

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo 35

Settore Concorsuale: 06/D4 - MALATTIE CUTANEE, MALATTIE
INFETTIVE E MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/35 - MALATTIE CUTANEE E
VENEREE

“LESION JOURNEY” NELL’IDROSADENITE SUPPURATIVA:
CORRELAZIONE CLINICA E ULTRASONOGRAFICA

Presentata da: Dott. Sechi Andrea

Coordinatore Dottorato

Supervisore

Prof. Bianca Maria Piraccini

Prof. Bianca Maria Piraccini

Esame finale anno 2023

INDICE

1 ABSTRACT	5
2 IDROSADENITE SUPPURATIVA	7
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	7
2.2 PATOGENESI: LA STORIA	8
2.3 PATOGENESI	11
2.3.1 <i>L'infundibolo</i>	11
2.3.2 <i>Il microbioma</i>	13
2.3.3 <i>Sequenza iniziale di eventi</i>	15
2.3.4 <i>Incompetenza antimicrobica e alterata regolazione immunitaria</i>	18
2.3.5 <i>Cronicizzazione del processo infiammatorio</i>	19
2.3.6 <i>L'importanza del biofilm</i>	21
2.3.7 <i>Espressione genica e trascrittomic</i>	23
2.3.8 <i>Istopatologia</i>	24
2.4 FATTORI FAVORENTI	25
<i>Ormoni:</i>	25
<i>Fumo</i>	27
<i>Obesità</i>	29
<i>Suscettibilità genica</i>	31
2.5 PRESENTAZIONE CLINICA	36
2.5.1 <i>Tipologia di lesioni e localizzazione</i>	36
2.5.2 <i>Decorso clinico</i>	41
2.6 ASSOCIAZIONI	44
2.6.1 <i>Tetrade di occlusione follicolare</i>	44
2.6.2 <i>Obesità, sindrome metabolica e diabete</i>	46
2.6.3 <i>Artriti sieronegative</i>	47
2.6.4 <i>Malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)</i>	47
2.6.5 <i>Pioderma gangrenoso</i>	48
2.7 CRITERI DIAGNOSTICI E SCORE DI SEVERITÀ.....	49
2.8 QUALITÀ DELLA VITA E COMPLICANZE PSICHICHE	52
2.9 TRATTAMENTO	53
2.9.1 <i>Misure generali</i>	55
2.9.2 <i>Antibiotici: il razionale</i>	55
2.9.3 <i>Trattamenti medici topici e intralesionali</i>	56
2.9.4 <i>Trattamenti medici sistemici</i>	59
2.9.5 <i>Terapia chirurgica</i>	70
2.9.6 <i>Linee guida</i>	73
2.10 <i>L'ALGORITMO DELL'HENRY FORD HOSPITAL</i>	74
3 ECOGRAFIA CUTANEA ED IMAGING DELL'IDROSADENITE SUPPURATIVA	76
3.1 PRINCIPI FISICI	76
3.2 L'ECOGRAFO.....	78
3.3 ECOGRAFIA CUTANEA	79
3.4 ECOGRAFIA CUTANEA NELL'IDROSADENITE SUPPURATIVA	81
4 STUDIO PROSPETTICO MIRATO ALL'IDENTIFICAZIONE DI FATTORI PREDITTIVI CLINICI E ULTRASONOGRAFICI ASSOCIATI ALL'EVOLUZIONE DELLE LESIONI SUPPURATIVE	89
4.1 OBIETTIVI.....	89
4.1.1 <i>Obiettivi primari e secondari</i>	90
4.2 MATERIALI E METODI	92
4.2.1 <i>Protocollo dello studio</i>	92
4.2.2 <i>Analisi statistica</i>	95
4.3 RISULTATI	95
4.3.1 <i>Inizio studio</i>	96

Tabella 1: Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione reclutata ad inizio studio. Abbreviazioni: N=numero, PCOS= sindrome dell'ovaio policistico, DMT1= diabete mellito tipo 1.

<i>Tabella 1: Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione reclutata ad inizio studio. Abbreviazioni: N=numero, PCOS= sindrome dell'ovaio policistico, DMT1= diabete mellito tipo 1.</i>	<i>98</i>
<i>4.3.2 Intervallo inizio-fine studio</i>	<i>98</i>
<i>Durante il follow-up sono state eseguite un numero complessivo di 109 procedure, comprendenti la chirurgia laser, la chirurgia locale e l'escissione ampia.</i>	<i>98</i>
<i>4.3.2 Modello di regressione</i>	<i>103</i>
<i>4.3.2.1 Endpoint primario: outcome evolutivo delle lesioni acute (noduli + ascessi)</i>	<i>103</i>
<i>4.3.2.2 Endpoint primario: outcome evolutivo delle lesioni croniche (fistole)</i>	<i>105</i>
<i>4.3.2.3 Endpoint secondario: fattori predittivi di una procedura invasiva per le lesioni acute (noduli e ascessi)</i>	<i>106</i>
<i>4.3.2.4 Endpoint secondario: fattori predittivi di una procedura invasiva per le lesioni croniche (fistole)</i>	<i>107</i>
<i>4.3.2.5 Endpoint secondario: fattori predittivi di flare in lesioni acute spente al momento della visita antecedente la riacutizzazione (noduli e ascessi)</i>	<i>108</i>
<i>4.3.2.6 Endpoint secondario: fattori predittivi di flare in lesioni croniche spente al momento della visita antecedente la riacutizzazione (fistole)</i>	<i>109</i>
4.4 DISCUSSIONE	110
<i>4.4.1 Discussione dei risultati ottenuti: noduli e ascessi</i>	<i>111</i>
<i>4.4.1 Discussione dei risultati ottenuti: fistole</i>	<i>114</i>
4.5 CONCLUSIONI	117
5 BIBLIOGRAFIA	118

Abbreviazioni

- HS: Idrosadenite suppurativa
- PD: Power Doppler
- MHC: Complessi Maggiori di Istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex)
- TLR: Toll-like Receptors
- NK: Natural Killers (cellule)
- DAMPs: Damage Associated Molecular Patterns
- PAMPs: Pathogens-associated molecular patterns
- TNF α : Tumor necrosis factor α
- IL: Interleuchina
- INF- γ : Interferone- γ
- TGF- β : Transforming growth factor β
- PRR: Pattern Recognition Receptors
- AMP: Peptidi antimicrobici (antimicrobial peptides)
- cAMP: AMP ciclico
- PCR: Proteina C reattiva PCR
- VES: Velocità di eritrosedimentazione
- SHBG: Globulina legante l'ormone sessuale (sex hormone binding globulin)
- MAPK: Mitogen-activated protein kinase
- BMI: Indice di massa corporea (body mass index)
- PSENEN: Gene codificante per Presenilin Enhancer, Gamma-Secretase Subunit
- PSEN1: Gene codificante per presenilina 1
- NCSTN: Gene codificante per nicastrina
- DMT2: Diabete mellito di tipo 2
- IBD: Malattie infiammatorie croniche dell'intestino (intestinal bowel diseases)
- HSSI: Hidradenitis Suppurativa Severity Index
- HiSCR: Hidradentis Suppurativa Clinical Response
- IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System

- SOS-HS: Sonographic score of Hidradenitis Suppurativa
- DLQI: Indice della qualità di vita in dermatologia (Dermatology Life Quality Index)
- OR: Rischio relativo (Odds ratio)
- VAS: scala visuale analogica (visual analogue scale)
- QD: quaque die
- BID: Bis in die
- RCT: Trial randomizzati controllati (randomized controlled trials)
- VAC: Vacuum Assisted Closure Therapy
- MRI: Imaging di risonanza magnetica (magnetic resonance imaging)
- AUC: area sottesa dalla curva (area under the curve)

1 Abstract

Background: L'idrosadenite suppurativa (HS) è una patologia cronica immunomediata che colpisce i follicoli piliferi localizzati principalmente nelle aree ricche di ghiandole apocrine, a livello delle pieghe cutanee. Essa si presenta clinicamente con lesioni suppurative costituite da noduli, ascessi e fistole che possono presentare un variabile grado di attività infiammatoria.

La terapia farmacologica dell'HS si basa sull'uso di molecole ad azione antibiotica e antinfiammatoria; a questa viene affiancato il trattamento non conservativo delle lesioni con scarsa risposta alla terapia medica e delle complicanze cicatriziali, che si avvale principalmente della chirurgia e della laserterapia CO₂ ablativa.

Materiali e Metodi: è stato disegnato uno studio prospettico, monocentrico, senza medicinale finalizzato all'identificazione di parametri clinici ed ecografici che correlassero: con l'evoluzione delle lesioni suppurative in termini di guarigione, persistenza in stato non infiammatorio, persistenza in stato infiammatorio o cronicizzazione, con la probabilità delle stesse di essere trattate mediante un approccio invasivo (chirurgico o laser), e con la probabilità di riacutizzazione una volta andate incontro ad una risoluzione della componente infiammatoria all'esame clinico. I criteri di inclusione prevedevano il reclutamento di pazienti con primo accesso all'ambulatorio di HS dell'Ospedale Universitario Sant'Orsola Malpighi di Bologna, affetti da HS di stadio I e II secondo Hurley e con età maggiore di 18 anni. I criteri di esclusione richiedevano un periodo libero da terapia medica e chirurgica rispettivamente di 4 e 12 settimane.

Risultati: Sono stati reclutati 61 pazienti (25 maschi e 36 femmine) di età media pari a $29,5 \pm 7,5$ anni che presentavano un numero complessivo basale di 127 noduli infiammatori, 43 ascessi e 62 fistole.

Dopo un tempo medio di follow-up pari a 77,9 settimane il 40%, 14%, 8% rispettivamente di noduli, ascessi e fistole era guarito, il 5%, 30%, 29% non presentava segni di infiammazione, il 47%, 33%, 63% permaneva in uno stato infiammatorio, l'8% e 23% dei noduli e ascessi era andato incontro ad una

evoluzione in fistole. Si sono registrati 137 episodi di flare nelle lesioni acute (noduli + ascessi) e 54 nelle lesioni croniche (fistole), mentre il numero di interventi procedurali è stato rispettivamente pari a 59 e 50 per le due categorie.

L'analisi di regressione logistica ha dimostrato che i fattori predittivi associati ad un outcome evolutivo sfavorevole (status infiammatorio o cronicizzazione) per gli ascessi e noduli erano: presenza di hair tracts, alto grado di Power Doppler (PD) ed edema all'ecografia, la profondità della localizzazione e la sede genitale; per le fistole i predittori erano la profondità della localizzazione e le dimensioni.

La probabilità di una lesione acuta di andare incontro ad un intervento procedurale correlava con: l'età, la presenza di hair tracts, alto grado di PD ed edema e la profondità della localizzazione; per le fistole l'unico predittore indipendente era dato dalle dimensioni.

I predittori di flare per gli ascessi e noduli risultavano: la giovane età all'esordio della malattia, il segnale PD, gli hair tracts, la profondità della localizzazione e la dimensione; nel caso delle fistole i predittori risultavano: la localizzazione ascellare, la profondità della localizzazione, l'edema e le dimensioni.

Conclusioni: L'ecografia risulta uno strumento fondamentale non solo per la corretta identificazione delle lesioni suppurative ma anche per il suo ruolo predittivo sull'outcome evolutivo delle singole lesioni suppurative. Fattori quali il Power Doppler e l'edema sono indicatori affidabili della persistenza di uno stato infiammatorio che, sebbene non sempre rilevabili clinicamente, può comportare una evoluzione sfavorevole o condizionare la probabilità di flare a breve termine. La dimensione e la localizzazione profonda si correlano anch'essi con la probabilità di andare incontro ad un intervento invasivo e alla riacutizzazione clinica nel caso delle fistole. È possibile sulla base di questi risultati elaborare uno score di rischio che ponga l'indicazione procedurale in lesioni che mostrino una scarsa risposta alla terapia farmacologica.

2 Idrosadenite Suppurativa

L'idrosadenite suppurativa (HS) è una malattia dermatologia infiammatoria immunomediata ad andamento cronico recidivante che colpisce il follicolo pilifero terminale e che si verifica solitamente dopo la pubertà; si caratterizza per la formazione ricorrente di lesioni dolorose profonde e infiammate nelle aree cutanee ricche di ghiandole apocrine, che comprendono le regioni ascellari, inguinali e anogenitali (definizione di Dessau, 2006)(1). Le lesioni infiammatorie sono rappresentate da noduli, ascessi e fistole drenanti a localizzazione dermoipodermico; oltre alle sedi tipiche, la malattia può coinvolgere altri distretti corporei quali, ad esempio, il volto.

Fra le sequele delle lesioni spiccano la formazione di esiti cicatriziali e il pesante stress psicologico.

Tra le malattie dermatologiche, l'HS si colloca al secondo posto per il valore più basso di qualità della vita, misurato secondo specifici score(2).

2.1 Epidemiologia

L'incidenza dell'HS risulta in aumento negli ultimi 40 anni ed è stata stimata pari 6-11,4 casi per 100'000 abitanti negli Stati Uniti(3)(4), risultando più alta nel sesso femminile, dove si stima raggiungere i 8,2 casi su 100'000, mentre nei maschi essa è pari a 3,8 casi su 100'000. In particolare la fascia di età compresa tra i 20 e 29 anni mostra la massima incidenza di HS, dove nel sesso femminile raggiunge il picco di 18,4 su 100'000(3).

Pochi dati effettuano una distinzione sulla base dell'etnia di appartenenza, ma vi è una sostanziale concordanza sulla osservazione che i soggetti afroamericani presentino un'incidenza più elevata, stimata a 30,6 casi su 100'000 abitanti e corrispondente a 2,5 volte di quella riscontrata nei caucasici(4).

Per quanto attiene la prevalenza, i diversi studi hanno riscontrato valori molto differenti l'uno dall'altro, che riflettono l'eterogeneità epidemiologia dell'HS.

Nel 1996 Jemec et al. hanno rilevato una prevalenza del 4,1 % (4'100 casi su 100'000) ed una prevalenza ad un anno pari al 1,0 %(5).

Nello stesso studio si è confermata una prevalenza maggiore nel sesso femminile, così come una maggior frequenza nelle donne rispetto agli uomini delle lesioni

genito-femorali; la prevalenza delle lesioni ascellari è invece risultata identica nei due sessi(5). Una caratteristica notevole dello studio è costituita dal fatto che gli autori hanno analizzato la prevalenza sia dell'HS sia delle lesioni precursori e non infiammatorie, quali noduli non infiammatori e comedoni.

Nel 2008 Revuz et al. hanno riscontrato, nella popolazione francese, una prevalenza più bassa, pari all'1 % (1'000 su 100'000), evidenziando un picco nei fumatori(6).

Cosmatos et al.(7) hanno rilevato invece una prevalenza negli Stati Uniti molto più bassa, pari allo 0,053 % (53 su 100'000), e ha posto enfasi sul rapporto F:M pari a 2,8, essendo il 74% dei pazienti studiati di genere femminile. Inoltre l'età mediana della popolazione in studio risultava pari a 38 anni(7).

Studi successivi di Sung e Kimball hanno comparato una prevalenza dello 0,11 (110 su 100'000) nel 2007 con il dato del 2011 dove risultava incrementata allo 0,2 (200 su 100'000), ovvero quasi raddoppiata(8). Questa crescita è stata interpretata come una possibile conseguenza dell'aumento di incidenza della malattia che si è verificato negli ultimi decenni, come già ipotizzato da Vazquez in un altro studio(3).

Ad oggi, la prevalenza della patologia parrebbe assestarsi sul 0.7-1.2% della popolazione generale europea e americana con un rapporto F:M pari a 3:1(9).

Nel complesso l'età media di insorgenza si colloca nella terza decade di vita(10) e varia, confrontando i principali studi, da 21,8 anni a 23 anni fino a 24,9 anni(11).

2.2 Patogenesi: la storia

L'eziologia e la patogenesi dell'HS sono complesse e ancora poco chiare. Le alterazioni genetiche, gli ormoni, il fumo, l'obesità, le infezioni batteriche e le alterazioni dei peptidi antimicrobici che regolano l'immunità innata cutanea costituiscono un insieme di fattori coinvolti nella patogenesi multifattoriale dell'HS.

Il termine idrosadenite suppurativa è entrato definitivamente nella letteratura medica e nell'uso clinico sebbene si riferisca a un concetto patogenetico errato: "idrosadenite" indica infatti un'infezione delle ghiandole sudoripare, tuttavia la malattia non origina dalle ghiandole sudoripare. L'errore è stato fatto perché nei primi studi sulla malattia, svolti nell'Ottocento, si vide che essa colpiva le zone in

cui si localizzavano le ghiandole sudoripare apocrine e si concluse che dovesse partire da esse(12).

Nel 1833, Purkinje scoprì la presenza delle ghiandole sudoripare nella cute umana. Nello stesso anno Velpeau, un medico francese, descrisse un processo infiammatorio particolare con formazione di ascessi superficiali nelle ascelle, nelle regioni sottomammarie e nelle aree genito crurale e perianale. Nel 1845 Robin, un anatomista francese, pubblicò un articolo sulla struttura e sulla localizzazione delle ghiandole sudoripare nelle ascelle. Sulla base di queste scoperte e soprattutto delle osservazioni di Robin, un altro medico francese, il chirurgo Verneuil, nel 1854, correlò le manifestazioni ascessuali alle ghiandole sudoripare e nel 1865 coniò il termine in lingua francese “hidrosadénite phlegmoneuse”, il quale corrisponde all’italiano “HS”. Verneuil fece la correlazione solo sulla base della coincidenza della localizzazione della malattia e della presenza delle ghiandole sudoripare, ma non eseguì mai studi istologici per confermare la propria ipotesi. Nel 1922 l’anatomista tedesco Schiefferdecker classificò le ghiandole sudoripare suddividendole in 2 categorie, rispettivamente “eccrine” e “apocrine” a seconda della modalità di secrezione.

Il primo lavoro volto a studiare in modo dettagliato l’istopatologia della malattia fu svolto da Brunsting, che nel 1939 pubblicò un articolo in cui considerava come aspetto istologico principale dell’HS il coinvolgimento primario della ghiandola sudoripara apocrina(12).

Ancora più importante nell’imprimere l’errato concetto dell’HS come malattia delle ghiandole sudoripare apocrine fu l’articolo sperimentale di Shelley e Cahn del 1955; nel loro studio, gli autori avevano depilato manualmente la cute ascellare, applicato del nastro adesivo con atropina e in tal modo provocato lesioni simili a quelle dell’HS in 3 su 12 volontari. All’istologia avevano osservato una ghiandola apocrina ostruita e dilatata, con grave infiammazione, mentre le altre ghiandole apocrine vicine, non ostruite, erano normali, così come le ghiandole eccrine, i follicoli e le ghiandole sebacee(13). Conclusero affermando che la malattia fosse causata dall’infezione batterica, dovuta alla normale flora cutanea, di una ghiandola sudoripara apocrina ostruita. Molti altri autori perseguirono questa idea e portarono studi a sostegno.

Un dermatologo di Chicago, Tibor Benedek, confutò pesantemente lo studio, affermando che il modello sperimentale di Shelley e Cahn differisse dalla malattia sotto molteplici aspetti: clinico, istopatologico e batteriologico(14).

Benedek capì che il coinvolgimento delle ghiandole sudoripare apocrine era unicamente un processo secondario, ovvero una conseguenza, e non la causa della malattia. Provò a determinare la causa, sostenendo che la malattia partisse dal tessuto connettivo perighiandolare, in cui si sarebbe verificata una reazione infiammatoria di ipersensibilità nei confronti di un batterio. Non considerò rilevanti il follicolo pilifero e la ghiandola sebacea(14).

Successivamente il lavoro di Shelley e Cahn subì ulteriori confutazioni. Nel 1990 Yu e Cook ritennero l'esperimento non valido adducendo tre motivazioni: le lesioni determinate con la depilazione sarebbero state la causa di infezione; l'aggiunta di atropina, svolta per simulare le condizioni fisiologiche, avrebbe invece causato, secondo gli autori, un ambiente non fisiologico; il terzo punto sta nel fatto che le lesioni sono comparse solo in una minoranza di soggetti, ovvero nel 25 % (15). Nei loro studi istopatologici, Yu e Cook non avevano mai riscontrato né l'occlusione e la conseguente dilatazione dei dotti delle ghiandole sudoripare apocrine, né una infiammazione confinata a talune di queste ghiandole. Lo stesso Brunsting, che nel 1939 aveva supposto come causa il coinvolgimento primario delle ghiandole sudoripare apocrine, successivamente si rese conto di essere caduto in errore e nel 1952 propose una relazione fra HS e acne: aveva infatti osservato che le prime modificazioni istopatologiche consistevano in una follicolite seguita da una severa perifollicolite, entrambi fenomeni tipici dell'acne. Egli ipotizzò che le ghiandole apocrine venissero coinvolte soltanto secondariamente, in seguito all'estensione del fenomeno negli strati profondi della cute.

Successivi studi istopatologici dettagliati hanno confermato questa conclusione e sono stati concordi nell'affermare che il coinvolgimento delle ghiandole sudoripare apocrine è presente solo in alcuni casi e che non rappresenta l'evento patogenetico principale, bensì un evento secondario. Gli studi di allora hanno dimostrato diverse percentuali di coinvolgimento delle ghiandole sudoripare apocrine, variabili dal 19 % al 62 % (16).

Per tale ragione, Sellheyer e Krahl hanno proposto la denominazione di acne inversa: il termine "inversa", analogamente alla psoriasi, sta a indicare una

predilezione per le aree intertriginose, invece delle aree normalmente colpite dall'acne(12).

2.3 Patogenesi

2.3.1 *L'infundibolo*

Le prime alterazioni istologiche rilevabili nell'unità pilosebacea sono costituite dall'acantosi e ipercheratosi dell'infundibolo, e dall'infiltrazione perifollicolare di cellule immunitarie(17). Ad oggi è ancora dibattuto quale dei due eventi anticipi l'altro.

È bene ricordare che l'infundibolo costituisce la porzione superiore del follicolo pilifero, e si estende dalla superficie cutanea allo sbocco del dotto della ghiandola sebacea. Esso si articola in una porzione superiore, denominata acroinfundibulum, dove l'epidermide cheratinizzata si invagina formando un epitelio di rivestimento altamente impermeabile, rivestito da uno strato corneo intatto, e di una porzione inferiore, detta infrainfundibolo, caratterizzata da pochi corneociti differenziati, dunque altamente permeabile, a prevalente differenziazione trichilemmale (Figura 2.1)(18)(19). Questa caratteristica rende ragione della facilità sfaldabilità delle cellule della porzione inferiore, che possono accumularsi sotto forma di detriti a livello del dotto follicolare(20). I cheratinociti infrainfundibolari possiedono inoltre una spiccata capacità di sintesi degli ormoni androgeni, esprimendo la 5- α reduttasi di tipo I(21).

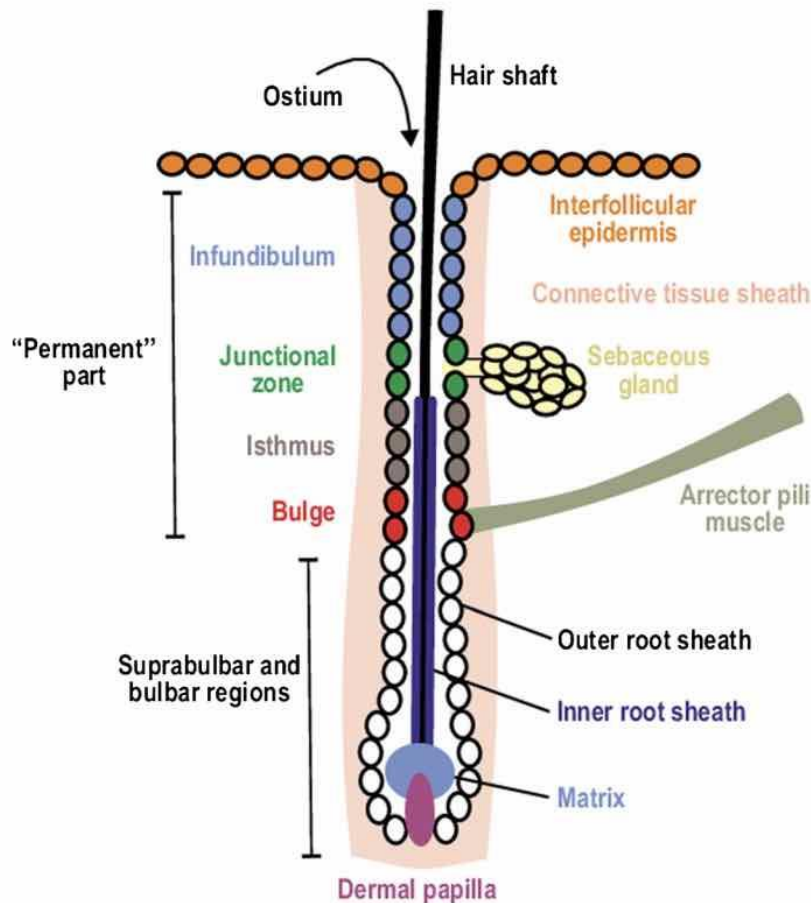


Figura 2.1: Rappresentazione schematica del follicolo pilifero(20).

La forma “ad imbuto” dell’infundibolo incrementa esponenzialmente la superficie e massimizza il numero di interazioni tra l’ambiente esterno e tutti gli strati cutanei (epidermide, derma e tessuto adiposo bianco)(22). A beneficiare di queste interazioni vi sono anche le specie microbiche della superficie cutanea, come lo *Staphylococcus epidermis* che interagiscono con il microbioma del follicolo pilifero, includendo in primi il *Propionibacterium Acnes*.

A differenza del bulge e del bulbo, l’infundibolo non gode di un privilegio immunitario, ma rappresenta una struttura di immunocompetenza del follicolo pilifero e gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo di una tolleranza ai microrganismi commensali e al tempo stesso svolge una funzione di sorveglianza immunitaria. È infatti una ricca fonte di produzione di chemochine e di peptidi antimicrobici(23) ed esprime in modo marcato i complessi maggiori di istocompatibilità (MHC) di classe I e i Toll-like Receptors (TLR), che permettono il riconoscimento e la presentazione degli antigeni(24).

Il complesso sistema di interazione non avviene solamente in senso verticale, ovvero verso la superficie cutanea, ma anche in senso orizzontale, là dove i

cheratinociti infundibolari secernono una abbondante quantità di citochine, chemochine, specie reattive dell'ossigeno attraverso cui comunicano con le cellule perifollicolari, quali endotelociti, mastociti, sistema reticolo-endoteliale e adipociti, i quali uniscono in un sincizio anatomico-funzionale il follicolo pilifero con le ghiandole secernenti(22).

La presenza di cellule di Langerhans dotate di MHC-II, cellule NK, mastociti e macrofagi perifollicolari unitamente ad densa popolazione di cellule T- $\gamma\delta$ rappresenta il complesso sistema immunitario innato e adattativo che mantiene una risposta di tolleranza ai commensali della flora residente ed una rapida risposta immunitaria ai patogeni che penetrano per via transfollicolare(25)(20).

2.3.2 *Il microbioma*

La localizzazione elettiva dell'HS a livello delle pieghe porta a considerare nella patogenesi diversi fattori, tra i quali coloro che influenzano lo sviluppo della microflora residente.

Questi includono l'alto numero di unità pilosebacee-apocrine, la maggiore temperatura e umidità delle pieghe, e la ridotta tensione di ossigeno(26).

Il follicolo pilifero di per sé offre un habitat ideale per lo sviluppo di diverse specie microbiche presentando, rispetto alla superficie cutanea, un pH meno acido, una relativa protezione dalla radiazione ultravioletta e una maggiore temperatura.

Il microbioma del follicolo pilifero è rappresentato principalmente da batteri della famiglia delle Propionibacteriaceae, tra cui spicca il P. Acnes, da funghi quali *Malassezia stricta* e *M. globosa* (Figura 2.2)(22)

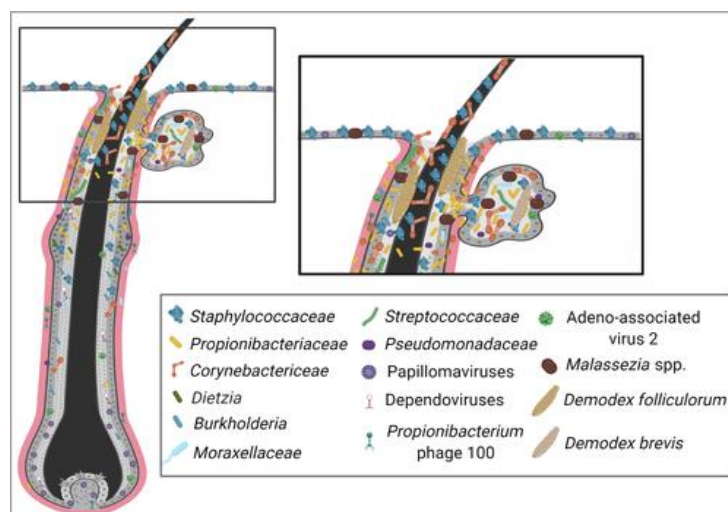


Figura 2.2: Microbioma del follicolo pilifero(22).

Se nei soggetti sani la maggior parte della flora batterica delle aree intertriginose è rappresentata da batteri aerobi Gram-positivi e anaerobici facoltativi quali *Staphylococcus ssp* coagulasi negativi e *Corynebacterium ssp* con una minima componente di anaerobi puri quali il *Propionibacterineae*(27), nei soggetti affetti da HS si è dimostrato, anche nelle aree di cute sana, un aumento di anaerobi Gram negativi come la *Prevotella*, *Anaerococcus spp.* e *Mobiluncus spp.*(22), e una riduzione dello *Staphylococcus epidermis*(28). Le prime modificazioni del microbioma follicolare sono state associate alla colonizzazione infundibolare del batterio anaerobico Gram negativo *Porphyromonas*. Gli studi microbiologici comparativi su campioni di soggetti sani e soggetti affetti hanno riscontrato una correlazione tra la densità di diverse specie batteriche con specifici tipi di lesioni suppurative: *Staphylococcus lugdunensis* è stato riscontrato nei noduli suppurativi acuti, mentre *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Porphyromonas* sono stati correlati a lesioni croniche (Figura 2.3)(29).

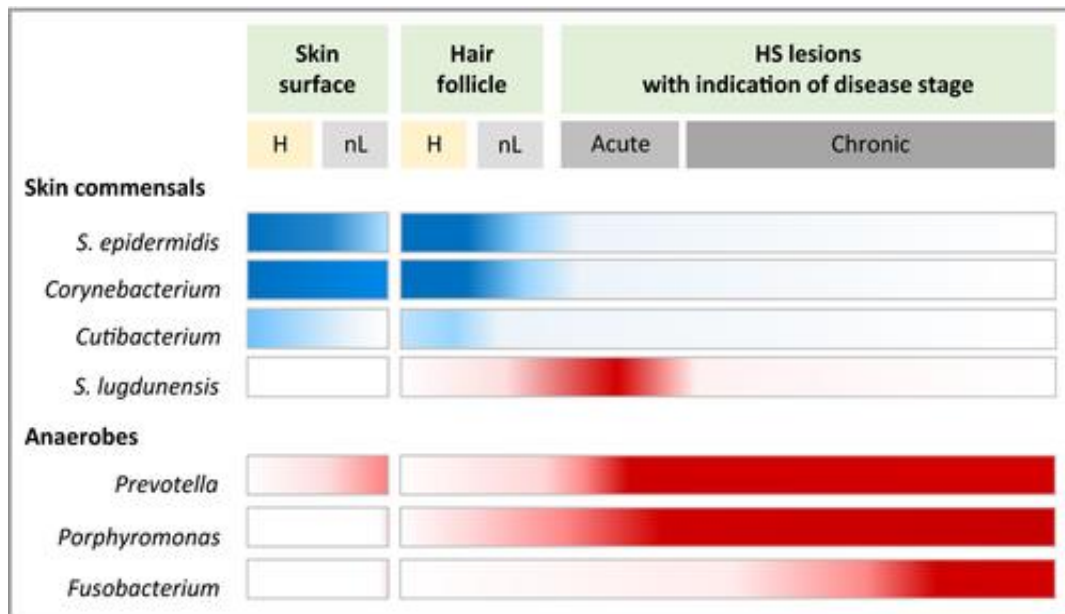


Figura 2.3: Rappresentazione schematica della disbiosi nell'HS. Le associazioni con batteri patogeni sono indicate in rosso, mentre quella con batteri non patogeni sono indicate in blu(17).
 Legenda: H= healthy, donatori sani; nL= non-lesional, cute indenne in soggetti affetti da HS.

L'equilibrio tra la risposta immunitaria, innata e adattativa, e il microbioma del follicolo pilifero è essenziale affinché il corpo umano, che è dotato di circa 200 milioni di unità follicolari, in condizioni fisiologiche non presenti continui episodi di follicolite.

Ciò avviene perché i follicoli piliferi controllano in modo efficace il proprio microbioma mediante la secrezione di peptidi antimicrobici quali catelicidina (LL-37), psoriasina, RNAsi7 e dermcidina, da parte dei cheratinociti appartenenti al compartimento immunocompetente del follicolo pilifero, che è situato al di sopra del bulge(24).

Nei modelli murini, quando si verifica una disbiosi o una colonizzazione batterica, i cheratinociti della guaina epiteliale esterna evocano una risposta immunitaria mediante il rilascio di RNA a doppio filamento(30) e acidi grassi a catena corta(31); in seguito il rilascio di CCL20 da parte dei cheratinociti dell'infundibolo richiama linfociti T-regolatori che sono responsabili dell'instaurazione di una risposta di tolleranza alle specie batteriche commensali

2.3.3 Sequenza iniziale di eventi

L'alterazione infundibolare si articola nella successione di 3 eventi (10):

- 1) occlusione follicolare;
- 2) rottura follicolare;
- 3) risposta immunitaria associata

In seguito all'azione di fattori predisponenti quali l'obesità, il fumo e la frizione meccanica si verifica il reclutamento di un infiltrato infiammatorio perifollicolare, ed un arresto della differenziazione cheratinocitaria unitamente ad un aumento della proliferazione dei cheratinociti dell'infundibolo, detta iperplasia epiteliale focale, che causa ipercheratosi follicolare, occlusione follicolare e stasi di sebo (32). Il dotto follicolare ostruito, di conseguenza, si dilata(33).

L'occlusione stessa, determinando anossia delle cellule del dotto follicolare, diventa essa stessa un ulteriore fattore che ostacola il differenziamento dei cheratinociti duttali, quindi il fenomeno si amplifica continuando a favorire ulteriore ostruzione(33).

Gli stress meccanici come quelli provocati dalla pressione, dallo sfregamento e dalla rasatura della cute, che si verificano soprattutto nelle aree intertriginose,

favoriscono la penetrazione di componenti microbiche all'interno dell'infundibolo e determinano la fuoriuscita dalle cellule di antigeni capaci di stimolare sia la risposta immunitaria innata mediante "pattern molecolari associati al danno" (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) e "pattern molecolari associati ai patogeni" (Pathogens-associated molecular patterns, PAMPs)(34)(35). I DAMPs si costituiscono prevalentemente di acidi nucleici, LL37 (un frammento della catelicidina), heat shock proteins, HMGB1 (una proteina strutturale non istionica della cromatina) e peptidi antimicrobici quali la S100A15 (detta koebnerisina) e la calgranulina A (S100A8)(36).

Al tempo stesso, la dilatazione infundibolare favorisce la proliferazione di specie batteriche patogene che a loro volta stimolano la risposta immunitaria innata mediante la liberazione di antigeni batterici e DAMS/PAMS, che si legano a PRR (Pattern Recognition Receptors) dei macrofagi e mastociti perifollicolari. I due principali PRR coinvolti sono i Toll-like receptors (TLR), che inducono i macrofagi a secernere Tumor necrosis factor α (TNF α), e la componente recettoriale dell'inflamosoma NLRP3 (NOD-like receptor family) che attiva la componente effettrice intracitoplasmatica, ovvero la caspasi-1, la quale cliva proteoliticamente la pro IL-1 β nella sua forma attiva(37).

In uno studio di trascrittomico su campioni di cute proveniente da 7 pazienti con HS, Witte-Händel e colleghi hanno identificato il ruolo chiave dell'IL-1 β nel determinare l'infiltrazione di cellule immunitarie (tramite la produzione di CXCL1 and CXCL6 da parte dei fibroblasti), nel causare un rimodellamento della matrice extracellulare ugualmente mediante l'attivazione dei fibroblasti, che provoca un ulteriore indebolimento della giunzione sebofollicolare (si veda in seguito). L' IL-1 β stimola infatti l'espressione di metalloproteinasi, enzimi proteolitici (ADAM12), inibitori della proteinasi (es. serpinA1) e componenti della matrice (collagene di tipo III α 1 [COL3A1], COL10A1)(38).

Il TNF α attiva i cheratinociti a produrre importanti chemochine, quali il CXCL8, CXCL11, CCL2, and CCL20(39) con funzione chemioattrattante, e agisce sulle cellule dendritiche dell'infundibolo (anch'esse dotate di TLR per riconoscere i DAMPs e dunque in grado di attivarsi autonomamente) stimolandole a produrre IL-12 e IL-23, due citochine eterodimeriche che condividono la subunità p40(40). L'IL-12 induce la differenziazione delle cellule T CD4+ naïve a Th1, che a loro volta secernono TNF- α , linfotossina, IL-2 e IFN- γ . L'IFN- γ è una citochina che

facilita il reclutamento dei leucociti circolanti, attiva le cellule dendritiche e induce un'ulteriore differenziazione in senso Th1(39).

L'IL-23 agisce sui linfociti T mantenendo il fenotipo Th17: i linfociti T Th17 cominciano così a produrre IL-17A/F e IL-26(41), che richiama e mobilita i neutrofili e monociti, ne aumenta il tempo di sopravvivenza e ne determina la differenziazione in macrofagi o cellule dendritiche(42).

Unitamente alla diapedesi dei granulociti e monocitici, la secrezione di IL-17 richiama plasmacellule (linfociti-B) e cellule T-effettrici; queste ultime secernono a loro volta (IFN)- γ , mentre le plasmacellule producono anticorpi, favorendo l'attivazione del complemento (Figura 2.4)

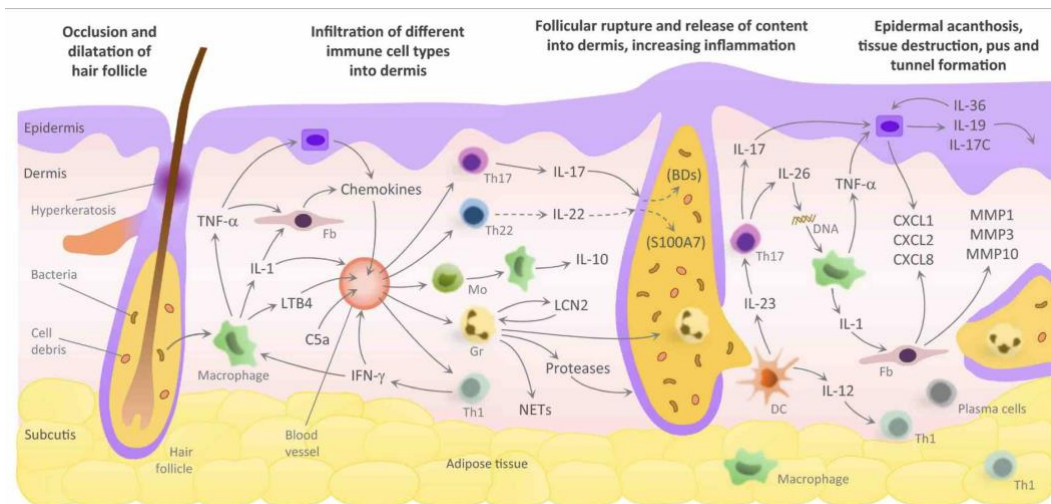


Figura 2.4: Eventi patogenetici precoci dell'HS: occlusione del follicolo pilifero e proliferazione batterica determinano il rilascio di DAMPs e PAMPs e l'attivazione dell'inflammasoma e dei TLR dei macrofagi; questi producono abbondante quantità di TNF α e IL-1 che determinano attivazione dei fibroblasti con conseguente rimodellamento tissutale, attivazione dei cheratinociti e richiamo di cellule infiammatorie(17).

Nel complesso il rilascio di questi mediatori determina l'infiltrazione di cellule immunitarie nella cute mediante l'attivazione dell'endotelio e la secrezione di chemochine da parte delle cellule locali(17).

In questa fase si osserva dunque l'estensione del processo infiammatorio, che assume le caratteristiche di una perifollicolite.

L'amplificarsi del processo infiammatorio e l'indebolimento della giunzione sebofollicolare, come si vedrà in seguito, porteranno alla rottura del follicolo pilifero, facendo fuoriuscire contenuti del follicolo quali frammenti di cheratina

derivati dai corneociti e dal pelo, sebo e batteri: tali prodotti causano un ulteriore reclutamento di cellule infiammatorie(32)(10).

I processi descritti generano inizialmente una flogosi acuta, la quale però, col passare del tempo, diventa una flogosi cronica di tipo granulomatoso da corpo estraneo

La rottura del follicolo potrebbe essere dovuta a un ridotto supporto follicolare, come supposto da Danby et al. sulla base di osservazioni istologiche(43): utilizzando la reazione PAS hanno riscontrato nei follicoli dei pazienti con HS la riduzione o l'assenza di membrana basale nella giunzione fra ghiandola sebacea e follicolo (giunzione sebofollicolare) e la presenza di un abbondante numero di cellule infiammatorie, contrariamente a quanto osservato nei soggetti sani.

2.3.4 Incompetenza antimicrobica e alterata regolazione immunitaria

In letteratura vi è una sostanziale concordanza nel ritenere che la colonizzazione delle unità pilosebacee nell'HS da parte di microrganismi batterici evochi risposte immunitarie disfunzionali(44).

Il riconoscimento dei PAMPs da parte dei TLR nei macrofagi determina il rilascio di citochine appartenenti alla famiglia della IL-1, principalmente IL-1 β , la quale polarizza la risposta adattativa in senso Th1-Th17 e, al tempo stesso, induce il rilascio di peptidi antimicrobici (antimicrobial peptides, AMP) appartenenti alla classe delle defensine e proteine S100 (hBD-2, LCN2, S100A7-9).

Tuttavia, è stato ipotizzato che l'incremento degli AMP sia relativamente insufficiente: infatti l'elevata infiltrazione di cellule T-helper Th1 e cellule Th17 che producono abbondanti quantità di IL-17A/F, IL-26 e INF- γ , non è bilanciata dal pari incremento di IL-22 e IL-20(45).

L'IL-22 e l'IL-20 sono infatti due citochine con struttura e funzione simili, sebbene prodotte da diverse cellule, essendo la prima di derivazione linfocitaria e la seconda secreta dai cheratinociti attivati e dalle cellule dendritiche, caratterizzate per essere importanti induttori dell'espressione di peptidi antimicrobici.

Studi comparativi in vitro sul profilo di espressione di tali molecole in campioni di psoriasi e idrosadenite suppurativa evidenziano una carenza, nei campioni di

HS, di IL-22, che non è ascrivibile ad una diversa infiltrazione lesionale di linfociti Th1, Th17 e Th22. La mancata iperespressione di IL-22 correla in modo inverso con l'espressione di IL-10, un mediatore antinfiammatorio prodotto dalle cellule T-regolatorie, che risulta più espresso nei campioni di HS rispetto ai controlli di psoriasi. La stessa IL-22 è un potente induttore di IL-20, che risulta anch'essa ugualmente ipoespressa nelle lesioni di HS(45).

Come diretta conseguenza, il deficit di IL-22 e IL-20 determina una iperespressione di peptidi antimicrobici relativamente bassa, in opposizione alla psoriasi dove l'azione sinergica delle citochine IL-22, IL-17A, IL-20, IL-1 β , TNF- α garantisce una alta espressione di tali molecole, e conferisce una protezione dal rischio infettivo in presenza di un danno di barriera cutanea. Il deficit di peptidi antimicrobici risulta ancora più marcato rispetto ai modelli di dermatite atopica, dove è noto esservi una predisposizione alla colonizzazione da parte di batteri Gram positivi quali Streptococchi e Stafilococchi(45).

Una recente revisione sistematica del profilo di espressione della trascrizione e traduzione degli AMP evidenzia inoltre una ridotta espressione della defensina hBD-1 nei campioni di HS nell'area lesionale a confronto con la cute non lesionale(46).

Uno studio italiano di Scala e colleghi ha esplorato in vitro il ruolo dell'IL-26 (prodotta dai linfociti Th-17) nei campioni di HS rispetto a campioni di soggetti sani. L'IL-26 esercita sulle cellule linfomonocitarie un'azione proinfiammatoria, antimicrobica e battericida diretta, inducendo la formazione di pori nella membrana cellulare dei batteri, e facilitandone la lisi. Nello studio condotto, gli autori evidenziano l'inefficacia di tale molecola nello stimolare la capacità citotossica dei linfomonociti contro *Staphylococcus aureus* nei campioni di HS(41).

2.3.5 Cronicizzazione del processo infiammatorio

Nelle fasi avanzate, lo scompaginamento dell'architettura tissutale può portare alla formazione di tratti fistolosi epitelizzati, che si allungano orizzontalmente nel derma in maniera invasiva e possono infine aprirsi sulla superficie cutanea e divenire cronicamente infiammati.

I tragitti fistolosi sono una caratteristica dell'HS in fase avanzata(47) e costituiscono un fenomeno non ancora ben compreso, consistente nella crescita infiltrativa di cheratinociti proliferanti in maniera non neoplastica(48).

A livello dermico, la produzione di metalloproteinasi e di citochine pro-fibrotiche come il Transforming growth factor β (TGF- β) da parte dei fibroblasti attivati è responsabile del rimodellamento tissutale in senso fibrotico(39). Un recente studio evidenzia come l'attivazione costitutiva della cascata di trasduzione del segnale di Wnt/b-catenina nei macrofagi, che si instaura a seguito della fagocitosi dell'inibitore dermico di Wnt SFRP4, sia correlata ad un esito fibrotico nel processo di riparazione tissutale dell'HS(49).

Sul versante epidermico l'azione di TNF- α , IL-17A e IL-17F induce la proliferazione dei cheratinociti e la produzione di IL-17C e IL-36, che agiscono in modo autocrino per potenziare ulteriormente l'attivazione dei cheratinociti (Figura 2.5)(50). Ciò esita nell'acantosi dello spazio interfollicolare, che istologicamente è paragonabile alla modificazione epidermica della psoriasi(32).

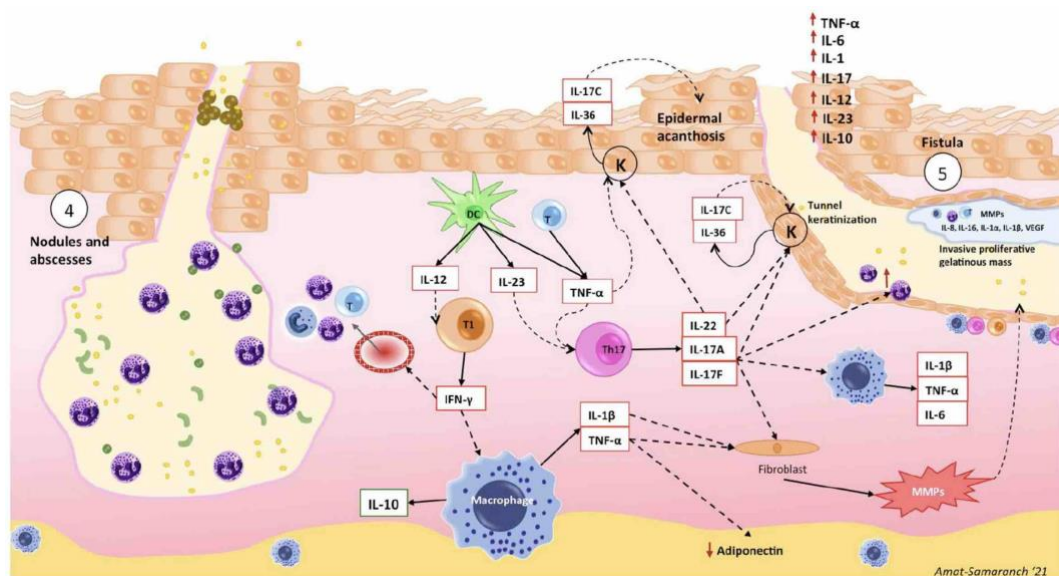


Figura 2.5 (50) Cronicizzazione del processo infiammatorio. La secrezione di IL-12 e IL-23 da parte delle cellule dendritiche comporta la polarizzazione Th1/Th17, con conseguente rilascio di INF- γ che induce i macrofagi a produrre IL-10 e IL-1 β , e di TNF- α , il quale richiama ulteriori cellule proinfiammatorie e stimola la produzione di IL-22, IL-17A e IL-17F da parte delle cellule Th17. L'azione dell'IL-17 e del TNF- α induce i fibroblasti a produrre TGF- β e attiva le metalloproteinasi, che sarebbero responsabili del rimodellamento tissutale osservato nelle fistole, a cui si aggiunge la proliferazione cheratinocitaria che ne causa l'epitelizzazione.

Danby et al. hanno ipotizzato che questi tragitti fistolosi si formino a causa della disseminazione di cellule staminali che si verificherebbe in seguito alla rottura del follicolo(43).

Si è ipotizzato che tali tragitti fistolosi originino dall'epidermide. Sono state infatti osservate delle proiezioni digitiformi di cheratinociti proliferanti (positivi per Ki67, indice di mitosi) aventi origine dalle aree di iperplasia epidermica e terminanti nel derma. Si è supposto che i tunnel, cioè i tragitti fistolosi, possano avere origine da queste strutture(47).

Nell'HS si osserva anche la sostituzione dei follicoli piliferi con cisti epidermoidi ripiene di cheratina, che vanno incontro a rottura liberando la cheratina, favorendo ulteriormente l'infiammazione(42).

Dal momento che l'infiltrato infiammatorio solitamente non viene osservato intorno alle ghiandole apocrine, l'eventuale apocrinite (infiammazione delle ghiandole apocrine) viene vista come un evento secondario, cioè come una conseguenza e non come un evento primario, ovvero una causa, nella patogenesi dell'HS(47).

Alcuni Autori non escludono del tutto il ruolo delle ghiandole apocrine e le considerano ugualmente uno dei bersagli dell'infiammazione, la cosiddetta apocrinite, poiché anche la rottura delle ghiandole apocrine e la liberazione del loro contenuto contribuirebbe ad attivare l'immunità innata(42). Le ghiandole sudoripare, infatti, intervengono attivamente nel regolare l'omeostasi dell'epidermide e i processi di riparazione delle ferite. Una metanalisi ha riscontrato una importante riduzione dell'espressione dei geni AQP5, FOXA1 e DCD di 10, 2.6 e 24 volte, da cui potrebbe derivare la ridotta capacità di riparazione delle lesioni cutanee nell'HS(51). Gli studi di immunistochemica hanno rivelato la presenza di molte cellule della flogosi cronica nella cute prelevata dalle lesioni dell'HS, che consistono dunque di neutrofili (cellule della flogosi acuta) ma prevalentemente di linfociti T, linfociti B, plasmacellule, macrofagi, cellule dendritiche e mastociti. Si è anche osservata la presenza di cellule giganti multinucleate e di granulomi da corpo estraneo(47).

2.3.6 L'importanza del biofilm

Il decorso clinico dell'HS, di natura cronica e ricorrente, caratterizzato da un lento processo di guarigione delle lesioni, unitamente alla relativa resistenza nei confronti dell'antibioticoterapia, induce a pensare che il biofilm svolga un ruolo cruciale(52). Un'ipotesi recente suggerisce che, negli individui geneticamente suscettibili, l'ipercheratinizzazione follicolare e l'infiammazione precoce siano innescati da una risposta immunitaria anormale ai commensali cutanei intrafollicolari(53). Diversi studi evidenziano infatti il ritrovamento di biofilm nelle lesioni croniche dell'HS(52)(54).

I biofilm sono osservati in numerose malattie dermatologiche e sono associati al riscontro di lesioni infiammatorie croniche che non guariscono e che presentano riacutizzazioni su una base cronica(55). Tali lesioni inizialmente rispondono ai trattamenti antibiotici ma, successivamente, diventano resistenti; per questo motivo le lesioni associate alla presenza di biofilm presentano una gestione molto difficile.

Uno studio recente volto a valutare le biopsie perilesionali di 42 pazienti con HS ha ritrovato le evidenze di biofilm nel 67% dei campioni(54), mentre un secondo studio ha testato la sensibilità agli antibiotici comunemente usati nell'HS (tetracicline, clindamicina, rifampicina) su 27 ceppi di *S. epidermis* rinvenuti nelle lesioni suppurative di HS e nella cute circostante, dimostrando una sensibilità da intermedia a resistente alla clindamicina nell'89% dei ceppi. In quest'ultimo studio la rifampicina si è dimostrata l'antibiotico più efficace nell'inibire la crescita planctonica dei biofilm e nel determinarne l'eradicazione (sensibilità del 96%), mentre i ceppi con resistenza alla clindamicina mostravano una resistenza crociata con la doxiciclina nel 26% dei casi.(56).

La scoperta dell'importanza del biofilm nell'HS ha migliorato la conoscenza della patogenesi della malattia e ha aperto nuove strade nel trattamento delle lesioni: un bersaglio potrebbe essere appunto il biofilm(2).

Lo *Stafilococco Aureus* e gli *Stafilococchi* coagulasi negativi sono i microrganismi maggiormente isolati dalla cute delle lesioni suppurative dell'HS(57)(58). Tra gli *Stafilococchi* coagulasi negativi, lo *Staphylococcus epidermis* fa normalmente parte del microbioma cutaneo, ma può divenire patogeno causando infezioni severe nei pazienti immunocompromessi o portatori di impianti(59). Una caratteristica funzionale determinante della virulenza dello *S. Epidermis* è, appunto, la formazione di aggregazioni microbiche complesse

contraddistinte dalla secrezione di una matrice protettiva e potenzialmente capace di aderire a qualsiasi superficie. La matrice è costituita da un coacervo di esopolisaccaridi, proteine, DNA e altre macromolecole, che le consente di eludere il sistema immunitario ospite ed essere immune alla maggioranza degli antimicrobici(60). Inoltre, gli adattamenti metabolici dei batteri spesso riducono l'efficacia dei trattamenti antimicrobici, rendendo le lesioni ancora più difficili da trattare.

2.3.7 Espressione genica e trascrittomic

Ancora oggi nell'HS non è stato identificato un trigger causale dell'HS, e ciò è confermato dalla mancanza di specificità per l'antigene nei linfociti T coinvolti nel processo infiammatorio.

Uno studio di trascrittomic su campioni di cute prelevanti da 16 soggetti sani e 34 malati ha identificato l'iperespressione di 129 geni, codificanti per diverse citochine proinfiammatorie, quali IL-1 α , IL-6, TNF- α , citochine dell'asse Th17 (IL-17A, IL-17F, IL-23A), citochine della famiglia dell'IL-10 e dell'interferone. È interessante notare come molti tra i mediatori a valle della cascata di trasduzione del segnale convergono nella via di trasduzione delle tirosin-chinasi associate a JAK-STAT(61).

È di fondamentale importanza chiarire come i diversi mediatori della risposta infiammatoria nell'HS si interconnettano gli uni agli altri all'interno di un network gerarchico. Per questo sono necessari studi di biostatistica e di metanalisi che possano identificare i biomarcatori chiave delle malattia, la cui inibizione può giustificare l'uso di specifici farmaci in commercio o in sperimentazione, o possa essere oggetto di sviluppo di molecole inibitorie dotate di alta specificità verso un determinato biomarcatore.

Gli ultimi studi ipotizzano che la genesi dell'HS si basi su una triade patogena costituita da: l'aumento dell'infiammazione, l'alterazione della differenziazione epiteliale e una anomala segnalazione metabolica-ormonale.

Una revisione della letteratura su studi di trascrittomic e proteomica eseguiti su campioni tissutali o ematici di casi versus controlli ha rilevato l'espressione differenziale di 386 geni e proteine, di cui 65 possono essere bersaglio di farmaci(51). A conferma dell'aumento dell'infiammazione gli autori

identificavano una iperespressione di un numero complessivo di 51/386 geni appartenenti alla via di segnalazione di JAK-STAT, 28/386 alla segnalazione dei TLR, 32/386 geni coinvolti nella via di segnalazione dell'IL-17 e 31/386 nella polarizzazione Th17(51). Lowe et al. riscontravano una iperespressione di IFN- γ pari a quella dell' IL-1 β (62), ovvero 4 volte superiore nel tessuto malato rispetto a quello sano(51).

L'alterazione dell'omeostasi cutanea veniva evidenziata dall'aumentata espressione di KRT6, KRT16, SPRR3 (Small proline-rich protein 3) e dei geni della famiglia degli inibitori delle serin proteasi, che sono testimoni dell'alterata differenziazione epiteliale dell'unità follicolare e della compromissione delle funzioni di barriera(63). Per quanto attiene la deregolazione metabolica è stato dimostrato come HS e la sindrome metabolica possano condividere simili profili trascrizionali, che riconoscono nelle adipochine il comune biomarcatore(63).

2.3.8 Istopatologia

Sellheyer e Krahl nel 2005(12) hanno descritto l'aspetto istologico delle varie fasi di sviluppo della malattia:

- il processo inizia con ipercheratosi follicolare e dilatazione dell'infundibolo follicolare con evoluzione in comedoni, simili a quelli osservabili nell'acne volgare;
- l'infundibolo follicolare dilatato si rompe, tipicamente nella porzione inferiore, e il contenuto si diffonde nel derma circostante, scatenando una risposta infiammatoria acuta caratterizzata da neutrofili nelle immediate vicinanze del sito di rottura;
- se l'infiammazione rimane confinata alle immediate vicinanze del follicolo pilifero, con il passare del tempo l'iniziale infiltrato infiammatorio acuto costituito da neutrofili si riduce e al suo posto subentra un infiltrato infiammatorio cronico granulomatoso, spesso con la presenza di cellule multinucleate giganti da corpo estraneo;
- se la risposta infiammatoria conseguente alla rottura è maggiore, si sviluppa un largo ascesso che può estendersi nel tessuto sottocutaneo; le ghiandole apocrine vicine all'ascesso ma non coinvolte da esso sono normali; l'apocrinite si sviluppa soltanto nelle zone colpite dal processo

infiammatorio, portando, in queste, alla distruzione delle ghiandole apocrine;

- in un tentativo del tessuto di confinare la reazione infiammatoria e di prevenirne un'ulteriore diffusione, i residui dell'epitelio del follicolo pilifero proliferano portando alla formazione dei tragitti fistolosi, spesso circondati da fibrosi; i tragitti fistolosi comunicano con la superficie e vanno incontro a sovrainfezione batterica che porta a rottura facendo sì che il processo si automantenga.

La sequenza di eventi istopatologici osservata da Sellheyer e Krahl porta gli Autori a ribadire che la malattia non abbia origine dalle ghiandole apocrine ma dai follicoli piliferi.

Von Laffert et al. nel 2011(32) hanno chiarito la cronologia dei primi eventi istopatologici dell'HS.

Secondo gli Autori, ci sono dunque 3 caratteristiche istopatologiche principali iniziali che precedono la rottura del follicolo pilifero:

- ipercheratosi infundibolare;
- iperplasia dell'epitelio follicolare;
- perifollicolite.

L'iperplasia dell'epitelio follicolare probabilmente contrassegna l'inizio della formazione del tragitto fistoloso, il quale solitamente si propaga in orizzontale.

Gli Autori si sono anche soffermati su un'altra alterazione: l'iperplasia psoriasiforme dell'epidermide interfollicolare con infiltrato infiammatorio subepidermico. Tale processo, come menzionato nel precedente sottocapitolo, potrebbe essere interpretato come un evento legato all'infiammazione, analogamente a quello che si verifica nel follicolo pilifero.

2.4 Fattori favorenti

Ormoni: Il ruolo degli ormoni sessuali è stato oggetto di notevoli dibattiti, sebbene ancora ad oggi non si sia giunti ad una conclusione definitiva.

Prove a supporto di una influenza ormonale nel determinismo dell'HS sono di natura epidemiologica e clinica, ma non sono supportate da chiare evidenze laboratoristiche.

L'HS, infatti, colpisce prevalentemente donne sovrappeso e insorge soprattutto nella fascia di età dopo la pubertà mentre invece l'incidenza dopo la menopausa è rara. In letteratura sono state segnalate associazioni con acne volgare, irsutismo, maggiore concentrazione di testosterone totale e maggiore concentrazione di testosterone libero(64).

Un sottogruppo di pazienti di sesso femminile riferisce una riacacerbazione della patologia in concomitanza con il ciclo mestruale e riferisce una correlazione con cicli mestruali più brevi e a una maggiore durata del flusso mestruale(65).

Al contrario, nelle donne in cui non si verifica la riacutizzazione con le mestruazioni si è riscontrata la presenza di cicli mestruali irregolari o di anovulazioni, oltre che di livelli diminuiti di progesterone(65).

Dal punto di vista endocrinologico:

- le concentrazioni basali seriche dei principali ormoni sessuali, cioè estrogeni, progesterone, testosterone e deidroepiandrosterone solfato non sono risultate significativamente alterate rispetto ai controlli(66)(67);
- segni di virilizzazione non sono comuni nei pazienti con HS(64);
- uno studio prospettico su 70 donne con HS non è riuscito a dimostrare una differenza significativa su acne, irsutismo e mestruazioni irregolari rispetto ai controlli(68).

Poiché la maggioranza delle pazienti con HS mostrano normali livelli di androgeni, si è supposto che la causa sia un'aumentata conversione periferica invece che un'aumentata concentrazione circolante(69). Sia il follicolo pilifero che la ghiandola apocrina esprimono gli enzimi coinvolti nel processo di steroidogenesi e sono pertanto capaci di catalizzare ex-novo la produzione di ormoni androgeni. Tuttavia la maggiore sensibilità degli organi terminali agli androgeni non passerebbe necessariamente attraverso un meccanismo recettoriale, ma sarebbe mediata dall'interazione post-recettoriale con una moltitudine di proteine che esita in modifiche epigenetiche, pre e post-trascrizionali(70).

Per verificare questa ipotesi è stata valutata l'attività dei principali enzimi coinvolti nella conversione degli ormoni androgeni a livello delle ghiandole apocrine ascellari, quali il 3 β -idrossisteroide deidrogenasi, 17 β -idrossisteroide deidrogenasi e la 5 α reduttasi.

Nello stesso studio è stata valutata l'espressione dei recettori per gli androgeni e gli estrogeni nelle ghiandole apocrine ascellari, inguinali e perianali: i risultati non hanno dimostrato un'aumentata conversione periferica di androgeni(71).

Secondo un'ulteriore ipotesi, l'obesità, facendo diminuire le concentrazioni della globulina legante l'ormone sessuale (SHBG), causerebbe una maggiore concentrazione di androgeni liberi, tuttavia la maggior parte dei pazienti con HS mostrano un normale profilo degli androgeni(72).

Sebbene non esistano RCT che confrontino l'efficacia di terapia antiandrogeniche con placebo, o con l'associazione di rifampicina+clindamicina o adalimumab(67), vi sono diverse pubblicazioni che riportano l'efficacia della terapia antiandrogenica nell'HS.

Sono stati effettuati due studi sull'utilizzo della finasteride, farmaco inibitore della 5- α reduttasi di tipo II, nell'HS. Nel 2005 Joseph et al.(73) hanno trattato 7 pazienti (5 donne e 2 uomini) con HS non rispondente in maniera efficace alla terapia antibiotica, con 5 mg di finasteride al giorno come monoterapia, ottenendo un miglioramento significativo in 6 pazienti. Nel 2013 Randhawa et al.(74) hanno mostrato che su 3 pazienti pediatriche la finasteride ha ridotto la frequenza e l'intensità degli attacchi di malattia.

Nel 1986 Mortimer et al. hanno trattato alcune pazienti con etinilestradiolo 50 μ g/ciproterone acetato 50 mg e altre con etinilestradiolo 50 μ g/norgestrel 500 μ g. Entrambi i trattamenti hanno dimostrato un sostanziale miglioramento della malattia(75).

Fumo: È stata osservata una forte associazione del fumo non solo con la frequenza ma anche con la gravità della malattia, specialmente in Europa dove la prevalenza dei pazienti affetti da HS fumatori o ex-fumatori arriva fino al 90% a seconda delle casistiche(76)(3). Tale percentuale è minore nelle coorti asiatiche dove la prevalenza di fumatori rimane più bassa (29-73%) e si limita maggiormente al sesso maschile(77).

Il rischio relativo di sviluppare l'HS nei soggetti fumatori rispetto ai non fumatori è stato stimato pari a 1.9 in uno studio statunitense(78); in un altro studio Garg et al. hanno riscontrato un'incidenza quasi doppia nei fumatori (200 su 100'000) rispetto ai non fumatori (110 su 100'000)(79).

Vazquez et al.(3) ha dimostrato un'associazione statisticamente significativa tra lo status di fumatore e il grado di severità della malattia; questo dato è stato riscontrato anche da Sartorius et al(80).

I meccanismi tramite i quali il fumo esercita un'azione nell'HS non sono ancora conosciuti con precisione. I recettori nicotinici sono fortemente espressi nei cheratinociti della guaina epiteliale esterna, e la loro attivazione favorisce l'infiltrazione di cellule infiammatorie quali neutrofili e linfociti Th1 a livello del follicolo pilifero, mediante la produzione di $TNF\alpha$, IL-1 α , IL-1 β e IL-8 da parte dei macrofagi(81).

L'attivazione del recettore degli idrocarburi arilici sulle cellule T potrebbe invece alterare quantitativamente e qualitativamente i linfociti T-regolatori CD4+CD25+, sopprimendo reazioni di tolleranza e favorendo risposte infiammatorie(82)(83).

Allo stesso tempo il fumo determinerebbe un incremento del'AMP ciclico (cAMP) intracellulare nei macrofagi che riconoscono e si legano a componenti batteriche, favorendo la produzione di IL-10(84). Questa citochina, come suggerito da esperimenti in vitro, sarebbe responsabile di un mancato incremento della produzione di IL-22, che esita in una ridotta espressione di peptidi antimicrobici(45), come la β -defensina(47).

Il fumo potrebbe inoltre alterare la composizione del microbioma, favorendo la proliferazione di Actinobacteria spp quali il Corynebacterium e il Cutibacterium, come riscontrato in un recente studio caso-controllo sulla cute di soggetti fumatori vs. non fumatori(85).

Nei pazienti affetti da rinosinusite cronica è stato dimostrato che la nicotina stimola la produzione di biofilm da parte di diverse specie batteriche, in particolare da parte dello Staphylococcus aureus, determinando un aumento dell'attaccamento cellulare e una inibizione della virulenza(86). Inoltre la nicotina induce l'iperplasia dell'epidermide (47,87) che, come esposto in precedenza, costituisce un'alterazione istologica rilevabile nella cute affetta da HS.

Infine, il fumo è responsabile della ridotta espressione dei ligandi, dei recettori e degli effettori della via di trasduzione del segnale di Notch. Nell'HS, come verrà approfondito in seguito, si verifica una diminuzione della via di segnalazione di Notch, che risulta ulteriormente inibita dal fumo(87).

Obesità: L'obesità è stata riscontrata nel 50-60% dei pazienti con HS negli studi europei(88), e viene considerata sia un fattore di rischio che un fattore aggravante il decorso clinico dell'HS(42).

Un indice di massa corporea elevato è stato associato in modo statisticamente significativo a valori più elevati del modified Hidradenitis Suppurativa Score (HSS)(80).

I meccanismi attraverso cui l'obesità influenza la gravità della malattia sono essenzialmente due.

Il primo è lo stress meccanico sulla cute, che determina un aumento delle aree di cute "inverse", nelle quali si verifica lo sfregamento di cute contro cute e contro gli indumenti, con conseguente stress meccanico, occlusione e proliferazione di specie batteriche capaci di sopravvivere in anaerobiosi(42).

Lo stress meccanico attiva diversi recettori di membrana (recettori accoppiati a proteine G, recettori di fattori di crescita, canali ionici, integrine) sui cheratinociti favorendo l'acantosi intrafollicolare(89), ed incrementa la presentazione di fibre di cheratina e altri DAMPs ai macrofagi e mastociti, attivando l'immunità innata attraverso i TLRs, con conseguente produzione di IL-1 β e TNF- α (42).

L'alterazione del microbioma e la sovracolonizzazione batterica sono due altri fattori che sbilanciano l'omeostasi dell'infundibolo inducendo una risposta infiammatoria.

Il secondo punto riguarda le alterazioni endocrine indotte dall'obesità.

Nell'obesità aumentano le concentrazioni delle citochine circolanti proinfiammatorie quali il TNF α , IL-1 β e IL-6 secrete dai macrofagi del tessuto adiposo viscerale(90).

Non solo i macrofagi viscerali, ma anche le cellule monocitarie si trovano in uno stato proinfiammatorio e mostrano un'aumentata espressione dei geni codificanti per TNF α e IL-6(91), che possono ulteriormente aumentare l'infiammazione locale(90).

Inoltre nei soggetti obesi vi è un incremento della concentrazione plasmatica di palmitato che può attivare l'immunità innata mediante il riconoscimento da parte dei recettori TLR(92).

Il complesso legame tra obesità e HS è spiegato dall'insulino-resistenza, uno dei componenti della sindrome metabolica. In uno studio caso-controllo si è stimato un rischio relativo per lo sviluppo di sindrome metabolica nei soggetti con HS

pari a 4,46(88). La patogenesi è spiegata dal fatto che l'insulino-resistenza è peggiorata dall'infiammazione: TNF α e IKK β mediano la fosforilazione di IRS-1, una proteina facente parte della cascata di segnalazione intracellulare dell'insulina; la fosforilazione di IRS-1 esercita un effetto inibitorio e quindi riduce il signalling intracellulare dell'insulina, portando a una ridotta azione dell'insulina e quindi a insulino-resistenza(93).

L'insulino-resistenza, indotta da IL-1 β e da IKK β , mediata da p38 MAPK e culminante nella fosforilazione inibitoria di IRS-1 si verificherebbe anche nei cheratinociti e avrebbe un ruolo nel favorire sia l'HS sia la psoriasi nei soggetti con sindrome metabolica(42).

Un recente studio del 2017 a opera di Malara et al. ha dimostrato le differenze nella concentrazione di adipochine fra soggetti con HS e soggetti della popolazione generale. Tali anomalie sarebbero dovute all'aumentato BMI riscontrato nei soggetti con HS(94). Le adipochine sono, infatti, ormoni prodotti dal tessuto adiposo e da cellule mononucleate del sangue periferico (cellule del sistema dei monociti-macrofagi); il bilancio di questi ormoni nei soggetti con HS è sbilanciato verso un'aumentata espressione di resistine pro-infiammatorie e di leptina a scapito di una diminuita espressione di adiponectina, che esercita invece azione antinfiammatoria. L'aumento di adipochine nel tessuto adiposo sottocutaneo potrebbe quindi contribuire all'aumento dei processi infiammatori nella cute dei pazienti con HS(93).

È stato dimostrato che una sostanziale perdita di peso migliora i sintomi dell'HS e supporta l'idea che programmi di controllo del peso sarebbero benefici per i pazienti (42).

Theut et al. hanno supposto che i pazienti con basso BMI e quelli con alto BMI rappresentino due sottotipi clinicamente differenti, suggerendo quindi una relazione non lineare fra BMI e decorso clinico dell'HS(95). Nei soggetti che durante il follow-up acquisivano un elevato BMI non era più possibile prevedere un pattern di riacutizzazione della malattia(95).

In uno studio successivo su pazienti pediatriche Riis et al. hanno evidenziato come un BMI>35 si associ a riacutizzazioni sistemiche della malattia ovvero generalizzate e coinvolgenti molteplici aree. Inoltre, due lavori sottolineano come all'incrementare del BMI si riduce drasticamente la risposta alla clindamicina in

formulazione topica(96) e aumenta il rischio di recidiva in seguito alla laserterapia(97).

Suscettibilità genetica: La genetica è estremamente importante nell'HS.

L'HS si presenta o in forma familiare o in forma sporadica(10).

Nel 1985 Fitzsimmons et al. ipotizzarono l'esistenza di una forma familiare di HS con trasmissione autosomica dominante(98).

Gli Autori riscontrarono però che la frequenza di malattia nei parenti di primo grado dei pazienti affetti era pari al 34%, meno della frequenza del 50% attesa per una malattia autosomica dominante con penetranza completa. Spiegarono la discordanza considerando che una quota elevata di parenti avevano meno di 20 anni e dunque che in questi soggetti la malattia si sarebbe presentata successivamente. Ipotizzarono anche il fatto che essendo difficile diagnosticare la malattia negli stadi iniziali, vi fossero dei casi non diagnosticati. Infine gli autori considerarono anche la possibile caratteristica di una penetranza incompleta della malattia(98).

Nel 2000, von der Werth et al. confermarono la presenza di una forma familiare di HS con trasmissione autosomica dominante e per spiegare il fatto che il rischio per i parenti di primo grado degli affetti fosse minore del valore atteso (50%) suggerirono una ridotta sensibilità nella diagnosi, il fenomeno della penetranza incompleta e un'influenza sull'espressione genica ad opera degli ormoni(99).

Nel 2006 Gao et al., analizzando 4 generazioni di una famiglia Cinese con HS trasmessa secondo un pattern autosomico dominante e presente in forma molto severa, riscontrarono un locus candidato come responsabile nel cromosoma 1p21.1-1q25.3(100).

Nel 2010 Wang et al.(101), studiando 6 famiglie Cinesi con HS familiare riscontrarono mutazioni "loss-of-function" nei geni PSENEN, PSEN1 o NCSTN: ovvero geni codificanti per proteine del complesso della γ -secretasi, coinvolta nella trasduzione del segnale di Notch.

Il complesso della γ -secretasi ha la funzione di proteasi, ed è collocata in posizione transmembrana.

È costituito da 4 subunità proteiche, ciascuna con almeno una componente transmembrana. Affinché il complesso proteico funzioni, è necessario che siano presenti tutte le subunità.

Le 4 subunità sono le seguenti:

- presenilina;
- presenilin enhancer-2;
- nicastrina;
- anterior pharynx defective.

I geni codificanti le subunità sono 6:

- *PSEN1/PSEN2*;
- *PSENEN*;
- *NCSTN*;
- *APH1A/APH1B*.

La presenilina è la subunità con funzione proteolitica.

La presenilina stessa è attivata a sua volta per proteolisi da parte del presenilin enhancer-2. La nicastrina è necessaria per la maturazione e per la stabilizzazione del complesso proteico. L'anterior pharynx defective partecipa anch'esso alla stabilizzazione del complesso(102). Il sito di legame iniziale del substrato è situato sulla presenilina, in prossimità del sito attivo(42).

Il complesso della γ secretasi svolge un'azione proteolitica di clivaggio su numerose proteine transmembrana di tipo 1, fra le quali si ritrovano:

- recettori Notch;
- proteina precursore dell'amiloide;
- proteine facenti parte della famiglia delle caderine(102).

La γ -secretasi, svolgendo la sua azione proteolitica sui recettori Notch, regola la sua traduzione del segnale; in particolare, attiva il signalling di Notch, quindi una riduzione dell'azione proteolitica della γ -secretasi comporta a una diminuzione del signalling di Notch.

La trasduzione del segnale di Notch è indotta quando uno dei 4 recettori Notch (Notch1-4) incontra su una cellula vicina uno dei 5 ligandi conosciuti (Jagged1; Jagged2 e le 3 Delta-like proteins DLL-1, DLL-3 e DLL-4).

Se tale incontro avviene, Notch va incontro a 2 proteolisi: una extracellulare e l'altra intracellulare.

La proteolisi extracellulare (detta S2-cleavage) viene eseguita dalla metalloproteasi ADAM10, mentre la proteolisi intracellulare (detta S3-cleavage) viene eseguita dalla γ -secretasi.

La proteolisi intracellulare rilascia all'interno della cellula un frammento di Notch, chiamato dominio intracellulare di Notch (Notch intracellular domain, NICD), che svolge l'azione di fattore di trascrizione. A livello nel nucleo NICD si associa ad una proteina legante il DNA chiamata CSL o RBP-J e assembla un complesso di trascrizione.

I geni la cui trascrizione è indotta da Notch appartengono alle famiglie "Hairy and enhancer-of-split" (HES) e "Hairy and enhancer-of-split-related" (HEY); essi regolano l'espressione di Myc e di p21(42).

Appare evidente che se l'attività proteolitica della γ -secretasi è deficitaria, Notch non può subire il clivaggio intracellulare e quindi non avviene il rilascio di NICD: in tal modo la via di segnalazione a valle non si completa (Figura 2.6)

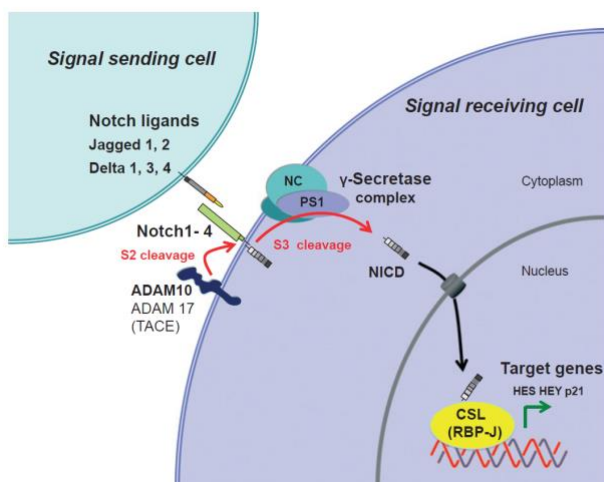


Figura 2.6: Via di segnalazione di Notch: clivaggio del dominio extracellulare di Notch (S2) ad opera della metalloproteasi ADAM10; successivo clivaggio intracellulare (S3) ad opera della γ -secretasi, con rilascio del NICD (Notch intracellular domain), che entra all'interno del nucleo dove attiva la trascrizione dei geni HES (Hairy and enhancer of split) e HEY (Hairy and enhancer of split related)(42).

La funzione della γ -secretasi nella cute è stata indirettamente indicata dai test su un potenziale farmaco per il trattamento della malattia di Alzheimer, il semagacestat, il quale non ha dimostrato superiorità rispetto al placebo(103).

Nei pazienti in trattamento è stato osservato un aumento dell'incidenza dei carcinomi squamocellulari e basocellulari e un'ipopigmentazione dei capelli e delle ciglia(103).

I modelli murini hanno mostrato che la maggior parte degli effetti cutanei dovuti a deficit della γ -secretasi sono mediati dal conseguente deficit della via di segnalazione di Notch. I topi knockout con deficit di Notch1, Notch2 e Notch3 mostrano infatti modificazioni cutanee analoghe a quelle presenti nei topi con deficit della γ -secretasi, ovvero formazione di cisti epidermoidi e assenza di ghiandole sebacee(102)(104).

Dai modelli sperimentali si è desunto che la via di Notch è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi dell'epidermide, dei follicoli piliferi, degli annessi cutanei e del sistema immunitario in quanto:

- Notch mantiene il crosstalk molecolare con sonic hedgehog, β -catenina e p63: in questo modo regola il differenziamento delle cellule epiteliali e dei follicoli piliferi(105);
- Notch interagisce con la via di segnalazione di calcineurina-NFAT, che controlla la crescita e il differenziamento dei cheratinociti(105);
- Notch è necessario per l'induzione di p21, che è il primo step nella regolazione del differenziamento dei cheratinociti dell'epidermide(105);
- Notch influenza la differenziazione dei T-helper nelle diverse sottopopolazioni linfocitarie(106); in particolare, la via di Notch promuove la differenziazione Th22 stimolando la produzione di IL-22 da parte dei linfociti T CD4+; inoltre induce anche la generazione di linfociti NK(107).

Attraverso lo studio dei modelli murini knockout per i geni coinvolti nell'assemblaggio della γ -secretasi o dei recettori di Notch si è scoperto che:

- Notch1 e Notch2 sono necessari per il corretto differenziamento delle cellule della guaina epiteliale esterna: in assenza della funzione della γ -secretasi o di Notch le cellule della guaina epiteliale esterna attivano un diverso programma di differenziazione che porta alla conversione del follicolo pilifero in una cisti epidermoide; lo stress meccanico, un fattore patogenetico importante nello sviluppo dell'HS, favorirebbe questo processo di destabilizzazione dei cheratinociti della guaina(108);

- Nei topi con deficit di Notch1 è stata osservata un'iperplasia psoriasiforme(109);
- Nei topi con deficit della γ -secretasi, le ghiandole sebacee non riescono a formarsi. La spiegazione riguarda il differenziamento dei sebociti, promosso da c-Myc, ma che è inibito dalla β -catenina, a sua volta inibita da Notch: se la via di Notch è deficitaria, non si attiva la γ -secretasi, e di conseguenza la β -catenina non è inibita e sopprime c-Myc, impedendo il differenziamento dei sebociti(110);
- I topi knockout per la metalloproteasi ADAM10 (che cliva il dominio di Notch extracellulare) presentano simili alterazioni istologiche quali:
 - a) iperproliferazione epidermica e ridotta funzione di barriera della cute;
 - b) formazione di cisti epidermoidi e perdita di peli;
 - c) ridotto numero di ghiandole sebacee(104).

Come appare evidente, le modificazioni istopatologiche che si osservano nei topi con deficit di Notch, della γ -secretasi o di ADAM10 sono simili a quelle che si osservano nei pazienti con HS, suggerendo un ruolo importante di queste proteine nella patogenesi della malattia(42).

Anche nell'HS infatti si osserva:

- la formazione di cisti epidermoidi piene di cheratina;
- l'iperplasia psoriasiforme dell'epidermide interfollicolare;
- riduzione del volume delle ghiandole sebacee nei follicoli piliferi

Nel paragrafo inerente la patogenesi è stato menzionato come i DAMPs liberatisi a seguito della rottura dei follicoli piliferi, delle cisti epidermoidi piene di cheratina vengano riconosciuti dai TRL presenti sui macrofagi, mastociti e cellule dendritiche, con produzione di IL-1 β e TNF α (42).

Più precisamente il legame dei DAMPs ai TRL, soprattutto il TLR2, dei macrofagi porta all'attivazione, nei macrofagi, della cascata delle MAP chinasi (MAPK): le MAPK coinvolte sono p38, JNK e ERK1/2. L'attivazione della cascata delle MAPK ha come conseguenza la produzione, da parte dei macrofagi, delle citochine proinfiammatorie IL-1 β e TNF α .

Le cellule dendritiche vengono attivate sia dal legame dei DAMPs ai loro recettori TRL, sia dalle citochine proinfiammatorie IL-1 β e TNF α prodotte dai

macrofagi(111). L'attivazione delle cellule dendritiche comporta, al loro interno, l'attivazione della cascata delle MAPK, che induce la secrezione di IL-23(112). L'IL-23 determina, di conseguenza, la polarizzazione Th17 dei linfociti T(111). I linfociti Th17 producono a loro volta IL-17, che richiama i neutrofili e ne aumenta la sopravvivenza nel sito dell'inflammazione(113).

I macrofagi e le cellule dendritiche attraverso la segnalazione della via delle MAPK fungono da mediatori chiave della risposta innata e adattativa mediante l'attivazione dell'asse IL-17/IL-23.

La via delle MAPK è controllata mediante un sistema di feedback negativo ad opera di una proteina chiamata MAPK fosfatasi-1 (MKP-1) che agisce mediante la defosforilazione specifica di MAP kinases p38 and JNK(114).

Notch interviene in questa cascata di trasduzione attivando la MKP-1 e riducendo la segnalazione delle MAPK; ciò evita che l'inflammazione diventi incontrollata(114).

In caso di ridotto signalling di Notch, l'inflammazione si sviluppa e si mantiene in maniera eccessiva e questo è un fattore patogenetico dell'HS.

Un ridotto signalling di Notch causa dunque un'iperattivazione Th17 che è alla base non solo dell'HS, ma anche di altre malattie infiammatorie croniche.

2.5 Presentazione clinica

2.5.1 Tipologia di lesioni e localizzazione

Secondo Revuz(112-113) le lesioni dell'HS possono essere distinte secondo la modalità di insorgenza ed evoluzione in:

Lesioni primarie:

Sono costituite da noduli solitari e dolorosi che possono permanere per settimane o mesi: durante la loro permanenza possono non modificarsi oppure andare incontro a episodi occasionali di inflammatione o ascessualizzazione.

A differenza degli ascessi, i noduli dell'HS sono rotondeggianti invece che acuminati e non presentano necrosi centrale, sono localizzati in a livello dermo-ipodermico, pertanto talvolta sono scarsamente visibili.

Nella fase infiammatoria un sintomo cardine è il dolore. Nelle 12-48 ore che precedono la comparsa dei noduli, il 50% dei pazienti presenta sintomi prodromici

soggettivi quali bruciore, sensazione di puntura, dolore, prurito, calore con eventuale iperidrosi.

La durata media di un singolo nodulo doloroso è di 7-15 giorni.

I noduli possono avere una evoluzione ascessuale o infiammatoria che esita nella scomparsa del nodulo o nella persistenza come nodulo silente che può andare incontro periodicamente ad infiammazione.

Quando i noduli si trasformano in ascessi, essi si rompono e si aprono esternamente riversando il materiale purulento. La rottura in strutture confinanti è rara.

Lesioni secondarie:

Il progredire della patologia determina un importante rimodellamento tissutale, dando esito alla formazione di tragitti fistolosi cronici, che rilasciano a intermittenza materiale sieroso, purulento o ematico. Spesso liberano un odore sgradevole causato dalla colonizzazione da parte di batteri anaerobi. Possono permanere indefinitamente, per mesi e talvolta per anni, in uno stato infiammatorio o meno, avendo poca tendenza alla risoluzione spontanea.

Talvolta si sviluppano ulcerazioni o granulomi piogenici.

La localizzazione intracutanea può essere superficiale (dermico), dermoipodermica o profonda. Raramente la fistola dell'HS ha un decorso infrafasciale o mette in comunicazione la cute con altri organi.

Altre lesioni secondarie caratteristiche sono le cicatrici ipertrofiche, con aspetto di ponte o di corda. Tali cicatrici sono il risultato di processi di riparazione determinanti la neoapposizioni di abbondanti quantità di tessuto connettivo, che esitano in una fibrosi densa e compatta.

Le lesioni terziarie:

Sono costituite da "tombstone comedos" e pseudocomedoni a doppia estremità. Entrambi i casi derivano dalla guarigione di lesioni infiammatorie confinate a poche unità follicolari. Nel caso dei doppi comedoni si verifica la cheratinizzazione della cute interfollicolare con un riarrangiamento in senso fibrotico-cicatrizziale. L'esame dermoscopico mette in risalto la colorazione biancastra di genesi cicatrizziale della cute pericomedonica, associata o meno alla presenza di accumuli di cheratina all'interno della cavità comedonica. L'ostio

comedonico presenta infatti margini frastagliati e indentature con profondità variabili su più livelli, da correlare all'entità del processo infiammatorio pregresso(117).

Lesioni associate:

- Papule follicolari e pustole sono frequenti nelle aree di HS come anche in altri distretti corporei. Tali lesioni non suggeriscono la presenza di HS in assenza delle lesioni sopramenzionate.
- Le cisti epidermiche sono prominenti solo in alcuni pazienti e si presentano come noduli rotondi, lisci ed elastici, di 1-3 cm di diametro, localizzati ubiquitariamente, sebbene interessino maggiormente le grandi pieghe, organi genitali esterni, viso e torace

Per quanto attiene la topografia e la distribuzione delle lesioni nelle diverse sedi corporee, le zone affette, in ordine di frequenza, sono le seguenti:

- inguine, incluso l'interno cosce;
- regione pubica;
- vulva o scroto;
- regioni perianale e perineale;
- ascelle;
- pieghe intermammaria e sottomammarie;
- glutei

La presenza delle ghiandole apocrine non è un fattore necessario affinché si sviluppi la patologia; ad esempio nelle donne le zone più coinvolte sono l'inguine e la regione sottomammaria. Quest'ultima è priva di ghiandole apocrine.

Negli uomini le zone più colpite sono, invece, i glutei e la cute perianale; il canale anale è solitamente risparmiato.

Numerosi siti, spesso simmetrici, possono essere colpiti simultaneamente.

Nei maschi sono più facilmente osservabili localizzazioni atipiche della malattia: la cintura, l'addome, il torace, il collo, il volto e il cuoio capelluto, sebbene quest'ultima localizzazione venga ascritte ad una entità nosologica affine denominata cellulite dissecante dello scalpo.

Spesso si osservano cisti epidermiche nella piega retroauricolare, solitamente non infiammatorie.

La cisti pilonidale si riscontra nel 30 % dei pazienti totali, e in una percentuale ancora maggiore se si considerano solo i maschi, ed entra a far parte della tetradde di occlusione follicolare (si veda più avanti).

Un'altra possibile classificazione è stata eseguita da Scheinfeld nel suo atlante(118). Oltre alle lesioni menzionate in precedenza essa comprende una moltitudine di lesioni cutanee associate che è frequente reperire nel paziente affetto da HS. Esse includono:

Ascessi cronici non infettivi: questi si dividono in 2 gruppi:

- ascessi superficiali: foruncoli;
- ascessi sottocutanei e soprafasiali.

Tali ascessi esordiscono come infiammazione di un follicolo, quindi si diffondono ai follicoli adiacenti.

Fra i follicoli si formano iniziali tunnel sottocutanei. Se la carica infiammatoria di queste lesioni rimane alta, dalla confluenza dei tunnel si generano le fistole.

A differenza degli ascessi di genesi infettiva, gli ascessi cronici dell'HS si differenziano per la persistenza nonostante i trattamenti antibiotici o manovre procedurali quali drenaggi e incisioni, e per la natura ricorrente e l'evoluzione cicatrizzante.

La combinazione di antibiotici quali clindamicina e rifampicina spesso determina la cessazione della componente infiammatoria, ma non li elimina.

In rari casi, gli ascessi dei glutei possono penetrare fino al tessuto sottocutaneo e al muscolo, mentre a livello dei fianchi possono formarsi ascessi sottocutanei soprafasiali generati dalla colliquazione degli ascessi ascellari, che sposta il processo suppurativa in senso caudale. A livello inguinale invece l'evoluzione infiammatoria degli ascessi può arrivare a coinvolgere l'intera area inguinale, esitando in un coacervo di cheloidi misti ad ascessi.

Cheloidi: nell'HS i cheloidi possono coesistere con gli ascessi e acquisire un aspetto simile ai cheloidi tipici oppure una morfologia simile alla cellulite, con un eritema che circonda l'ascesso cheloidale.

Granuloma piogenico: il granuloma piogenico è un'altra lesione comune nell'HS, che tende a localizzarsi in prossimità degli osti epidermici delle fistole.

Acne conglobata: talvolta alcuni pazienti presentano una sovrapposizione di lesioni infiammatorie di idrosadenite suppurativa e di acne conglobata, la cui distinzione sul piano clinico è difficile. HS e acne conglobata appartengono entrambe alla tetraide di occlusione follicolare e vengono quindi considerate come manifestazioni associate.

Talvolta invece l'HS isolata può essere accompagnata da ascessi cicatrizzanti e da follicoliti del torace, oppure può presentare a livello del dorso un pattern definito "worm-eaten" ovvero "mangiato dai vermi" che consta di una costellazione di cicatrici atrofiche intervallate da cute fibrotica in associazione a sporadici noduli infiammatori.

Cicatrici: l'HS può produrre una moltitudine di cicatrici, quali cicatrici a forma di corda, cicatrici lineari, cicatrici depresse ovalari e cicatrici stellate bianche.

Ulcerazioni ed erosioni: la rottura dei follicoli può lasciare come conseguenza erosioni e ulcerazioni. È importante fare attenzione alle ulcerazioni presenti nelle regioni glutea, anale, perianale e perineale, in particolare se esse sono presenti da più di 20 anni, in quanto potrebbero svilupparsi carcinomi squamocellulari (ulcera di Marjolin).

Acanthosis nigricans: sebbene solo pochi lavori riportino l'associazione fra acantosi nigricans e HS, Scheinfeld ritiene che tale correlazione sia sottostimata, anche alla luce del fatto che molti pazienti con HS sono obesi e con insulino-resistenza.

Linfedema: la malattia può causare linfedema degli organi genitali, con edema dello scroto e del pene. È stata descritto anche un quadro di elefantiasi scrotale secondaria all'HS.

Sebbene il meccanismo preciso tramite il quale l'HS causerebbe il linfedema non sia conosciuto, si suppone che l'infiammazione e la risposta riparativa cicatriziale croniche e ricorrenti portino al blocco e/o alla distruzione dei vasi linfatici.

Pattern di presentazione clinica: Scheinfeld riconosce inoltre dei pattern di presentazione clinica sede-specifici(118). Tra questi si fa menzione di:

Regione mammaria: l'HS può coinvolgere sia il lato dorsale sia il lato ventrale delle mammelle.

Anche l'area fra le mammelle (solco intermammario) può essere colpita da erosioni, ascessi e formazione di cicatrici. Possono formarsi anche fistole.

Sede auricolare: la formazione di lesioni intorno all'orecchio conferma il principio che l'HS necessita di cute follicolare per svilupparsi.

La cute auricolare, inoltre, presenta altri fattori coinvolti nella patogenesi della malattia: batteri e sfregamento meccanico.

La porzione posteriore dell'orecchio è un'area di occlusione e questo spiega perché in tale zona l'HS si manifesta con ascessi e distorsione tissutale.

Follicolite cicatriziale dei glutei: un altro pattern di HS consiste nella follicolite cicatrizzante dei glutei. Questa follicolite può essere lieve, moderata o severa e può essere indipendente dalla follicolite cicatrizzante del dorso.

Tale follicolite, quando è severa, si manifesta con un aspetto simile a quello delle bruciature di sigaretta.

Follicolite disseminata: l'HS può anche manifestarsi come follicolite in altre aree, soprattutto quelle intertriginose, come il pannicolo adiposo dell'addome nei pazienti obesi. Può svilupparsi nell'addome anche se il paziente non è obeso e il pannicolo adiposo non è presente. È comune anche nelle gambe dei pazienti con HS.

1.5.2 Decorso clinico

Revuz ha descritto approfonditamente il decorso clinico dell'HS, di cui la cronicità è la cifra significativa(115,116).

Nella sua casistica l'età media di insorgenza era 22,1 anni (\pm 8,2), con sporadici casi prepuberali. Un dato da sottolineare è che nei pazienti con preesistente acne, l'HS spesso inizia dopo che l'acne è già scomparsa.

Uno studio inglese basato sulla somministrazione di un questionario ha fatto emergere diversi dati interessanti, quali:

- Una durata media della malattia attiva di 18,8 anni.
- Un'insorgenza più precoce in pazienti con una storia familiare di HS.
- La tendenza a divenire meno attiva nelle donne, quando esse raggiungono i 50 anni, con una completa remissione che solitamente si raggiunge dopo la menopausa.
- L'accentuazione premestruale della malattia.
- La remissione parziale nei periodi di gravidanza e allattamento al seno
- La tendenza a persistere anche in età avanzata nel sesso maschile.

Per descrivere le varie modalità di decorso della malattia, è utile suddividere i pazienti in 3 stadi secondo la classificazione di Hurley, che permette di classificare i pazienti sia globalmente sia relativamente ad una singola localizzazione anatomica per quanto concerne la gravità della malattia.

Le forme lievi, che comunque sono croniche e dolorose, possono avere 2 tipi di decorso: intermittente o continuo.

Decorso intermittente: vi è l'alternanza fra episodi acuti e remissioni spontanee e complete, le quali durano da diverse settimane a mesi.

Questi pazienti spesso presentano un ritardo diagnostico di molti anni in quanto vengono erroneamente diagnosticati come affetti da foruncolosi o piodermite recidivanti.

La maggior parte di questi pazienti è di sesso femminile e riferisce esacerbazioni acute premestruali.

Nelle forme a decorso intermittente, la gravità della malattia può essere valutata considerando il numero, l'intensità e la durata degli episodi dolorosi in un anno.

Decorso continuo: si tratta di casi senza o con minima remissione, in cui la malattia perdura in modo continuativo.

Il quadro clinico è estremamente polimorfo: in ogni area lesa un nuovo "flare" può consistere nella recidiva di infiammazione a carico di una lesione preesistente oppure nella nuova comparsa di noduli che possono diventare a loro volta ascessi.

Nelle forme a decorso continuo, la severità della malattia può essere valutata considerando il numero di siti coinvolti, l'estensione delle lesioni in ogni sito, l'intensità del dolore, il numero di giorni al mese con dolore e la suppurazione.

La gestione delle forme a decorso continuo è diversa da quella delle forme a decorso intermittente.

Le forme gravi comprendono 2 quadri: coinvolgimento permanente di un'area e noduli multipli.

Coinvolgimento permanente: un'area è colpita in maniera permanente, con la formazione di una placca infiltrata e dolorosa costituita da noduli coalescenti, fistole, ascessi, tragitti fistolosi drenanti e cicatrici fibrose.

Nell'ambito della lesione, fra le sue componenti, non si ritrova cute normale.

Il paziente prova dolore, fastidio, sensazione di volume, fuoriuscita di essudato maleodorante e mobilità limitata.

Questi quadri corrispondono al grado III secondo Hurley.

La chirurgia radicale è l'unico trattamento ragionevole ed efficace.

Noduli multipli: il paziente presenta una moltitudine di noduli e ascessi separati da cute normale.

Ogni lesione dura dai 10 ai 30 giorni. Essendo le lesioni numerose, il paziente presenta un polimorfismo evolutivo delle diverse lesioni suppurative. Le nuove lesioni si formano in zone dove non vi erano precedenti lesioni.

La chirurgia è ritenuta poco utile in questi casi. Tali pazienti necessitano di terapia medica.

Quando si valuta la severità globale dell'HS si devono considerare 2 fattori:

- la gravità varia fra le diverse zone del corpo;
- una volta stabilizzata, l'HS raramente cambia grado secondo Hurley

Definizione di flare

Ancora oggi non si è giunti ad una definizione univoca di "flare" ovvero riacutizzazione della patologia. Una recente revisione della letteratura su 43 lavori ha dimostrato l'eterogeneità del significato attribuito a flare(119). Per alcuni autori si basa sulla valutazione dello sperimentatore: secondo Bettoli et al. la

comparsa anche di un nuovo singolo nodulo è sufficiente(120), mentre per Zouboulis et al il flare è definito come un incremento, rispetto al basale, del conteggio 25% di noduli+ascessi, con un minimo di due lesioni infiammatorie presenti(121). Per altri autori la definizione si basa sulla reazione del paziente: secondo Guillet et al. l'aumento del dolore e dei sintomi in associazione o meno alla comparsa di nuove lesioni infiammatorie identificava il flare(122). Inoltre sebbene alcuni articoli non facciano distinzione tra riacutizzazione e recidiva, alcuni lavori identificano nella recidiva la ricomparsa di lesioni infiammatorie nella sede di una pregressa operazione chirurgica(119). Una recente Delphi ha coinvolto un comitato di esperti, pazienti e rappresentanti farmaceutici, con la finalità di trovare una definizione univoca di flare. Il risultato di questo Consensus non è riuscito nell'intento di oggettivare in una scala quantitativa tale parametro, definendolo come "la comparsa di nuovi segni e sintomi clinici che sono significativi per il paziente o un peggioramento degli stessi"(123). La definizione elaborata da Zouboulis rimane forse la più oggettivabile, ma è intrinsecamente incompleta in quanto non prende in considerazione la persistenza o il peggioramento dell'infiammazione delle lesioni pre-esistenti; oltretutto è stato dimostrato che il conteggio di noduli + ascessi presenta una scarsa affidabilità tra gli operatori(124). Un'alternativa utilizzata in diversi trial clinici è il flare-free survival, ovvero il tempo che intercorre tra un flare e l'altro, che si basa sul patient-reported outcome, ovvero sull'interpretazione che il paziente stesso fornisce del flare in termini di peggioramento dei segni e dei sintomi clinici(125).

2.6 Associazioni

2.6.1 Tetrade di occlusione follicolare

Da quando l'HS viene considerata una patologia determinata dall'occlusione follicolare e non più dall'infiammazione delle ghiandole sudoripare apocrine, è stata descritta l'associazione con altre patologie affini, che condividono nel meccanismo patogenetico il comune denominatore(126). Esse includono:

- acne conglobata;
- cellulite dissecante del cuoio capelluto;
- sinus pilonidale

L'associazione tra HS e cisti pilonidale è la più frequente, venendo riscontrata dal 4% fino al 30 % dei pazienti con HS a seconda delle casistiche(127)(76). Uno studio multicentrico del 2019 su 2465 con HS ha riscontrato una localizzazione interglutea dell'HS nel 27% dei casi, con una prevalenza di sinus pilonidale pari al 20%(128).

La cellulite dissecante del cuoio capelluto è rara, riscontrandosi nell'1% dei pazienti con HS (116); al contrario la prevalenza di HS è stato riscontrata fino al 16% delle casistiche di pazienti con cellulite dissecante(129).

Federico et al. in un recente articolo ipotizzano che la cellulite dissecante e l'HS identifichino due localizzazioni diverse della stessa patologia, prendendo in considerazione analogie sul piano clinico, dermoscopico, epidemiologico ed istologico(130).

In una nostra casistica di 25 pazienti affetti da HS abbiamo ritrovato una prevalenza di alterazioni dermoscopiche compatibili con cellulite dissecante in stadio iniziale (subclinico) nel 15% dei pazienti maschi. Le alterazioni dermoscopiche includevano 3-dimensional yellow dots, keratin plugs, black dots e aree di incontinenza pigmentaria (dati non pubblicati).

Riguardo alla correlazione fra HS e acne vi sono pareri discordanti. Vi sono vari elementi che discostano l'acne dall'HS:

- sebbene in entrambe vi sia la presenza di comedoni, i comedoni nell'acne costituiscono la lesione iniziale e sono dapprima chiusi poi aperti, mentre nell'HS si riscontrano solo comedoni aperti, detti "tombstone comedos", solitamente associati in coppia e definiti come lesioni terziarie;
- l'elevata secrezione di sebo, una delle caratteristiche patogenetiche principali dell'acne, è assente nell'HS, in cui si verifica un'iposecrezione sebacea;
- trattamenti efficaci per l'acne come l'isotretinoina non raggiungono un alto livello di efficacia nell'HS.

Nel complesso l'acne è presente nel 20 % dei pazienti maschi e nel 10 % delle pazienti femmine affetti da HS(126). Un'anamnesi di acne severa in passato (di lunga durata e responsabile di esiti cicatriziali) è più frequente, riscontrandosi nel 44 % degli uomini e nel 23 % delle donne con HS(126).

2.6.2 Obesità, sindrome metabolica e diabete

Come discusso nella patogenesi dell'HS, la percentuale di obesi fra i pazienti con HS varia dal 12% all'88%(131).

Indipendentemente dal BMI, l'obesità centrale (viscerale) e la sindrome metabolica sono state correlate in modo statisticamente significativo all'HS(132)(131).

La sindrome metabolica è definita dalla presenza di 3 su 5 tra i seguenti fattori:

- obesità;
- elevata glicemia a digiuno;
- ipertrigliceridemia;
- bassi livelli di HDL;
- ipertensione arteriosa.

L'HS inoltre sembra insorgere a un'età più precoce nei soggetti con sindrome metabolica, sebbene né la durata né la severità della malattia sembrano influenzate dalla sindrome metabolica(132).

Uno studio danese ha identificato che i valori di peso alla nascita ai margini della distribuzione della curva gaussiana presentano un aumento del rischio relativo di sviluppare HS da adulti. Un peso alla nascita compreso tra 2-2.75 ha un OR (Odds ratio) pari a 1.36 di sviluppare HS in età adulta, mentre i nati con un peso compreso tra 4.26-5.50 kg presentavano un OR di 1.39 rispetto ai nati compresi nel range interquartile(133).

Lo stesso studio riscontra una correlazione positiva tra BMI infantile e rischio di sviluppare HS. Nei bambini sovrappeso a 7 e 13 anni l'OR risultava pari a 1,99 e 2,38 rispettivamente(133).

Anche l'associazione tra HS e diabete risulta ben documentata, sebbene non risulti associato a una maggiore severità della malattia(132). È probabile l'obesità funga da fattore confondente a causa della collinearità tra BMI e DMT2.

Una percentuale variabile dal 5% al 20% dei pazienti con HS presenta una diagnosi conclamata di diabete mellito, il 26% riporta una iperglicemia a digiuno e il 39% una intolleranza al glucosio(131).

2.6.3 Artriti sieronegative

Una metanalisi ha dimostrato un rischio relativo di sviluppare artrite nei pazienti HS è pari a 3 volte rispetto alla popolazione non affetta. La maggiore correlazione è stata riscontrata tra HS e spondiloartrite, spondilite anchilosante e artrite reumatoide(134).

Nel complesso, l'associazione con artriti HLA-B27 negative è risultata significativamente maggiore.

L'artrite è riscontrata maggiormente nei pazienti di discendenza africana e colpisce in prevalenza le articolazioni periferiche rispetto allo scheletro assiale.

L'HS sembra precedere l'esordio dell'artrite la quale, una volta instaurata, tende a riacutizzarsi in concomitanza con i flare di HS(132).

2.6.4 Malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)

La malattia di Crohn è riscontrata nel 0,6% fino al 38% dei pazienti con HS a seconda degli studi, mentre la rettocolite ulcerosa è stata identificata nel 14% dei pazienti con HS in una case-series(135).

In una coorte di pazienti affetti da malattie croniche intestinali, Van der Zee et al. rilevavano che il 16% dei pazienti adulti con IBD riferiva sintomi ascrivibili all'HS; gli autori evidenziavano che la diagnosi di IBD anticipava mediamente di 4 anni l'esordio dell'HS(136).

In un successivo studio caso-controllo Janse e colleghi riscontravano una prevalenza puntuale di HS nei soggetti con IBD pari all'10.6% vs. l'1% dei controlli(137).

In accordo con una metanalisi il rischio relativo di HS è pari a 2.2 per il morbo di Crohn e 1.51 per la colite ulcerosa(138).

La prevalenza di IBD nei pazienti pediatrici con HS è stata stimata al 3.3%, con una predominanza nel sesso femminile(139).

È noto che l'insorgenza precoce di IBD sia associata ad un decorso della malattia più grave e complicato dalla possibile insorgenza di cancro all'intestino(139). Questo porrebbe il razionale per l'esecuzione di uno screening per IBD nei soggetti che manifestino HS in giovane età.

2.6.5 *Pioderma gangrenoso*

Il pioderma gangrenoso è stato correlato all'HS in molti case report e case-series.

Vi sono 3 sindromi importanti che associano l'HS al pioderma gangrenoso:

- PASH: pioderma gangrenoso, acne, HS;
- PAPASH: artrite piogenica, pioderma gangrenoso, acne e HS;
- PsAPASH: artrite psoriasica, pioderma gangrenoso, acne e HS(132).

Le suddette sindromi si ascrivono allo spettro delle malattie autoinfiammatorie, che sono caratterizzate da episodi ripetuti di infiammazione sistemica in assenza di una risposta autoimmunitaria, di cui perciò non è possibile identificare autoanticorpi o linfociti T antigene-specifici(140). Esse condividono un aumento della produzione dell'IL-1 e TNF α e un'infiammazione mediata dai neutrofili, sebbene siano sottese da un insieme diverso di mutazioni a carico dei geni che codificano per proteine costituenti l'inflamosoma o che ne regolano la funzione, o proteine coinvolte nelle via di segnalazione dell'IL-1(141). Le mutazioni a carico dell'inflamosoma ne determinano una maggiore attivazione, con conseguente rilascio di abbondanti quantità di IL-1 β da parte dei monociti/macrofagi attivati. L' IL-1 β stimola il rilascio di citochine proinfiammatorie quali il TNF α , l'IFN- γ e alcune chemochine quali l'IL-8 e RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) che determinano il reclutamento e l'attivazione dei neutrofili e ne riducono l'apoptosi(142). Studi in pazienti con pioderma gangrenoso isolato dimostrano un coinvolgimento dell'asse Th17, rilevando un diminuito rapporto T helper/Th17 sia a livello del sangue periferico che a livello tissutale. L'IL-17, infatti, promuoverebbe l'attivazione dei neutrofili agendo sinergicamente con altre citochine proinfiammatorie come il TNF α (143).

La PASH si caratterizza per la coesistenza di lesioni ulcerative, talora con aspetti vegetativi, noduli e ascessi ad evoluzione cicatriziale con formazione di fistole drenanti e lesioni acneiche papulo-pustolose, talvolta a decorso fulminante con formazione di noduli ulcerativi. A differenza di quanto ipotizzato in precedenza, la PASH non è una malattia monogenica, ma è causata da mutazioni poligeniche. Tra questa è stata segnalata una mutazione a carico del gene della nicastrina(144), una delle subunità della gamma-secretasi, così come un aumentato numero di ripetizioni del motivo CCTG in prossimità del promotore del gene PSTPIP1(proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1), il quale

codifica per una proteina in grado di fosforilare la pirina, che a sua volta esercita un'azione inibitoria sull'inflammosoma(145).

La PAPASH è stata riportata per la prima volta nel 2012, e successivamente altri report confermavano l'associazione delle 4 manifestazioni cliniche, ovvero pioderma gangrenoso, acne, HS e artrite piogenica(146).

Di questa sindrome Marzano et al. hanno identificato una nuova mutazione missenso a carico degli esoni 10 e 11 del gene PSTPIP1(147).

Più recentemente è stata descritta una nuova presentazione clinica data dall'associazione di pioderma gangrenoso, acne, HS e artrite psoriasica, a cui è stata assegnata la denominazione di PsAPASH(148).

Lo spettro delle malattie autoinfiammatorie non si limita alla cute e alle articolazioni, ma è spesso multiorgano. Nikolakis et al. hanno teorizzato il concetto di marcia autoinfiammatoria che, parimenti alla marcia atopica, progredisce attraverso un interessamento dapprima unisistemico, nella maggioranza dei casi limitato al sistema cutaneo, per poi estendersi al sistema muscolo-scheletrico e gastrointestinale(149).

2.7 Criteri diagnostici e score di severità

I pazienti con HS ricevono spesso la diagnosi in ritardo: il ritardo medio dall'insorgenza della malattia alla diagnosi è di circa 7 anni(150).

La diagnosi di HS è clinica e viene fatta sulla base della storia clinica del paziente e sul riconoscimento di manifestazioni cliniche specifiche.

In accordo con i criteri adottati nell'International Symposium of the Hidradenitis Suppurativa Foundation nel marzo 2009, la diagnosi richiede la presenza delle seguenti manifestazioni cliniche:

- lesioni tipiche, fra cui noduli dolorosi collocati in profondità e foruncoli nelle lesioni iniziali, ascessi, tragitti fistolosi drenanti, cicatrici a ponte e comedoni aperti detti “tombstone comedos” nelle lesioni secondarie;
- topografia tipica: ascelle, inguine, regioni perianale e perineale, glutei, pieghe inframammarie e intermammaria;
- cronicità e malattia ricorrente.

Tutti e 3 i criteri debbono essere soddisfatti per stabilire la diagnosi secondo quanto stabilito nell'International Symposium of the Hidradenitis Suppurativa Foundation(116).

Per quanto attiene ai sistemi di stadiazione, esistono diversi score atti a valutare la gravità e il grado di attività dell'HS, tra questi ricordiamo:

1) Staging di Hurley: Nel 1989, Hurley propose una classificazione in 3 stadi:

- stadio I: formazione di ascessi, singoli o multipli, senza tragitti fistolosi o cicatrizzazione;
- stadio II: ascessi ricorrenti singoli o multipli con formazione di tragitti fistolosi e di cicatrizzazioni, e lesioni ampiamente separate;
- stadio III: coinvolgimento diffuso con importante sovvertimento tissutale costituito da tragitti fistolosi multipli e interconnessi o ascessi diffusi nell'intera area(151).

Lo stadio I è il più comune, venendo identificato, a seconda degli studi in circa al 24-68 % dei pazienti. Allo stadio II appartiene circa il 28%-54% dei pazienti e allo stadio III il 2-29%(139-140).

Lo staging di Hurley è utile per classificare rapidamente la severità dell'HS. Esso presenta però notevoli svantaggi:

- è basato su aspetti statici della malattia e non è utile per monitorare l'efficacia della terapia medica;
- poiché le cicatrici sono caratteristiche irreversibili che collocano i pazienti nello stadio II o nello stadio III, lo stadio di Hurley di un paziente con cicatrici non può mai regredire al di sotto dello stadio II, anche se la malattia fosse in completa remissione;
- essendo solo 3 gli stadi possibili, lo staging di Hurley non è uno strumento preciso per valutare i pazienti nei trials(151).

Nel complesso l'utilità dell'Hurley score si ritrova nella valutazione iniziale del paziente, poiché permette di assegnarlo con facilità a 3 categorie di gravità.

2) Hidradentis Suppurativa Clinical Response (HiSCR): è una misura dicotomica e consiste in un endpoint clinico validato negli studi registrativi dell'adalimumab(154).

L'HiSCR è definito come riduzione maggiore o uguale al 50% del numero di noduli+ascessi congiuntamente al mancato aumento del numero di ascessi o di fistole drenanti (lesioni infiammatorie croniche) rispetto alla valutazione basale(151).

3) International Hidradentis Suppurativa Severity Score System (IHS4); IHS4 è un nuovo sistema di scoring per la valutazione dinamica della severità dell'HS.

È basato sul numero e sulla tipologia di lesioni, secondo quanto riportato il Tabella 2.1

È un sistema validato per la valutazione dinamica della severità della malattia e può essere usato sia nella pratica clinica sia nei trials(155).

Recentemente è stato proposto, mediante un'analisi post-hoc dei dati provenienti dagli RCT registrativi dell'adalimumab, il raggiungimento dell'IHS4-55, ovvero una riduzione del 55% dell'IHS4 basale. Lo studio parte dal razionale che l'HiSCR non valuta in modo dinamico le fistole e perde accuratezza in pazienti con meno di 3 noduli/ascessi ma con un numero importante di fistole(156).

Il valore soglia del 55% dell'IHS4 permetteva di discriminare, mediante curva ROC, i pazienti trattati con adalimumab vs placebo con la più alta accuratezza diagnostica. Analogamente a quanto avviene per la psoriasi, dove il PASI75 e il PASI90 costituiscono gli endpoint primari, significando la riduzione del 75% e 90% dell'indice di gravità PASI, l'IHS55 si sta diffondendo come misura di efficacia negli studi di HS(156).

Tipo di lesione	Punteggio
Nodulo	1
Ascesso	2
Fistola	4

Tabella 2.1: codifica del punteggio assegnato ad ogni tipologia di lesione suppurativa

4) Lo scoring ultrasonografico SOS-HS (Sonographic score of Hidradenitis Suppurativa); Wortsman et al. hanno osservato le alterazioni che si rilevano nei pazienti con HS con l'ecografia ad alta frequenza; esse sono costituite da:

- Dilatazione dei follicoli piliferi;
- Ispessimento e/o anormale ecogenicità del derma;
- Noduli pseudocistici;
- Raccolte ascessuali nel derma o nell' ipoderma che si connettono alla base dei follicoli piliferi;
- Tramiti fistolosi nel derma o nell'ipoderma che si connettono alla base dei follicoli piliferi(157).

Sulla base di queste osservazioni Wortsman et al. hanno stabilito uno score ultrasonografico, chiamato SOS-HS, che analogamente all'Hurley score suddivide la malattia in 3 stadi(157):

Stadio I: Singola raccolta fluida e/o modificazioni del derma che interessano un singolo distretto corporeo, in assenza di tramiti fistolosi;

Stadio II: Due a quattro raccolte fluide e/o un singolo tramite fistoloso con alterazioni del derma interessanti 2 distretti corporei;

Stadio III: Cinque o più raccolte fluide e/o due o più tragitti fistolosi con alterazioni del derma che coinvolgono tre o più distretti corporei.

Wortsman e colleghi sottolineavano come l'utilizzo di uno score di stadiazione ecografico modifichi la scelta terapeutica nell'82% dei pazienti adulti e nel 95% dei pazienti pediatrici(157).

2.8 Qualità della vita e complicanze psichiche

L'HS impatta su un ampio spettro di aspetti psicologici della vita dei pazienti e risulta, dopo l'orticaria cronica, la seconda patologia dermatologica per compromissione della qualità della vita, misurata attraverso il questionario

Dermatology Life Quality Index (DLQI)(158)(159). In uno studio su 100 pazienti affetti da HS il 72% riportava limitazioni della vita quotidiana, con una riduzione media delle attività pari al 32.7%(160).

Le compromissioni della qualità di vita indagata mediante DLQI correlava con la gravità della malattia, espressa mediante la stadiazione di Hurley(159). L'aspetto che impatta maggiormente il benessere del paziente è la riacutizzazione della malattia, a causa della sua imprevedibilità(161). Tra le possibili localizzazioni anatomiche dell'HS, il coinvolgimento della regione anogenitale risulta essere associato ad una qualità di vita peggiore(162).

In uno studio caso controllo l'astensione annuale dall'attività lavorativa nella popolazione attiva era pari a 18,4 vs. 7,7 giorni nei controlli, causando un incremento indiretto dei costi annui subiti e una riduzione significativa del guadagno(163). Uno studio monocentrico polacco evidenziava una perdita annua di giorni lavorati pari mediamente a 34 giorni, con una percentuale di assenteismo dovuto alla malattia pari al 58% della popolazione lavorativamente attiva(164).

Phan et al. in una recente metanalisi degli studi caso-controllo sulle comorbidità psichiatriche nell'HS ha individuato nei 50.468I casi, rispetto agli 87.086.663 controlli, un aumento del rischio relativo di sviluppare schizofrenia (OR 1.66), disturbi bipolari (OR 1.96), depressione (OR 1.75), ansia (OR 1.71), disturbi della personalità (OR 1,50), suicidio (OR 2,08), disturbi correlati all'abuso di sostanze (OR 2.84) e abuso di alcol (OR 1.94)(165).

Tiri et al. hanno condotto uno studio-caso controllo per studiare la prevalenza di tali comorbidità psichiatriche in una coorte di HS pediatrica; gli autori hanno rilevato che il 9.2% di 153 casi di HS pediatrica presentava disturbi d'ansia, e che il 15.7% dei casi di età inferiore ai 18anni era affetto da disturbi psichiatrici rispetto ad una prevalenza del 5.6% nei controlli(166).

2.9 Trattamento

La scelta dei trattamenti dell'HS dovrebbe essere guidata dalla gravità della malattia e dall'impatto soggettivo della malattia sul paziente(150).

Sia i trattamenti topici sia quelli sistemici possono mostrare un miglioramento significativo, ma le risposte complete sono relativamente rare e le recidive sono frequenti(150).

Al momento non ci sono evidenze che le complicanze gravi dell'HS, quali il carcinoma squamocellulare e l'amiloidosi, possano essere prevenute con la terapia farmacologica, tuttavia è ragionevole supporre che la loro incidenza possa essere limitata con un adeguato trattamento medico che determini lunghi periodi di remissione, limiti la gravità della malattia, riduca la superficie corporea coinvolta e attenui l'infiammazione cronica(167).

Secondo Scheinfeld, vi sono 7 modalità per trattare con terapia medica l'HS:

- diminuire il carico batterico dei batteri patogeni che peggiorano l'HS;
- diminuire la risposta immunitaria;
- riassetare il bilancio ormonale;
- ridurre l'occlusione follicolare;
- promuovere la guarigione della cute;
- ridurre il dolore;
- migliorare lo stato psicologico del paziente(168).

Scheinfeld distingue anche le situazioni corrispondenti ai diversi stadi di Hurley.

La malattia negli stadi II e III raramente va incontro a remissioni permanenti, tuttavia le forme in stadio I e talvolta II, dopo un trattamento efficace (riduzione di peso, rimozione del tessuto ascellare o terapia antibiotica di combinazione per lungo tempo), possono diminuire fino a scomparire del tutto, lasciando solo cicatrici.

L'HS ha un decorso casuale, stocastico: migliora o peggiora senza apparenti ragioni. Per questo motivo, il trattamento ottimale varia nel corso del tempo, soprattutto nelle forme in stadio I di Hurley.

Le forme in stadio II e III richiedono, solitamente, una terapia continua o almeno intermittente. La stessa chirurgia spesso non è risolutiva e il suo solo effetto è quello di ridurre la malattia per un determinato lasso di tempo.

Una combinazione di trattamenti medici, terapia del dolore, trattamenti psicologici e interventi chirurgici può aiutare i pazienti con l'HS e migliorare la loro vita (168).

In letteratura la terapia medica, la terapia chirurgica e la terapia laser vengono separate per rendere l'esposizione più semplice, sebbene tali opzioni terapeutiche non siano esclusive ma anzi siano spesso combinate per massimizzare i risultati.

Al momento non c'è un algoritmo terapeutico universalmente accettato e basato su evidenze, sebbene vi siano diverse linee guida (si rimanda al paragrafo 2.9.6)(2).

2.9.1 Misure generali

Come esposto in precedenza, i fattori di rischio acquisiti quali il fumo e l'obesità impattano negativamente sul decorso e sulla gravità dell'HS. È dunque necessario intervenire sulla correzione di questi fattori di rischio, congiuntamente alla terapia medica e chirurgica.

Diversi studi dimostrano che il calo ponderale dovuto alla chirurgia bariatrica ha indotto un rapido miglioramento dell'HS refrattaria a trattamenti farmacologici di lungo periodo(150).

L'astensione dal fumo deve essere incoraggiata non solo perché il fumo gioca un'attività sinergica con il BMI nel determinare un aggravamento della patologia, ma anche perché il fumo costituisce una controindicazione relativa ad interventi chirurgici ricostruttivi in quanto rallenta la guarigione delle ferite e peggiora gli esiti della chirurgia(169). Una meta-analisi ha rilevato che i pazienti con HS hanno una probabilità 4 volte superiore di essere fumatori rispetto ai controlli(170); inoltre i non fumatori presentano una risposta maggiore alle terapie mediche di prima linea(171).

Sebbene esistano ancora poche evidenze in merito alle tipologie di dieta raccomandate nell'HS, una metanalisi ha evidenziato un beneficio apportato dalle diete prive di latticini e lievito di birra(172). La supplementazione nutrizionale a base rispettivamente di riboflavina 9mg/die e zinco gluconato 90mg/die in due case-series ha portato ad una scomparsa totale delle lesioni infiammatorie nel primo studio(173) e ad una remissione dei sintomi nel 99.6% dei casi nel secondo(174). L'integrazione a base di vitamina D nei pazienti deficitari ha dimostrato una diminuzione del 51% dei noduli nei pazienti trattati per una durata totale di 6 mesi(122).

2.9.2 Antibiotici: il razionale

Il razionale per il ricorso agli antibiotici deriva da due principali osservazioni: il reperimento di Stafilococchi Coagulasi Negativi nelle biopsie profonde di sedi affette da HS(57) e la risposta ex-juvantibus alla terapia antibiotica della maggior

parte delle lesioni suppurative. Come già ripetuto nei precedenti paragrafi, nell'HS non si verificano vere e proprie infezioni da batteri con noto potenziale patogeno (es. *S. Aureus*); è raro, infatti, riscontrare uno stato settico anche negli stadi più avanzati della patologia. Per comprendere il razionale terapeutico si può utilizzare un parallelismo con due patologie: la dermatite seborroica e il morbo di Crohn. L'attivazione di una risposta immunitaria aberrante nei confronti della flora commensale accomuna l'HS alla dermatite seborroica, che risponde positivamente alla terapia antimicotica topica o sistemica. In questo caso, al posto della *Malassezia* spp, entrerebbero in gioco gli Stafilococchi Coagulasi Negativi che si organizzano in biofilm all'interno di detriti necrotici, fistole sottocutanei e pseudocisti perpetuando il meccanismo infiammatorio. I punti in comune con il morbo di Crohn sono il tropismo per aree ricche di batteri e la comune risposta alle terapie biotecnologiche anti-TNF α . Detto ciò, esistono numerosi antibiotici attivi contro gli Stafilococchi coagulasi negativi, tra i quali ricordiamo carbapenemi, cefalosporine, β lattamici, lincosamidi, rifampicina, aminoglicosidi, tetracicline e fluorochinolonici. Tuttavia rimane da chiarire quale effetto delle molecole sopramenzionate risulti benefico per l'HS: l'effetto antibatterico, l'effetto antinfiammatorio od entrambi.

La clindamicina è il solo antibiotico che è stato studiato in maniera approfondita nella formulazione topica(175).

2.9.3 Trattamenti medici topici e intralesionali

Resorcinolo: il resorcinolo topico è un esfoliante, che presenta un'attività cheratolitica, antipruriginosa e antisettica(175).

Si è supposto che il resorcinolo possa rompere il biofilm prodotto dagli stafilococchi coagulasi-negativi ed eventualmente ridurre l'occlusione follicolare, e recentemente alcuni studi ne dimostrano l'attività battericida contro lo *Staphylococcus aureus*(176).

Boer e Jemec hanno riportato l'uso di resorcinolo 15% per il trattamento dell'HS in 12 pazienti donne di stadio I o II di Hurley. L'efficacia in tali pazienti è stata misurata con scale visuali analogiche (VAS) valutando il dolore di noduli e ascessi e la durata, stimata dalle pazienti, delle lesioni dolorose: tutte le pazienti hanno mostrato una riduzione del dolore e della durata media delle lesioni dolorose(177).

Uno studio retrospettivo su 134 pazienti affetti da HS in stadio Hurley I e II trattati con resorcinolo 15% QD versus clindamicina topica 1% BID evidenziava una riduzione statisticamente significativa, dopo 12 settimane di trattamento, degli score dinamici (IHS4) e dicotomici (HiSCR) nel gruppo trattato con resorcinolo rispetto alla clindamicina(178).

Un terzo studio di natura prospettica dimostrava una riduzione della dimensione clinica e ultrasonografica dei noduli di 21/32 pazienti affetti HS in una coorte trattata con resorcinolo 15% BID per 30 giorni(179).

Nel complesso, a concentrazioni inferiori al 20%, il resorcinolo appare molto ben tollerato, con scarse possibilità di assorbimento sistemico(180).

Le linee guida europee dell'HS lo indicano per il trattamento di pazienti con malattia ricorrente in stadio I o II.

È consigliato dunque l'uso del resorcinolo 15% due volte al giorno negli attacchi di malattia, seguito da resorcinolo 15% una volta al giorno come mantenimento(175).

Clindamicina topica: la clindamicina blocca la sintesi proteica dei batteri legandosi alla subunità 50S dei ribosomi batterici. Il suo meccanismo è simile a quello dei macrolidi sebbene non sia chimicamente correlata a essi(175).

Esercita uno spettro di attività contro specie anaerobiche, stafilococciche e streptococciche, riducendo l'infiammazione cutanea e prevenendo la formazione di biofilm(180). Agisce in modo ottimale sulle lesioni superficiali (foruncoli, papulo-pustole) e in misura minore sulle lesioni situate in profondità come gli ascessi(180).

La sua efficacia fu comprovata in un trial clinico randomizzato controllato versus placebo agli inizi degli anni Ottanta e oggi la formulazione topica all'1% rappresenta il cardine del trattamento topico dell'HS(168).

Vent'anni dopo, Jemec e Wendelboe hanno confrontato la clindamicina topica 1% BID con la tetraciclina sistemica 1gr/die, dimostrando una non-inferiorità della formulazione topica rispetto alla terapia sistemica(180).

Sulla base di questi dati, le linee guida europee suggeriscono la clindamicina topica 1% BID per le forme localizzate di malattia, negli stadi I e II, per una durata di trattamento pari a 3 mesi, che può essere prolungata se necessario(175).

Tuttavia negli ultimi anni sta emergendo in modo sostanziale il problema della resistenza antibiotica: Fisher et al. ha documentato la presenza di ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti alla clindamicina nel 63% dei pazienti trattati con questo antibiotico(181). La percentuale di resistenza alla clindamicina riscontrata mediante antibiogramma da campioni ottenuti mediante biopsie profonde si è rivelata pari al 55% in un altro studio(182).

Gentamicina, acido fusidico e dapsona: Scheinfeld descrive l'utilizzo efficace di acido fusidico (topico), di dapsona topico e di gentamicina solfato topica.

L'autore afferma che, nella propria esperienza, l'efficacia del dapsona topico sia analoga a quella della clindamicina topica(168). Il dapsona orale è stato approvato dalla FDA per il trattamento dell'acne grave(183), grazie al supposto meccanismo di azione inibitoria della migrazione e dell'adesione dei neutrofili e oltre che all'azione antimicrobica in grado di agire sul microbioma locale(184).

L'uso della gentamicina solfato intraoperatoria è stato studiato in un trial randomizzato prospettico: si è riscontrato che la gentamicina riduce significativamente le complicanze postoperatorie(185).

D'altra parte l'uso della gentamicina dovrebbe essere limitato alla formulazione topica e non dovrebbe essere di lunga durata a causa del potenziale rischio di ototossicità secondo Scheinfeld(168,180).

Corticosteroidi topici intralesionali: i corticosteroidi topici ad alta potenza sono utilizzati sia in monoterapia sia in aggiunta a terapie sistemiche. Quando la terapia è efficace, la risposta clinica si osserva generalmente entro 48-72 ore. Tale terapia è controindicata se vi è il sospetto clinico di infezione batterica(175).

Un numero crescente di report ha testimoniato l'efficacia del triamcinolone acetone intralesionale alla concentrazione di 5-20 mg/mL, in quanto permette la rapida riduzione dell'infiammazione associata ai flare e viene attuato nel trattamento dei noduli persistenti e dei tragitti fistolosi.

Iannone e colleghi hanno analizzato l'efficacia della terapia intralesionale 40mg con diverse diluizioni in soluzione fisiologica su 49 lesioni infiammatorie non responsive alla terapia topica, dimostrando una risposta del 38.8% dopo un singolo ciclo(186).

Alvarez e colleghi riportano la risoluzione clinica del 74.6% dei tramiti fistolosi dopo una singola iniezione di triamcinolone(187).

Sechi et al. hanno trattato 13 fistole con marcata fibrosi all'esame ecografico, dimostrando una significativa riduzione della fibrosi in 6/13 e la scomparsa completa di 3/13 tramiti fistolosi nei controlli evolutivi(188).

Gli effetti collaterali includono rari casi di atrofia e/o depigmentazione(187).

2.9.4 Trattamenti medici sistemici

Clindamicina + Rifampicina: la rifampicina è un antibiotico derivato da *Streptomyces mediterranei*, che agisce legandosi e inattivando l'RNA polimerasi batterica dipendente dal DNA, ma non inibisce il corrispondente enzima umano(189). È un agente battericida e svolge attività ad ampio spettro contro la maggior parte dei batteri gram-positivi (inclusi *S. aureus* e Stafilococchi coagulasi negativi), nonché contro molti microrganismi gram-negativi quali lo *Pseudomonas aeruginosa* e, non in ultimo, il *Mycobacterium tuberculosis*.(175).Tuttavia, la resistenza batterica può verificarsi rapidamente quando la rifampicina viene utilizzata in monoterapia(190). Oltre ai suoi effetti antimicrobici, la rifampicina modifica l'ipersensibilità cellulo-mediata sopprimendo la trasformazione indotta dall'antigene dei linfociti attivati e la funzione citotossica delle cellule T(191). La clindamicina è un antibiotico semisintetico appartenente alla classe dei lincosamidi, successore della lincomicina . Inibisce la sintesi proteica batterica legandosi alle subunità ribosomiali batteriche 50S. La clindamicina può essere batteriostatica o battericida a seconda dell'organismo e della concentrazione del farmaco. È attiva contro la maggior parte dei batteri anaerobici e cocchi gram-positivi, ad eccezione degli enterococchi. Inoltre, sopprime la chemiotassi derivata dalla liberazione del complemento da parte dei polimorfonucleati in vitro, moderando la risposta infiammatoria(192).

Il trattamento con clindamicina 300 mg 2 volte al giorno e rifampicina 600 mg una volta al giorno (oppure 300 mg 2 volte al giorno) è stato studiato in varie serie di casi e ha sempre dimostrato un'azione benefica sulla malattia(180).

Le linee guida europee raccomandano il trattamento con tali dosi per 10 settimane in ogni stadio della malattia quando vi sia un'attiva infiammazione(175). Nel corso del 2018 si è aperto un forte dibattito circa l'utilizzo della combinazione dei

due antibiotici in oggetto(193): il razionale deriva dai risultati pubblicati in 2 differenti studi, che hanno dimostrato come la rifampicina riduca significativamente la biodisponibilità della clindamicina(194)(195). Da ciò è scaturita l'ipotesi che livelli più bassi di clindamicina nei protocolli di combinazione possano ridurre l'efficacia del trattamento negli stadi più severi, poiché i tramiti fistolosi sono comunemente colonizzati da microflora anaerobica ricca di polimorfonucleati. Inoltre, un livello inferiore di clindamicina non solo influisce sulla validità del trattamento a lungo termine, ma favorisce l'antibioticoresistenza(58).

Tetracicline: le tetracicline bloccano la sintesi proteica dei batteri legandosi reversibilmente alla subunità 30S dei ribosomi batterici impedendo la traduzione degli mRNA (RNA messaggeri) in proteine, quindi inibendo la sintesi proteica.

Non possono essere somministrate nelle donne in gravidanza e bambini con meno di 9 anni per il rischio di alterazioni della colorazione dei denti(175).

Le tetracicline hanno portato ad una riduzione del 30% della malattia valutata con il Physician General Assessment (PGA)(175).

L'uso della tetraciclina 500 mg BID nell'HS è stato sperimentato per 4 mesi, ma può essere prolungato se clinicamente indicato(175).

Le linee guida europee indicano tali dosaggi per il trattamento degli stadi Hurley I o II, nelle forme più diffuse rispetto alle forme per le quali si userebbe il trattamento topico(175).

In un recente studio multicentrico su 283 pazienti si è dimostrata la non inferiorità delle tetracicline (tetraciclina 500 mg due volte al giorno, doxiciclina 100 mg una volta al giorno, minociclina 100 mg una volta al giorno) rispetto al regime di combinazione della rifampicina+clindamicina 600+600mg/die. Data la comparabile percentuale di responders che raggiungevano l'HiSCR dopo 12 settimane, rispettivamente pari al 40,1% vs. 48,2, gli autori concludevano che le tetracicline possono essere impiegate anche negli stadi moderati, e che la mancata risposta alla terapia può costituire di per sé un criterio di eleggibilità per la terapia biologica, senza dover necessariamente sperimentare la combinazione di rifampicina + clindamicina(196).

Combinazione di rifampicina-moxifloxacina-metronidazolo:

Le linee guida europee del 2015 descrivono anche un trattamento sistemico con una combinazione di rifampicina-moxifloxacina-metronidazolo, preceduta o meno da ceftriaxone sistemico.

Tale terapia è risultata efficace in pazienti con malattia in stadio II o III resistente ai trattamenti convenzionali.

I pazienti che avevano mostrato una risposta dopo 12 settimane di trattamento iniziale erano poi stati trattati per altre 12 settimane con una combinazione di moxifloxacina e rifampicina. Il trattamento intensivo aveva portato ad una risposta completa in più della metà dei pazienti. Gli effetti avversi principali erano costituiti da disturbi gastrointestinali (64% dei pazienti) e candidiasi vulvovaginale (35% delle pazienti)(175).

Corticosteroidi sistemici: i corticosteroidi sistemici hanno vari effetti: antinfiammatorio, immunosoppressivo, antiproliferativo e vasocostrittore.

L'azione antinfiammatoria, a sua volta, dipende da varie azioni: inibizione della produzione di prostaglandine, leucotrieni e citochine (TNF, IL, IFN γ , CSF): il risultato è un ridotto afflusso di leucociti al sito dell'infiammazione.

Ci sono dati limitati sull'uso dei corticosteroidi nell'HS.

Sia terapie a breve termine sia terapie a lungo termine possono esitare in una recidiva al termine della terapia.

Terapie a breve termine, scalate rapidamente, possono portare a benefici riducendo l'infiammazione associata agli attacchi acuti.

Se avviene una recidiva clinica alla riduzione della dose, è raccomandata l'introduzione di un secondo farmaco antinfiammatorio o immunosoppressore di seconda linea.

Non è raccomandato l'uso routinario di corticosteroidi a lungo termine.

La terapia sistemica con corticosteroidi è controindicata in caso di infezioni preesistenti.

La dose e la durata della terapia devono essere le minime, in modo da limitare le complicanze a lungo termine.

Per trattare i flare di HS è raccomandata una dose orale di prednisolone di 0,5-0,7 mg/kg; la dose dovrebbe essere rapidamente scalata al fine di minimizzare gli effetti collaterali(197).

Una case-series riporta un buon controllo dell'inflammation della malattia in 3 pazienti affetti da HS in stadio III, trattati con 5mg di betametasone orale a settimana con successivo decalage per più di un anno, senza riferiti effetti collaterali(198).

Un altro studio su 13 pazienti affetti da HS di stadio II e III sotto scarso controllo ha associato prednisone 10mg/die alla terapia di base, mostrando una risposta clinica in 11/13, di cui completa in 5 pazienti. Gli autori suggeriscono che l'aggiunta di un basso dosaggio di steroidi sistemici possa avere un effetto sinergico con la terapia in atto, in particolar modo nel caso di una terapia con agenti anti TNF- α in quanto riduce la possibilità di formazione di anticorpi contro il farmaco(198).

Dapsone: svolge sia attività antibatterica sia attività antinfiammatoria.

Ha effetto nelle dermatosi caratterizzate da un massiccio infiltrato di neutrofili o deposizione di immunocomplessi (in particolare IgA).

L'attività antibatterica è dovuta a un'inibizione della sintesi di acido diidrofolic.

In uno studio retrospettivo su 56 pazienti trattati con dapsone orale alla dose di 50-150mg/die il 62.5% dei pazienti raggiungeva l'HiSCR dopo 12 settimane di trattamento. L'analisi multivariata evidenziava come l'assenza di risposta correlasse con la presenza di fistole, confermando l'utilità del dapsone nelle lesioni acute dell'HS rispetto alle lesioni croniche(199).

Secondo le linee guida europee, la terapia con dapsone dovrebbe essere usata nei pazienti con forme lievi o moderate (stadi I e II di Hurley) e dovrebbe essere iniziata quando gli agenti di prima o di seconda linea abbiano fallito(175).

Ciclosporina A: è un inibitore della calcineurina con potente attività immunosoppressiva.

Effetti benefici nell'HS sono riportati in casi limitati(200).

In uno studio retrospettivo multicentrico vengono riportati 18 casi di HS poco responsiva alle terapie mediche; circa il 50% riportava un lieve miglioramento dei sintomi accompagnato da una riduzione altrettanto moderata delle lesioni infiammatorie(201).

Al momento, pertanto, in assenza di ulteriori evidenze, la ciclosporina A dovrebbe essere usata nei casi in cui le terapie di prima, di seconda e di terza linea abbiano fallito(175).

Metotressato:

Jemec ha studiato su 3 pazienti l'effetto del metotressato, concludendo che è di valore limitato nel trattamento dell'HS.

Un editoriale del 2020 mette in luce l'apparente discrepanza tra il razionale del metotressato e l'inefficacia clinica riportata, ipotizzando che vi sia alla base un bias di selezione dei pazienti, che risultano poco o minimamente responsivi alle terapie mediche(202).

Il metotressato, infatti, agisce riducendo l'attivazione dell'asse Th17 modulando l'attività e la maturazione delle cellule dendritiche e delle cellule T; questo pone il razionale per l'uso nell'HS, dove vi è una intensa secrezione di IL-1, IL-17 α , IL-6, markers dell'asse Th1/Th17(203). Gli autori postulano che l'HS presenti un profilo trascrizionale differenziale a seconda che abbia una presentazione prevalentemente fibrotica o infiammatoria(204)(202).

È comunque possibile che nei casi in cui l'HS è associata ad alte malattie infiammatorie, anch'essa possa trarre beneficio dal trattamento con metotressato. De Souza et al. hanno riportato il caso di un paziente con sindrome SAPHO che ha mostrato un marcato miglioramento con un trattamento combinato di infliximab e metotressato(180).

Mediando l'esperienza in campo reumatologico sull'artrite reumatoide e spondilite anchilosante, il metotressato a basse dosi (10-20mg/settimana) è capace di modulare l'immunogenicità di anticorpi monoclonali quali infliximab e adalimumab, come dimostrato su modelli murini(205)(206). Questo giustificerebbe l'uso del farmaco nel contesto di una perdita di efficacia degli agenti anti TNF- α dopo una iniziale risposta, o qualora vi sia un rilievo laboratoristico di anticorpi diretti contro il farmaco biologico(206). D'altra parte, gli anticorpi antifarmaco sono scarsamente rilevabili a causa del loro deposito sotto forma di immunocomplessi(206).

Terapia ormonale: ci sono indicazioni secondo cui antiandrogeni, come il ciproterone acetato, ed estrogeni migliorino l'HS.

I progestinici sembrano invece indurre o peggiorare un'HS esistente, a causa delle loro proprietà androgeniche.

Le linee guida europee consigliano la terapia con estrogeni e ciproterone acetato nelle pazienti femmine che abbiano disturbi mestruali, segni di iperandrogenismo o livelli sierici al limite superiore della norma o elevati di deidroepiandrosterone, androstenedione e/o di SHBG(175).

Il trattamento combinato con ciproterone acetato ed etinilestradiolo in 4 donne con malattia di lunga durata ha dimostrato di controllare la malattia in tutte le pazienti con una dose di 100 mg/die; i tentativi di portare la dose a 50 mg/die hanno determinato un peggioramento delle condizioni cliniche(207).

In un gruppo di 7 donne che attuavano la contraccezione ormonale, i contraccettivi con derivati del 19-nortestosterone, dotati di proprietà androgeniche, hanno dimostrato di indurre o aggravare la malattia, mentre l'uso di altri contraccettivi non hanno influenzato il decorso clinico della malattia nelle stesse pazienti(208).

Metformina: il primo tentativo fu fatto da Arun e Loffeld, che trattarono una paziente con HS resistente e diabete mellito di tipo 2 con metformina; quando cessarono la metformina, l'HS aumentò acutamente; reintroducendo la metformina, gli autori ottennero nuovamente un miglioramento dell'HS(209).

Verdolini et al., in uno studio su 22 pazienti donne e 3 pazienti uomini con HS, hanno poi dimostrato come in 18/25 pazienti la metformina a dosaggio massimo di 500 mg 3 volte al giorno migliori lo score di Sartorius, attenui la compromissione dello svolgimento del lavoro e degli eventi sociali e riduca il DLQI(210).

È relativamente sicura e ben tollerata, in assenza di insufficienza epatica o renale.

Può dunque costituire un'opzione terapeutica utile per pazienti con HS(180).

È da sottolineare che l'insulino-resistenza non predice la risposta alla terapia con metformina(211).

Isotretinoina: il meccanismo principale dell'isotretinoina nell'HS sembrerebbe essere la prevenzione dell'occlusione delle unità pilosebacee da parte dell'iperplasia dello strato corneo, e potrebbe arrecare un beneficio nelle fasi iniziali della malattia.

Uno studio retrospettivo monocentrico su 209 pazienti riportava il pregresso uso di isotretinoina in 39 di questi. Una risposta clinica all'isotretinoina è stata registrata nel 35.9% dei pazienti trattati ed è stata riscontrata una correlazione tra la risposta e la presenza di cisti pilonidale(212). È possibile che la collinearità di molti fattori aggiuntivi (quali ad esempio il sesso maschile) possa sottendere questa associazione.

A causa della scarsa evidenza in letteratura, le linee guida europee non raccomandano l'utilizzo dell'isotretinoina nell'HS(175).

Acitretina: Le linee guida europee considerano ragionevole l'utilizzo dell'acitretina nei primi stadi di malattia, corrispondenti agli stadi Hurley I o II lieve.

Il farmaco potrebbe inoltre essere utilizzato nelle forme croniche con ascessi ricorrenti e tragitti fistolosi, anche interconnessi, e/o cicatrizzazione(175).

Matusiak et al. documenta, in uno studio prospettico, l'efficacia dell'acitretina alla dose media di 0.56 ± 0.08 mg kg⁽⁻¹⁾ in una coorte di 17 pazienti trattati per 9 mesi. Di questi il 47% riportava, sin dai primi mesi, una risposta clinica ed un miglioramento della qualità di vita valutato tramite DLQI al termine dello studio (213).

Tan et al. riportavano l'assenza di efficacia dell'acitretina in monoterapia negli stadi II e III poco responsive alle terapie antibiotiche convenzionali. Nei casi in cui l'acitretina veniva combinata in politerapia con altri farmaci (8/14 pazienti) si osservava un miglioramento clinico nella maggioranza dei soggetti trattati (7/8)(214).

Zinco gluconato:

Come riportato nella sezione inerente ai provvedimenti generali lo zinco gluconato è un possibile trattamento di mantenimento negli stadi I e II di Hurley.

Viene utilizzato un alto dosaggio: 90 mg al giorno all'inizio; il dosaggio può essere abbassato a seconda dei risultati ottenuti e degli effetti collaterali gastrointestinali. È un trattamento a lungo termine(175).

Farmaci biotecnologici: le prove iniziali sull'efficacia degli inibitori del TNF- α nell'HS derivano dal riconoscimento che i pazienti con malattia infiammatoria

intestinale trattati con questi farmaci presentavano un miglioramento contestuale dei sintomi dell'HS. I primi casi clinici e le case series hanno illustrato le potenzialità degli inibitori del TNF- α nel trattamento dell'HS(215).

Ad oggi l'unico farmaco biotecnologico approvato per l'uso nell'HS è l'adalimumab, a seguito dei risultati di due studi RCT che ne riportavano l'efficacia rispetto al placebo, misurata attraverso l'HiSCR(216).

Adalimumab: Adalimumab è un anticorpo IgG1 monoclonale completamente umano che si lega con elevate affinità e specificità al TNF α in soluzione e legato alle membrane, impedendo al TNF α di legarsi al proprio recettore e quindi bloccando la sua via di segnalazione.

Numerosi studi hanno valutato l'uso di adalimumab a dosi meno frequenti rispetto a quanto è stato infine approvato, principalmente utilizzando varie dosi di carico seguite da 40 mg a settimane alterne (every other week, EOW)(217)(218). I risultati di questi studi hanno suggerito che adalimumab anche alla dose di 40 mg a settimane alterne può determinare un miglioramento dell'HS di stadio severo. In uno studio clinico in aperto, i pazienti con HS grave (n = 10) sono stati trattati con adalimumab alla dose di 160 mg al tempo T0, seguita da 80 mg al settimo giorno e, a partire dal quattordicesimo giorno, da 40 mg EOW fino alla settimana 12. L'endpoint primario è stato definito come la riduzione del 50% del valore basale dell'indice di gravità HS (HSSI). Al termine dello studio nessun paziente ha raggiunto i requisiti per essere considerato responder e quattro soggetti hanno interrotto lo studio per mancanza di effetto(219).

Due grossi studi randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo, denominati PIONEER I e II, hanno fornito prove definitive dell'efficacia di adalimumab nell'HS e hanno portato alla sua approvazione da parte della *Food and Drug Administration*, quindi dell'*European Medicines Agency* e dell'*Agenzia italiana del farmaco*. PIONEER I e II hanno seguito progetti di studio simili con differenze chiave. In PIONEER I e II, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere adalimumab (160 mg alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg a settimana a partire dalla settimana 4) o placebo per 12 settimane. In PIONEER I, i pazienti che hanno ricevuto placebo sono stati indirizzati al trattamento con adalimumab settimanalmente dopo una dose di carico di 160 mg alla settimana 12, 80 mg alla settimana 14 e 40 mg a settimana dalla settimana 16 in poi. I pazienti che hanno

ricevuto adalimumab settimanalmente sono stati nuovamente randomizzati alla settimana 12, in proporzione 1: 1: 1 a ricevere placebo, adalimumab EOW o adalimumab settimanalmente, per 24 settimane. La differenza con PIONEER II sta nel fatto che i pazienti randomizzati nel gruppo placebo hanno continuato a ricevere placebo per altre 24 settimane, mentre i pazienti che hanno ricevuto adalimumab settimanalmente sono stati randomizzati in rapporto 1: 1: 1 a ricevere placebo, adalimumab EOW o adalimumab settimanalmente, per le restanti 24 settimane(220).

L'endpoint primario in entrambi gli studi era la percentuale di pazienti che raggiungevano la risposta clinica alla dodicesima settimana, secondo lo score Hidradenitis Suppurativa (HiSCR). L'HiSCR è definito come una riduzione del 50% della conta totale di ascessi e noduli infiammatori rispetto al basale, in assenza di alcun aumento del conteggio di fistole drenanti. Il 41,8% e il 58,9% dei pazienti nei gruppi di trattamento hanno raggiunto l'HiSCR alla settimana 12, rispetto al 26,0% e al 27,6% dei pazienti nei gruppi placebo, rispettivamente per PIONEER I e PIONEER II. Le analisi post hoc di PIONEER I e II hanno dimostrato che l'adalimumab allevia il dolore cutaneo determinato dalle lesioni suppurative, specialmente nelle prime 2 settimane di trattamento. C'è stata una riduzione complessiva del dolore del 40,3% e del 61,2% nei pazienti trattati con adalimumab settimanalmente, rispetto a una riduzione complessiva del dolore del 24,9% e 24,8% nei pazienti trattati con placebo rispettivamente per PIONEER I e II(154). In un'analisi post hoc di un'estensione in aperto di 3 anni di PIONEER I e II, il 52,3% dei pazienti che hanno ricevuto adalimumab settimanalmente ha mantenuto l'HiSCR fino alla settimana 168, mostrando una risposta clinica mantenuta nel tempo(121).

Uno studio multicentrico canadese conferma l'efficacia del farmaco in una popolazione di 138 pazienti trattati e seguiti fino al raggiungimento delle 52 settimane. L'HiSCR veniva raggiunto rispettivamente dal 82% and 75% dei pazienti con una conta AN media (<10) e alta (>10)(221). La misurazione degli indicatori della qualità di vita, della produttività lavorativa e di efficacia mediante il "Patient reported Outcome" (PRO) negli stessi pazienti dimostrava un miglioramento di circa il 20% dell'attività lavorativa; inoltre l'analisi del PRO evidenziava come il 66.4% dei pazienti riferisse un buon controllo della malattia al termine dello studio rispetto al 9.7% del basale(222).

Zoubulis et al. riportano l'efficacia di adalimumab 80mg/settimana, ovvero ad una posologia doppia rispetto alla dose approvata (40mg/settimana o 80mg/14giorni) in 14 pazienti con scarso controllo della malattia con la posologia convenzionale. È interessante sottolineare lo sviluppo di psoriasi paradossa si è verificato in 2 dei 14 pazienti trattati(223).

Infliximab: è un anticorpo monoclonale chimerico contro il TNF α , somministrato per via endovenosa e presenta come vantaggio principale la flessibilità di dosaggio.

Per una terapia a lungo termine, si utilizza infliximab 5 mg/kg al giorno 0, al giorno 2, al giorno 6 e quindi viene mantenuto la stessa posologia a intervalli regolari ogni 8 settimane.

Per eseguire una procedura chirurgica curativa, è possibile associare infliximab 5 mg/kg di peso del paziente.

Una recente metanalisi sull'uso di infliximab nell'HS ha dimostrato un tasso di pazienti responder pari all'83%. Dal punto di vista della sicurezza un 2.9% dei 314 pazienti inclusi nella revisione ha presentato una reazione grave al sito di infusione.

Anakinra: l'anakinra un antagonista del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1)(180).

Uno studio randomizzato controllato su 20 pazienti ha dimostrato il raggiungimento dell'HiSCR in 7/9 dei pazienti assegnati al farmaco e su 3/10 dei pazienti ricevuti placebo. Inoltre si è osservato un prolungamento del tempo intercorso tra una riacutizzazione e l'altro nel braccio dei trattati.

Lo studio rilevava un aumento della concentrazione sierica di IL-22 nei pazienti trattati con Anakinra, e un incremento delle citochine proinfiammatorie TNF, IL-6 e IFN- γ nel placebo, suggerendo l'azione immuno-modulante del farmaco(224).

Leislie et al in un altro studio riportano l'immediata recidiva della malattia dopo interruzione del farmaco(225); questo dato è stato riportato in modo più graduale nello studio RCT sopramenzionato, a partire dalle 16 settimane intercorse dopo l'interruzione(224).

Secukinumab: il secukinumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 κ che lega la proteina IL-17 α .

Solo recentemente si sono conclusi due studi di fase III denominati SUNRISE e SUNSHINE che hanno testato l'efficacia di Secukinumab in due differenti regimi posologici (300mg/14giorni e 300 mg/28giorni), randomizzati con il placebo, in una coorte di 541 pazienti.

L'efficacia clinica, misurata con l'outcome HiSCR, è stata valutata a 16 e 52 settimane.

A 16 settimane il braccio trattato con 300mg/14giorni ha raggiunto la significatività statistica rispetto al placebo in entrambi i gruppi, con una percentuale di responders pari al 45% e 42.3% versus 33.7% e 31.2% dei placebo negli studi SUNSHINE e SUNRISE, rispettivamente. Solo nello studio SUNRISE si è raggiunta la significatività nel gruppo randomizzato a Secukinumab/28giorni(226).

Bimekizumab: è un anticorpo monoclonale IgG1 che inibisce selettivamente le IL-17A e IL-17F.

In uno studio di fase II è stata valutata l'efficacia del farmaco in una coorte di 90 soggetti randomizzati a: Bimekizumab 640mg alla settimana 0, 320mg ogni 2 settimane), placebo e adalimumab (160 mg alla settimana 0, 80mg alla settimana 2, e 40 mg a settimana a partire dalla settimana 4).

Alla settimana 12 Bimekizumab ha dimostrato una maggiore efficacia del placebo nel raggiungimento dell'HiSCR (57.3% vs 26.1%) e una efficacia paragonabile all'adalimumab(227).

Inoltre la percentuale di pazienti che raggiungevano l' HiSCR₇₅ e l'HiSCR₉₀, ovvero una riduzione rispettivamente del 75% e del 90% della conta di noduli+ascessi in assenza di un incremento di ascessi o fistole era pari al 50% e 35% nel gruppo assegnato al Bimekizumab in confronto al 38.9% e 16.7% dell'adalimumab(227).

Inibitori della fosfodiesterasi 4 e Jak-inibitori: Un RCT su 20 pazienti randomizzati in un rapporto 3:1 nei bracci apremilast 30mg BID e placebo ha dimostrato il raggiungimento dell'HiSCR in 8/15 pazienti assegnati ad apremilast

mentre nessuno dei pazienti riceventi placebo ha raggiunto l'HiSCR(228). È tutt'ora in corso un trial clinico su 24 pazienti affetti da HS lieve, moderata e severa atto a valutare l'efficacia di orismilast(229).Ci sono diversi trial in corso per valutare l'efficacia di multipli farmaci quali brepocitinib (TK2/Jak1 inibitore)(230).

2.9.5 Terapia chirurgica

Dal momento che i più comuni trattamenti non chirurgici raramente esitano in un risultato curativo a lungo termine, i trattamenti chirurgici sono diventati una modalità comune e accettata di trattamento per l'HS.

Esistono numerosi metodi di trattamento raccomandati ed includono la laserterapia, interventi chirurgici minori (incisione e drenaggio e deroofing) ed interventi chirurgici di maggiore complessità.

La scelta del trattamento chirurgico e dei margini chirurgici dipende da diversi fattori quali le comorbilità del paziente, l'estensione e la gravità dell'HS, la sede interessata e la presenza di lesioni di lunga durata che spesso sono associate ad un variabile grado di fibrosi(175).

Seguendo una schematica classificazione essi sono distinti in:

Incisione e drenaggio: si effettua a seguito di un'anestesia locale circonferenziale e garantisce un sollievo immediato dai sintomi; si applica in caso di ascessi fluttuanti o colliquati. I lavaggi con soluzione fisiologica dopo l'incisione garantiscono una migliore pulizia dei detriti necrotici e la zaffatura è indicata solo in caso di segni clinici di infezione(231). Sebbene questo intervento trovi un'applicazione nella gestione della fasi acute, non impatta sul decorso clinico della malattia, essendo gravato da un tasso di ricorrenza del 100%(232).

Deroofing: consiste nella rimozione, in anestesia locale, della parte craniale delle lesioni suppurative (fistole o noduli persistenti) e successiva exeresi della componente proliferativa mediante bisturi o curette fino all'esposizione del margine caudale(233). Da questo riparte il processo di riepitelizzazione, a partire dalle componenti epiteliali delle ghiandole sudoripare, che permette una rapida

guarigione per seconda intenzione(234). Il deroofing offre il vantaggio di richiedere uno strumentario chirurgico semplice, di essere di facile esecuzione, e di permettere una riparazione tissutale con minimi tassi di complicanze, che includono la sovrainfezione, la contrazione fibrotica e sanguinamento. Van Der Zee et al. riportano, su una casistica di 88 interventi di deroofing, un tasso di recidiva pari al 17%, che avveniva dopo un lasso temporale medio di 4.6 mesi dalla chirurgia(235).

La stessa procedura può essere svolta ugualmente mediante laser CO₂ e elettrodissecazione(236).

Escissione locale: è una procedura che si effettua in anestesia locale e ha lo scopo di rimuovere in toto il tessuto interessato lasciando margini indenni da malattia. La chiusura si realizza per prima intenzione; pertanto le dimensioni del tessuto da rimuovere sono limitate e generalmente non superiori ad un palmo di una mano. Van Rappard et al. riportano una remissione completa senza recidiva nel 63% dei 57 pazienti operati(237).

Escissione ampia: è riservata ai casi avanzati e refrattari alla terapia medica, dove il completo sovertimento tissutale causato dalla fibrosi non permette di rilevare aree di cute sana perilesionale. L'intervento viene eseguito in anestesia generale e prevede la rimozione di tutto il tessuto interessato e il sottocute fino alla fascia superficiale, mantenendo dei margini di tessuto sano di 1-2 cm(137). La mappatura preoperatoria dei tramiti fistolosi mediante Risonanza Magnetica o Ultrasonografia si rivela utile nell'identificare i limiti della rimozione(157). L'uso preoperatorio del laser CO₂ permette un debulking del tessuto fibroso e una migliore emostasi(137).

Mancata ricostruzione, implicante una guarigione per seconda intenzione: l'escissione della cute affetta può non essere seguita da ricostruzione: in tal modo si ha una guarigione per seconda intenzione.

Questa procedura è praticata da decenni e ancora oggi viene attuata.

Il paziente tende a gradire meno questa soluzione a causa del lungo tempo necessario alla guarigione(175).

È bene ricordare che la ricostruzione del difetto chirurgico può avvenire in vari modi:

- chiusura primaria per difetti poco estesi in certe zone anatomiche;
- ricostruzione con innesti cutanei immediati o ritardati (10-14 giorni dopo);
- ricostruzione con innesti cutanei e applicazione di pressione negativa (VAC therapy), che permette esiti migliori;
- ricostruzione con lembi miocutanei(175).

La guarigione per seconda intenzione è la meno gravata dal rischio di recidiva, seguita dalla chiusura mediante innesto cutaneo (6%), lembo (8%) e chiusura per prima intenzione (15%)(238).

In accordo con la metanalisi condotta nel 2015 da Mehdizadeh et al., il rischio stimato di recidiva risultava pari al 27% per il derroofing, 22% per l'escissione locale e 13% per l'escissione ampia(239).

La tipologia di complicanze operatorie cambia a seconda dell'area interessata, con il rischio di danneggiare il plesso brachiale in caso di HS ascellare, e di perdita del tono sfinteriale nell'HS genitale e anale. L'ipergranulazione è invece una complicanza post-operatoria comune in caso di resezione ampia e radicale(137).

Terapia con laser ad anidride carbonica (laser CO₂) ablativo non frazionato:

La vaporizzazione mediante laser CO₂, grazie al suo effetto emostatico, permette una visualizzazione intraoperatoria precisa e puntuale del tessuto rimosso e pertanto garantisce l'escissione delle lesioni suppurative risparmiando quanto più tessuto sano possibile. I tassi di recidiva sono paragonabili a quelli di una chirurgia locale e si attestano intorno al 29%(97). Rispetto alla chirurgia vi è una riduzione del dolore post-operatorio(240), mentre le complicanze comprendono la formazione di tessuto di granulazione, infezione e cellulite(241). Il laser può essere utilizzato anche come “bisturi ad acqua” permettendo l'escissione en bloc della lesione, oppure nel contesto di un derroofing per mettere a nudo il letto della fistola e coagularlo una volta rimosso il tessuto in eccesso. L'indicazione principale è costituita da lesioni suppurative ricorrenti associate a tessuto cicatriziale(175).

Terapia con laser Nd:YAG: basandosi sull'assunzione che l'HS inizi nei follicoli piliferi, il laser Nd:YAG, progettato per la rimozione dei peli, è stato testato: gli effetti sono stati mantenuti per 2 mesi dopo il quarto trattamento laser. Sono necessari ulteriori studi prima che il laser Nd:YAG diventi un trattamento riconosciuto per l'HS (175).

2.9.6 Linee guida

Negli ultimi anni sono emerse molteplici linee guida elaborate sia su base nazionale che mediante fondazioni di ricerca sull'HS (Tabella 2.2)

<i>Organizzazione</i>	<i>Anno</i>	<i>Pubblicazione</i>
<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>	2015	<i>European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa(175)</i>
<i>European HS Foundation</i>	2016	<i>Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa(242)</i>
<i>Swisse consensus group</i>	2017	<i>Swiss Practice Recommendations for the Management of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa(243)</i>
<i>Canadian Dermatology Association consensus group</i>	2018	<i>Approach to the Management of Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Consensus Documen(244)</i>
<i>British Association of Dermatologists</i>	2018	<i>British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018(245)</i>
<i>Canadian Dermatology Association</i>	2018	<i>Hidradenitis Suppurativa: A Novel Model of Care and an Integrative Strategy to Adopt an Orphan Disease(246)</i>
<i>HS ALLIANCE</i>	2019	<i>Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group(247)</i>
<i>US and Canadian HS Foundations</i>	2019	<i>North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management(248)</i>
<i>Brazilian Society of Dermatology</i>	2019	<i>Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology(249)</i>

Tabella 2.2: Sintesi delle ultime linee guida pubblicate in merito alla gestione dell'HS; adattato da Hendricks et al, *J Dermatology* 2021.

La stadiazione clinica mediante lo score di Hurley rappresenta il comune denominatore, mentre lo score dinamico più frequentemente raccomandato si base

sull'HiSCR. Tutte le linee guida tranne le britanniche, svizzere e brasiliane raccomandano inoltre la valutazione del dolore mediante VAS e della qualità di vita mediante DLQI(250). Vi è un sostanziale accordo tra le linee guide in merito ai trattamenti di prima linea, che sono spesso supportati da RCT e da alti livelli di evidenza; questi includono: l'uso della clindamicina topica, le tetracicline orale, la combinazione di clindamicina e rifampicina, adalimumab e l'escissione chirurgica ampia(250). Anche nelle linee guida europee è raccomandato che l'HS sia trattata in base all'impatto soggettivo e alla severità oggettiva della malattia.

Le lesioni ricorrenti localmente possono essere trattate chirurgicamente, mentre il trattamento medico, sia in monoterapia sia in associazione con la chirurgia, è più appropriato per i pazienti con lesioni maggiormente diffuse.

L' algoritmo delle linee guida europee del 2015 è riportato in Figura 2.7(175).

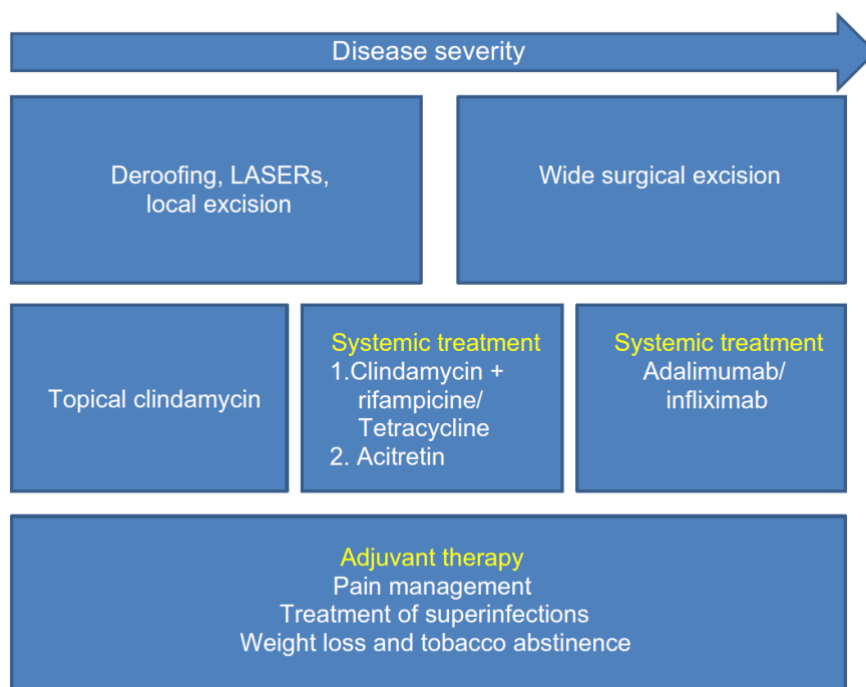


Figura 2.7. Da Zouboulis et al. Linee guida europee per il trattamento dell'HS (175).

2.10 L'algoritmo dell'Henry Ford Hospital

Sebbene non incluso nella revisione di Hendricks e collaboratori, L'Henry Ford Health System di Detroit ha proposto un algoritmo per il management dell'HS basato sul trattamento di più di 1000 pazienti in una clinica dedicata alla terapia delle malattie follicolari(2).

La figura 1.3 mostra l'algoritmo terapeutico.

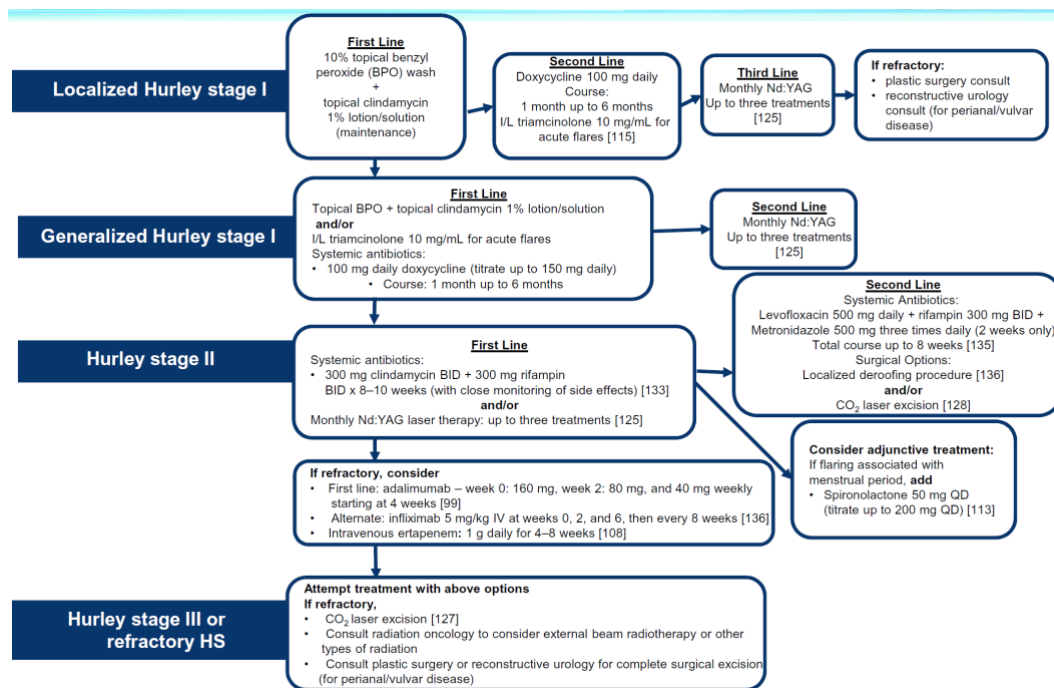


Figura 1.3. Da Smith et al. Algoritmo di trattamento dell'Henry Ford Hospital (2).

3 Ecografia cutanea ed imaging dell'idrosadenite suppurativa

3.1 Principi fisici

L'ecografia è una metodica medica non invasiva basata sull'impiego di ultrasuoni nel campo della diagnostica.

Gli ultrasuoni sono infatti onde sonore ad alta frequenza (>20.000 Hz), non udibili dell'orecchio umano, in grado di percepire suoni fino ad un massimo di 20.000 Hz).

Come tutte le onde sonore, anche gli ultrasuoni possono essere descritti come fenomeni di compressione e rarefazione della materia, e rappresentati su un piano cartesiano come una linea sinusoidale i cui picchi positivi coincidono con il punto di massima compressione, e quelli negativi con la massima rarefazione.

L'onda sonora viene definita da diverse caratteristiche fisiche:

- la frequenza: espressa in Hertz, ovvero in numero di cicli/secondo)
- la lunghezza d'onda: la distanza, espressa in metri, tra due picchi consecutivi di compressione o rarefazione)
- la velocità di propagazione: data dal rapporto tra la frequenza e la lunghezza d'onda, ed espressa in metri al secondo)
- l'intensità: che misura l'ampiezza dell'onda, e rappresenta l'energia della radiazione ultrasonora. Si esprime in watt/cm^2 . In campo medico l'intensità non raggiunge mai valori così elevati da determinare modificazioni irreversibili nel mezzo in cui si propagano.
- il periodo: ovvero il tempo compreso tra due fronti d'onda nello stesso punto.

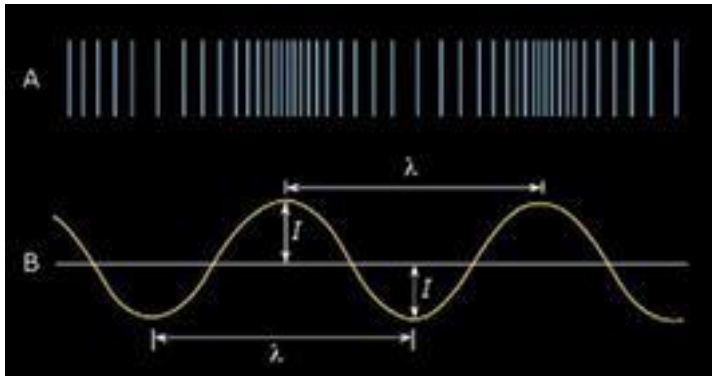


Figura 3.1. Rappresentazione grafica dell'onda ultrasonora. I : intensità; λ : lunghezza.

Lunghezza e frequenza dell'onda sono legate da un rapporto inversamente proporzionale: all'aumentare della lunghezza, diminuisce la frequenza e viceversa.

Come si vedrà nel paragrafo destinato alla trattazione della metodica laser, maggiore è la frequenza della radiazione, minore è la capacità di penetrazione nei tessuti. Nell'ecografia un'alta frequenza comporta altresì una maggiore risoluzione spaziale e rendering dell'immagine.

La velocità di propagazione dell'onda ultrasonora varia in funzione delle densità atomica del mezzo (è minima nell'aria data la scarsa densità di molecole, massima nei solidi) e delle proprietà elastiche del mezzo. Sebbene il corpo umano sia costituito per il 70% da acqua, ciascun tessuto esercita una diversa resistenza alla propagazione dell'onda (detta impedenza), che sta alla base del fenomeno degli echi.

L'attenuazione del fascio ultrasonoro si verifica principalmente all'interfaccia tra due tessuti con diverse impedenze acustiche (interfacce acustiche), dove dà luogo a diversi fenomeni:

- riflessione, che avrà un'angolazione equivalente a quella del fascio incidente. Alla riflessione principale si associa una componente secondaria in cui verranno riflessi multipli piccoli echi secondo diverse angolazioni;
- trasmissione, nei tessuti a maggior profondità;
- rifrazione, che comporta la propagazione al mezzo, ma con l'acquisizione di una diversa angolatura del fascio incidente(251).

3.2 L'ecografo

L'ecografo è un sofisticato macchinario deputato alla produzione e ricezione degli ultrasuoni e costituito da diverse componenti:

1. una sonda che trasmette e riceve il segnale
2. un sistema elettronico che:
 - pilota il trasduttore
 - genera l'impulso di trasmissione
 - riceve l'eco di ritorno alla sonda
 - tratta il segnale ricevuto
3. un sistema di visualizzazione

Alla base del funzionamento della sonda vi è il cristallo piezoelettrico. Questo è costituito da molecole in grado di deformarsi se sottoposte ad un campo elettrico, e di riprendere la forma originale una volta che lo stimolo elettrico è cessato. Il ritorno elastico allo stato originale determina delle vibrazioni della macrostruttura del cristallo, che generano gli ultrasuoni. La maggior parte dei cristalli piezoelettrici in uso sono capaci di funzionare sia da trasmettitori che da ricevitori: ovvero producono ultrasuoni se investiti dal campo elettrico del macchinario, mentre agiscono da dipoli elettrici quando vengono colpiti da un eco ultrasonoro di ritorno, che mette in risonanza/vibrazione le molecole costituenti del cristallo. Il ciclo di funzionamento dell'ecografo prevede la trasmissione di piccoli "pacchetti" di ultrasuoni (modalità di trasmissione, durata 1×10^{-6} sec), seguiti da un tempo molto maggiore di ricezione degli echi di ritorno dai tessuti (modalità di ricezione, durata 100×10^{-6} sec). Il sistema di visualizzazione ricostruisce l'immagine in bidimensione disponendo su una matrice i segnali generati dagli echi di ritorno a seconda del diverso intervallo temporale impiegato(252).

Si possono ottenere diverse rappresentazioni delle strutture oggetto di esame a seconda delle elaborazioni effettuate sul segnale in output dalla sonda.

Esula dallo scopo della tesi la trattazione dettagliata di tutte le diverse modalità di ricostruzione dell'immagine in ecografia. Ci si limiterà pertanto a descrivere unicamente la modalità comunemente utilizzate nell'ecografia della cute/sottocute:

-B Mode Real Time: utilizza il concetto della modalità B-mode (B: brightness) dove gli echi vengono rappresentati in sequenza lungo una linea a seconda del ritardo con cui vengono captati dal ricevitore con una scala di grigi proporzionale all'intensità di segnale, ma ne differisce per un rendering bidimensionale. Questo è possibile grazie ad una sequenza temporizzata di impulsi (circa 15 al secondo) che vengono continuamente processati e convertiti in segnale digitale prima di formare l'immagine. Alla rappresentazione bidimensionale si aggiunge la dimensione temporale, che permette la visualizzazione in tempo reale, assicurando la dinamicità dell'esame ecografico(253).

3.3 Ecografia cutanea

Le prime applicazioni degli ultrasuoni in dermatologia risalgono a fine anni '70 del XX secolo, per misurare la cute in patologie infiammatorie cutanee caratterizzate da un incrementato spessore(254).

Negli anni a venire l'utilizzo dell'ecografia ha subito una rapida espansione, venendo applicato nella discriminazione dei risultati falsi/veri positivi nei patch test, nell'identificazione di un corpo estraneo ritenuto all'interno di ferite post-traumatiche, o nella misurazione preoperatoria di tumori cutanei(251).

Oggi il mondo dell'ecografia cutanea è stato completamente rivoluzionato dall'introduzione in commercio di sonde lineari, ovvero di trasduttori, capaci di generare frequenze estremamente elevate (da 20 fino a 100 MHz) che hanno dato inizio all'era dell'*High Frequency UltraSound* (Ultrasonografia ad alta frequenza, HFUS). Nel dettaglio i moderni trasduttori posseggono diverse caratteristiche:

- la possibilità di variare la frequenza del fascio ultrasonoro all'interno di un determinato range: questo è importante per definire al meglio strutture localizzate a diverse profondità degli strati cutanei poiché, come ricordato, all'aumentare della frequenza diminuisce la penetrazione del fascio;
- la possibilità di aggiustare manualmente il fuoco: questo rappresenta il punto oltre il quale il fascio da coerente (ovvero costituito da tante onde in sincronia di fase) diverge, perdendo dunque potere in termini di risoluzione spaziale.
- la capacità di generare un segnale doppler con frequenza compresa tra 4 e 7 MHz.

Tutto questo ha permesso una risoluzione spaziale in B-mode capace di rilevare una qualsiasi struttura cutanea di dimensioni $> 0,1\text{mm}$ e di fornirne le caratteristiche anatomiche, la morfologia, la struttura interna (solida, cistica, calcifica), la vascolarizzazione e i rapporti con le strutture circostanti in tempo reale. Il dettaglio apportato dagli ultrasuoni ha superato nettamente quello apportato da apparecchiature di Risonanza Magnetica Nucleare o PET-TC (tomografia computerizzata a tomografia ad emissione di positroni), che non sono capaci di definire lesioni di diametro rispettivamente inferiore a 3 e 5 mm.

Una immagine ultrasonografica della cute può essere divisa in tre livelli:

- l'eco di entrata, costituito da una banda intensamente ecogenica superficiale
- uno strato dermico (che comprende lo strato basale dell'epidermide), costituito da un numero variabile di interfacce in grado di riflettere/assorbire il fascio ultrasonoro con diversa intensità
- lo strato sottocutaneo, ipo-aneecogeno in quanto i lobuli adiposi sono scarsamente eco-riflettenti, all'interno del quale si apprezzano strutture altamente ecogeniche rappresentate dai setti connettivali. (255) I piccoli vasi arteriosi e venosi, altamente rappresentati in questo strato, appaiono come fini dotti «echo free», che lasciano passare il fascio ultrasonoro senza determinarne la riflessione.

Una rappresentazione ecografica di questi strati è riportata nella Figura 3.2.

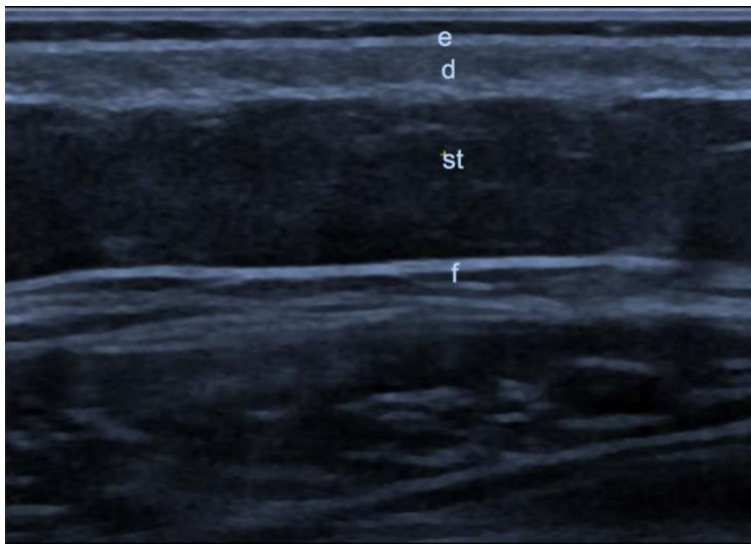


Figura 3.2. Caratteristiche ecografiche dei diversi strati cutanei. separazione degli strati cutanei. Dalla superficie alla profondità si apprezza: l'epidermide, che appare come una fine linea iperecogena; il derma appare come una banda iperecogena di variabile spessore (di minor entità rispetto all'epidermide); il sottocutaneo è ipoecogeno e delimitato inferiormente da una struttura lineare iperecogena che corrisponde alla fascia superficiale. (157)

È tutt'ora discusso in letteratura se l'eco di entrata sia frutto dell'intensa riflessione generata dall'interfaccia strato corneo/gel(256) oppure rappresenti la parte superiore dell'epidermide e sia la risultante della differente impedenza acustica tra due interfacce: la prima tra strato corneo/gel e la seconda tra strato corneo/strato malpighiano(257). Wortsman et al. si limita ad osservare che nelle superfici caratterizzate da un elevato spessore del corneo come quelle palmo-plantari, l'eco di entrata assume un aspetto bilaminare(253).

Al di sotto dell'eco di entrata è presente uno strato a minore ecogenicità dallo spessore di 1-2,5 mm a seconda della sede, dato dal coacervo dello strato malpighiano e del derma papillare, che presentano proprietà acustiche simili tali da non determinare una riflessione/dispersione degli echi ultrasonori(255). Uno studio condotto con una sonda lineare a 20MHz ha confutato l'impossibilità di visualizzare la giunzione dermo-epidermica con le attuali metodiche a disposizione(258). Nel complesso il derma appare come una banda iperecogena di variabile spessore (di minor entità rispetto all'epidermide) a causa dell'alto contenuto di collagene. La spiegazione di quanto osservato è meramente istologica: i fasci di collagene sono infatti più spessi e impacchettati più strettamente nel derma reticolare e generano un maggior numero di echi rispetto alla componente papillare. In diverse condizioni dove si verifica un aumento della componente idrica sia intracellulare (es nelle neoplasie cutanee, dato l'alto numero di cellule infiltranti) che extracellulare (es. nell'elastosi solare, dove al danno delle fibre elastiche si associa un accumulo di molecole idro-ritentive quali i glicosaminoglicani), il derma cambia la propria ecogenicità, e anziché riflettere omogeneamente gli echi ultrasonori, produce un pattern più complesso caratterizzato dall'aggiunta di una seconda banda ipoecogena subepidermica(253). Al contrario una condizione patologica che comporta l'accumulo di fibre collagene (es. la morfea) determinerà un incremento dell'ecogenicità dello strato dermico(259).

3.4 Ecografia cutanea nell'idrosadenite suppurativa

Wortsman ha utilizzato l'ultrasonografia cutanea nella caratterizzazione profonda e nella stadiazione dell'HS.

La diagnosi clinica dei traggiti fistolosi e delle raccolte di fluidi nell'HS può essere difficile e incompleta, pertanto maggiori informazioni sul coinvolgimento subclinico e sulla severità possono migliorare la gestione della malattia.

Parallelamente alla validazione di criteri clinici per la diagnosi di HS(260), Wortsman e colleghi hanno elaborato i criteri diagnostici ecografici della patologia, basandosi su 5 parametri(157):

- dilatazione dei follicoli piliferi
- ispessimento e/o variazione dell'ecogenicità dermica
- noduli pseudocistici di dimensione inferiore ai 5mm
- raccolte ascessuali nel derma o nell'ipoderma che si connettono alla base dei follicoli piliferi
- traggiti fistolosi nel derma o nell'ipoderma che si connettono alla base dei follicoli piliferi.

Sono necessari 3 dei 5 criteri per formulare la diagnosi della patologia.

La premessa per la validazione di questi criteri risiede nella possibilità di visualizzare ecograficamente il follicolo pilifero. Esso infatti appare come una banda ipoecogena leggermente obliqua, solitamente slargata al fondo localizzata a livello dermico, sebbene in fase anagen possa raggiungere il confine con il tessuto sottocutaneo. Al contrario, in condizioni normali né le ghiandole apocrine né le ghiandole sebacee sono visibili ecograficamente. (Figura 3.3)

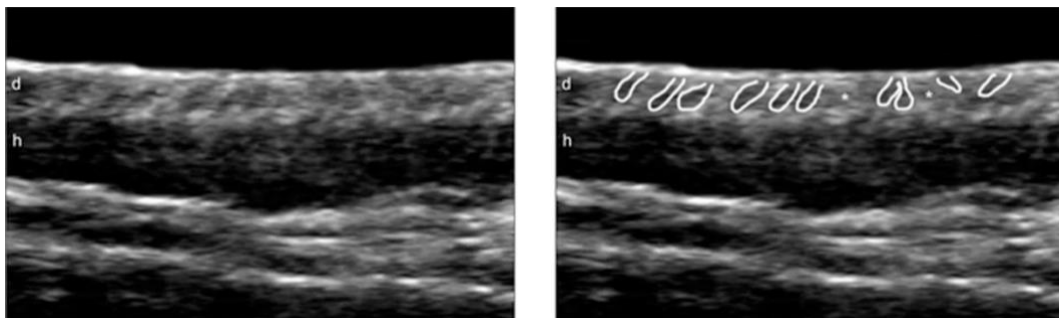


Figura 3.3. Presentazione ecografica delle unità follicolari non patologiche, che appaiono come strutture anecogene allungate, con disposizione obliqua, dal derma reticolare alla superficie cutanea(157).

In contrasto con la teoria dell'occlusione duttale dell'epitelio follicolare distale la Wortsman propone un modello patogenetico in cui gli elementi iniziali fondamentali alla costituzione del suppuroma sono dati da un'anomala sintesi dell'annesso, con conseguente edema follicolare e frammentazione del residuo

pilifero con sequestro interno piuttosto che eliminazione all'esterno (Figura 3.4)(261).

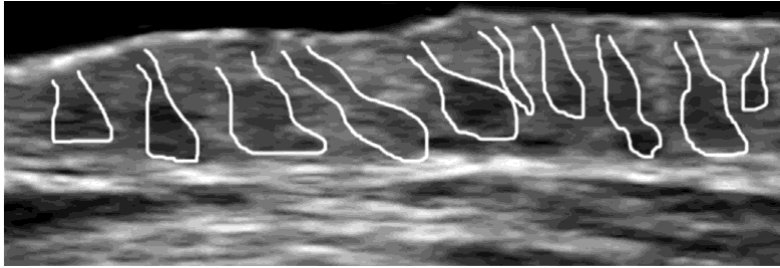


Figura 3.4. Presentazione ecografica delle unità follicolari patologiche. Esse appaiono distorte e dilatate nel segmento inferiore, assumendo un caratteristico aspetto a clava(157).

L'ispessimento e l'ipoecogenicità del derma sono tipici marcatori della flogosi acuta e conseguono alla ridotta attenuazione del fascio ultrasonoro da parte delle strutture ripiene di contenuto fluido e/o cellule infiammatorie(262).

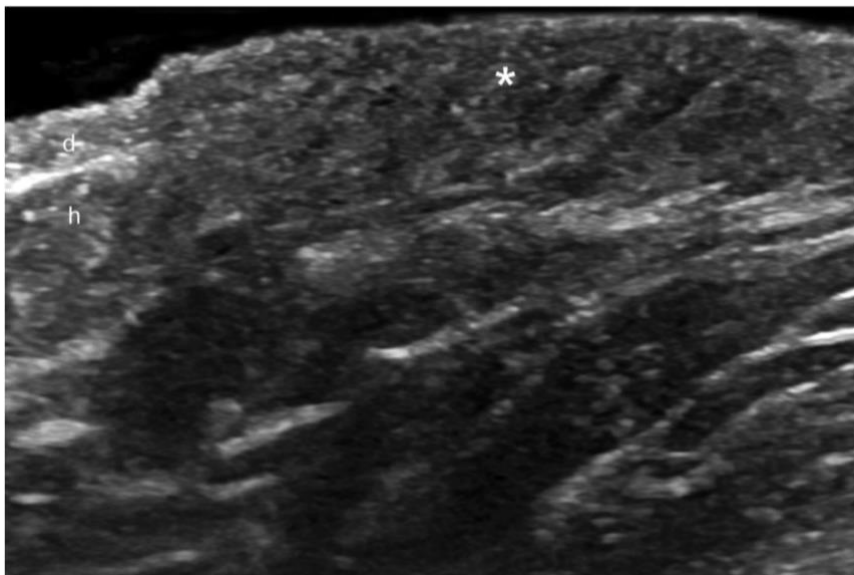


Figura 3.5. Ipoecogenicità ed incrementato spessore del derma, nel quale si intravedono le unità follicolari dilatate a disposizione obliqua. (157)

I noduli pseudocistici invece sono lesioni dermo-ipodermiche, ipoecogene, a margini ben definiti, che presentano un contenuto fluido e generano di conseguenza artefatti quali il rinforzo posteriore di parete e un cono d'ombra ai margini della lesione. Dal punto di vista istologico essi sono il risultato di un infiltrato infiammatorio cronico granulomatoso follicolocentrico(157).

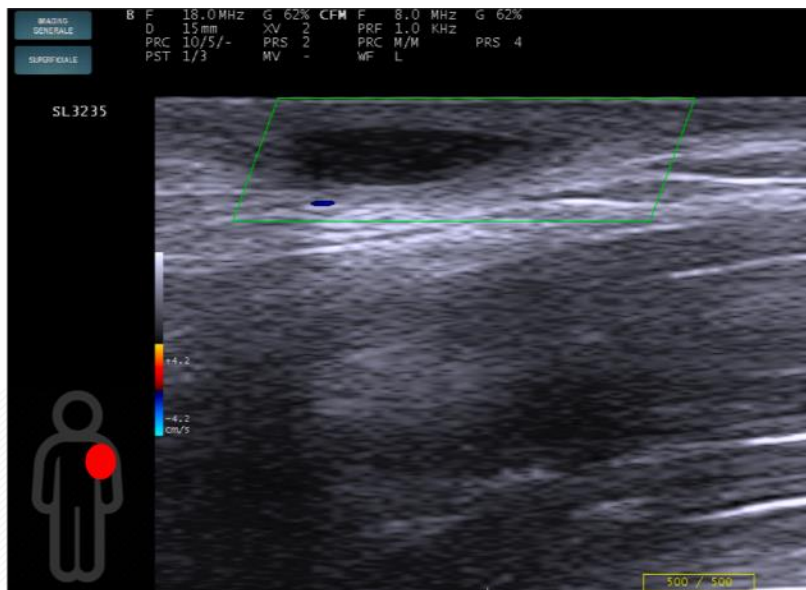


Figura 3.6. Caratteristica ecografica di un nodulo pseudocistico, costituito da una raccolta anecoica a margini regolari, ben definita nel contesto del derma circostante.

Gli ascessi si presentano ecograficamente come raccolte fluide anecoiche o di ecogenicità eterogenea a seconda della fase di evoluzione: in quest'ultimo caso presentano molteplici echi o detriti visualizzabili all'interno della cavità. Spesso è possibile evidenziare dei tragitti comunicanti anecoici disposti verso gli strati superficiali o diretti in profondità. L'indagine Doppler dimostra un segnale vascolare aumentato, prevalentemente alla periferia mentre, quando la lesione è in fase di guarigione, si apprezza una vascolarizzazione peri e intralesionale(263).

Quando si verifica una condizione flogistica la ritenzione di fluidi all'interno degli strati cutanei, che non vengono rimossi dal sistema vascolare venoso e linfatico, causa l'edema intercellulare. Esso appare come un fluido anecoico disperso tra i lobuli adiposi del sottocutaneo e causa una diminuita ecogenicità del derma, attribuendone il classico aspetto ad acciottolato(252).

All'interno delle raccolte fluide è possibile notare frammenti follicolari che si presentano come sottili strutture iperecogene monolaminari: esse rappresentano ciò che residua dall'eliminazione attraverso il sistema reticolo-endoteliale dell'unità pilo sebacea colpita. I peli monolaminari infatti, a differenza dei capelli che hanno un aspetto trilaminare (due bande iperecogene e una centrale ipoecogena), sono tipici delle ciglia e si ritrovano nelle cisti pilonidali(264).L'assenza di un asse di crescita normale garantito da una struttura follicolare preservata è responsabile dell'orientamento anormale dei frammenti

follicolari. Per questo motivo la struttura a spirale dello scheletro della cheratina tenderebbe ad allineare l'asse maggiore parallelamente all'asse delle forze di tensione che agiscono sulla pelle(157).

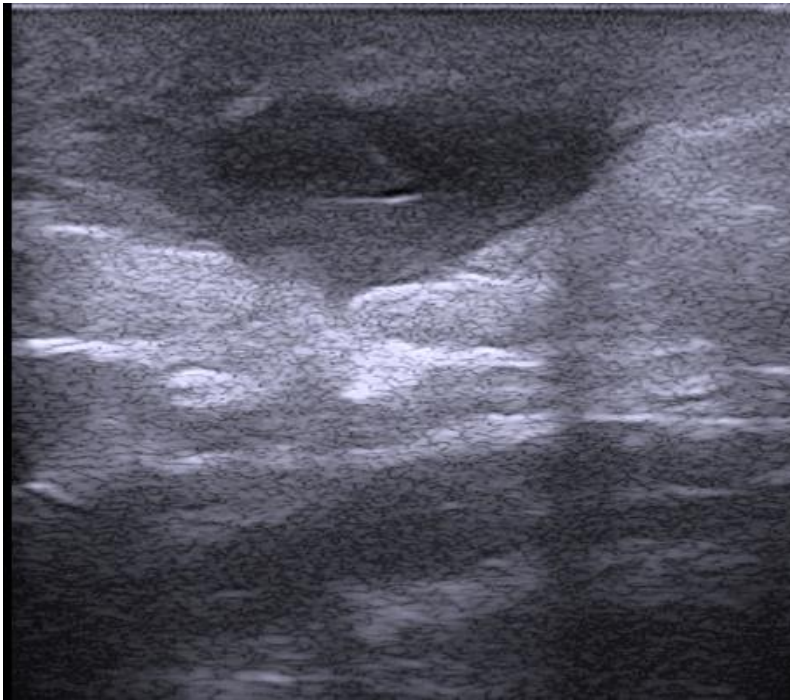


Figura 3.7. Presentazione ultrasonografica di una raccolta fluida ascessuale. Nel contesto del derma e ipoderma si apprezza una formazione ipo-anecogena a margini irregolari con tendenza espansiva nel sottocute, con all'interno un frammento follicolare ritenuto. Si apprezza inoltre l'edema dei tessuti perilesionali, caratteristico per l'opacizzazione delle caratteristiche morfologiche dell'area affetta (che appare sfuocata) e per il colore ipoecogeno omogeneo.

Le fistole dell'HS si presentano ecograficamente come lesioni lineari ipo-anecogene, a localizzazione dermica o ipodermica, connesse alla base di follicoli dilatati. Secondo l'ipotesi avanzata da Wortsman le fistole originerebbero dai collegamenti interfollicolari (follicular links), ovvero dalla connessione in profondità che avviene tra l'estremo caudale di miriadi di unità pilosebacee affette, piuttosto che dall'esito di processi suppurativi ascessuali. Le unità follicolari, infatti, all'inizio sarebbero infatti collegate alle raccolte fluide e ai tramiti fistolosi che assumono inizialmente un pattern lineare, per poi ingrandirsi, con il progredire della patologia, in strutture a cripta(265). In uno studio successivo è stata elaborata una suddivisione delle fistole in base a 3 caratteristiche morfologiche fondamentali:

- la fibrosi, che appare anecogena con disposizione in banda, l'edema e la vascolarizzazione. Mentre l'edema e la vascolarizzazione appaiono strettamente

associati, la fibrosi appare una variabile indipendente dalle prime due, ma si associa al grado di severità e alla durata della patologia. La fibrosi è infatti scarsamente reversibile e non risente della terapia medica. La classificazione che ne deriva è la seguente(265):

- fistole di tipo 1: bassa cicatrizzazione fibrotica, con alto o basso grado di edema;
- fistole di tipo 2: alta cicatrizzazione fibrotica con scarso edema;
- fistole di tipo 3: alta cicatrizzazione fibrotica con abbondante edema.

Il tipo 3 è riscontrato nel 71% dei tragitti fistolosi complessi(265). Rimane inoltre da comprendere quale sia il ruolo giocato dalla ritenzione del frammento follicolare, che potrebbe costituire uno stimolo irritativo cronico autoalimentante il processo.

Nella figura 2.8 sono esemplificati i diversi sottotipi possibili di fistola che si riscontrano nell'HS.

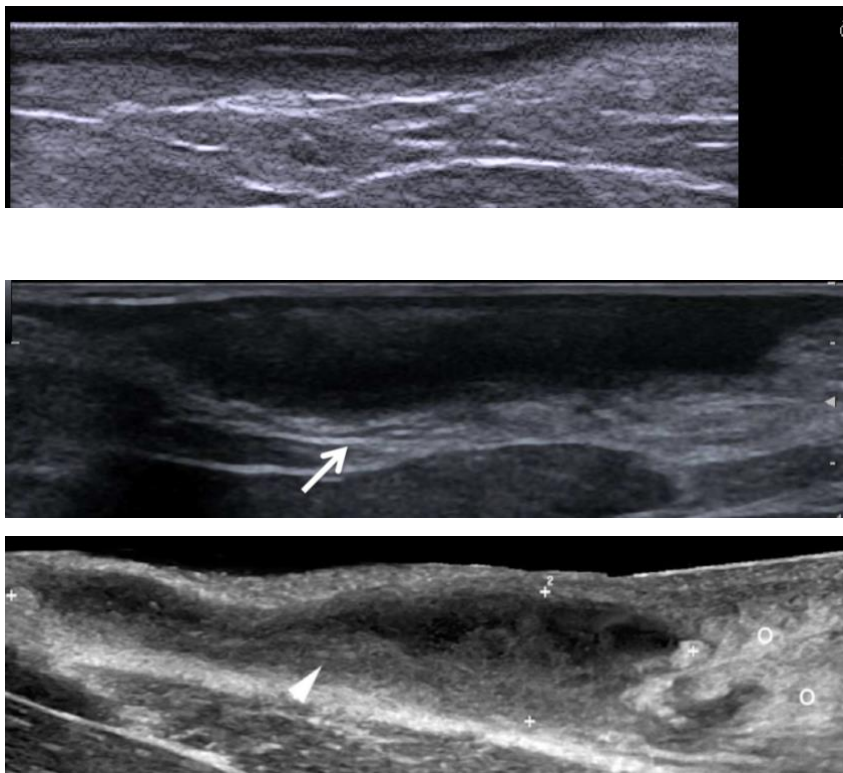


Figura 3.8. *Caratteristiche ecografiche dei diversi sottotipi di fistole. Nell'immagine in alto si evidenzia una fistola con scarsa componente fibrotica ed edema assente (tipo 1); nell'immagine intermedia la fistola presenta un maggiore spessore endoluminale, marcato in periferia dalla componente fibrotica, che attribuisce ai bordi un aspetto irregolare, sfumato, ipoecogeno (tipo 2); nell'immagine inferiore il tramite fistoloso mostra una chiara componente fibrotica endoluminale, in associazione ad edema dei tessuti circostanti(265).*

Come è stato menzionato nel paragrafo inerente alla patogenesi dell'HS, la proliferazione dell'epitelio follicolare potrebbe rappresentare il primo evento nella genesi delle fistole(32). Questo processo si innescherebbe infatti solamente in caso di rottura follicolare, con conseguente cosparsa di una miriade di precursori epiteliali nel sottocute, responsabili della riepitelizzazione della cavità endoluminale delle fistole(32). Di conseguenza l'identificazione di segni ultrasonografici di rottura del nodulo pseudocistico o raccolta fluida potrebbe acquisire una importanza prognostica nel predirne l'evoluzione in fistola (Figura 3.9)

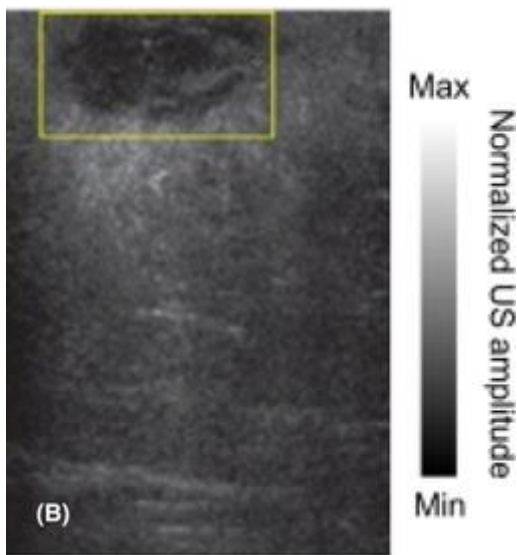


Figura 3.9. Nell'immagine ultrasonografica viene riportata una raccolta fluida a contenuto disomogeneo, bordi irregolari, che sono suggestivi di una pregressa rottura. La lesione dovrebbe essere attentamente monitorata per escluderne l'evoluzione in fistola. (266)

Wortsman et al. hanno raccolto numerose osservazioni ecografiche di pazienti con la malattia e hanno classificato e organizzato le anomalie osservate, integrandole in un sistema di scoring ultrasonografico e clinico chiamato SOS-HS, utile per stadiare la malattia.

Varie sono le lesioni osservabili all'ultrasonografia:

- raccolte fluide subcliniche, rilevate nel 76,4 % dei pazienti;
- tragitti fistolosi, rilevati nel 29,4 % dei pazienti;
- pseudocisti dermiche, rilevate nel 70,6 % dei pazienti;
- aumento dell'ampiezza dei follicoli piliferi nel 100 % dei pazienti.

La concordanza del SOS-HS con gli score clinici si è rivelata accettabile ma bassa poiché gli score clinici sottostimano significativamente lo stadio e la severità della malattia.

Le conseguenze dell'approccio di Wortsman sono rilevanti:

- l'esame ecografico delle lesioni dell'HS fornisce informazioni anatomiche che sono clinicamente non rilevabili;
- è possibile stadiare ecograficamente l'HS(157).

Secondo Wortsman, la risonanza magnetica (MRI) può aiutare nello studio delle lesioni anogenitali estese e delle lesioni profonde(267).

Anche Martorell e Segura Palacios hanno confermato l'importanza dell'ultrasonografia nella gestione dei pazienti con HS, poiché l'ecografia permette il raggiungimento di vari risultati:

- consente una visualizzazione in tempo reale delle strutture cutanee e sottocutanee;
- permette la definizione dei tipi di lesione e della loro estensione;
- rende possibile valutare il grado di attività infiammatoria, attraverso l'indagine Doppler.

Queste informazioni rendono il medico maggiormente in grado di scegliere i migliori interventi terapeutici per gestire il paziente(268).

Tali considerazioni sono dello stesso tenore della riflessione di Wortsman, che definisce l'ultrasonografia un mezzo utile per distinguere quali lesioni sia opportuno trattare chirurgicamente e quali invece possano rispondere meglio a una terapia medica (261).

4 Studio prospettico mirato all'identificazione di fattori predittivi clinici e ultrasonografici associati all'evoluzione delle lesioni suppurative

4.1 Obiettivi

L'obiettivo di questo studio prospettico è stato quello di identificare caratteristiche cliniche dei pazienti e ultrasonografiche delle lesioni suppurative che potessero predire l'evoluzione delle lesioni suppurative acute e croniche.

L'idea è scaturita dalla difficoltà, sul piano clinico, di poter prevedere il decorso clinico della patologia negli stadi iniziali, in modo da garantire al paziente una terapia medica continuativa nei casi in cui le lesioni suppurative tendono rapidamente alla progressione, una terapia "on demand" nei sottotipi che mostrano una scarsa tendenza alla progressione, e una procedura invasiva selettiva per le lesioni "hot spot" che mostrano scarsa tendenza alla perdita dell'infiammazione. Ad oggi non esistono linee guide chiare che definiscano in modo univoco come integrare il management medico con quello chirurgico e spesso non si realizza, se non in centri di riferimento, l'istituzione di un team multidisciplinare supervisionato da un dermatologo esperto, come auspicato da molti autori(269)(270). Il dialogo tra gli specialisti afferenti alle diverse branche mediche e chirurgiche risulta difficoltoso proprio per la diversa interpretazione del decorso malattia, in cui si può ravvedere sia il potenziamento della terapia medica sia l'indicazione chirurgica, data l'assenza di indicatori ben stabiliti.

A complicare il quadro vi è la definizione non univoca di flare, che può consistere nella riaccensione di lesioni preesistenti in associazione o meno alla comparsa di nuove lesioni, prevalentemente acute, a nostro parere preferenzialmente

localizzate in prossimità della lesione cronica infiammata. Questo ci ha portato a supporre che esistano nell'HS degli "hot spot", ovvero lesioni dotate di un'attività infiammatoria costante che non vanno realmente incontro ad una remissione, ma persistono in uno stato silente e pronò alla riaccensione; è puramente speculativo pensare che esse siano in grado di scatenare un processo di infiammazione generale/locale mediante la secrezione di mediatori infiammatori ad effetto paracrino o sistemico. L'identificazione e la caratterizzazione di questi "hot spot" che spesso hanno una evoluzione cronica e una tendenza alla persistenza potrebbe risultare utile per spegnere l'interruttore dell'infiammazione e portare il paziente in remissione.

Lo studio consisteva dunque nella mappatura, in occasione del primo accesso presso l'ambulatorio specialistico di HS dell'Ospedale Universitario Sant'Orsola Malpighi, di tutte le lesioni infiammatorie e nel successivo controllo periodico delle stesse fino alla loro risoluzione (spontanea o indotta mediante chirurgia e laserterapia) o fino al termine del follow-up.

Lo studio prevedeva un follow-up regolare a cadenza ogni 12 settimane, che non è stato possibile realizzare a causa dell'avvento della pandemia da Sars-CoV-2, che ha dilatato in modo significativo gli intervalli tra le visite. Il protocollo iniziale prevedeva il termine del follow-up al raggiungimento delle 52 settimane, ma data la situazione pandemica e la paucità delle visite di controllo in alcuni soggetti il follow-up è stato prolungato il maggior tempo possibile fino al termine ultimo di dicembre 2021.

Lo studio prevedeva, inoltre, un'analisi "ad interim", finalizzata a identificare le caratteristiche cliniche e sonografiche delle lesioni che potessero predire una riaccensione delle lesioni nel breve termine, ovvero entro il successivo follow-up.

4.1.1 Obiettivi primari e secondari

L'obiettivo primario è stato dunque correlare le caratteristiche cliniche, demografiche e ultrasonografiche basali con:

- l'evoluzione delle lesioni, distinta in una evoluzione definita positiva ovvero costituita dalla scomparsa o dalla persistenza delle lesioni in stato non infiammatorio, ed evoluzione negativa ovvero rappresentata dalla persistenza in uno stato infiammatorio persistente o intermittente o dalla cronicizzazione delle

lesioni infiammatorie acute in lesioni croniche, ovvero in fistole. Lo status non infiammatorio persistente veniva assegnato solo a quelle lesioni che fossero andate incontro ad una remissione clinica e che non avessero presentato nel follow-up un singolo episodio di flare.

Gli obiettivi secondari sono stati i seguenti:

- correlare le caratteristiche cliniche, demografiche e ultrasonografiche basali con la probabilità di necessitare una procedura invasiva, ovvero un intervento di ablazione mediante laser CO₂, una escissione locale con guarigione per prima o seconda intenzione o una escissione ampia con guarigione mediante innesto o seconda intenzione;
- correlare le caratteristiche cliniche ed ecografiche delle lesioni divenute spente al follow-up con la probabilità di riaccensione entro la visita successiva.

La natura dello studio è stata dunque osservazionale e prospettica, senza medicinale e monocentrica. Lo studio è stato condotto su pazienti affetti da HS visitati nell'ambulatorio dedicato dell'UOC Dermatologia del Policlinico Ospedaliero Universitario Sant'Orsola-Malpighi di Bologna da novembre 2019 a dicembre 2021. I pazienti reclutati possedevano i seguenti criteri di inclusione:

- età maggiore di 18 anni;
- primo accesso presso l'ambulatorio dedicato
- stadio di gravità I o II secondo Hurley
- IHS4_≥3
- aver acconsentito alla partecipazione allo studio in oggetto, apponendo firma autografa sul consenso informato.

Viceversa sono stati considerati criteri di esclusione i seguenti parametri:

- Pazienti in gravidanza;
- Pazienti con HS di stadio III secondo Hurley
- Pazienti che avessero ultimato una terapia antibiotica sistemica da meno di 4 settimane
- Pazienti che si fossero sottoposti ad intervento chirurgico per HS da meno di 12 settimane
- Pazienti in terapia immunosoppressiva sistemica da meno di 4 settimane

4.2 Materiali e Metodi

4.2.1 Protocollo dello studio

Al momento della selezione (T₀) al paziente venivano consegnati la scheda informativa e il consenso informato, unitamente alla raccolta dei dati anamnestici clinici. Si eseguiva dunque una stadiazione clinica della patologia mediante il calcolo dell'Hurley e dell'IHS4 score. In un file Excel (database pazienti) venivano inclusi i seguenti dati demografici: sesso, età, età di esordio della patologia, familiarità, fumo, BMI, comorbilità relative all'HS (includendo la tetrad e di occlusione follicolare ed eventuali malattie autoinfiammatorie o genetiche associate all'HS), comorbilità non relative all'HS, localizzazione (un codice identificativo veniva associato alle seguenti aree anatomiche: ascelle, inguine, glutei, genitali, mammelle e pieghe inter/inframammarie, pube, regione anale/perianale).

La raccolta dei dati ecografici veniva eseguita mediante una indagine ecografica delle sedi affette con macchinario Esaote MyLAB one Touch dotato di una sonda lineare multifrequenza (range 8-18MHz). L'indagine ecografica prevedeva il rispetto del seguente protocollo:

- B mode: impostazione dei parametri di settaggio (gain 35-48%, depth 20mm, width 25mm, operating frequency: 18MHz) scansione delle aree interessate dalla patologia e acquisizione delle immagini.
- Color Doppler: impostazione dei parametri di settaggio (doppler gain: 45-65%, PRF: 750-1000Hz, doppler frequency: 8MHz).

Le sedi anatomiche venivano fotografate mediante l'uso del videodermatoscopio (Fotofinder, TeachScreen GmbH, Bad Birnbach, Germany) e la localizzazione esatta della lesione ecografica veniva contrassegnata mediante l'uso di una marcatura; in seguito veniva eseguita, come una marcatura, una foto dell'immagine ecografica nella scansione longitudinale, al fine di prevenire una mancata identificazione della lesione mappata ai successivi follow-up.

Veniva dunque creato un secondo file Excel (database lesioni) in cui ogni lesione infiammatoria mappata veniva caratterizzata come nodulo, ascesso o fistola, assegnata al paziente e alla sede anatomica di riferimento. Di ogni lesione venivano riportate le seguenti caratteristiche ecografiche: PW (grade 0-3), presenza di hair tracts, localizzazione predominante (dermica o ipodermica), fibrosi (grade 0-2), edema (grade 0-3), dimensioni dell'asse maggiore (grade 0-3; 0=0-7mm, 1=7-15mm, 2= 15-30mm, 3= > 30mm); veniva inoltre riportata la terapia medica sistemica o intralesionale prescritta.

I grading semiquantitativi ecografici sono uno strumento validato ed utilizzato in molti lavori di ecografia in campo reumatologico e oncologico(271). Nazzaro et al. hanno definito un grading del PD nell'HS, identificando 4 livelli: vascolarizzazione assente (grado 0), minimi spot vascolari (grado 1), vascolarizzazione moderata con spot lineari o puntiformi (grado 2), flusso vascolare ben rilevabile (grado 3)(272). Il grading della fibrosi e dell'edema fa riferimento all'articolo pubblicato da Wortsman e colleghi inerente la caratterizzazione ecografica delle fistole(265). L'autrice identifica l'edema come una iperecogenicità dei tessuti molli ipodermici e lo classifica in: assente (grado 0), presente nella forma di iperecogenicità ipodermica (grado 1) e, nei casi più severi, in associazione a raccolte fluide anecogene tra i lobuli del tessuto adiposo (grado 2). Per quanto riguarda la fibrosi, essa viene definita come una banda di tessuto iperecogeno o, meno frequentemente, ipoecogeno che può disporsi alla periferia del tramite fistoloso (grado 1), occuparne il generandolo il cosiddetto "halo sign" nelle scansioni assiali (grado 2).

Nei follow-up successivi il database del paziente veniva progressivamente ampliato includendo: il tempo intercorso tra le visite, l'aggiornamento degli score IHS4 e HiSCR, l'identificazione di flare delle singole lesioni, la comparsa di nuove lesioni suppurative, la presenza di eventuali fattori precipitanti/aggravanti il decorso clinico, l'aggiornamento della terapia medica e la decisione per cui veniva modificata (invariata, modificata/sospesa per scarso controllo, modificata/sospesa per buon controllo) ed eventuali procedure chirurgiche (chirurgia laser CO2, chirurgia locale, chirurgia ampia). La laserchirurgia prevedeva l'ablazione per effetto fototermico delle lesioni suppurative con guarigione per seconda intenzione. Per chirurgia locale si intendeva una chirurgia di rimozione di singole lesioni suppurative che venisse eseguita localmente, in

anestesia locale, con guarigione per prima o seconda intenzione e che comprendesse una delle seguenti procedure: incisione e drenaggio, derroofing, marsupializzazione, asportazione a losanga. Per chirurgia ampia si indicavano tutte le procedure chirurgiche complesse, spesso implicanti una fase ricostruttiva o una lunga guarigione per seconda intenzione, eseguite con margini di sicurezza al fine di minimizzare il rischio di recidiva.

Il database delle lesioni veniva aggiornato relativamente ai parametri ecografici riportati in precedenza e di ogni lesione veniva riportata l'evoluzione (scomparsa, spenta, stabile rispetto al precedente controllo, con persistenza dell'infiammazione, riacutizzata, evoluta in fistola). Di tutte le lesioni veniva riportato il trattamento medico prescritto o eseguito (se iniettivo) al momento della visita e veniva registrata la eventuale programmazione chirurgica. Le procedure laser e chirurgiche venivano eseguite presso altri ambulatori e/o unità operative e dunque non coincidevano mai con la data delle visite.

I pazienti venivano istruiti di utilizzare quotidianamente un antisettico a base di Clorexidina Digluconato 0,4% per la detersione delle aree affette e veniva spiegato loro di applicare, in caso di sintomi precursori di infiammazione, una crema a base di clobetasolo proprionato 0,05% 2 volte al giorno per una durata totale di 3-4 giorni. Qualora la lesioni infiammate persistessero oltre i 3 giorni o presentassero segni di suppurazione al paziente veniva fatta raccomandazione di applicare un farmaco topico a base di clindamicina 1% 2 volte al giorno fino a risoluzione delle stesse; per minimizzare gli accessi in ospedale durante la pandemia veniva raccomandato ai pazienti di assumere un breve ciclo di antibiotico per os, nella maggior parte dei casi a base di amoxicillina/clavulanato, qualora non vi fosse risposta alla terapia topica.

Il paziente era libero, in ogni momento, di abbandonare lo studio.

Le modalità di evoluzione delle lesioni suppurative in relazione all'endpoint primario venivano definiti come segue:

- Outcome 1, ovvero guarito: lesione non più rilevabile al follow-up, che non aveva necessitato di alcuna terapia procedurale;
- Outcome 2, ovvero spento: lesione che si presentava costantemente priva di infiammazione ai follow-up e che non aveva mai presentato alcun episodio di flare;

- Outcome 3, ovvero infiammatorio: lesione che nei follow-up presentava una persistenza di infiammazione clinicamente rilevabile o fosse andata incontro ad almeno un episodio di flare;
- Outcome 4, ovvero evolutivo cronico: lesione acuta (nodulo o ascesso) che al follow-up avesse cambiato le proprie caratteristiche morfologiche tale da potersi considerare una fistola (o fosse andata a coalescere all'interno di una preesistente fistola).

4.2.2 *Analisi statistica*

I dati raccolti sono stati riportati come medie e deviazioni standard per le variabili continue e come percentuali per le variabili categoriche. Tali dati sono stati rappresentati anche graficamente mediante bar plot, box plot e diagramma a torta. Le analisi statistiche eseguite per analizzare i dati sono state le seguenti: test di Shapiro-Wilk per verifica della distribuzione normale dei dati quantitativi; test di correlazione non parametrica mediante indice di correlazione di Spearman al fine di analizzare la correlazione delle variabili indipendenti e l'eventuale collinearità; regressione logistica multivariata per confrontare i gruppi in analisi accoppiate (evoluzione positiva vs. negativa, management invasivo vs. conservativo, flare al successivo controllo vs. assenza di flare) con un modello Forward. Di ogni analisi di regressione è stata calcolata l'accuratezza predittiva, il coefficiente di determinazione R^2 , la significatività del modello mediante l'Hosmer and Lemeshow test. È stato inoltre eseguito il calcolo dell'Odds ratio e gli intervalli di confidenza per la quantificazione dell'associazione delle variabili indipendenti. Di ogni modello è stata eseguita una rappresentazione grafica mediante curva ROC al fine di calcolare l'area sotto la curva (AUC=area under the curve), la sensibilità e specificità.

L'analisi dei dati è stata realizzata mediante l'ausilio del software IBM® SPSS® Statistics V 23.0.

4.3 Risultati

Nello studio sono stati reclutati 61 pazienti, di cui 36 donne e 25 uomini, di età media pari a $29,5 \pm 7,5$ anni, affetti da HS in stadio I nel 24,6% dei pazienti e in

stadio II secondo Hurley nel 62,3%. Il numero di lesioni mappate è stato il seguente: 127 noduli (54,7%), 43 ascessi (18,5%) e 62 fistole (26,7%); il tempo medio di follow-up è stato pari a 77,9 settimane. Tutti i pazienti hanno completato lo studio

4.3.1 Inizio studio

Le caratteristiche cliniche della popolazione in studio al momento del reclutamento sono riportate nella tabella 4.1.

La durata media della patologia era pari $6,5 \pm 4,2$ anni, e le localizzazioni più frequenti risultavano, in ordine decrescente: regione inguinale (80,3%), ascellare (73,7%), glutea (31,1%), mammaria (14,7%) genitale (9,8%), anale e perianale (8,2%).

Una storia familiare di HS nei parenti di primo o secondo grado era rinvenibile nel 34,4%. Tra le comorbilità ascrivibili alla tetrate di occlusione follicolare il 18% dei pazienti presentava una storia di cisti pilonidale, il 4,9% di acne conglobata e il 3,3% di cellulite dissecante. Nessun paziente presentava una patologia autoinfiammatoria diagnosticata o altri segni cutanei/articolari suggestivi.

Tra le comorbilità non direttamente legate all'HS la più frequente risultava la sindrome metabolica (11,5%), seguita dalla policistosi ovarica (6,6%). L'IHS4 medio iniziale era pari a $7,8 \pm 4,2$, con una conta AN media di $2,8 \pm 9,7$.

Tabella 1: Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione		
Fattore		N (%)
Sesso	Maschi	25
	Femmine	36
Età		29,5±7,5
Età di esordio		23
Durata della malattia		6,5±4,2
Familiarità		21 (34,4)
Tabagismo		40 (65,6)
Aree coinvolte	Ascelle	45 (73,7)
	Inguini	49 (80,3)
	Glutei	19 (31,1)
	Genitali	6 (9,8)
	Seno e pieghe mammarie	9 (14,7)
	Pube	13 (21,3)
	Ano e regione perianale	5 (8,2)
	Hurley	
	I	15 (24,6)
	II	46 (62,4)
Conta noduli+ascessi		2,8±9,7
Fistole		1±7,3
IHS4		7,8±4,2
Comorbilità HS	Cisti pilonidale	11 (18)
	Cellulite dissecante	2 (3,3)
	Acne conglobata	3 (4,9)
Comorbilità non HS	Dermatologiche	Dermatite atopica grave:1, Psoriasi grave 1, Vitiligine non segmentale: 1
	Gastroenterologiche	Crohn:2, Colite ulcerosa1, Celiachia:1
	Endocrinologiche	PCOS:4, Ipotiroidismo congenito:1, Hashimoto:1, Iperandrogenismo periferico:1, DMT1:1
	Metaboliche	Sindrome metabolica: 7
	Neurologiche	Sclerosi multipla:1
	Psichiatriche	Disturbo bipolare:2, tossicodipendenza:1, Depressione: 2
	Genetiche	Sindrome di Down: 2, Sindrome di Rokitansky:1
	Altro	Infezione da HIV:1, Carcinoma tiroideo:1, artrite psoriasica:1, asma grave:1

Tabella 1: Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione reclutata ad inizio studio.
Abbreviazioni: N=numero, PCOS= sindrome dell'ovaio policistico, DMT1= diabete mellito tipo 1.

4.3.2 Intervallo inizio-fine studio

Durante il follow-up sono state eseguite un numero complessivo di 109 procedure, comprendenti la chirurgia laser, la chirurgia locale e l'escissione ampia.

La chirurgia laser ha presentato un tasso di ricorrenza del 14,1% (11/78), la chirurgia locale del 10,7% (3/28) e l'escissione ampia non è stata gravata da recidiva nei 3 casi trattati.

L'evoluzione delle lesioni acute al termine del follow-up è stata costituita dalla guarigione nel 40% dei noduli e 14% degli ascessi, dalla persistenza in stato non infiammatorio nel 5% e 30% dei noduli e ascessi rispettivamente, dalla evoluzione in lesioni croniche, ovvero fistole, nell'8% e 23%, e dalla infiammazione persistente o intercorrente nel 47% e 33% (Figure 4.2 e 4.3).

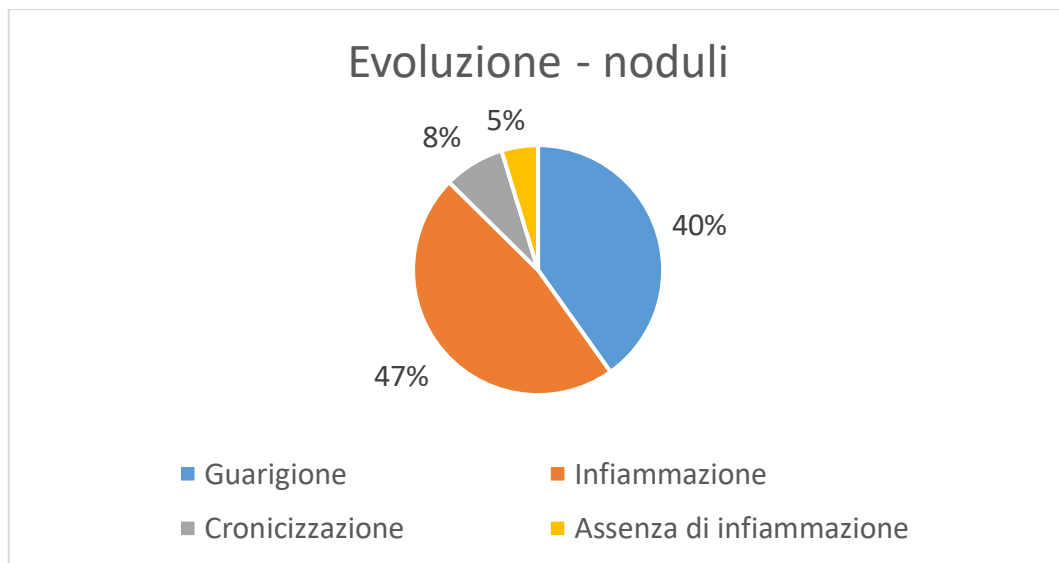


Figura 4.2: Grafico a torta dell'endpoint primario per i noduli infiammatori al termine del follow-up.

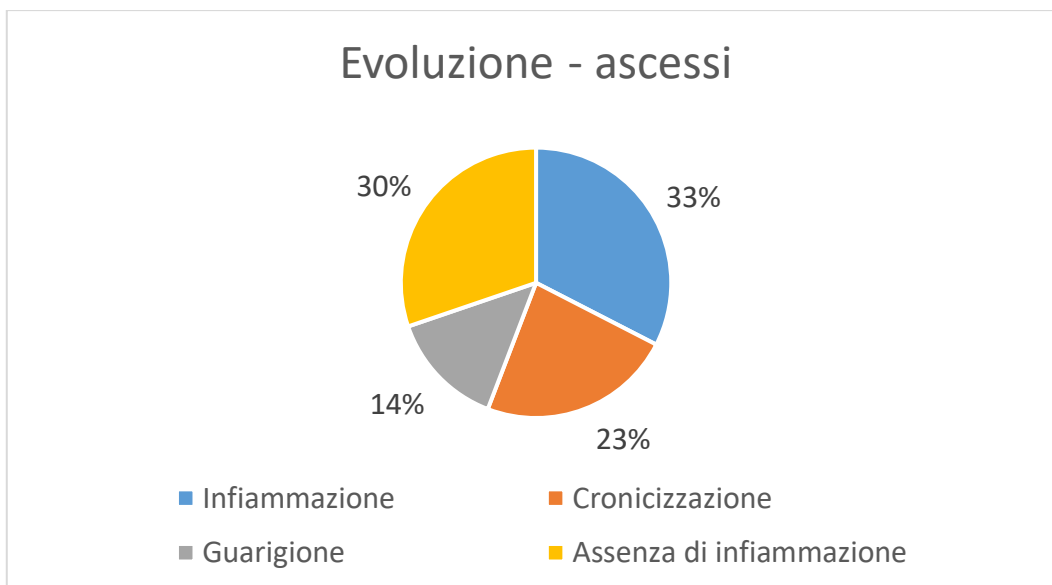


Figura 4.3: Grafico a torta dell'endpoint primario per gli ascessi al termine del follow-up.

L'evoluzione dei tramiti fistolosi al termine del follow-up è stata caratterizzata dalla guarigione nell'8%, dalla persistenza in stato non infiammatorio nel 29% e dalla persistenza in stato infiammatorio nel 63% (Figura 4.4).

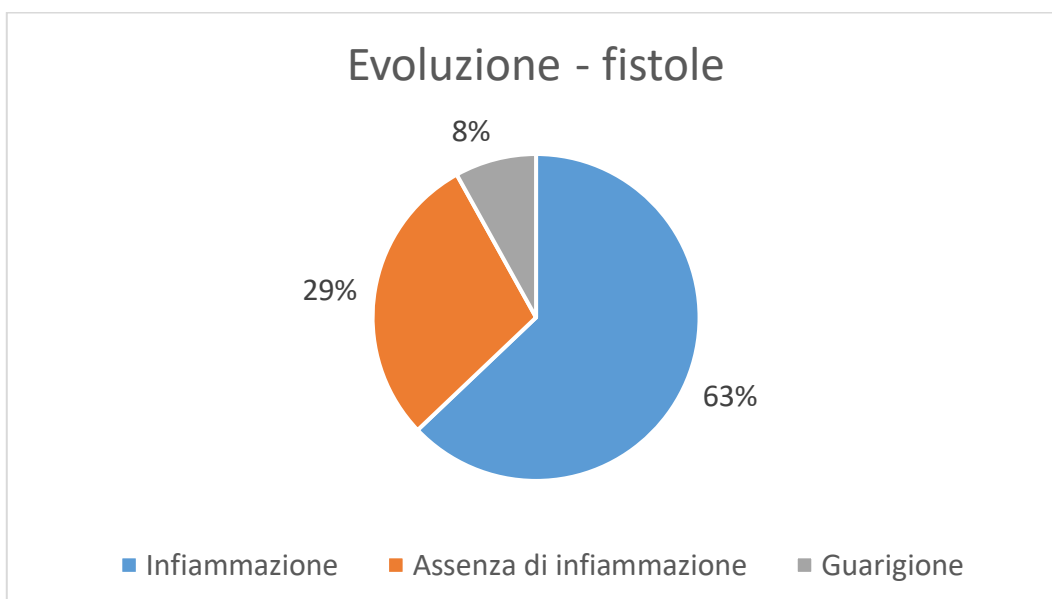


Figura 4.4: Grafico a torta dell'endpoint primario per le fistole al termine del follow-up.

Il numero di flare delle lesioni acute, registrato in occasione delle visite, è stato pari a 137, mentre il numero di flare delle lesioni croniche è stato pari a 54. Mediamente ciascuna lesione con outcome 3, ovvero infiammatorio, ha presentato 1,2 episodi di flare nel caso dei noduli, 1,9 per gli ascessi e 1,1 per le fistole prima

dell'uscita dal follow-up, sia a causa di una procedura che per il completamento dello studio.

Le tetracicline hanno rappresentato l'antibiotico prescritto più frequentemente nelle lesioni acute, rispettivamente nel 69,3% dei noduli e 55,8% degli ascessi, a confronto di un 44,1% e 44,2% delle lesioni trattate con l'associazione di clindamicina + rifampicina. Il tempo medio di trattamento per singola lesione è stato pari a $15,7\pm 3,2$ e $17,1\pm 7,8$ settimane per i noduli e ascessi in terapia con tetracicline, e di $12,3\pm 3$ e $12,9\pm 3,9$ per quanto attiene la terapia combinata di clindamicina + rifampicina.

Il trattamento antibiotico più comunemente prescritto per le fistole è stato, al contrario, l'associazione combinata di clindamicina + rifampicina rispetto alle tetracicline (62,9% vs 51,6%), per una durata media di $10,5\pm 2,5$ rispetto alle $15,1\pm 7$ settimane delle tetracicline.

La terapia con farmaci anti TNF- α , rappresentati dal farmaco adalimumab nella totalità dei casi, è stata somministrata al 48% dei noduli, 58,1% degli ascessi e 74,2% delle fistole, per un periodo medio di $37,6\pm 18,3$, $44,6\pm 25,6$ e $32\pm 16,8$.

L'uso della terapia intralesionale basata sulla somministrazione di triamcinolone acetone 40mg/mL diluito con 1mL di soluzione fisiologica è stata riportata nel 15% dei noduli e nel 72,6% delle fistole. Il numero di iniezioni per lesione era mediamente pari a 1,7 per le fistole, mentre era approssimabile ad 1 nel caso dei noduli.

Per quanto riguarda le altre terapie somministrate, che includevano la sola clindamicina orale al dosaggio di 600mg/die e lo zinco solfato al dosaggio di 200mg/die si rimanda alla Tabella 4.2.

Fattore	Noduli (%)	Ascessi (%)	Fistole (%)
Procedure			
[recidive]			
• <i>Laser CO2</i>	38 (29,9) [5]	11 (25,5) [0]	29 (46,7) [6]
• <i>Chirurgia locale</i>	4 (3,1) [0]	6 (13,9) [1]	18 (29) [2]
• <i>Chirurgia ampia</i>	-	-	3 (4,8) [0]
Flare totali	92	45	54
Evoluzione			
• <i>Guarito</i>	51 (40)	7 (14)	6 (8)
• <i>Spento</i>	6 (5)	10 (30)	17 (29)
• <i>Infiammato</i>	60 (47)	14 (33)	39 (63)
• <i>Cronicizzato</i>	10 (8)	12 (23)	-
Intervallo T0- primo flare	29,6±13,5	28,3±8,9	25,7±5,6
Terapie farmacologiche			
• <i>Tetracicline*</i>	88 (69,3)	24 (55,8)	32 (51,6)
• <i>100mg/die</i>	15,7±3,2s	17,1±7,8s	15,1±7s
• <i>Rifampicina +</i>	56 (44,1)	19 (44,2)	39 (62,9)
• <i>Clindamicina**</i>	12,3±3s	12,9±3,9s	10,5±2,5s
• <i>Adalimumab</i>	61 (48)	25 (58,1)	46 (74,2)
• <i>40mg/s</i>	37,6±18,3s	44,6±25,6s	32±16,8s
• <i>Zinco 200 mg/die</i>	12 (9,4)	10 (23,7)	8 (12,9)
	17,9±5,6s	21,3±7,s	17,1±4,4s
• <i>Clindamicina</i>	13 (10,2)	5 (11,6)	2 (3,2)
• <i>600mg/die</i>	11,6±0,7s	11,6±0,9s	12s
• <i>Triamcinolone</i>	19 (15)	-	45 (72,6)
• <i>acetonide 40mg</i>	M: 1		M: 1,7±0,8

*Le tetracicline orali comprendevano sia la doxiciclina che la minociclina alla posologia di 100mg/die

** La posologia era pari a 300mg di Rifampicina e Clindamicina al mattino e 300 mg alla sera

Tabella 4.2: Sintesi del decorso clinico, farmacologico e procedurale delle lesioni infiammatorie nel periodo in studio. Abbreviazioni: s=settimane, M=media di somministrazioni intralesionali per singola lesione. In parentesi quadre sono riportati il numero di casi gravati da una ricorrenza dopo un intervento procedurale.

La caratterizzazione ultrasonografica delle lesioni suppurative acute e croniche includeva la valutazione dei parametri Power Doppler, edema e fibrosi, mediante score semiquantitativo, rilevamento di hair tracts (assenza/presenza), localizzazione e dimensioni. Sia la localizzazione che la dimensione venivano valutate mediante una scala semiquantitativa, pur costituendo rispettivamente una variabile qualitativa ordinabile e quantitativa. I dati inerenti alle variabili sopramenzionate sono riportati in Tabella 4.3.

Fattore		Outc.1	Outc.2	Outc.3	Outc.4	Flared
Power Doppler						
	Noduli	1: 31/51 2: 20/51	1: 5/6 2: 1/6	1: 20/60 2: 38/60 3: 2/60	1: 3/10 2: 7/10	0: 25/92 1: 56/92 2: 11/92
	Ascessi	1: 2/7 2: 3/7 3: 2/7	2: 4/10 3: 6/10	2: 8/14 3: 6/14	2: 2/12 3: 10/12	0: 4/45 1: 41/45
	Fistole	1: 3/6 2: 3/6	1: 4/17 2: 11/17 3: 2/17	1: 2/39 2: 23/39 3: 14/39	-	1: 24/54 2: 30/54
Hair tracts (assenti vs presenti)						
	Noduli	A: 46/51 P: 5/51	A: 4/6 P: 2/6	A: 7/60 P: 53/60	A: 1/10 P: 9/10	A: 12/92 P: 80/92
	Ascessi	A: 5/7 P: 2/7	A: 6/10 P: 4/10	A: 6/14 P: 8/14	P: 12/12	A: 6/45 P: 39/45
	Fistole	A: 6/6	A: 6/17 P: 11/17	P: 39/39	-	P: 40/54 A: 14/54
Localizzazione (dermica vs ipodermica)						
	Noduli	D: 38/51 I: 13/51	D: 5/6 I: 3/6	DE: 28/60 I: 32/60	D: 3/10 I: 7/10	D: 52/92 I: 40/92
	Ascessi	D: 2/7 I: 5/7	D: 1/10 I: 9/10	D: 2/14 I: 12/14	D: 4/12 I: 8/12	D: 5/45 I: 40/45
	Fistole	D: 4/6 I: 2/6	D: 8/17 I: 9/17	D: 9/39 I: 30/39	-	D: 26/54 I: 28/54
Fibrosi						
	Noduli	0: 51/51	0: 6/6	0: 58/60 1: 2/60	0: 7/10 1: 3/10	0: 85/92 1: 7/92
	Ascessi	0: 7/7	0: 10/10	0: 14/14	0: 8/12 1: 4/12	0: 20/45 1: 24/45 2: 1/45
	Fistole	0: 7/7	0: 7/17 1: 6/17 2: 4/17	0: 4/39 1: 6/69 2: 29/39	-	0: 18/54 1: 24/54 2: 12/54
Edema						
	Noduli	0: 31/51 1: 20/51	0: 3/6 1: 3/6	0: 8/60 1: 23/60 2: 29/60	0: 3/10 1: 6/10 2: 1/10	0: 78/92 1: 12/92 2: 2/92
	Ascessi	1: 2/7 2: 5/7	1: 4/10 2: 6/10	2: 14/14	2: 8/8	0: 18/45 1: 32/45 2: 5/45
	Fistole	1: 5/6 2: 1/6	0: 6/17 1: 4/17 2: 7/17	0: 2/39 1: 17/39 2: 20/39	-	0: 34/54 1: 18/54 2: 2/54
Dimensioni (0=0-7mm, 1=7-15mm, 2= 15-30mm, 3= > 30mm)						
	Noduli	0: 28/51 1: 23/51	0: 2/6 1: 4/6	0: 8/60 1: 44/60 2: 8/60	1: 8/10 2: 2/10	0: 24/92 1: 58/92 2: 10/92
	Ascessi	1: 3/7 2: 4/7	1: 4/10 2: 6/10	1: 8/14 2: 6/14	2: 8/12 3: 4/12	0: 4/45 1: 29/45 2: 12/45
	Fistole	2: 6/6	2: 13/17 3: 4/17	2: 2/39 3: 37/39	-	2: 9/54 3: 45/54

Tabella4. 3: Descrizione dei parametri ecografici rilevati al T0 in relazione ai 4 differenti outcome evolutivi e al tempo relativo alla visita antecedente il flare nella 5 colonna. Abbreviazioni: Outc.1= Outcome 1 (guarito); Outc.2= Outcome 2 (spento); Outc.3 = Outcome 3 (infiammato); Outc.4 = Outcome 4 (cronicizzato); A=assenti; P= presenti; D= Dermica; I=Ipodermica.

4.3.2 Modello di regressione

In relazione ad ognuno dei 3 endpoint dello studio è stata dapprima eseguita un'analisi statistica esplorativa mediante l'indice di correlazione di Spearman per ricercare le associazioni significative tra le diverse variabili, in seguito è stato impostato un modello di regressione logistica multivariata per confrontare i gruppi in analisi accoppiate sulla base dei diversi outcome.

4.3.2.1 Endpoint primario: outcome evolutivo delle lesioni acute (noduli + ascessi)

La regressione è stata impostata sull'outcome binario di risoluzione (outcome1) + persistenza non infiammatoria (outcome 2) versus persistenza in stato infiammatorio (outcome 3) e cronicizzazione in fistola (outcome 4).

Nel complesso il modello di predizione dell'outcome favorevole (1+2) raggiunge una accuratezza del 94,8%, partendo da una probabilità di accuratezza iniziale del 65,7%. Esso ha incluso le seguenti variabili: sede anatomica, presenza/assenza di hair tracts, gli score di PD ed edema e la profondità della localizzazione della lesione (R^2 di Cox e Snell 0,57) (Figura 4.5).

All'interno della variabile "sede anatomica" solamente la localizzazione genitale si associava ad una probabilità statisticamente significativa ($p < 0,05$) di non raggiungere l'outcome favorevole.

Ugualmente la presenza di hair tracts (OR: 0,34; IC: 0,005-0,229), i valori ordinali della scala del PD ed edema (OR: 0,77; IC: 0,045-13,05), e la profondità della localizzazione (OR: 0,035; IC: 0,006-0,206) correlavano in modo inverso con il raggiungimento dell'outcome favorevole ($p < 0,05$). Nel caso specifico del PD un segnale >1 presentava una OR di 0,046 (IC: 0,009-0,225) di predire l'evoluzione favorevole, ovvero si configurava come un fattore di rischio per il mancato raggiungimento dell'outcome.

Per questioni di brevità non si riporteranno gli OR e i rispettivi IC delle variabili categoriche ordinabili.

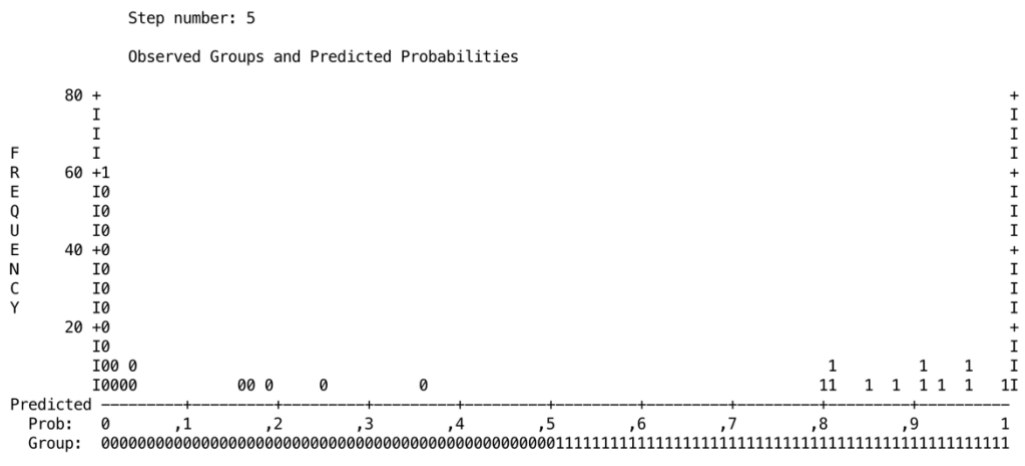


Figura 4.5: Distribuzione delle probabilità previste nei due gruppi in studio.

La rappresentazione del modello mediante curva ROC raggiungeva una sensibilità del 91,5% e una specificità del 96,5%, con una Area Sotto la Curva (AUC) pari a 0,96 (Figura 4.6).

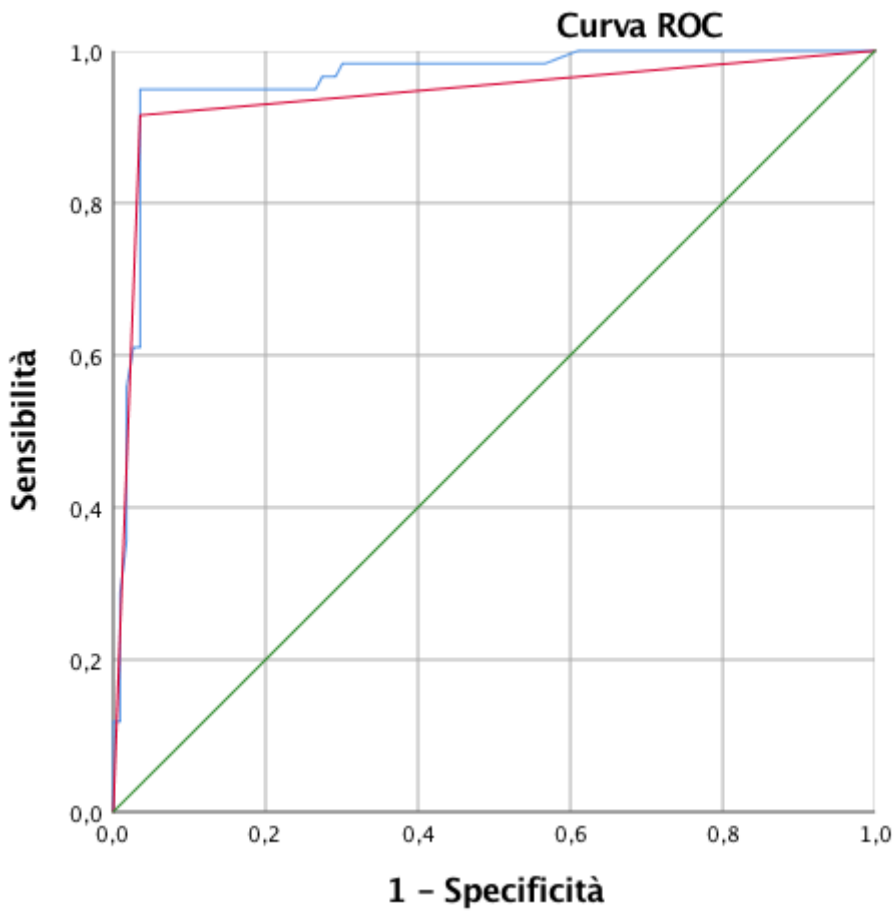


Figura 4.6: Rappresentazione grafica con curva ROC del modello di regressione dell'evoluzione di noduli e ascessi. In verde è rappresentata la bisettrice della AUC, corrispondente ad una probabilità del 50% di classificare correttamente una lesione estratta a caso correttamente all'interno dei due gruppi. La linea blu rappresenta la possibilità di appartenere ad uno dei due gruppi; la curva rossa rappresenta il gruppo di appartenenza discretizzato (dicotomizzato tra appartenenza e non appartenenza nel gruppo) quindi pertanto rappresentativo di sensibilità e specificità del test nel categorizzare il campione.

4.3.2.2 Endpoint primario: outcome evolutivo delle lesioni croniche (fistole)

La regressione in questo caso non ha considerato l'outcome 4, ed è dunque stata impostata sull'outcome binario di risoluzione (outcome1) + persistenza non infiammatoria (outcome 2) versus persistenza in stato infiammatorio (outcome 3). Il modello di predizione raggiunge una accuratezza del 93,5%, partendo da una probabilità di accuratezza iniziale del 62,9%. Esso ha incluso le seguenti variabili: profondità della localizzazione (OR: 0,01; IC:0,011; IC: 0,003-0,068) e dimensioni (OR: 0.72; IC:0,009-0,058), che correlavano in modo inverso con l'outcome favorevole (outcome 1+2). L'R² di Cox e Snell del modello risultava pari a 0,62 (Figura 4.7). La rappresentazione mediante curva ROC dimostrava una AUC: 0,95, una sensibilità dell'82,6% e una specificità del 100% (Figura 4.8).

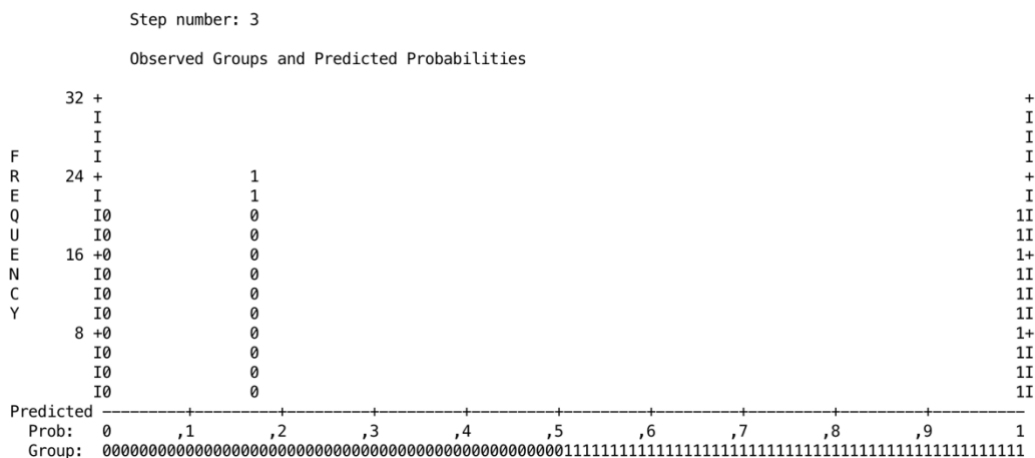


Figura 4.7: Distribuzione delle probabilità previste nei due gruppi in studio.

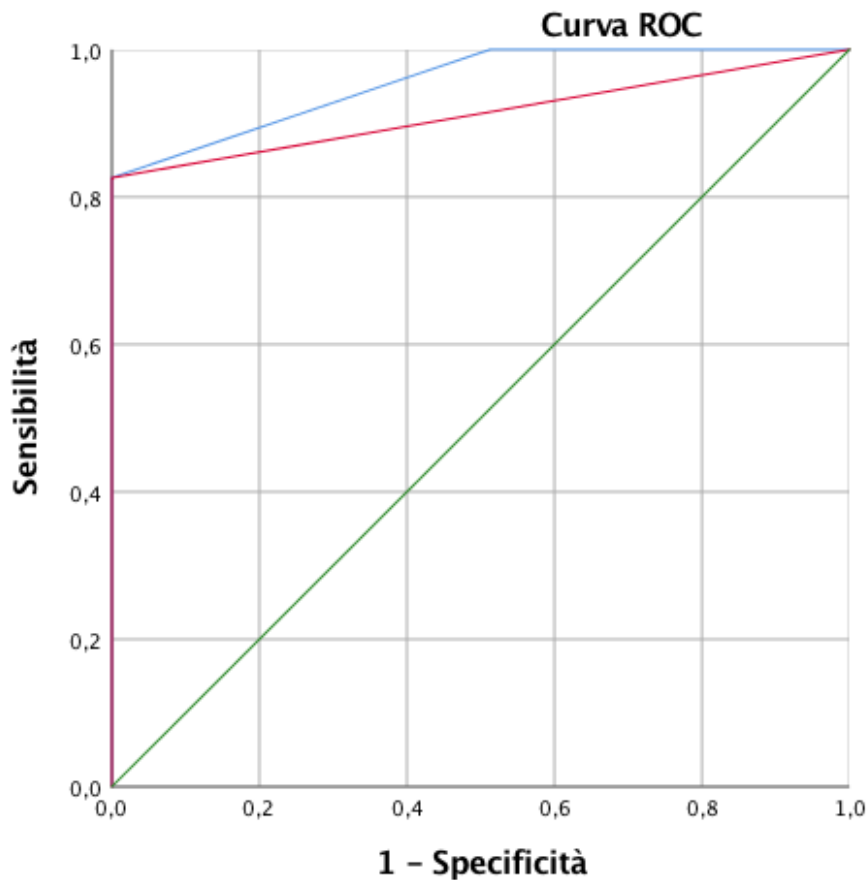


Figura 4.8: Rappresentazione grafica con curva ROC del modello di regressione dell'evoluzione delle fistole.

4.3.2.3 Endpoint secondario: fattori predittivi di una procedura invasiva per le lesioni acute (noduli e ascessi)

La regressione in questo caso ha considerato l'outcome binario non esecuzione vs. esecuzione di una procedura invasiva, sia essa chirurgica o laser. Per la combinazione dei noduli + ascessi il modello partiva da una percentuale di correttezza del 64,4% ed incrementava in accuratezza fino al 79,9%, con un R^2 pari a 0,39. Le variabili che raggiungevano una significatività predittiva erano: età (OR: 0,91; IC: 0,85-0,96), hair tracts (OR: 0,26; IC: 0,08-0,87), PD (OR: 0,12; IC: 0,00-0,34), profondità della localizzazione (0,003; IC: 0,00-0,09), edema (0,193; IC: 0,04-0,89). Tutte le variabili nell'equazione risultavano correlare in modo inverso con la probabilità di un management conservativo.

La curva ROC esposta in figura 4.9 presentava una AUC pari a 0,87 ed una sensibilità dell'86,3% e specificità del 67,7%.

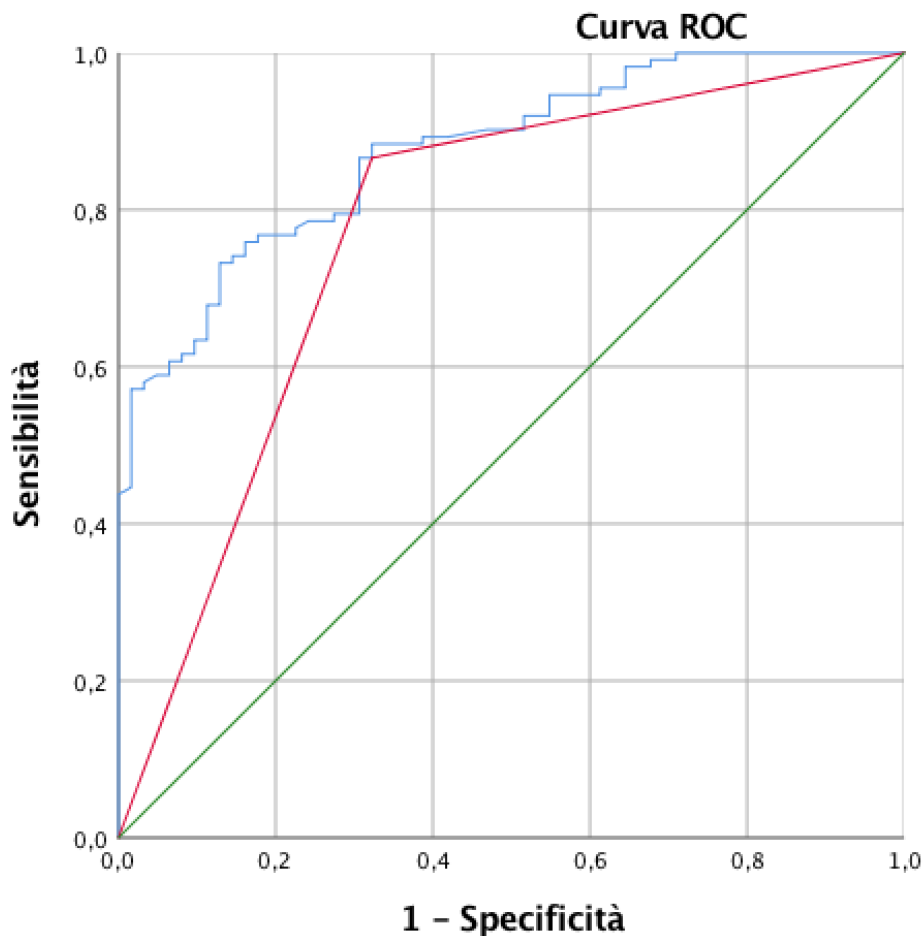


Figura 4.9: Curva ROC del modello di regressione predittivo di una procedura invasiva per noduli e ascessi.

4.3.2.4 Endpoint secondario: fattori predittivi di una procedura invasiva per le lesioni croniche (fistole)

Il modello per lo stesso outcome nelle fistole ha incluso come soli fattori predittivi la dimensione (OR: 0,01, IC: 0,002-0,066)

L'accuratezza del modello consentiva di classificare correttamente il 90,5% delle lesioni, partendo da percentuale di correttezza iniziale del 63,5%.

La curva ROC presentava una AUC di 0,95 e una sensibilità pari al 78,3% con specificità del 100% (Figura 4.10).

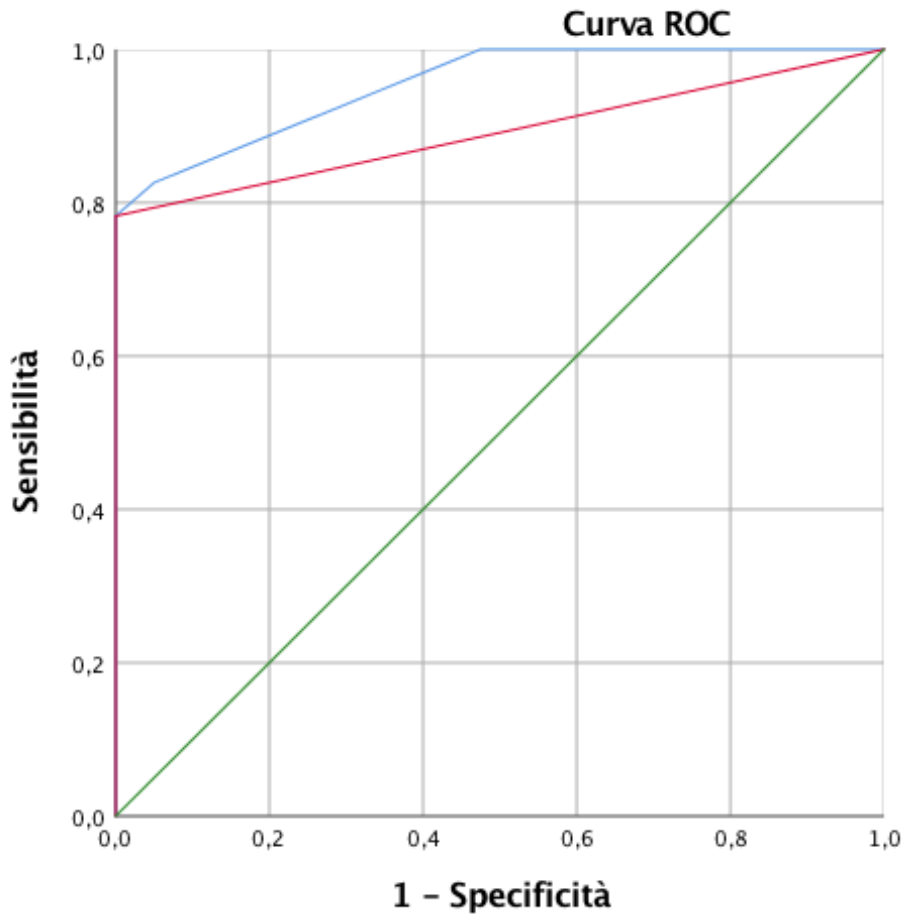


Figura 4.10: Curva ROC del modello di regressione predittivo di una procedura invasiva le fistole.

4.3.2.5 Endpoint secondario: fattori predittivi di flare in lesioni acute spente al momento della visita antecedente la riacutizzazione (noduli e ascessi)

La regressione in questo caso ha considerato l'outcome binario flare/assenza di flare alla visita successiva nelle lesioni spente, analizzando i fattori clinici ed ecografici rilevati al momento della visita antecedente il flare di una determinata lesione bersaglio. Per i noduli e ascessi il modello di regressione incrementava l'accuratezza diagnostica da 62,3% a 76,6% con un R² di 0,35. I fattori predittivi del modello risultavano: età di esordio della malattia (correlazione inversa, ovvero minore era l'età di esordio, maggiore era la possibilità di flare; OR: 0,36), PD (OR: 7,14; IC: 1,9-109,73E7), hair tracts (OR 3,11; IC: 1,86-157,8), profondità della localizzazione (OR: 31,3; IC: 4,6-1349E+17) dimensione (OR: 1,86; 0,81-5,6E+9)

La curva ROC presentava una AUC pari a 0,85 e raggiungeva una sensibilità del 66,4% e specificità dell'82,8% (Figura 4.11).

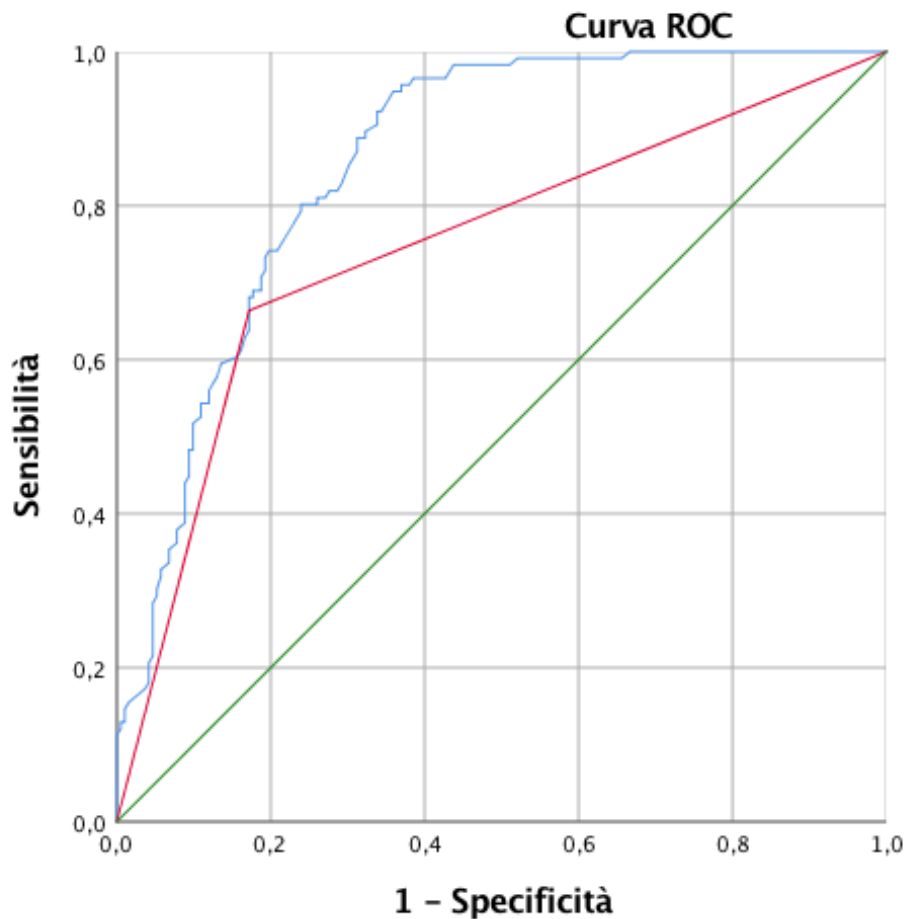


Figura 4.11: Curva ROC del modello di regressione predittivo flare per i noduli e ascessi

4.3.2.6 Endpoint secondario: fattori predittivi di flare in lesioni croniche spente al momento della visita antecedente la riacutizzazione (fistole)

Lo stesso modello per le fistole aveva un R² di 0,6 e presentava una accuratezza classificativa del 92,5%. I fattori predittivi del flare inclusi nell'equazione risultavano: localizzazione ascellare, profondità della localizzazione (OR:1,2; IC: 0,001-1,43), edema (OR: 1,23; IC: 0,82-17,92) e dimensioni (37,21; IC: 7,59-182,27). La curva ROC presenta una AUC pari a 98,2 e sensibilità dell'81% e specificità del 96% (Figura 4.12).

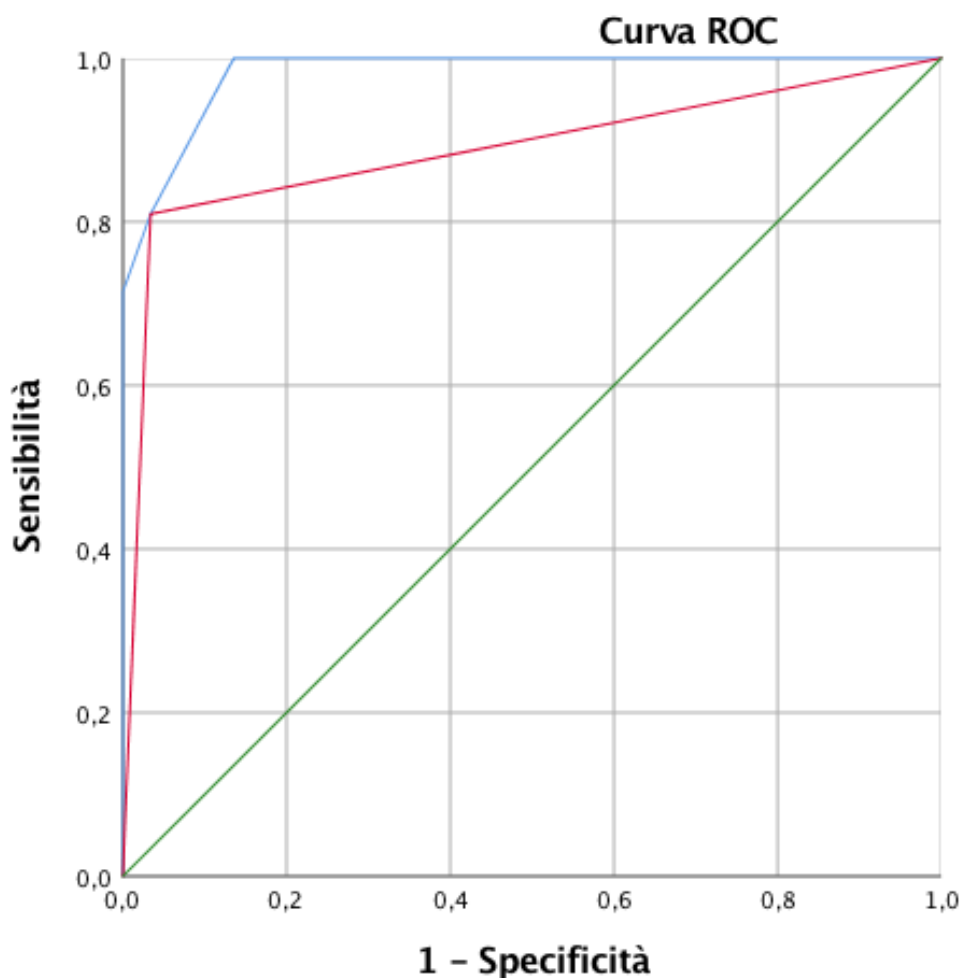


Figura 4.12: Curva ROC del modello di regressione predittivo flare per i noduli e ascessi

4.4 Discussione

Questo studio nasce dall'osservazione che esistono caratteristiche ecografiche in grado di predire, almeno in parte, l'evoluzione e l'andamento delle lesioni suppurative nel tempo. Per questo, a differenza della maggioranza degli studi in HS che partono dal paziente come unità di studio, ho voluto capovolgere il punto di osservazione prendendo la singola lesione suppurativa come punto di interesse. Un tema molto dibattuto in HS è costituito dalla modalità con cui embricare un approccio invasivo ed una terapia medica conservativa. La sinergia delle due è, di fatto, una combinazione vincente, ma definire ciò che va escisso e ciò che va trattato e come vada trattato è piuttosto complesso. Il "viaggio" del paziente con HS è lungo e dopo la diagnosi iniziale, che spesso è ritardata di anni, il paziente è spettatore e protagonista di un percorso circolare di visite e di trattamenti(269). Un "unmet need" dei sanitari che si occupano di HS è la creazione di centri

specializzati in cui avvenga una presa in carico dei pazienti in modo multidisciplinare, dove avvenga il coinvolgimento costante di 4 figure professionali: dermatologo, radiologo, chirurgo plastico ed infermiere(270). Ciò spesso non avviene ma al contrario, il paziente assiste ad una frammentazione della gestione della propria patologia in un coacervo di visite specialistiche e trattamenti a medio-breve termine. Un “unmet need” del paziente è la gestione puntuale dei flare e la minimizzazione di situazioni imprevedibili, in cui il paziente si ritrova letteralmente in balia di sé stesso o di unità di pronto soccorso/emergenza in cui può non esservi una gestione ottimale della condizione acuta. In questo contesto, la ricerca di fattori predittivi di riacutizzazione o di evoluzione delle lesioni suppurative e lo sviluppo di score clinici od ecografici in grado di porre una chiara indicazione sulla gestione di lesioni a rischio diviene fondamentale.

4.4.1 Discussione dei risultati ottenuti: noduli e ascessi

I risultati ottenuti si sono focalizzati sulla predizione di 3 outcome: l'evoluzione della lesione suppurativa, la necessità di andare incontro ad un intervento procedurale, e la probabilità di flare nel breve termine.

I risultati sono stati distinti tra lesioni acute, ovvero noduli e ascessi, e lesioni croniche, rappresentate dalle fistole.

Noduli e ascessi sono stati accorpati in quanto l'ascesso rappresenta una evoluzione necrotico-colliquativa del nodulo: pur potendosi presentare d'emblé come tale, l'ascesso in risoluzione ritorna allo status di nodulo e nei successivi follow-up è clinicamente ed ecograficamente indistinguibile da un nodulo. Inoltre nel corso dello studio alcuni noduli avevano presentato una evoluzione ascessuale, e ciò poneva una ulteriore difficoltà classificativa delle lesioni iniziali come noduli o ascessi. D'altra parte le lesioni clinicamente identificate come ascessi al T0 presentavano una evoluzione meno fausta dei noduli infiammatori, andando incontro a guarigione nel 14% vs. 40% dei casi, a persistenza in stato non-infiammatorio nel 30% vs. 5%, ad infiammazione nel 33% vs. 47%, e a cronicizzazione nel 23% vs. 8% dei casi se confrontanti con i noduli. La differenza di “peso” in termini di gravità di malattia è computata anche nell'IHS4 score, che attribuisce uno score pari a 2 agli ascessi, mentre assegna un punteggio

pari a 1 ai noduli infiammatori. Altri score come l'Hi-SCR conteggiano il numero complessivo di noduli e ascessi in modo unitario, senza differenze nel peso relativo di ciascuno dei due. Il numero di ascessi totali in esame nello studio era di 24: ciò non permetteva infatti una sottoanalisi di regressione differenziata per le lesioni acute. In relazione ai 3 outcome definiti sopra è interessante notare come, per noduli e ascessi, la maggior parte dei fattori predittivi siano di genesi ecografica. Il modello di predizione di una evoluzione favorevole (outcome 1.1 e 1.2) includeva infatti il PD, gli hair tracts, la localizzazione e l'edema, unitamente alla sede anatomica. Come già riportato nei risultati l'unica sede anatomica con un OR elevato nel determinare la probabilità di mancato raggiungimento dell'outcome favorevole era la localizzazione genitale, che è nota essere difficile da trattare e poco responsiva alla terapia. In un lavoro recentemente pubblicato che ha incluso anche il nostro centro i pazienti con localizzazione anogenitale presentavano un decorso clinico più aggressivo, scandito da una maggior durata e gravità della malattia e presenza di un maggior numero di comorbidità associate(273). Per quanto riguarda i criteri ecografici, l'assenza di hair tracts è risultato un fattore predittivo di una evoluzione favorevole. Wortsman et al. hanno ipotizzato che il rilevamento di frammenti ritenuti di fusto pilifero all'interno delle lesioni suppurative possa perpetuare il processo infiammatorio data l'incapacità del sistema reticolo-endoteliale di degradarne il rigido scheletro di cheratina "coil-coiled"(274). Gli autori hanno rilevato una dimensione media dei frammenti pari a 4,4mm in una serie di 40 pazienti, sebbene alcuni hair tracts raggiungessero dimensioni superiori ai 3 cm, suggerendo che la produzione dei frammenti non derivasse da una sintesi difettosa, ma da un sezionamento casuale di questi(274). Ad oggi non esistono studi di follow-up degli hair tracts e delle lesioni contenenti frammenti ritenuti, e il loro valore prognostico non è stato studiato. L'edema è una caratteristica che identifica un processo infiammatorio in atto e, nel caso dell'HS, è spesso riportato in associazione alle raccolte fluide, ovvero ascessi, nella fase conclamata o in rapporto alle fistole. Tuttavia non esiste una chiara definizione e gradazione di edema nel campo dell'ecografia cutanea. La maggior parte degli score derivano dalle applicazioni dell'ecografia ai tessuti molli affetti da patologie reumatologiche. Nell'ambito dell'artrite psoriasica, Fournié è stato il primo a correlare l'edema con il processo infiammatorio a carico delle articolazioni digitali e a descrivere l'edema come un ispessimento diffuso

ipo/isoecogeno dei tessuti molli peritendinei attorno ai tendini flessori, con un aumento del segnale PD(275). Una recente Delphi di reumatologi ha definito l'edema dei tessuti molli digitali come "la presenza di ree ipoecogene/anecoiche anomale, diffuse o localizzate all'interno del tessuto sottocutaneo presenti tra l'epidermide e le strutture anatomiche tendinee, con ispessimento locale, in presenza o assenza di segnale Doppler anomalo, visualizzato in due piani perpendicolari e non evidente sul lato controlaterale"(276). Nel nostro studio è stato utilizzato il grading proposto da Wortsman e collaboratori per la caratterizzazione delle fistole(265). L'ecogenicità nel modello di regressione risultava un predittore di mancato raggiungimento di un outcome favorevole. Un edema di grado 2 era riscontrato nel 100% degli ascessi con outcome sfavorevole e solo nel 50% dei noduli con lo stesso outcome. È verosimile che la collinearità tra edema e ascessi spieghi la prognosi meno favorevole degli ascessi rispetto ai noduli. Il segnale PD invece è stato correlato al grado di severità ultrasonografico (SOS-HS) e alle dimensioni delle lesioni di HS(263), oltre che al grado di attività infiammatoria delle cicatrici acneiche(277). Caposiena e colleghi in uno studio retrospettivo su 241 lesioni suppurative hanno riscontrato un segnale PD nel 51,6% dei noduli e 93,8% degli ascessi; d'altra parte un segnale PD moderato-severo veniva riscontrato solo nel 18,7% dei noduli a confronto con il 62,9% degli ascessi. Un dato interessante è la assenza di correlazione tra il segnale PD e i seguenti parametri clinici: età, durata della patologia, sesso, sede anatomica e fumo(263). Nel nostro studio, il modello di regressione relativo all'outcome evolutivo dimostrava allo stesso modo che un segnale PD moderato-severo (>1) si correlava in modo inverso all'evoluzione favorevole (OR: 0,046).

Per quanto attiene la profondità della localizzazione, si discuterà tale fattore nella sezione dedicata alle fistole.

Gli stessi determinanti del primo modello rientravano nell'equazione del secondo, ovvero avevano capacità di predire una futura chirurgia o trattamento laser. L'analisi possedeva meno accuratezza predittiva della prima e l'R² del modello risultava pari a 0,39. In aggiunta al PD, hair tracts, profondità della localizzazione ed edema, l'età risulta correlata in modo inverso alla probabilità di eseguire una procedura (OR: 0,91, IC: 0,85-0,96). L'interpretazione di questo dato è variabile, essendo la decisione di intervenire chirurgicamente una decisione concordata tra

medico e paziente. In tal senso è verosimile che i pazienti più giovani preferiscano una soluzione non conservativa.

Il modello predittivo dell'outcome 3, ovvero la probabilità che una lesione in remissione clinica possa infiammarsi entro la visita successiva è gravato dalla minore accuratezza (R^2 0,35), sebbene gli stessi fattori incontrati in precedenza, ovvero il PD, la profondità della localizzazione e le dimensioni risultino predittori indipendenti nell'equazione, unitamente all'età di esordio della malattia (correlazione inversa). In uno studio retrospettivo multicentrico su 115 pazienti in terapia con adalimumab la probabilità di flare risultava correlata all'età, ritardo diagnostico, Hurley III e IHS4(278). D'altra parte lo studio reclutava pazienti affetti da HS moderata-severa in terapia con anti TNF- α che differivano significativamente dalle caratteristiche demografiche della popolazione in studio. Deckers et al. correlano l'HS precoce ad un coinvolgimento più diffuso della malattia rispetto all'HS ad esordio più tardiva, in assenza di una differenza in termini di severità; in tale articolo gli autori non hanno incluso il dato relativo al "flare" nell'analisi statistica(279).

4.4.1 Discussione dei risultati ottenuti: fistole

I risultati delle analisi per le fistole differiscono in parte da quelli ottenuti per i noduli e gli ascessi. Le fistole, infatti, sono lesioni croniche con una minima tendenza alla risoluzione spontanea. Nello studio solamente l'8% e il 29% delle lesioni fistolose è andato incontro rispettivamente a guarigione e perdita di infiammazione, mentre il 63% è rimasto in uno stato infiammatorio.

Negli studi PIONEER I e II il gruppo assegnato ad adalimumab presentava una riduzione del 55,3% (media: -1,2 [-2,1,-0,4]) del numero di fistole drenanti al termine della 12esima settimana di trattamento, a fronte di un incremento del 16,6% (media: 0,5) delle fistole drenanti nel placebo(154).

Nei modelli predittivi la profondità della localizzazione, l'edema e le dimensioni delle fistole appaiono i fattori condizionanti un outcome evolutivo non favorevole. Per quanto attiene la localizzazione delle fistole, è bene considerare l'articolo pubblicato da Martorell et al, il quale distingue le fistole in 4 categorie sulla base della localizzazione e della morfologia(280).

Il tipo A è costituito da una fistola dermica, non cicatriziale, che non mostra orifizi di apertura sulla cute o connessioni con l'epidermide e il tessuto sottocutaneo. Il tipo B è rappresentato da una fistola dermoepidermica, non cicatriziale, che presenta una o più aperture sulla cute dalle quali può fuoriuscire materiale essudante. Il tipo C è caratterizzato dall'essere una fistola complessa con multiple connessioni sottocutanee che si inserisce all'interno di un tessuto fibrotico circostante. Il tipo D consiste in una fistola localizzata in profondità che penetra attraverso il tessuto sottocutaneo e talvolta attraverso la fascia superficiale senza una estensione in altri organi(280). Il tipo A rappresenta la variante più comune e deriverebbe dalla coalescenza di due o più lesioni suppurative e sarebbe il prodotto della frizione ripetuta di queste a livello delle pieghe cutanea: per questo motivo si localizzano più frequentemente in sede inguino-crurale. Esso mostra una risposta ottimale alla terapia antibiotica e anti-TNF α con un tasso di clearance pari rispettivamente al 44% e 95% dopo 6 mesi di terapia. Il tipo B mostra tassi di guarigione del 38%, 30% e 65% con la terapia antibiotica, dapsone e adalimumab, mentre il tipo C e D mostrano minima o assente risposta(280).

In questo studio nessuna fistola presentava le caratteristiche di tipo C, poiché rientrano in una definizione di Hurley III in quanto determinano un sovertimento radicale dell'architettura tissutale senza lasciare aree di cute sana, né di tipo D le quali, stanti alla definizione di Martorell, presentano una disposizione prevalentemente verticale penetrante gli strati profondi. Rimanendo solo fistole categorizzabili in tipo A e B vanno fatte delle considerazioni: esistono fistole di tipo A e di tipo B con localizzazione ipodermica e/o con fibrosi, rilevata come una banda di tessuto iper/ipoecogeno che circonda o invade il lume della fistola. La giunzione dermoipodermica non è visualizzabile con l'ecografia e dunque la definizione della fistola di tipo B come "una fistola non cicatriziale che mostra una connessione con la giunzione dermoepidermica" ha, a mio parere, una validità limitata(255). Per questo motivo ho ritenuto più importante definire la profondità delle fistole prendendo in considerazione lo strato cutaneo in cui si localizzavano maggiormente, ovvero derma e ipoderma.

Ritornando dunque al modello predittivo dell'evoluzione delle fistole, una localizzazione profonda, una dimensione > 30mm 0 predicevano la persistenza in stato infiammatorio. Ciò è in linea con quanto affermato da Wortsman, che evidenzia come le dimensioni >3cm, unitamente allo spessore > 0,4cm siano

correlati ai sottotipi di fistole II e III, i quali sono stati associati agli stadi più gravi di HS. La Wortsman d'altra parte non formula un giudizio sulla prognosi delle fistole, ma si limita ad una classificazione puntuale basata sugli aspetti morfologici correlati allo stadio di gravità; un dato interessante è la mancanza di informazioni riguardo alla localizzazione delle fistole(281).

In un altro studio la localizzazione dermica e la perdita di segnale al PD erano fattori predittivi di un'evoluzione favorevole(282).

Per quanto riguarda il secondo modello, ovvero la probabilità di predire una procedura invasiva l'unico fattore predittivo è stato la dimensione delle fistole (OR: 0,01, IC: 0,002-0,066). L'analisi presentava una buona accuratezza predittiva, con una AUC pari a 0,95.

Il terzo outcome, ovvero la predicibilità dei flare, presentava anch'esso un buon potere predittivo, a differenza dello stesso modello costruito per le lesioni acute. Le variabili significative erano: l'area anatomica, il PD, la profondità della localizzazione e le dimensioni.

L'area anatomica associata ad una maggiore probabilità di flare risultava l'ascella, in contrasto con il risultato di un precedente studio che ritrovava una correlazione con la localizzazione inguinale; verosimilmente le fistole di entrambe le localizzazioni sono maggiormente suscettibili di flare poiché queste sono le aree dove si verifica un maggior attrito meccanico(278).

Caposiena et al. in una survival analysis su 115 fistole trattate con adalimumab dimostravano come l'elevato grado di fibrosi e di segnale PD si correlasse ad una maggiore probabilità di sopravvivenza delle fistole(282).

Limiti

Questo studio prospettivo presenta diversi limiti: un limite non previsto è causato dall'avvento della pandemia di Sars-CoV2, che ha dilatato significativamente i tempi follow-up, rendendo meno affidabile la stima del flare. Si conteggiavano solo le riacutizzazioni rilevate al momento della visita, e sebbene i pazienti fossero stati istruiti di contattare il centro mediante posta elettronica, la paura dei contagi ha fortemente scoraggiato l'accesso in ospedale. Oltre a ciò, 7 pazienti avevano temporaneamente interrotto l'adalimumab, che è stato ripreso dopo un

intervallo di 2-7 mesi. Anche la durata delle terapie antibiotiche è stata modificata in 13/61 casi, non giungendo al termine prescritto.

Tra i limiti intrinseci dello studio vi è l'assenza di analisi ecografica delle lesioni acquisite in un secondo momento rispetto al T0, sebbene queste venissero conteggiate all'interno dello score di gravità. L'analisi ecografica non ha considerato quali parametri lo spessore delle fistole e il pattern di vascolarizzazione, che in recenti studi è stato dimostrato correlarsi alla gravità dello score clinico e, per la vascolarizzazione, alla persistenza delle lesioni suppurative in caso di vascolarizzazione interna o mista.

4.5 Conclusioni

La ricerca di fattori predittivi dell'evoluzione delle lesioni suppurative è essenziale per indirizzare il dermatologo al corretto management terapeutico, sia esso medico o chirurgico, nel tentativo di ridurre, per quanto possibile, il numero di eventi acuti, ovvero flare, che impattano fortemente sulla qualità di vita del paziente e che spesso vengano gestiti al di fuori di una struttura di riferimento.

5 Bibliografia

1. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol*. 2008;17(5):455–6.
2. Smith MK, Nicholson CL, Parks-Miller A, Hamzavi IH. Hidradenitis suppurativa: an update on connecting the tracts. *F1000Research*. 2017;6:1272.
3. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of Hidradenitis Suppurativa and Associated Factors: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):97–103.
4. Garg A, Lavian J, Lin G, Strunk A, Alloo A. Incidence of hidradenitis suppurativa in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):118–22.
5. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2 Pt 1):191–4.
6. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):596–601.
7. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):412–9.
8. Sung S, Kimball AB. Counterpoint: analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):818–9.
9. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein L a. V, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):50–61.
10. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014 ;32(3):397–408.
11. Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(5):389–92.
12. Sellheyer K, Krahl D. “Hidradenitis suppurativa” is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol*. 2005;44(7):535–40.
13. Shelley WB, Cahn MM. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa in man; experimental and histologic observations. *Arch Dermatol*. 1955;72(6):562–5.
14. Benedek T. Hidradenitis suppurativa. Its etiology, pathogenesis and specific vaccine therapy. *Acta Dermatovenereol*. 1957;37:1–47.
15. Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol*. 1990;122(6):763–9.
16. Zouboulis CC, Nogueira da Costa A, Fimmel S, Zouboulis KC. Apocrine glands are bystanders in hidradenitis suppurativa and their involvement is gender specific. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):1555–63.
17. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):999–1010.
18. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, et al. The human hair: from anatomy to physiology. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):331–41.
19. Blume-Peytavi U, Vogt A. Human hair follicle: reservoir function and

- selective targeting. *Br J Dermatol*. 2011;165(s2):13–7.
20. Schneider MR, Paus R. Deciphering the functions of the hair follicle infundibulum in skin physiology and disease. *Cell Tissue Res*. 2014;358(3):697–704.
21. Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol*. 1997;136:166–171.
22. Lousada M b., Lachnit T, Edelkamp J , et al. Exploring the human hair follicle microbiome*. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):802–15.
23. Nagao K, Kobayashi T, Moro K, et al. Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. *Nat Immunol*. 2012;13:744–752.
24. Reithmayer K, Meyer KC, Kleditzsch P, et al. Human hair follicle epithelium has an antimicrobial defence system that includes the inducible antimicrobial peptide psoriasin (S100A7) and RNase 7. *Br J Dermatol*. 2009;161:78–89.
25. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A ‘hairy’ privilege. *Trends Immunol*. 2005;26:32–40.
26. Costello EK, Lauber CL, Hamady M et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326:1694–7.
27. Callewaert C, Kerckhof FM, Granitsiotis MS et al. Characterization of Staphylococcus and Corynebacterium clusters in the human axillary region. *PLoS One*. 2013;8:e70538.
28. Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN et al. The microbiological landscape of anaerobic infections in hidradenitis suppurativa: a prospective metagenomic study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:282–91.
29. Riverain-Gillet E, Guet-Revillet H, Jais JP et al. The surface microbiome of clinically unaffected skinfolds in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional culture based and 16S RNA gene amplicon sequencing study in 60 patients. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1847–55.
30. Shin J-M, Choi D-K, Sohn K-C et al. Double-stranded RNA induces inflammation via the NF-kB pathway and inflammasome activation in the outer root sheath cells of hair follicles. *Sci Rep*. 2017;7:44127.
31. Sanford JA, O’Neill AM, Zouboulis CC, Gallo RL. Short-chain fatty acids from Cutibacterium acnes activate both a canonical and epigenetic inflammatory response in human sebocytes. *J Immunol*. 2019;202:1767–76.
32. Von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):367–71.
33. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:18.
34. Nazary M, Van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol*. 2011 15;672(1–3):1–8.
35. Vossen ARJV, Van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol*. 2018;9:2965.
36. Batycka-Baran A, Koziol M, Bieniek A et al. Expression of koebnerisin (S100A15) and calgranulin A (S100A8) in lesional and perilesional skin in patients suffering from hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e402–4.

37. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM et al. The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls. *JAMA Dermatol* 2017;153:897–905.
38. Witte-Händel E, Wolk K, Tsaousi A, et al. The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and Contributes to Skin Infiltration and Destruction. *J Invest Dermatol*. 2019;139(6):1294–305.
39. Markota Čagalj A, Marinović B, Bukvić Mokos Z. New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2022 29;23(7):3753.
40. Liu T, Li S, Ying S, et al. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front. Immunol*. 2020;11:594735.
41. Scala E, Di Caprio R, Cacciapuoti S, et al. A new T helper 17 cytokine in hidradenitis suppurativa: antimicrobial and proinflammatory role of interleukin-26. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):1038–45.
42. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol*. 2013;22(3):172–7.
43. Danby FW, Jemec GBE, Marsch WC, von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1034–9.
44. Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Petropoulou C et al. Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2007;156:51–6.
45. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2011;186(2):1228–39.
46. Yao Y, Frew JW, Thomsen SF, Ring HC. Antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa: a systematic review*. *Br J Dermatol*. 2022;186(2):236–44.
47. Hoffman LK, Ghias MH, Lowes MA. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):47–54.
48. Gniadecki R, Jemec GBE. Lipid raft-enriched stem cell-like keratinocytes in the epidermis, hair follicles and sinus tracts in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol*. 2004;13(6):361–3.
49. Gay D, Ghinatti G, Guerrero-Juarez CF, et al. Phagocytosis of Wnt inhibitor SFRP4 by late wound macrophages drives chronic Wnt activity for fibrotic skin healing. *Sci Adv*. 2020;6(12):eaay3704.
50. Amat-Samaranch V., Agut-Busquet E., Vilarrasa E., Puig L. New Perspectives on the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2021;12:204062232110559.
51. Zouboulis VA, Zouboulis KC, Zouboulis CC. Hidradenitis Suppurativa and Comorbid Disorder Biomarkers, Druggable Genes, New Drugs and Drug Repurposing-A Molecular Meta-Analysis. *Pharmaceutics*. 2021;14(1):44.
52. Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(2):385-9
53. Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol*. 2012;21(10):735–9.
54. Ring HC, Bay L, Nilsson M, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):993-1000
55. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune

- defense system of the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):1974–80.
56. Ardon CB, Prens EP, Fuersted K, et al. Biofilm production and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* strains from Hidradenitis Suppurativa lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):170–7.
 57. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol*. 1999 ;140(1):90–5.
 58. Ring HC, Emtestam L. The Microbiology of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):29–35.
 59. Otto M. *Staphylococcus epidermidis*--the “accidental” pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(8):555–67.
 60. Sutherland IW. The biofilm matrix--an immobilized but dynamic microbial environment. *Trends Microbiol*. 2001;9(5):222–7.
 61. Rumberger BE, Boarder EL, Owens SL, Howell MD. Transcriptomic analysis of hidradenitis suppurativa skin suggests roles for multiple inflammatory pathways in disease pathogenesis. *Inflamm Res*. 2020;69(10):967–73.
 62. Lowe MM, Naik HB, Clancy S, et al. Immunopathogenesis of Hidradenitis Suppurativa and Response to Anti-TNF- α Therapy. *JCI Insight* 2020;e139932.
 63. De Oliveira ASLE, Bloise G, Moltrasio C et al. Transcriptome Meta-Analysis Confirms the Hidradenitis Suppurativa Pathogenic Triad: Upregulated Inflammation, Altered Epithelial Organization, and Dysregulated Metabolic Signaling. *Biomolecules* 2022;1371.
 64. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis CC. Endocrinologic Aspects of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):45–9.
 65. Harrison BJ, Read GF, Hughes LE. Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg*. 1988;75(10):972–5.
 66. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:335–41.
 67. Riis PT, Ring HC, Themstrup L, Jemec GB. The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa - A Systematic Review. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016;24(4):239–49.
 68. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol*. 1988;119(3):345–50.
 69. Nikolakis G, Stratakis CA, Kanaki T, Slominski A, Zouboulis CC. Skin steroidogenesis in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;17:247–58.
 70. Werner R, Holterhus PM. Androgen action. *Endocr Dev* 2014;27:28–40.
 71. Barth JH, Kealey T. Androgen metabolism by isolated human axillary apocrine glands in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1991;125(4):304–8.
 72. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 ;23(9):985–98.
 73. Joseph MA, Jayaseelan E, Ganapathi B, Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatol Treat*. 2005;16(2):75–8.
 74. Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):732–5.
 75. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):263–8.
 76. F. Canoui-Poitrine JE, Revuz P, Wolkenstein C, et al. Clinical

characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(1):51-7.

77. Chandran NS, Lee JH, Kurokawa I. Hidradenitis suppurativa in South-East Asia and East Asia. *Exp Dermatol*. 2021;30(S1):23–6.

78. Machado MO, Stergiopoulos V, Maes M, et al. Depression and anxiety in adults with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis *JAMA Dermatol*. 2019;155(8):939-945.

79. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of Hidradenitis Suppurativa among Tobacco Smokers: a population based retrospective analysis in the United States. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):709-714.

80. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):831–9.

81. Wang Y, Wang L, Ai X et al. Nicotine could augment adhesion molecule expression in human endothelial cells through macrophages secreting TNF-alpha, IL-1beta. *Int Immunopharmacol*, 2004;4(13):1675-86.

82. Qiu F, Liang CL, Liu H, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2016;8(1):268–84.

83. Barcelo B, Pons J, Ferrer JM, et al. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. *Eur Respir J*. 2008;31:555–562.

84. Wittebole X, Hahm S, Coyle SM et al. Nicotine exposure alters in vivo human responses to endotoxin. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:28–34.

85. Thompson KG, Shuster M, Ly BC, et al. Variability in skin microbiota between smokers, former smokers, and nonsmokers. *J Am Acad Dermatol*. 2020 1;83(3):942–4.

86. Shi L, Wu Y, Yang C, et al. Effect of nicotine on Staphylococcus aureus biofilm formation and virulence factors. *Sci Rep*. 2019;9:20243.

87. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):S8–11.

88. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One*. 2012;7:e31810.

89. Nikolakis G, Kokolakis G, Kaleta K, et al. Pathogenese der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa. *Hautarzt*. 2021;72(8):658–65.

90. Xu H, Xiao X, He Y, et al. Increased serum interleukin-6 levels in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(1):82–4.

91. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 2004;110(12):1564–71.

92. Huang S, Rutkowsky J M, Snodgrass R G et al. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J Lipid Res*. 2012; 53: 2002–2013.

93. González-López MA, Vilanova I, Ocejó-Viñals G, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, resistin and visfatin in non-diabetics patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(8):595–600.

94. Malara A, Hughes R, Jennings L, et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):792-793

95. Theut Riis P, Saunte DM, Benhadou F, et al. Low and high body mass index in hidradenitis suppurativa patients-different subtypes? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):307-312.

96. Riis PT, Saunte DM, Sigsgaard V, et al. Clinical characteristics of pediatric hidradenitis suppurativa: a cross-sectional multicenter study of 140 patients. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(10):715–24.
97. Mikkelsen PR, Dufour DN, Zarchi K et al. Recurrence rate and patient satisfaction of CO2 laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Dermatol Surg* 2015;41:255–60.
98. Fitzsimmons JS, Guilbert PR, Fitzsimmons EM. Evidence of genetic factors in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1985;113(1):1–8.
99. Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):947–53.
100. Gao M, Wang PG, Cui Y, et al. Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3. *J Invest Dermatol*. 2006;126(6):1302–6.
101. Wang B, Yang W, Wen W, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*. 2010;330(6007):1065.
102. Ingram JR. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):23–8.
103. Doody RS, Raman R, Farlow M et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. 2013;369(4):341–50.
104. Weber S, Niessen MT, Prox J, et al. The disintegrin/metalloproteinase Adam10 is essential for epidermal integrity and Notch-mediated signaling. *Dev Camb Engl*. 2011;138(3):495–505.
105. Okuyama R, Tagami H, Aiba S. Notch signaling: its role in epidermal homeostasis and in the pathogenesis of skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2008;49(3):187–94.
106. Auderset F, Coutaz M, Tacchini-Cottier F. The role of Notch in the differentiation of CD4⁺ T helper cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2012;360:115–34.
107. Zeng C, Shao Z, Wei Z, et al. The NOTCH-HES-1 axis is involved in promoting Th22 cell differentiation. *Cell Mol Biol Lett*. 2021;26(1):7.
108. Aubin-Houzelstein G. Notch signaling and the developing hair follicle. *Adv Exp Med Biol*. 2012;727:142–60.
109. Nicolas M, Wolfer A, Raj K, et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet*. 2003;33(3):416–21.
110. Niemann C. Differentiation of the sebaceous gland. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(2):64–7.
111. Huang G, Wang Y, Chi H. Regulation of TH17 cell differentiation by innate immune signals. *Cell Mol Immunol*. 2012;9(4):287–95.
112. Re F, Strominger JL. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human dendritic cells. *J Biol Chem*. 2001;276(40):37692–9.
113. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*. 2011;34(2):149–62.
114. Wang X, Liu Y. Regulation of Innate Immune Response by MAP Kinase Phosphatase-1. *Cell Signal*. 2007;19(7):1372–82.
115. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 ;23(9):985–98.
116. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *Presse Médicale*. 2010 ;39(12):1254–64.
117. Lacarrubba F, Musumeci ML, Nascia MR, et al. Double-ended Pseudocomedones in Hidradenitis Suppurativa: Clinical, Dermoscopic, and Histopathological Correlation. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(6):763-764.

118. Scheinfeld N. An atlas of the morphological manifestations of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J.* 2014;20(4):22373.
119. Kirby JS, Moore B, Leiphart P, et al. A narrative review of the definition of ‘flare’ in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):24–8.
120. Bettoli V, Zauli S, Borghi A et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa–acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:125–6.
121. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):60-69.e2.
122. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K et al. Verneuil’s disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:1347–53.
123. LeWitt TM, Mammis-Gierbolini A, Parnell M, et al. International consensus definition of disease flare in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2022. doi: 10.1111/bjd.21647. Online ahead of print
124. Thorlacius L, Garg A, Riis PT et al. Inter-rater agreement and reliability of outcome measurement instruments and staging systems used in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2019;181:483–91.
125. ClinicalTrials.gov. Flare: hidradenitis suppurativa. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Hidradenitis+Suppurativa&term=flare&cntry=&state=&city=&dist=> (accessed 11 December 2021).
126. Scheinfeld NS. A case of dissecting cellulitis and a review of the literature. *Dermatol Online J.* 2003;9(1):8.
127. Akinci OF, Bozer M, Uzunkoy A et al. Incidence and aetiological factors in pilonidal sinus among Turkish soldiers. *Eur J Surg.* 1999;165:339–42.
128. Benhadou F, Van der Zee HH, Pascual JC. Pilonidal sinus disease: an intergluteal localization of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a cross-sectional study among 2465 patients. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1198-1206
129. Badaoui A, Reygagne P, Cavelier-Balloy B, et al. Dissecting cellulitis of the scalp: a retrospective study of 51 patients and review of literature. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):421–3.
130. Federico A, Rossi A, Caro G , et al. Are dissecting cellulitis and hidradenitis suppurativa different diseases? *Clin Dermatol.* 2021;39(3):496–9.
131. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1144–50.
132. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MDP. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:S27-35.
133. Jørgensen AHR, Aarestrup J, Baker JL, Thomsen SF. Association of Birth Weight, Childhood Body Mass Index, and Height With Risk of Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2020;156(7):746–53.
134. Almuhanha N, Finstad A, Alhusayen R. Association between Hidradenitis Suppurativa and Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2021;237(5):740–7.
135. Scheinfeld N. Diseases associated with hidranitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J.* 2013;19(6):18558.
136. Van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):195-7.

137. Janse IC, Koldijk MJ, Spekhorst LM, et al. Identification of Clinical and Genetic Parameters Associated with Hidradenitis Suppurativa in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:106–113.
138. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Dermatol*. 2019;155(9):1022–7.
139. Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Somatic and psychiatric comorbidities of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):514–9.
140. Navarini AA, Satoh TK, French LE. Neutrophilic dermatoses and autoinflammatory diseases with skin involvement--innate immune disorders. *Semin Immunopathol*. 2016 38(1):45–56.
141. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):555–62.
142. Mitroulis I, Kourtzelis I, Kambas K, et al. Regulation of the autophagic machinery in human neutrophils. *Eur J Immunol*. 2010;40:1461–72.
143. Caproni M, Antiga E, Volpi W, et al. The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2015;173:275–8.
144. Calderón-Castrat X, Bancalari-Diaz D, Román-Curto C, et al. PSTPIP1 gene mutation in a pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) syndrome. *Br J Dermatol*. 2016;175:194–8.
145. Lindwall E, Singla S, Davis WE, Quinet RJ. Novel PSTPIP1 gene mutation in a patient with pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):91–3.
146. Bruzzese V. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis, and axial spondyloarthritis: efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:413–5.
147. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):762–4.
148. Saraceno R, Babino G, Chiricozzi A, Zangrilli A, Chimenti S. PsAPASH: a new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:e42–4.
149. Nikolakis G, Kaleta KP, Vaiopoulos AG, et al. Phenotypes and Pathophysiology of Syndromic Hidradenitis Suppurativa: Different Faces of the Same Disease? *A Systematic Review*. *Dermatol Basel Switz*. 2021;237(5):673–97.
150. Scuderi N, Monfrecola A, Dessy LA, et al. Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Review. *Skin Appendage Disord*. 2017;3(2):95–110.
151. Van der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):S23–6.
152. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1506–11.
153. Calao M, Wilson JL, Spelman L, et al. Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0200683.
154. Kimball AB, Sundaram M, Shields AL, et al. Adalimumab alleviates skin

- pain in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Secondary efficacy results from the PIONEER I and PIONEER II randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1141–3.
155. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1401–9.
156. Tzellos T, van Straalen KR, Kyrgidis A et al. Development and validation of IHS4-55, an IHS4 dichotomous outcome to assess treatment effect for hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; doi: 10.1111/jdv.18632. Online ahead of print.
157. Wortsman X, Moreno C, Soto R, et al. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2013;39(12):1835–42.
158. Gooderham M, Papp K. The psychosocial impact of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S19-22.
159. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(1):61-5.
160. Yao Y, Jørgensen AHR, Thomsen SF. Work productivity and activity impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Int J Dermatol*. 2020;59(3):333–40.
161. Deckers IE, Kimball AB. The Handicap of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):17–22.
162. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):264–8.
163. Tzellos T, Yang H, Mu F, Calimlim B, Signorovitch J. Impact of hidradenitis suppurativa on work loss, indirect costs and income. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):147–54.
164. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:706–8.
165. Phan K, Huo YR, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and psychiatric comorbidities, suicides and substance abuse: systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020;8(13):821.
166. Tiri H, Hallikainen T, Vroullis I, et al. Effect of Hidradenitis Suppurativa Disease Duration on Psychiatric Comorbidity. *Acta Derm Venereol*. 2020 28;100(14):adv00216.
167. Van Rappard DC, Mekkes JR, Tzellos T. Randomized Controlled Trials for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):69–80.
168. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J*. 2013;19(4):1.
169. Siddiquee S, Marshman G, Sallis JA, Potter JA. Smoking cessation outcomes in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(5):945–6.
170. Acharya P, Mathur M. Hidradenitis suppurativa and smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):1006–11.
171. Denny G, Anadkat M. The Effect of Smoking and Age on the Response to First-Line Therapy of Hidradenitis Suppurativa: An Institutional Retrospective Cohort Study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):54–9.

172. Sivanand A, Gulliver WP, Josan CK, Alhusayen R, Fleming PJ. Weight Loss and Dietary Interventions for Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(1):64–72.
173. Mackenna RM, Lehmann H. The glucose tolerance curve in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1960;72(4):142-144.
174. Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dréno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. *Dermatology*. 2007;214(4):325-327.
175. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619–44.
176. Budiana IGMN, Yuliani NN. Synthesis of resorcinic acid and its Staphylococcus aureus antibacterial activity. *Moroc J Chem*. 2020;8(1):8–043.
177. Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010 ;35(1):36–40.
178. Molinelli E, Brisigotti V, Simonetti O, et al. Efficacy and safety of topical resorcinol 15% versus topical clindamycin 1% in the management of mild-to-moderate hidradenitis suppurativa: A retrospective study. *Dermatol Ther*. 2022;35(6):e15439.
179. Pascual JC, Encabo B, Ruiz de Apodaca RF, et al. Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2017 1;77(6):1175–8.
180. Hughes R, Kelly G, Sweeny C, Lally A, Kirby B. The Medical and Laser Management of Hidradenitis Suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2015 ;16(2):111–23.
181. Fischer AH, Haskin A, Okoye GA. Patterns of antimicrobial resistance in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:309-313.
182. Hessam S, Sand M, Georgas D, Anders A, Bechara FG. Microbial profile and antimicrobial susceptibility of bacteria found in inflammatory hidradenitis suppurativa lesions. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29:161-167.
183. Didona D, Paolino G, Donati P, Muscardin LM. Resolution of nodulocystic acne with oral dapson. *Dermatol Ther*. 2017;30:e12406.
184. Ghaoui N, Hanna E, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Update on the use of dapson in dermatology. *Int J Dermatol*. 2020;59(7):787–95.
185. Buimer MG, Ankersmit MFP, Wobbes T, Klinkenbijnl JHG. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa with gentamicin sulfate: a prospective randomized study. *Dermatol Surg*. 2008;34(2):224–7.
186. Iannone M, Janowska A, Oranges T et al. Ultrasound-guided injection of intralesional steroids in acute hidradenitis suppurativa lesions: A prospective study. *Dermatol Ther*. 2021 ;34(5):e15068.
187. Álvarez P, García-Martínez FJ, Poveda I, Pascual JC. Intralesional triamcinolone for fistulous tracts in hidradenitis Suppurativa: an uncontrolled prospective trial with clinical and Ultrasonographic follow-up. *Dermatology*. 2020;236:46-51.
188. Sechi A, Patrizi A, Raone B. Intralesional steroid injections to target sinus tract fibrosis in hidradenitis suppurativa: Results from an ultrasound-based retrospective study. *Dermatol Ther*. 2022;35(9):e15710.
189. Sensi P. History of the Development of Rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983 1;5(S3):S402–6.
190. Bettoli V, Join-Lambert O, Nassif A. Antibiotic Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):81–9.

191. Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P, Vogelaers D, Ringoir S. Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection*. 1996;24(4):275–91.
192. Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin Infect Dis*. 2005;40(1):127–35.
193. Caposiena Caro RD, Cannizzaro MV, Botti E et al. Clindamycin versus clindamycin plus rifampicin in hidradenitis suppurativa treatment: Clinical and ultrasound observations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1314–21.
194. Curis E, Pestre V, Jullien V et al. Pharmacokinetic variability of clindamycin and influence of rifampicin on clindamycin concentration in patients with bone and joint infections. *Infection*. 2015;43(4):473–81.
195. Join-Lambert O, Ribadeau-Dumas F, Jullien V et al. Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampin-clindamycin combination. *Eur J Dermatol*. 2014;24(1):94–5.
196. Van Straalen KR, Tzellos T, Guillem P et al. The efficacy and tolerability of tetracyclines and clindamycin plus rifampicin for the treatment of hidradenitis suppurativa: Results of a prospective European cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):369–78.
197. R. Alhusayen, NH. Shear Scientific evidence for the use of current traditional systemic therapies in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(5 Suppl 1):S42–6.
198. Erlendsson AM, Lönn Dahl L, Killasli H. Intermittent low-dose corticosteroid therapy for hidradenitis suppurativa: A case series. *JAAD Case Rep*. 2021;13:105–8.
199. López-Llunell C, Riera-Martí N, Gamissans M, Romaní J. Dapsone in hidradenitis suppurativa: A case series of 56 patients. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15161.
200. Bianchi L, Hansel K, Stingeni L. Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine A. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):e278-279.
201. Anderson MD, Zauli S, Bettoli V, Boer J, Jemec GBE. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa-A case series. *J Dermatol Treat*. 2016;27(3):247–50.
202. Frew JW. The contradictory inefficacy of methotrexate in hidradenitis suppurativa: a need to revise pathogenesis or acknowledge disease heterogeneity? *J Dermatol Treat*. 2020;31(4):422–3.
203. Yu X, Wang C, Luo J, et al. Combination with methotrexate and cyclophosphamide attenuated maturation of dendritic cells: inducing Treg skewing and Th17 suppression in vivo. *Clin Dev Immunol* 2013:238035
204. Frew JW, Hawkes JE and Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Research* 2018;7:1930
205. Ducourau E, Rispens T, Samain M, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. *RMD Open*. 2020 1;6(1):e001047.
206. Lu JD, Milakovic M, Piguet V, Alavi A. Antidrug Antibodies to Tumour Necrosis Factor Inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Br. J. Dermatol*. 2021;184:555–557.
207. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen

- therapy. *Br J Dermatol*. 1986; 115: 269–274.
208. Stellan AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ*. 1989; 298: 28–29.
209. Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):920–1.
210. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1101–8.
211. Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat*. 2020;31(3):261–3.
212. Patel N, McKenzie SA, Harview CL, et al. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatol Treat*. 2021;32(4):473–5.
213. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):170–4.
214. Tan MG, Shear NH, Walsh S, Alhusayen R. Acitretin: Monotherapy or Combined Therapy for Hidradenitis Suppurativa? *J Cutan Med Surg*. 2017;21(1):48–53.
215. Martínez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(4):323–6.
216. Savage KT, Flood KS, Porter ML, Kimball AB. TNF- α inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319851640.
217. Moul DK, Korman NJ. Severe Hidradenitis Suppurativa Treated With Adalimumab. *Arch Dermatol*. 2006;142(9):1110–2.
218. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Villa I, et al. Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):580–4.
219. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2010;49(8):950–5.
220. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375(5):422–34.
221. Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et al. Real-world effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: the 1-year SOLACE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):2431–9.
222. Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et al. Real-World Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: Decrease in Disease Burden With Adalimumab. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(4):361–70.
223. Zouboulis CC, Hansen H, Caposiena Caro RD et al. Adalimumab Dose Intensification in Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *Dermatol Basel Switz*. 2020;236(1):25–30.
224. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):52–9.
225. Leslie KS, Tripathi SV, Nguyen TV, Pauli M, Rosenblum MD. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):243–251.
226. Kimball et al. Secukinumab in moderate to severe hidradenitis

- suppurativa. Primary endpoint analysis from the SUNSHINE and SUNRISE Phase 3 trial study (EADV 2022).
227. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021 1;157(11):1279–88.
228. Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):80–8.
229. Jemec G. Orismilast for the Treatment of Mild to Severe Hidradenitis Suppurativa (OSIRIS) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 [cited 2022 6]. Report No.: NCT04982432. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04982432>
230. Pfizer A Phase 2A, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 16-Week Study Evaluating the Safety and Efficacy of PF-06650833, PF-06700841, and PF-06826647 in Adults with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. [(accessed on 16 February 2022)];2022 Clinical Trial Registration NCT04092452, [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04092452>.
231. William DF, Hazen PG, Boer J. New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015, 73, S62–S65.
232. Kohorst, JJ, Baum CL, Otleby CC, et al. Surgical management of hidradenitis suppurativa: Outcomes of 590 consecutive patients. *Dermatol. Surg.* 2016; 42:1030–1040.
233. Van Hattem S, Spoo JR, Horváth B, Jonkman MF, Leeman FWJ. Surgical treatment of sinuses by derroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Surg.* 2012;38:494–497.
234. Lin CH, Chang KP, Huang SH. Deroofing: An effective method for treating chronic diffuse hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Surg.* 2016, 42, 273–275.
235. Van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: A tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:475–480.
236. Aksakal AB, Adışen E. Hidradenitis suppurativa: Importance of early treatment; efficient treatment with electrosurgery. *Dermatol. Surg.* 2008; 34:228–231.
237. Van Rappard DC, Mooij JE, Mekkes JR. Mild to moderate hidradenitis suppurativa treated with local excision and primary closure. *J Eur Acad Dermatol. Venereol.* 2012;26:898–902.
238. Humphries LS, Kueberuwa E, Beederman M, Gottlieb LJ. Wide excision and healing by secondary intent for the surgical treatment of hidradenitis suppurativa: A single-center experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69:554–566.
239. Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:S70–S77.
240. Yang MF, Xu LY. Laser and light-based treatments of hidradenitis suppurativa. *Expert Rev. Dermatol.* 2012;7:149–158.
241. Bouazzi D, Chafrańska L, Saunte DM, Jemec GB. Systematic review of complications and recurrences after surgical interventions in hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Surg.* 2020;46:914–921.

242. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):343–51.
243. Hunger RE, Laffitte E, Läuchli S, et al. Swiss Practice Recommendations for the Management of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *Dermatol Basel Switz*. 2017;233(2–3):113–9.
244. Alavi A, Lynde C, Alhusayen R, Bourcier M, Delorme I, George R, et al. Approach to the Management of Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Consensus Document. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):513–24.
245. Ingram JR, Collier F, Brown D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1009–17.
246. Gulliver W, Landells IDR, Morgan D, Pirzada S. Hidradenitis Suppurativa: A Novel Model of Care and an Integrative Strategy to Adopt an Orphan Disease. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(1):71–7.
247. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):19–31.
248. Alikhan A, Sayed C, Alavi A et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):76–90.
249. Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):7–19.
250. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2021;237(1):81–96.
251. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):478–87.
252. Atlas of Dermatologic Ultrasound | Ximena Wortsman | Springer Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319896137>
253. Wortsman X. Ultrasound in dermatology: why, how, and when? *Semin Ultrasound CT MR*. 2013;34(3):177–95.
254. Alexander H, Miller DL. Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *J Invest Dermatol*. 1979;72(1):17–9.
255. Polańska A, Dańczak-Pazdrowska A, Jałowska M, Żaba R, Adamski Z. Current applications of high-frequency ultrasonography in dermatology. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(6):535-542.
256. Jemec GB, Gniadecka M, Ulrich J. Ultrasound in dermatology. Part I. High frequency ultrasound. *Eur J Dermatol*. 2000;10(6):492–7.
257. Seidenari S. High-frequency sonography combined with image analysis: a noninvasive objective method for skin evaluation and description. *Clin Dermatol*. 1995;13(4):349–59.
258. Fornage BD, McGavran MH, Duvic M, Waldron CA. Imaging of the skin with 20-MHz US. *Radiology*. 1993;189(1):69–76.
259. Tedstone JL, Richards SM, Garman RD, Ruzek MC. Ultrasound imaging

- accurately detects skin thickening in a mouse scleroderma model. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(8):1239–47.
260. Lipsker D, Severac F, Freysz M et al. The ABC of Hidradenitis Suppurativa: A Validated Glossary on how to Name Lesions. *Dermatol Basel Switz*. 2016;232(2):137–42.
261. Wortsman X, Jemec G. A 3D ultrasound study of sinus tract formation in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J*. 2013;19(6):18564.
262. Wortsman X. Imaging of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):59–68.
263. Caposiena Caro RD, Solivetti FM, Bianchi L. Power Doppler ultrasound assessment of vascularization in hidradenitis suppurativa lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(8):1360–7.
264. Wortsman X, Castro A, Morales C, Franco C, Figueroa A. Sonographic Comparison of Morphologic Characteristics Between Pilonidal Cysts and Hidradenitis Suppurativa. *J Ultrasound Med*. 2017;36(12):2403–18.
265. Wortsman X, Castro A, Figueroa A. Color Doppler ultrasound assessment of morphology and types of fistulous tracts in hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):760–7.
266. Elkin K, Daveluy S, Avanaki KM. Hidradenitis suppurativa: Current understanding, diagnostic and surgical challenges, and developments in ultrasound application. *Skin Res Technol*. 2020;26(1):11-19 268.
- 268 Martorell A, Segura Palacios JM. Ultrasound examination of hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(S1):49–59.
269. Bettoli V, Pasquinucci S, Caracciolo S, Piccolo D, Cazzaniga S, Fantini F, et al. The Hidradenitis suppurativa patient journey in Italy: current status, unmet needs and opportunities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):1965–70.
270. Chiricozzi A, Micali G, Veraldi S. The patient journey: a voyage from diagnosis to hidradenitis suppurativa multidisciplinary unit. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(S6):15–20.
271. Adler DD, Carson PL, Rubin JM, Quinn-Reid D. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings. *Ultrasound Med Biol*. 1990;16(6):553–9.
272. Nazzaro G, Passoni E, Calzari P, et al. Color Doppler as a tool for correlating vascularization and pain in hidradenitis suppurativa lesions. *Skin Res Technol*. 2019;25(6):830-834.
273. Caposiena Caro RD, Molinelli E, Rosi E, et al. Anogenital involvement: Clinical sign of severity in hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2021; Article in Press. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.07.006>
274. Wortsman X, Wortsman J. Ultrasound Detection of Retained Hair Tracts in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Surg* 2015;41(7):867–9.
275. Fournié B, Margarit-Coll N, Champetier de Ribes TL et al. Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2006;73(5):527–31.
276. Tinazzi I, Idolazzi L, Zabotti A, et al. Ultrasonographic detection, definition and quantification of soft tissue oedema in psoriatic dactylitis. *Med Ultrason*. 2019;21(4):414–21.
277. Lacarrubba F, Verzì AE, Tedeschi A, et al. Clinical and ultrasonographic correlation of acne scars. *Dermatol Surg*. 2013;39(11):1683–8.
278. Caposiena Caro RD, Chiricozzi A, Sechi A, et al. Factors related to the onset and recurrence of flares in hidradenitis suppurativa patients treated with adalimumab. *Ital J Dermatol Venereol*. 2022;157(2):137–41.

279. Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(3):485–8.
280. Martorell A, Giovanardi G, Gomez-Palencia P, Sanz-Motilva V. Defining Fistular Patterns in Hidradenitis Suppurativa: Impact in the Management. *Dermatol Surg.* 2019;45(10):1237-1244
281. Wortsman X, Castro A, Figueroa A. Color Doppler ultrasound assessment of morphology and types of fistulous tracts in hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):760–7.
282. Caposiena Caro RD, Solivetti FM, Candi E, Bianchi L. Clinical and Power-Doppler ultrasound features related with persistence of fistulous tracts under treatment with adalimumab in hidradenitis suppurativa: 4 years of follow-up. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14804.