.1800751011.
- [27] R. F. Edlich, K. A. Silloway, G. T. Rodeheaver, and P. H. Cooper, “Epidemiology, pathology, and treatment of axillary hidradenitis suppurativa,” *J Emerg Med*, vol. 4, no. 5, pp. 369–378, Jan. 1986, doi: 10.1016/0736-4679(86)90214-3.
- [28] E. Prens and I. Deckers, “Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 73, no. 5, pp. S8–S11, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.045.
- [29] A. Malara *et al.*, “Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa,” *British Journal of Dermatology*, vol. 178, no. 3, pp. 792–793, Mar. 2018, doi: 10.1111/bjd.15904.
- [30] C. Schlapbach, T. Hänni, N. Yawalkar, and R. E. Hunger, “Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 65, no. 4, pp. 790–798, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.jaad.2010.07.010.

- [31] M. R. Schneider and R. Paus, "Deciphering the functions of the hair follicle infundibulum in skin physiology and disease," *Cell Tissue Res*, vol. 358, no. 3, pp. 697–704, Dec. 2014, doi: 10.1007/s00441-014-1999-1.
- [32] G. Nikolakis, O. Join-Lambert, I. Karagiannidis, H. Guet-Revillet, C. C. Zouboulis, and A. Nassif, "Bacteriology of hidradenitis suppurativa/acne inversa: A review," *J Am Acad Dermatol*, vol. 73, no. 5, pp. S12–S18, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.041.
- [33] J. S. Fitzsimmons and P. R. Guilbert, "A family study of hidradenitis suppurativa.," *J Med Genet*, vol. 22, no. 5, pp. 367–373, Oct. 1985, doi: 10.1136/jmg.22.5.367.
- [34] P. S. Mortimer, R. P. Dawber, M. A. Gales, and R. A. Moore, "Mediation of hidradenitis suppurativa by androgens.," *BMJ*, vol. 292, no. 6515, pp. 245–248, Jan. 1986, doi: 10.1136/bmj.292.6515.245.
- [35] D. E. M. Slade, B. W. Powell, and P. S. Mortimer, "Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management," *Br J Plast Surg*, vol. 56, no. 5, pp. 451–461, Jul. 2003, doi: 10.1016/S0007-1226(03)00177-2.
- [36] J. Revuz, "Hidradenitis suppurativa," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 23, no. 9, pp. 985–998, Sep. 2009, doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03356.x.
- [37] A. Lee and G. Fischer, "A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone," *Australasian Journal of Dermatology*, vol. 56, no. 3, pp. 192–196, Aug. 2015, doi: 10.1111/ajd.12362.
- [38] W. P. Morgan and G. Leicester, "The role of depilation and deodorants in hidradenitis suppurativa.," *Arch Dermatol*, vol. 118, no. 2, pp. 101–2, Feb. 1982.

- [39] A. Preda-Naumescu, H. N. Ahmed, T. T. Mayo, and N. Yusuf, "Hidradenitis suppurativa: pathogenesis, clinical presentation, epidemiology, and comorbid associations," *Int J Dermatol*, vol. 60, no. 11, Nov. 2021, doi: 10.1111/ijd.15579.
- [40] E. Eiling, "G. B. E. Jemec, J. Revuz, J. J. Leyden (eds) Hidradenitis Suppurativa," *Arch Dermatol Res*, vol. 299, no. 8, pp. 415–415, Sep. 2007, doi: 10.1007/s00403-006-0730-9.
- [41] J. Revuz, "Hidradenitis suppurativa," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 23, no. 9, pp. 985–998, Sep. 2009, doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03356.x.
- [42] D. Lipsker *et al.*, "The ABC of Hidradenitis Suppurativa: A Validated Glossary on how to Name Lesions," *Dermatology*, vol. 232, no. 2, pp. 137–142, 2016, doi: 10.1159/000443878.
- [43] J. W. Frew *et al.*, "Global Harmonization of Morphological Definitions in Hidradenitis Suppurativa for a Proposed Glossary," *JAMA Dermatol*, vol. 157, no. 4, p. 449, Apr. 2021, doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5467.
- [44] C. C. Zouboulis *et al.*, "European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 29, no. 4, pp. 619–644, Apr. 2015, doi: 10.1111/jdv.12966.
- [45] M. Daxhelet *et al.*, "Proposed Definitions of Typical Lesions in Hidradenitis Suppurativa," *Dermatology*, vol. 236, no. 5, pp. 431–438, 2020, doi: 10.1159/000507348.
- [46] J. von der Werth and H. Williams, "The natural history of hidradenitis suppurativa," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 14, no. 5, pp. 389–392, Sep. 2000, doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00087.x.

- [47] G. B. E. JEMEC, "The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women," *British Journal of Dermatology*, vol. 119, no. 3, pp. 345–350, Sep. 1988, doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb03227.x.
- [48] F. Canoui-Poitrine *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*, vol. 61, no. 1, pp. 51–57, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.013.
- [49] F. Canoui-Poitrine *et al.*, "Identification of Three Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: Latent Class Analysis of a Cross-Sectional Study," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 133, no. 6, pp. 1506–1511, Jun. 2013, doi: 10.1038/jid.2012.472.
- [50] H. H. van der Zee and G. B. E. Jemec, "New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes," *J Am Acad Dermatol*, vol. 73, no. 5, pp. S23–S26, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.047.
- [51] C. C. Zouboulis *et al.*, "European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 29, no. 4, pp. 619–644, Apr. 2015, doi: 10.1111/jdv.12966.
- [52] J. Boer, "Does obesity cause a distinct phenotype of hidradenitis suppurativa?," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 32, no. 5, May 2018, doi: 10.1111/jdv.14707.
- [53] S. Esmann, D. N. Dufour, and G. B. E. Jemec, "Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa: specificity, sensitivity and positive predictive value of specific diagnostic questions," *British Journal of Dermatology*, vol. 163, no. 1, pp. 102–106, Jul. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09773.x.

- [54] C. H. Loo *et al.*, “The clinical, biochemical, and ultrasonographic characteristics of patients with hidradenitis suppurativa in Northern Peninsular Malaysia: a multicenter study,” *Int J Dermatol*, vol. 57, no. 12, pp. 1454–1463, Dec. 2018, doi: 10.1111/ijd.14210.
- [55] E. Agut-Busquet, J. Romani, M. Ribera, and J. Luelmo, “Hidradenitis suppurativa of the nape: Description of an atypical phenotype related to severe early-onset disease in men,” *J Dermatol*, vol. 46, no. 2, pp. 149–153, Feb. 2019, doi: 10.1111/1346-8138.14722.
- [56] J. E. Revuz and G. B. E. Jemec, “Diagnosing Hidradenitis Suppurativa,” *Dermatol Clin*, vol. 34, no. 1, pp. 1–5, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.det.2015.08.009.
- [57] C. C.-W.YU and M. G. COOK, “Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands,” *British Journal of Dermatology*, vol. 122, no. 6, pp. 763–769, Jun. 1990, doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb06264.x.
- [58] J. Boer and E. F. Weltevreden, “Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions.,” *Br J Dermatol*, vol. 135, no. 5, pp. 721–5, Nov. 1996.
- [59] G. B. E. Jemec and U. Hansen, “Histology of hidradenitis suppurativa,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 34, no. 6, pp. 994–999, Jun. 1996, doi: 10.1016/S0190-9622(96)90277-7.
- [60] S. D. Girouard, R. H. Falk, H. G. Rennke, and J. F. Merola, “Hidradenitis suppurativa resulting in systemic amyloid A amyloidosis: a case report and review of the literature.,” *Dermatol Online J*, vol. 18, no. 1, p. 2, Jan. 2012.
- [61] S. Herschel, J. Laske, and A. Stein, “Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa,” *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, vol. 12, no. 5, pp. 417–419, May 2014, doi: 10.1111/ddg.12279.

- [62] K. Popko *et al.*, “Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects,” *Eur J Med Res*, vol. 15, no. S2, p. 120, Dec. 2010, doi: 10.1186/2047-783X-15-S2-120.
- [63] K. Zarchi and G. B. E. Jemec, “The Role of Ultrasound in Severity Assessment in Hidradenitis Suppurativa,” *Dermatologic Surgery*, vol. 40, no. 5, p. 592, May 2014, doi: 10.1111/dsu.12437.
- [64] X. Wortsman, C. Moreno, R. Soto, J. Arellano, C. Pezo, and J. Wortsman, “Ultrasound In-Depth Characterization and Staging of Hidradenitis Suppurativa,” *Dermatologic Surgery*, vol. 39, no. 12, pp. 1835–1842, Dec. 2013, doi: 10.1111/dsu.12329.
- [65] X. Wortsman, “Imaging of Hidradenitis Suppurativa,” *Dermatol Clin*, vol. 34, no. 1, pp. 59–68, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.det.2015.08.003.
- [66] A. Martorell and J. M. Segura Palacios, “Ecografía de la hidradenitis supurativa,” *Actas Dermosifiliogr*, vol. 106, pp. 49–59, Nov. 2015, doi: 10.1016/S0001-7310(16)30007-2.
- [67] S. Habicheyn Hiar, J. M. Segura Palacios, and A. I. Bernal Ruiz, “Ecografía aplicada al manejo de las dermatosis inflamatorias,” *Actas Dermosifiliogr*, vol. 106, pp. 41–48, Nov. 2015, doi: 10.1016/S0001-7310(16)30006-0.
- [68] D. Joseph, K. Berona, and T. Kang, “Man With History of Multiple Abscesses,” *Ann Emerg Med*, vol. 66, no. 3, pp. 239–242, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.10.015.
- [69] H. Takiyama *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 the literature,” *Int J Surg Case Rep*, vol. 15, pp. 107–111, 2015, doi: 10.1016/j.ijscr.2015.08.028.

- [70] A. M. Kelly and P. Cronin, "MRI Features of Hidradenitis Suppurativa and Review of the Literature," *American Journal of Roentgenology*, vol. 185, no. 5, pp. 1201–1204, Nov. 2005, doi: 10.2214/AJR.04.1233.
- [71] F. Canoui-Poitrine *et al.*, "Identification of Three Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: Latent Class Analysis of a Cross-Sectional Study," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 133, no. 6, pp. 1506–1511, Jun. 2013, doi: 10.1038/jid.2012.472.
- [72] A. Chiricozzi, S. Faleri, C. Franceschini, R. D. C. Caro, S. Chimenti, and L. Bianchi, "AISI: A New Disease Severity Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa.," *Wounds*, vol. 27, no. 10, pp. 258–64, Oct. 2015.
- [73] M. Amano, A. Grant, and F. A. Kerdel, "A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa," *Int J Dermatol*, vol. 49, no. 8, pp. 950–955, Jul. 2010, doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04545.x.
- [74] A. B. Kimball *et al.*, "Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa," *Ann Intern Med*, vol. 157, no. 12, p. 846, Dec. 2012, doi: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004.
- [75] K. Sartorius, H. Killasli, J. Heilborn, G. B. E. Jemec, J. Lapins, and L. Emtestam, "Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low," *British Journal of Dermatology*, vol. 162, no. 6, pp. 1261–1268, Jun. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09715.x.
- [76] V. Bettoli *et al.*, "The Hidradenitis suppurativa patient journey in Italy: current status, unmet needs and opportunities," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 30, no. 11, pp. 1965–1970, Nov. 2016, doi: 10.1111/jdv.13687.

- [77] C. C. Zouboulis *et al.*, “European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 29, no. 4, pp. 619–644, Apr. 2015, doi: 10.1111/jdv.12966.
- [78] G. B. E. JEMEC, “The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women,” *British Journal of Dermatology*, vol. 119, no. 3, pp. 345–350, Sep. 1988, doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb03227.x.
- [79] A. Kurek, E. M. J. Peters, A. Chanwangpong, R. Sabat, W. Sterry, and S. Schneider-Burrus, “Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 67, no. 3, pp. 422-428.e1, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.024.
- [80] K. Sartorius, J. Lapins, L. Emtestam, and G. B. E. Jemec, “Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa,” *British Journal of Dermatology*, vol. 149, no. 1, pp. 211–213, Jul. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05390.x.
- [81] M. Amano, A. Grant, and F. A. Kerdel, “A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa,” *Int J Dermatol*, vol. 49, no. 8, pp. 950–955, Jul. 2010, doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04545.x.
- [82] C. C. Zouboulis *et al.*, “Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (<sc>IHS</sc> 4), a novel dynamic scoring system to assess <sc>HS</sc> severity,” *British Journal of Dermatology*, vol. 177, no. 5, pp. 1401–1409, Nov. 2017, doi: 10.1111/bjd.15748.
- [83] A. B. Kimball *et al.*, “Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment,” *British Journal of Dermatology*, vol. 171, no. 6, pp. 1434–1442, Dec. 2014, doi: 10.1111/bjd.13270.

- [84] D. M. L. Saunte and G. B. E. Jemec, "Hidradenitis Suppurativa," *JAMA*, vol. 318, no. 20, p. 2019, Nov. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.16691.
- [85] D. M. Saunte *et al.*, "Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem," *British Journal of Dermatology*, vol. 173, no. 6, pp. 1546–1549, Dec. 2015, doi: 10.1111/bjd.14038.
- [86] M. A. Menter, "Recognizing and Managing Comorbidities and Complications in Hidradenitis Suppurativa," *Semin Cutan Med Surg*, vol. 33, no. 3S, pp. S54–S56, Jun. 2014, doi: 10.12788/j.sder.0093.
- [87] J. J. Kohorst, A. B. Kimball, and M. D. P. Davis, "Systemic associations of hidradenitis suppurativa," *J Am Acad Dermatol*, vol. 73, no. 5, pp. S27–S35, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.055.
- [88] G. Shalom, T. Freud, I. Harman-Boehm, I. Polishchuk, and A. D. Cohen, "Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients," *British Journal of Dermatology*, vol. 173, no. 2, pp. 464–470, Aug. 2015, doi: 10.1111/bjd.13777.
- [89] C. Dessinioti, A. Katsambas, and C. Antoniou, "Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease," *Clin Dermatol*, vol. 32, no. 3, pp. 397–408, May 2014, doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.006.
- [90] R. Rompel and J. Petres, "Long-Term Results of Wide Surgical Excision in 106 Patients with Hidradenitis Suppurativa," *Dermatologic Surgery*, vol. 26, no. 7, pp. 638–643, Jul. 2000, doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.00043.x.
- [91] G. Yosipovitch, A. DeVore, and A. Dawn, "Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity," *J Am Acad Dermatol*, vol. 56, no. 6, pp. 901–916, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.jaad.2006.12.004.

- [92] V. Bettoli *et al.*, “Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa–acne inversa: evidence from the national Italian registry,” *British Journal of Dermatology*, vol. 174, no. 1, pp. 195–197, Jan. 2016, doi: 10.1111/bjd.13864.
- [93] H. H. Zee, K. Winter, C. J. Woude, and E. P. Prens, “The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease,” *British Journal of Dermatology*, vol. 171, no. 3, pp. 673–675, Sep. 2014, doi: 10.1111/bjd.13002.
- [94] I. C. Janse *et al.*, “Identification of Clinical and Genetic Parameters Associated with Hidradenitis Suppurativa in Inflammatory Bowel Disease,” *Inflamm Bowel Dis*, vol. 22, no. 1, pp. 106–113, Jan. 2016, doi: 10.1097/MIB.0000000000000579.
- [95] M. Principi *et al.*, “Hydradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: An unusual, but existing association,” *World J Gastroenterol*, vol. 22, no. 20, p. 4802, 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i20.4802.
- [96] J. L. Hsiao, R. J. Antaya, T. Berger, T. Maurer, K. Shinkai, and K. S. Leslie, “Hidradenitis Suppurativa and Concomitant Pyoderma Gangrenosum,” *Arch Dermatol*, vol. 146, no. 11, Nov. 2010, doi: 10.1001/archdermatol.2010.328.
- [97] A. Alikhan, “Hidradenitis Suppurativa,” *JAMA Dermatol*, vol. 152, no. 6, p. 736, Jun. 2016, doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0185.
- [98] V. Vasanth and B. Chandrashekar, “Follicular occlusion tetrad,” *Indian Dermatol Online J*, vol. 5, no. 4, p. 491, 2014, doi: 10.4103/2229-5178.142517.
- [99] M. Patel, J. M. Cohen, N. A. Wright, J. F. Merola, A. A. Qureshi, and R. A. Vleugels, “Epidemiology of concomitant psoriasis and hidradenitis suppurativa (HS): experience of a tertiary medical center.,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 73, no. 4, pp. 701–2, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.050.

- [100] A. V. Marzano, "Hidradenitis suppurativa, neutrophilic dermatoses and autoinflammation: what's the link?," *British Journal of Dermatology*, vol. 174, no. 3, pp. 482–483, Mar. 2016, doi: 10.1111/bjd.14364.
- [101] M. Leuenberger *et al.*, "PASS Syndrome: An IL-1-Driven Autoinflammatory Disease," *Dermatology*, vol. 232, no. 2, pp. 254–258, 2016, doi: 10.1159/000443648.
- [102] A. De Souza, G. E. Solomon, and B. E. Strober, "SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab and methotrexate.," *Bull NYU Hosp Jt Dis*, vol. 69, no. 2, pp. 185–7, 2011.
- [103] J. C. R. Wormald, A. Balzano, J. J. Clibbon, and A. Figus, "Surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa of the axilla: Thoracodorsal artery perforator (TDAP) flap versus split skin graft," *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, vol. 67, no. 8, pp. 1118–1124, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.bjps.2014.04.032.
- [104] E. Russ and M. Castillo, "Lumbosacral Epidural Abscess Due To Hidradenitis Suppurativa," *American Journal of Roentgenology*, vol. 178, no. 3, pp. 770–771, Mar. 2002, doi: 10.2214/ajr.178.3.1780770.
- [105] E. A. Moosbrugger and D. F. Mutasim, "Hidradenitis suppurativa complicated by severe lymphedema and lymphangiectasias," *J Am Acad Dermatol*, vol. 64, no. 6, pp. 1223–1224, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.045.
- [106] K. Kok and A. Lahiri, "Penile degloving: an unusual presentation of hidradenitis suppurativa," *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, vol. 94, no. 2, pp. e101–e102, Mar. 2012, doi: 10.1308/003588412X13171221589252.
- [107] F. Poh and S. K. Wong, "Imaging of Hidradenitis Suppurativa and Its Complications," *Case Rep Radiol*, vol. 2014, pp. 1–5, 2014, doi: 10.1155/2014/294753.

- [108] Z. G. Pena, R. K. Sivamani, T. H. Konia, and D. B. Eisen, "Squamous cell carcinoma in the setting of chronic hidradenitis suppurativa; report of a patient and update of the literature.," *Dermatol Online J*, vol. 21, no. 4, Apr. 2015.
- [109] R. Lee, K. M. Saardi, and R. A. Schwartz, "Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies," *Clin Dermatol*, vol. 32, no. 5, pp. 616–620, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.04.008.
- [110] V. Ruocco, E. Ruocco, V. Piccolo, G. Brunetti, L. P. Guerrera, and R. Wolf, "The immunocompromised district in dermatology: A unifying pathogenic view of the regional immune dysregulation," *Clin Dermatol*, vol. 32, no. 5, pp. 569–576, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.04.004.
- [111] Executive Committee of the International Society of Lymphology, "The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology.," *Lymphology*, vol. 53, no. 1, pp. 3–19, 2020.
- [112] J. C. R. Wormald, A. Balzano, J. J. Clibbon, and A. Figus, "Surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa of the axilla: Thoracodorsal artery perforator (TDAP) flap versus split skin graft," *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, vol. 67, no. 8, pp. 1118–1124, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.bjps.2014.04.032.
- [113] P. Wolkenstein, A. Loundou, K. Barrau, P. Auquier, and J. Revuz, "Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: A study of 61 cases," *J Am Acad Dermatol*, vol. 56, no. 4, pp. 621–623, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.061.
- [114] A. J. Onderdijk *et al.*, "Depression in patients with hidradenitis suppurativa," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 27, no. 4, pp. 473–478, Apr. 2013, doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04468.x.

- [115] G. B. E. JEMEC, M. HEIDENHEIM, and N. H. NIELSEN, "Hidradenitis suppurativa - characteristics and consequences," *Clin Exp Dermatol*, vol. 21, no. 6, pp. 419–423, Nov. 1996, doi: 10.1111/j.1365-2230.1996.tb00145.x.
- [116] J. M. Von Der Werth and G. B. E. Jemec, "Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa," *British Journal of Dermatology*, vol. 144, no. 4, pp. 809–813, Apr. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04137.x.
- [117] J. von der Werth and H. Williams, "The natural history of hidradenitis suppurativa," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 14, no. 5, pp. 389–392, Sep. 2000, doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00087.x.
- [118] A. Kurek, E. M. J. Peters, A. Chanwangpong, R. Sabat, W. Sterry, and S. Schneider-Burrus, "Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa," *J Am Acad Dermatol*, vol. 67, no. 3, pp. 422-428.e1, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.024.
- [119] Ł. Matusiak, A. Bieniek, and J. C. Szepietowski, "Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity," *J Am Acad Dermatol*, vol. 62, no. 4, pp. 706-708.e1, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.021.
- [120] J. von der Werth and H. Williams, "The natural history of hidradenitis suppurativa," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 14, no. 5, pp. 389–392, Sep. 2000, doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00087.x.
- [121] A. Y. FINLAY and G. K. KHAN, "Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use," *Clin Exp Dermatol*, vol. 19, no. 3, pp. 210–216, May 1994, doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
- [122] Ł. Matusiak, A. Bieniek, and J. Szepietowski, "Psychophysical Aspects of Hidradenitis Suppurativa," *Acta Dermato Venereologica*, vol. 90, no. 3, pp. 264–268, 2010, doi: 10.2340/00015555-0866.

- [123] A. Alikhan *et al.*, “North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 81, no. 1, pp. 76–90, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.067.
- [124] A. Alikhan *et al.*, “North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 81, no. 1, pp. 91–101, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.068.
- [125] M. Gooderham and K. Papp, “The psychosocial impact of hidradenitis suppurativa,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 73, no. 5, pp. S19–S22, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.054.
- [126] D. M. L. Saunte and G. B. E. Jemec, “Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment.,” *JAMA*, vol. 318, no. 20, pp. 2019–2032, Nov. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.16691.
- [127] K. R. van Straalen, J. R. Ingram, M. Augustin, and C. C. Zouboulis, “New treatments and new assessment instruments for Hidradenitis suppurativa,” *Exp Dermatol*, vol. 31, no. S1, pp. 33–39, Sep. 2022, doi: 10.1111/exd.14609.
- [128] E. Virgilio, T. Bocchetti, and G. Balducci, “Utility of MRI in the Diagnosis and Post-Treatment Evaluation of Anogenital Hidradenitis Suppurativa,” *Dermatologic Surgery*, vol. 41, no. 7, pp. 865–866, Jul. 2015, doi: 10.1097/DSS.0000000000000379.
- [129] T. Fujimoto, “Pathophysiology and Treatment of Hyperhidrosis.,” *Curr Probl Dermatol*, vol. 51, pp. 86–93, 2016, doi: 10.1159/000446786.
- [130] C. H. Schick, “Pathophysiology of Hyperhidrosis.,” *Thorac Surg Clin*, vol. 26, no. 4, pp. 389–393, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.thorsurg.2016.06.002.

- [131] J. Hornberger *et al.*, “Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 51, no. 2, pp. 274–286, Aug. 2004, doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.029.
- [132] N. SOLISH *et al.*, “A Comprehensive Approach to the Recognition, Diagnosis, and Severity-Based Treatment of Focal Hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee,” *Dermatologic Surgery*, vol. 33, no. 8, pp. 908–923, Aug. 2007, doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33192.x.
- [133] J. R. McConaghy and D. Fosselman, “Hyperhidrosis: Management Options.,” *Am Fam Physician*, vol. 97, no. 11, pp. 729–734, Jun. 2018.
- [134] M. Asahina, A. Suzuki, M. Mori, T. Kanesaka, and T. Hattori, “Emotional sweating response in a patient with bilateral amygdala damage,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 47, no. 1, pp. 87–93, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0167-8760(02)00123-X.
- [135] T. OGAWA, “THERMAL INFLUENCE ON PALMAR SWEATING AND MENTAL INFLUENCE ON GENERALIZED SWEATING IN MAN,” *Jpn J Physiol*, vol. 25, no. 4, pp. 525–536, 1975, doi: 10.2170/jjphysiol.25.525.
- [136] K. Sato, W. H. Kang, K. Saga, and K. T. Sato, “Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 20, no. 4, pp. 537–563, Apr. 1989, doi: 10.1016/S0190-9622(89)70063-3.
- [137] M. Shibasaki, T. E. Wilson, and C. G. Crandall, “Neural control and mechanisms of eccrine sweating during heat stress and exercise,” *J Appl Physiol*, vol. 100, no. 5, pp. 1692–1701, May 2006, doi: 10.1152/jappphysiol.01124.2005.
- [138] M. Kihara, T. L. Opfer-Gehrking, and P. A. Low, “Comparison of directly stimulated with axon-reflex-mediated sudomotor responses in human subjects and in patients with

- diabetes,” *Muscle Nerve*, vol. 16, no. 6, pp. 655–660, Jun. 1993, doi: 10.1002/mus.880160612.
- [139] K. Sato, R. Leidal, and F. Sato, “Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae,” *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 252, no. 1, pp. R166–R180, Jan. 1987, doi: 10.1152/ajpregu.1987.252.1.R166.
- [140] J. H. Eisenach, J. L. D. Atkinson, and R. D. Fealey, “Hyperhidrosis: Evolving Therapies for a Well-Established Phenomenon,” *Mayo Clin Proc*, vol. 80, no. 5, pp. 657–666, May 2005, doi: 10.4065/80.5.657.
- [141] J. Brackenrich and C. Fagg, *Hyperhidrosis*. 2023.
- [142] E. Martina, F. Diotallevi, G. Radi, A. Campanati, and A. Offidani, “Therapeutic Use of Botulinum Neurotoxins in Dermatology: Systematic Review,” *Toxins (Basel)*, vol. 13, no. 2, p. 120, Feb. 2021, doi: 10.3390/toxins13020120.
- [143] A. Campanati *et al.*, “Botulinum Toxin Type A for Treatment of Forehead Hyperhidrosis: Multicenter Clinical Experience and Review from Literature,” *Toxins (Basel)*, vol. 14, no. 6, p. 372, May 2022, doi: 10.3390/toxins14060372.
- [144] J. R. McConaghy and D. Fosselman, “Hyperhidrosis: Management Options.,” *Am Fam Physician*, vol. 97, no. 11, pp. 729–734, Jun. 2018.
- [145] A. Campanati, S. Gregoriou, G. Kontochristopoulos, and A. Offidani, “Oxybutynin for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: Current State of the Art,” *Skin Appendage Disord*, vol. 1, no. 1, pp. 6–13, 2015, doi: 10.1159/000371581.
- [146] K. Jirschele and P. K. Sand, “Oxybutynin: past, present, and future.,” *Int Urogynecol J*, vol. 24, no. 4, pp. 595–604, Apr. 2013, doi: 10.1007/s00192-012-1915-8.

- [147] G. Kontochristopoulos *et al.*, “Treatment of primary axillary hyperhidrosis with a cream formulation of oxybutynin chloride 10%,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 35, no. 8, Aug. 2021, doi: 10.1111/jdv.17297.
- [148] A. Campanati *et al.*, “The pharmacological treatment and management of hyperhidrosis.,” *Expert Opin Pharmacother*, vol. 23, no. 10, pp. 1217–1231, Jul. 2022, doi: 10.1080/14656566.2022.2083499.
- [149] H. J. HURLEY and W. B. SHELLEY, “AXILLARY HYPERHIDROSIS..,” *British Journal of Dermatology*, vol. 78, no. 3, pp. 127–140, Mar. 1966, doi: 10.1111/j.1365-2133.1966.tb12189.x.
- [150] J. Dwyer, S. M. Tafuri, and C. A. LaGrange, *Oxybutynin*. 2023.
- [151] V. G. Frings *et al.*, “Hidradenitis Suppurativa: Absence of Hyperhidrosis but Presence of a Proinflammatory Signature in Patients’ Sweat.,” *Acta Derm Venereol*, vol. 102, p. adv00793, Oct. 2022, doi: 10.2340/actadv.v102.2731.
- [152] Y. Pan *et al.*, “ γ -Secretase Functions through Notch Signaling to Maintain Skin Appendages but Is Not Required for Their Patterning or Initial Morphogenesis,” *Dev Cell*, vol. 7, no. 5, pp. 731–743, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.devcel.2004.09.014.