



UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PISA

Scuola di specializzazione in Dermatologia e Venereologia

Tesi di specializzazione

***Idrosadenite suppurativa : nuovi orizzonti
terapeutici e nostra esperienza clinica***

Relatore:

Chiar. mo Prof. Gregorio Cervadoro

Candidato:

Dottoressa Sara Ricci

Anno Accademico 2013-2014

INDICE

Cap. 1 Idrosadenite suppurativa	pag. 1
1.1 Definizione	pag. 1
1.2 Epidemiologia	pag.3
1.3 Patogenesi	pag.4
1.4 Sistema di stadiazione Hurley	pag.7
1.5 Sistema di stadiazione Sartorius	pag.8
1.6 Clinica	pag.10
1.7 Istologia	pag.17
1.8 Complicanze e patologie associate	pag.22
1.9 Diagnosi	pag.23
1.10 Diagnosi differenziale	pag.25
1.11 Terapia	pag.27
Cap. 2 Influenza del peso corporeo sulla prevalenza e la gravita' dell' idrosadenite suppurativa	pag. 34
Cap. 3 Idrosadenite suppurativa: quali antibiotici sono il trattamento di scelta?	pag. 38
Cap. 4 Indicazioni all' uso di infliximab nell' idrosadenite suppurativa	pag. 44
Cap. 5 Indicazioni all' uso di ustekinumab nell' idrosadenite suppurativa	pag. 46
Cap. 6 Una probabile prova clinica open-label dell'efficacia della somministrazione settimanale di adalimumab nel trattamento dell'HS.	pag. 47

Cap. 7 Efficacia a lungo termine di etanercept nell' idrosadenite suppurativa: risultati di uno studio open-label di fase II trial prospettico pag. 49

Cap. 8 Uso degli inibitori del TNF-alpha nella clinica dermatologica univrsitaria
pisana pag. 50

Cap. 9 Farmaci biologici pag. 53

9.1 - *infliximabo* pag.53

9.2 - *adalimumab* pag.57

9.3.- *ustekinumab* pag.59

9.4 - *etanerceptterapia* pag.61

Cap. 10 Idrosadenite suppurativa in un bambino hiv+ pag. 63

Cap.11 Comorbidita' psichiatriche in 3207 pazienti con idrosadenite suppurativa
pag.64

Cap. 12 Conclusioni pag. 65

Bibliografia.

CAP. 1.1 DEFINIZIONE

Si definisce idrosadenite suppurativa o acne inversa o malattia di Verneuil una malattia infiammatoria cronica, suppurativa e cicatriziale che interessa l'unità pilo-sebacea e, secondariamente, le ghiandole apocrine delle aree intertriginose del corpo quali ascelle, regione ano-genitale, inguine e regione mammaria.

Talvolta, può essere coinvolto anche il cuoio capelluto e, in questo caso, si parla di “perifollicolite cicatriziale”, mentre l'associazione con il seno pilonidale e l'acne nodulo cistica, configura la cosiddetta “sindrome da occlusione follicolare”.

L'idrosadenite suppurativa si caratterizza per la comparsa di uno o più noduli infiammatori, ascessi singoli o multipli, placche fibrose, cicatrici e tragitti fistolosi. In passato si è a lungo ritenuto che l'acne inversa fosse causata da un'occlusione del dotto escretore delle ghiandole sudoripare apocrine, soprattutto per la caratteristica localizzazione della malattia in aree ricche di queste ghiandole. In seguito si è scoperto che l'acne inversa coinvolge primitivamente l'infundibulo dei follicoli piliferi (che va incontro a ipercheratinizzazione) e i tessuti adiacenti, e che l'interessamento delle ghiandole apocrine ed eccrine si osserva secondariamente.

Il quadro clinico si associa sempre ad una marcata dolorabilità spontanea accentuata dalla palpazione; tutti questi aspetti, sommati, concorrono a determinare un profondo impatto sulla qualità della vita dei pazienti affetti.

Tabella 1.1: *History of the disease*

Velpeau	1839	first description: axillary, sub-mammary and perianal abscesses ma descrizione della malattia
Verneuil	1854	first name: hidrosadenite phlegmoneuse first pathogenic mechanism: inflammation of sweat glands
Pilsbury	1956	acne triad: hidradenitis suppurativa+acne conglobata+perifolliculitis capitis
Plewig/Kligman	1975	acne tetrad: acne triad+pilonidal sinus
Plewig/Steger	1989	introduced the term: acne inversa (term accepted today all the world)

CAP. 1.2 EPIDEMIOLOGIA

L'idrosadenite suppurativa ha una prevalenza dell'1% nella popolazione generale. Interessa soggetti di ambo i sessi, tuttavia sembra esserci una significativa prevalenza nelle donne rispetto agli uomini (rapporto M:F varia da 1:2 a 1:5) e nei pazienti obesi rispetto ai normopeso. Sembrerebbe più frequente anche nei fumatori rispetto ai non fumatori.

Sebbene non siano disponibili dati conclusivi, è spesso osservata una trasmissione da madre a figlia (forse su base genetica) e una anamnesi familiare positiva per acne nodulo-cistica. Circa il 4% delle donne colpite da acne inversa sembrerebbe presentare, inoltre, alcune caratteristiche peculiari riconducibili ad un ciclo mensile più breve e ad una fase mestruale più lunga e, questo, potrebbe dipendere da influenze ormonali non ancora del tutto chiarite.

L'età più colpita è quella compresa tra la seconda e la terza decade di vita, infatti il 25% dei pazienti ha un'età tra i 15-20 anni, mentre il 53% tra i 20-30 anni; rara l'incidenza in età prepuberale, anche se occasionalmente sono stati descritti casi in neonati e bambini.

CAP. 1.3 PATOGENESI

La patogenesi è sconosciuta, si ipotizza che, l'occlusione, la dilatazione e la successiva rottura del dotto ghiandolare apocrino, induca importanti alterazioni infiammatorie a cui fanno seguito, secondariamente, sovrainfezioni batteriche sostenute soprattutto da *Staphylococcus*, *Streptococcus* *Escherichia coli*, ma anche anaerobi, quali *Proteus* e *Pseudomonas*. All'infiammazione e alla sovrainfezione segue la suppurazione, la distruzione tissutale, la fibrosi e, infine, la formazione di tragitti fistolosi. Tuttavia, in sede biptica, il reperto costante è l'occlusione e l'infiammazione follicolare, quindi si pensa che il coinvolgimento delle ghiandole apocrine sia secondario a quello dei follicoli.

Inattive nei primi anni di vita, alla pubertà e sotto stimoli ormonali non ancora del tutto chiariti, vengono attivate e cominciano a produrre una soluzione salina poco concentrata contenente grassi. Successivamente, a causa della decomposizione batterica, il secreto, inizialmente inodore, acquista il caratteristico aroma, fungendo da lubrificante e, sembrerebbe, da richiamo sessuale.

La secrezione non è continua, ma pulsatile ed è determinata dall'attività contrattile delle cellule mioepiteliali. Il controllo nervoso è mediato da terminazioni adrenergiche, tuttavia, stimoli emotivi possono potenziare l'entità della secrezione.

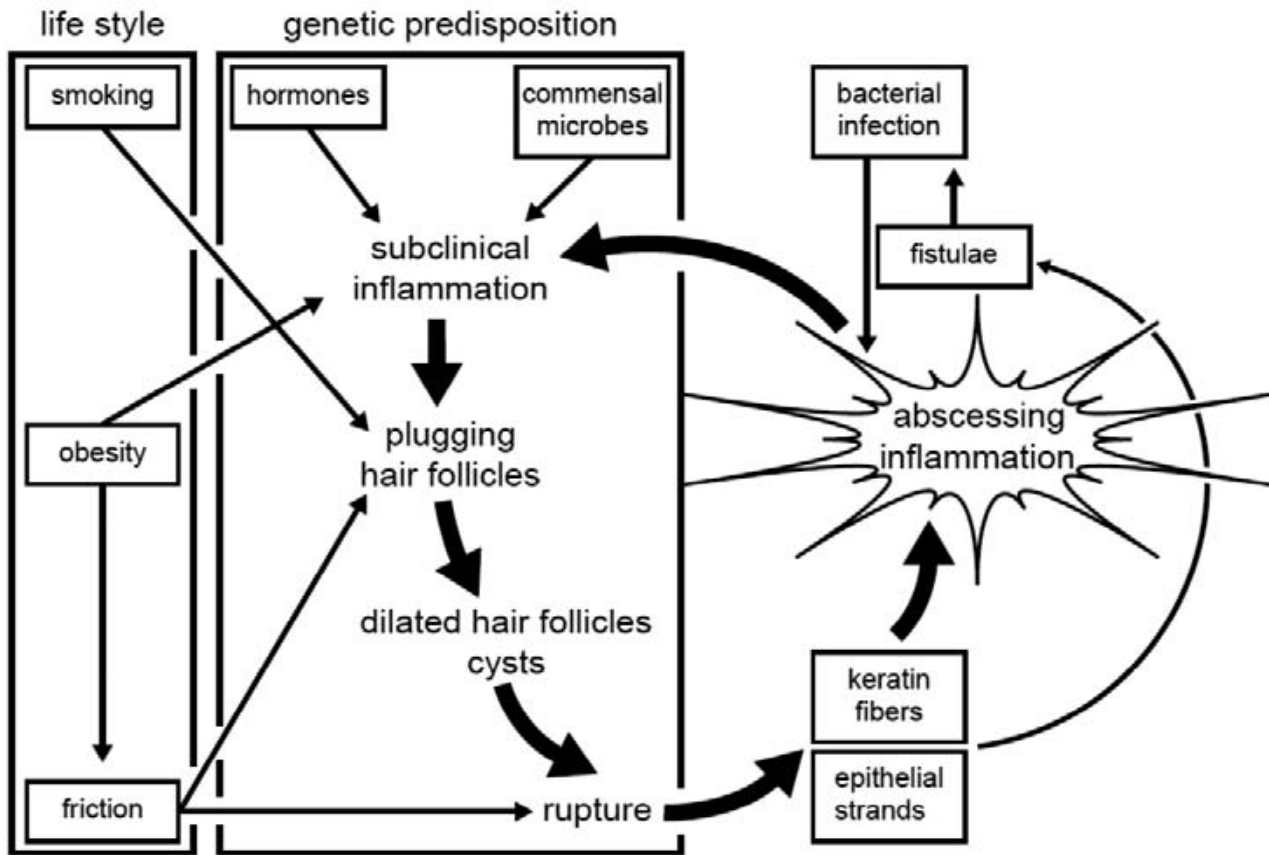
Dopo la pubertà e nei soggetti predisposti si ha un'occlusione dell'infundibulo pilifero con conseguente mancato drenaggio del secreto e suo accumulo all'interno della ghiandola che si rigonfia e si infiamma, favorendo la formazione di noduli dolorosi. Inoltre le lesioni tendono a

fistolizzare, drenando all'esterno un materiale sieroso purulento e a cicatrizzare, determinando la comparsa di tessuto anelastico sotto forma di cordone duro e depresso. Anche il fumo di sigaretta ha un ruolo nella patogenesi della malattia e potenziali effetti del fumo di sigaretta sono riassunti nella tabella 2. In primo luogo la nicotina può favorire l'occlusione follicolare, Hana e coll. sono stati tra i primi ad occuparsi di questo aspetto e hanno concluso che nicotina e sistema colinergico non-neuronale promuovono l'iperplasia epiteliale infundibulare. In secondo luogo, il fumo di sigaretta determina una maggiore chemiotassi dei neutrofili polimorfi, una maggiore produzione di TNF- α , l'aumento in circolo di cellule Th 17 e, infine, una crescita di *S. aureus*.

Tabella 1.2: *Putative mechanisms of smoking in HS pathogenesis*

Effects of nicotine
Promotion of follicular occlusion
Promotion of polymorphic neutrophil chemotaxis
Promotion of TNF- α secretion by keratinocytes
Promotion of Th17 cell development
Stimulation of <i>Staphylococcus aureus</i> growth

Figura 1.1: Modello ipotetico di fattori che influenzano sviluppo, attività e cronicità dell'idrosadenite suppurativa.



In a genetically predisposed individual, commensal skin microbiota triggers a subclinical inflammatory response. This promotes plugging and occlusion of the hair follicles, leading to formation of cysts, which can be amplified by mechanical friction and smoking. These cysts rupture by mechanical friction or pressure spilling their content of highly cross-linked keratins and epithelial strands into the dermis. These subsequently fuel an abscessing inflammation which promotes follicular plugging in the surrounding skin. Epithelial strands are incited to proliferate by cytokines from the inflammatory reaction leading to epithelialized fistulas. These fistulas form an easy passage for bacteria and allow colonization of ectopic.

CAP. 1.4 SISTEMA DI STADIAZIONE HURLEY

E' il sistema di classificazione più vecchio, ma ancora in uso per la stadiazioni di pazienti con patologie di tipo dermatologico.

Hurley individuò tre livelli distinti di gravità, basandosi prevalentemente su presenza o assenza, nei soggetti malati, di ascessi, cicatrizzazione e tragitti fistolosi e cercò di dare una valutazione estremamente precisa che tenesse conto soprattutto dell'estensione soggettiva della malattia. Per l'idrosadenite suppurativa la classificazione include i seguenti stadi:

Stadio I: presenza di ascessi singoli o multipli, assenza di zone con cicatrizzazioni e tragitti fistolosi, presenza di poche regioni, di piccole dimensioni, con lieve infiammazione (può essere confuso con l'acne).

Stadio II: ascessi ricorrenti, lesioni singole o multiple largamente distinte, con formazione di tragitti fistolosi e cicatrizzazione. Le frequenti infiammazioni riducono la mobilità e possono richiedere un intervento di chirurgia minore, quale incisione con drenaggio.

Stadio III: diffuso coinvolgimento o limitato ad alcune aree con ascessi multipli, tragitti fistolosi, ulcerazioni con suppurazione cronica e, infine, cicatrici ipertrofiche disseminate lungo le aree interessate.

CAP. 1.5 SISTEMA DI STADIAZIONE SARTORIOUS

Molto più sofisticato risulta essere il sistema di stadiazione di Sartorius che viene utilizzato nelle sperimentazioni cliniche di ricerca. Lo scopo di questo sistema, sarebbe quello di poter monitorare meglio la severità della malattia, in relazione al singolo paziente e agli effetti avuti in corso di trattamento.

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

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

I punti accumulati per ogni voce sopra elencata, considerati per ogni regione anatomica coinvolta dalla patologia, in aggiunta al Dermatology Life Quality Index (DLQI), determinano il grado di severità.

Nel dettaglio il Sartorius score si articola in questo modo :

A) punteggio per regioni anatomiche coinvolte:

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

B) punteggio per ciascuna tipologia di lesioni presente in ogni sede coinvolta:

Per ogni sede coinvolta si moltiplica il numero di ciascuna tipologia di

lesioni per il coefficiente corrispondente, indicato a fianco. I punteggi di ciascuna sede vengono sommati per ottenere uno *score* globale.

C) punteggio da attribuire alla distanza massima tra due lesioni rilevanti (ossia noduli o fistole) in ogni sede coinvolta. Se in una sede è presente una sola lesione, il punteggio è calcolato sulla base del diametro della singola lesione:

Nel dettaglio la distanza massima tra due lesioni rilevanti in ogni sede coinvolta o il diametro, in caso di lesione singola, può essere: < 5cm: 2 punti; < 10cm: 4 punti; 5 > 10cm: 8 punti;

D) punteggio da attribuire all'obiettività delle lesioni rispetto alla cute circostante

Le lesioni appaiono all'obiettività nettamente distinte dalla circostante cute sana in ogni sede coinvolta? Se sì : 0 punti, se no: 6 punti.

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

Tabella 1.3 : Sartorius score

<p>Anatomical region involved (three points per region involved)</p> <ul style="list-style-type: none">• Axilla• Groin• Gluteal• Intramammary left/right• Other <p>Number and scores of lesions</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 points for abscesses/nodules• 4 points for fistulae• 1 point for scars• 1 point for others <p>The longest distance between two relevant lesions</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 points if <5 cm• 4 points if <10 cm• 8 points if >10 cm <p>Are all lesions separated by normal skin?</p> <ul style="list-style-type: none">• 0 points if yes• 6 points if no

Medscape Source: Expert Rev Dermatol © 2010 Expert Reviews Ltd

CAP. 1.6 CLINICA

L'idrosadenite suppurativa venne descritta per la prima volta nel 1839 da Volpeau, ma fu Aristide Auguste Stanislas Verneuil, nel 1854, a scoprirne la causa e a parlarne in maniera più dettagliata, ponendo le prime basi per la conoscenza di questa invalidante malattia che, ancora oggi, porta il suo nome.

Nota anche con il nome di acne inversa, l'idrosadenite suppurativa ha una particolare predilezione per le ghiandole apocrine del cavo ascellare e della regione inguino-perineale, ma può colpire anche altre ghiandole apocrine come quelle dell'areola mammaria o della piega sottomammaria.

Si manifesta inizialmente con la presenza di uno o più noduli infiammatori localizzati nell'ipoderma, estremamente dolenti, ricoperti da cute normale (per questo talvolta poco visibili) che possono persistere per settimane o mesi senza una modificazione evidente, oppure andare incontro ad occasionali episodi infiammatori. In questa fase iniziale le lesioni sono aspecifiche e possono essere confuse con comuni foruncoli o ascessi.

Il 50% circa dei pazienti, 12-24 ore prima della loro comparsa, avverte sintomi quali bruciore, dolore, prurito, calore e iperidrosi. La durata media di un singolo nodulo è di 7-15 giorni ed il suo decorso è variabile; infatti può regredire spontaneamente, o evolvere verso uno stadio di tipo ascessuale con drenaggio esterno di materiale siero-purulento, cute arrossata e ulcerata. Col tempo, i seni di drenaggio possono approfondirsi fino all'ipoderma o alle fasce muscolari e, quindi, il quadro clinico è aggravato da superinfezioni batteriche o, meno frequentemente, da ulcerazioni e granulomi piogenici.

Inoltre, le continue recidive determinano la formazione di placche fibrose

e retraenti, tendenti alla fistolizzazione, mentre in superficie sono generalmente apprezzabili comedoni e lesioni pustolose. I molteplici comedoni aperti e i cosiddetti comedoni-ponte sono una delle caratteristiche dell'idrosadenite suppurativa e, quando due orifizi cutanei distanti vengono interconnessi attraverso una fistola sottocutanea, formano le cosiddette lesioni-ponte.

Con l'avanzare della patologia, la distruzione della maggior parte delle ghiandole apocrine causa una loro diminuzione di numero o, addirittura, ne causa la scomparsa. Quando la patologia diventa cronica si sviluppano aree di cicatrizzazione e cordoni fibrosi con una persistente area eritematosa; inoltre, le regioni coinvolte presentano una mobilità ridotta correlata proprio alla fibrosi. Frequente è anche il riscontro di esiti cicatriziali ipertrofici. Il quadro è sempre associato a una marcata dolorabilità spontanea dell'area interessata, accentuata dalla palpazione.

Figura 1.2

Idrosadenite ascellare stadio III di Hurley con cicatrici, seni e fistole che interessano l'intera regione



Figura 1.3

Idrosadenite ascellare stadio III di Hurley con evidente aspetto infiammatorio, fistole e materiale sieropurulento drenante all'esterno



Figura 1.4

Idrosadenite suppurativa genitale stadio III di Hurley con evidenti esiti cicatriziali retraenti



Figura 1.5

Idrosadenite suppurativa genitale stadio II di Hurley



Figura 1.6

Idrosadenite suppurativa ascellare stadio III Hurley con cicatrici retraenti, noduli e infiammazione



Figura 1.7

Idrosadenite ascellare stadio III di Hurley



Figura 1.8

Idrosadenite ascellare stadio III di Hurley in giovane paziente

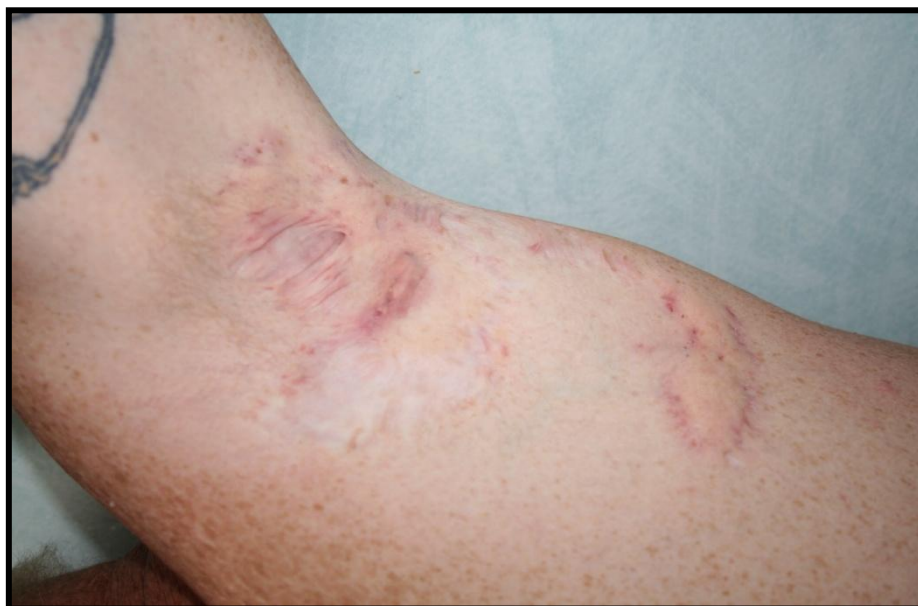


Figura 1.9

Idrosadenite suppurativa stadio III di Hurley con esiti cicatriziali retraenti



Figura 1.10

Idrosadenite suppurativa regione pubica stadio II di Hurley con infiammazione e noduli dolorosi



Figura 1.11

Idrosadenite suppurativa glutei e regione perianale stadio III di Hurley



CAP. 1.7 ISTOLOGIA

Nelle fasi iniziali sono presenti follicolite e perifollicolite della parte inferiore del follicolo pilifero, l'infundibolo è di solito dilatato e contiene cheratina e materiale infiammatorio.

Nella fase di stato è presente denso infiltrato infiammatorio misto (plasmacellule, granulociti neutrofili, cellule mononucleate), localizzato nella parte inferiore del derma con estensione al sottocute e formazioni ascessuali croniche, che possono fistolizzare alla superficie cutanea, contenenti detriti infiammatori e strutture follicolari residue.

Può essere presente tessuto di granulazione, cellule giganti da corpo estraneo e, più raramente, granulomi epitelioidi.

In circa il 20% dei casi, può essere presente flogosi delle ghiandole apocrine della regione ascellare e, in 1/3 dei casi, flogosi perieccrina a livello di tutte le sedi (ano-genitale, ascelle, inguine e regione mammaria).

Le ghiandole sudoripare apocrine sono ghiandole tubulari semplici, annesse al complesso pilo sebaceo. Sono immerse nello strato più profondo del derma, fino a raggiungere l'ipoderma a una profondità anche di 5 mm, con dimensioni che talvolta raggiungono il diametro di 2 mm. Presenti solo in alcune zone del corpo (ascelle, zona ano-genitale, areole mammarie) variano di numero e di dimensione in base alla razza e al sesso.

Il lume del tubulo secernente delle ghiandole apocrine ha un diametro 10 volte maggiore rispetto a quello delle ghiandole eccrine ed è circondato da uno strato mioepiteliale; il dotto escretore sbocca nel follicolo pilifero, al di sopra del dotto escretore della ghiandola sebacea.

Da un punto di vista istologico, queste ghiandole sono composte da una porzione secretoria, avvolta a gomito e localizzata nel derma profondo o

nel grasso sottocutaneo e da un dotto escretore lineare che si immette nell'infundibulo pilifero sopra lo sbocco del dotto sebaceo. Il lume ghiandolare della porzione secretoria è delimitato da una fila di cellule colonnari o cuboidali, con nuclei rotondi situati alla base e abbondante citoplasma eosinofilo. Le cellule secretorie, invece, sono circondate da uno strato di cellule mioepiteliali ed hanno un apice convesso che può protrudere ampiamente nel lume. Il dotto escretore è formato da due file di cellule cuboidali. Questi reperti avvalorano l'ipotesi che l'idrosadenite suppurativa sia primariamente una malattia che parte dal follicolo, anche se, in alcuni casi (ghiandole ascellari) può partire dalla ghiandola e coinvolgere il follicolo secondariamente.

Figura 1.12

Sezione di cute con ghiandola apocrina, eccrina, sebacea e follicolo pilifero

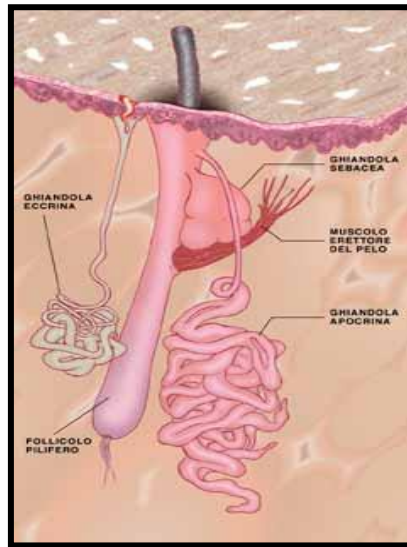


Figura 1.13

Alterazioni chiave istologiche ed immunologiche nell'HS acuta(A) e cronica(B)

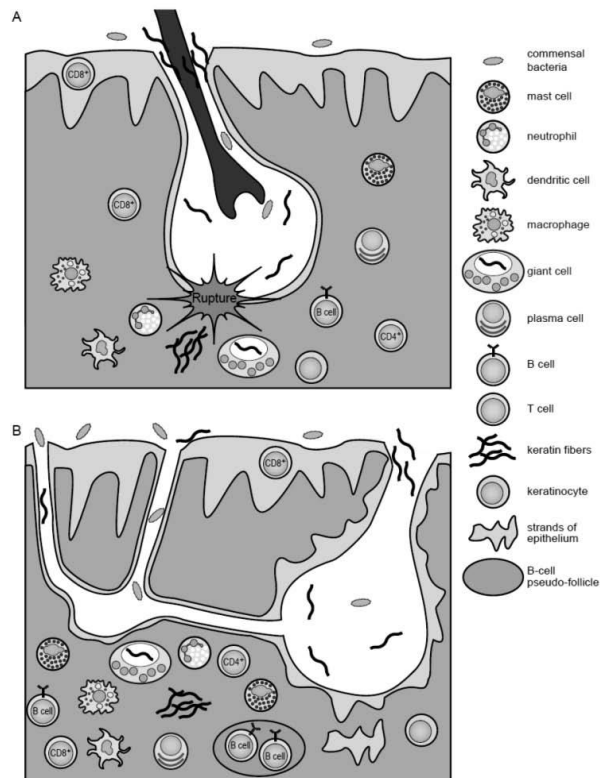


Figura 1.13 A

Batteri commensali potrebbero provocare una risposta infiammatoria con conseguente occlusione dell' infundibulo del follicolo pilifero o iperplasia epidermica. Viceversa, l'attrito e la pressione potrebbero indurre occlusione infundibulare seguita da crescita eccessiva di batteri commensali e successiva risposta infiammatoria. L' HS acuta si manifesta clinicamente quando occlusione e dilatazione portano alla rottura dell' infundibulo del follicolo pilifero che rovescia il contenuto ricco di cheratina nel derma. Successivamente le fibre di cheratina, vengono fagocitate dalle cellule giganti multinucleate, mentre i singoli cheratinociti derivati dall' epitelio follicolare vengono rilasciati nel derma. Si ha quindi aumento del numero di mastociti, formazione di ascessi con una massiccia infiltrazione neutrofila con cellule dendritiche, macrofagi, cellule T.

Alcune cellule B, le cellule del plasma, e le cellule T CD8 + mostra modesto epidermotropismo.

Figura 1.13 B

Nelle forme gravi e croniche di HS l' infundibulo del follicolo pilifero aumenta di dimensioni con conseguente formazione di cisti. Dopo la rottura, queste cisti possono collegarsi tra loro tramite fistole drenanti sulla superficie dell' epidermide attraverso molteplici orifizi. Come nelle lesioni precoci anche in queste tardive sono presenti nel derma e nelle cellule giganti multinucleate fibre di cheratina. Sempre nel derma si trovano anche singoli cheratinociti, file di epitelio follicolare, un numero crescente di cellule T, cellule dendritiche, macrofagi, cellule B e cellule del plasma. Le cellule B sono situate intorno agli ascessi, il numero di mast cellule aumenta e i CD8 + mostrano modesto epiteliotropismo.

Figura 1.14

Ascesso dermico con tappeto di cellule infiammatorie (granulociti)

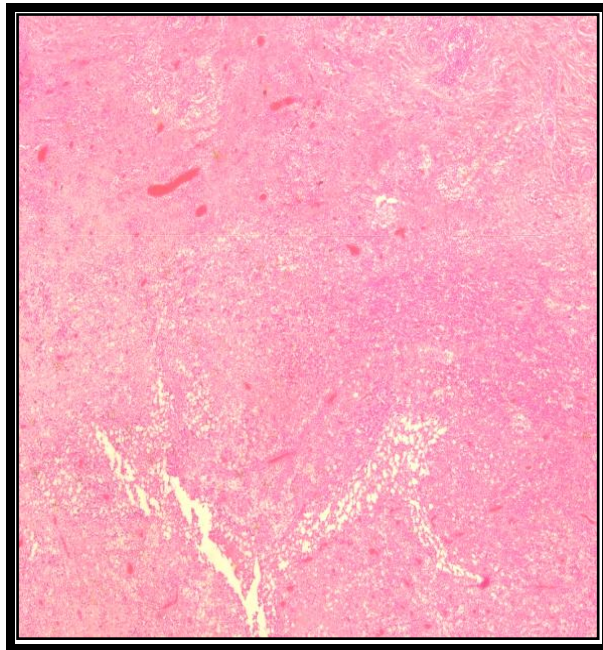
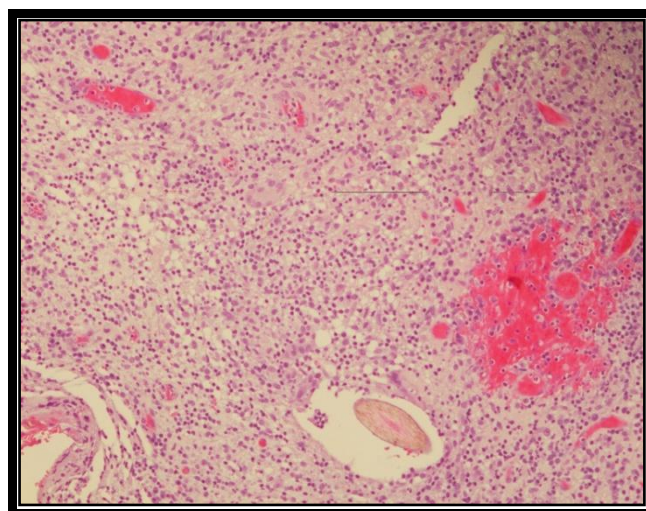


Figura 1.15

Frammento pilare, emorragie e cellule infiammatorie in una sezione a forte ingrandimento di ascesso dermico



CAP. 1.8 COMPLICANZE E PATOLOGIE ASSOCIATE

L'estensione e la severità della malattia varia ampiamente da paziente a paziente, alcuni presentano forme relativamente blande che interessano una sola regione, mentre la maggior parte ha un coinvolgimento maggiore a livello di più aree.

Al di là della sofferenza e del dolore cronico, le complicanze più frequenti dell'idrosadenite suppurativa includono la limitazione funzionale, correlata alla fibrosi e la formazione di fistole uretrali, vescicali e rettali. Altre complicanze sono l'erisipela, la fascite necrotizzante, il linfedema/elefantiasi, l'osteomielite, l'ascesso epidurale lombo-sacrale, l'anemia/cachessia, la depressione e, infine, il carcinoma spinocellulare. Quest'ultimo, in particolare, è una rara complicanza della patologia di lunga durata, per lo più localizzata a livello della regione ano-genitale, ma mostra un certo grado di aggressività, con precoce diffusione locale e a distanza.

Tra le patologie associate all'acne inversa si ha una buona prevalenza di malattia di Crohn e di pioderma gangrenoso, ma anche acromegalia, colite ulcerosa, sindrome metabolica, diabete insulino-dipendente, obesità e sindrome di Cushing.

Talvolta può essere associata ad altre malattie cutanee come l'acanthosis nigricans, la malattia di Dowling-Degos, la malattia di Fox-Fordyce, la pitiriasi rubra pilare e lo steatocistoma.

CAP. 1.9 DIAGNOSI

L'idrosadenite suppurativa è una patologia dermatologica e, estremamente importante, è il ruolo del dermatologo per una diagnosi precoce e precisa. La diagnosi è generalmente clinica e si basa su tre punti fondamentali: le lesioni tipiche (primitive e secondarie), la localizzazione elettiva di queste lesioni e il decorso clinico della malattia.

Le lesioni primitive sono rappresentate da noduli infiammatori, ascessi dolorosi, singoli o multipli che possono regredire (aspetto questo che può ritardare che la diagnosi) o divenire superficiali drenando un materiale sieropurulento e traggiti fistolosi. Le lesioni secondarie includono invece cicatrici "a ponte", cicatrici ipertrofiche, cheloidi, retrazioni e comedoni doppi ovvero i cosiddetti "tombstone" (lesioni topognomiche).

La localizzazione elettiva, in ordine di frequenza, è rappresentata da: inguine (compreso l'interno cosce), regione pubica, scroto, vulva, ascelle, regione perianale e perineale, regione intermammaria-sottomammare e glutei. La sede di localizzazione può variare in base al sesso; nel sesso maschile è più frequente l'interessamento della regione ascellare, inguinale e interglutea; nella donna la sede ascellare, sottomammaria e importante coinvolgimento della regione genitale.

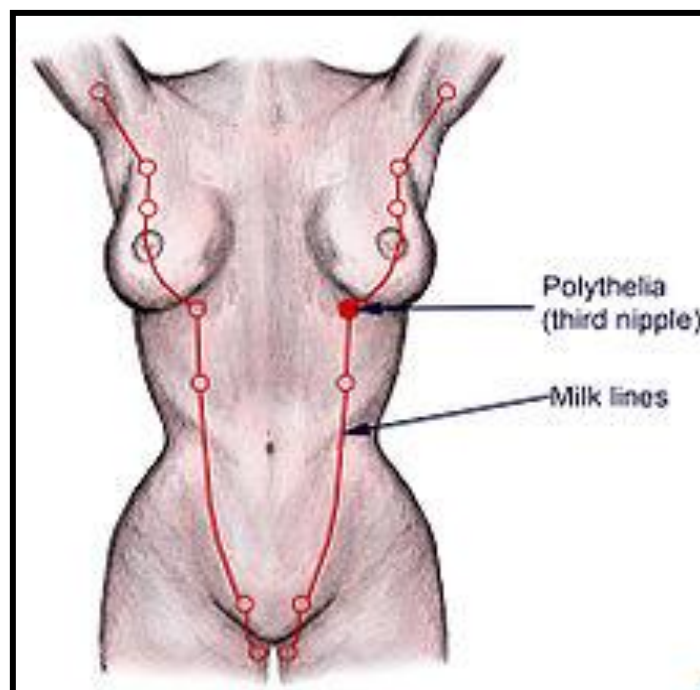
Il pattern di distribuzione delle lesioni nell'HS corrisponde, nella maggior parte dei casi, alle "milk lines" (linee latte) ossia linee di migrazione delle ghiandole mammarie apocrine dei mammiferi.

Nella diagnosi di acne inversa può essere utile anche l'istopatologia, soprattutto delle lesioni croniche, la quale mostra un quadro di distruzione dell'apparato pilo-sebaceo-apocrino associato a fibrosi, iperplasia

pseudoepiteliomatosa delle fistole, occlusione e infiltrato infiammatorio follicolare composto da neutrofilici, linfociti, plasmacellule e occasionalmente eosinofili.

Anche la dermatoscopia può essere d'aiuto, in quanto può mettere in evidenza delle lesioni che non appaiono su un singolo piano, ma a più livelli di profondità. Non dimentichiamo, infine, che la diagnosi può anche essere una diagnosi di esclusione.

Figura 1.16: *Natural milk lines*



CAP. 1.10 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Molteplici condizioni possono essere messe in diagnosi differenziale con l'idrosadenite suppurativa.

In fase precoce, va differenziata dalla maggior parte dei processi a carattere infiammatorio, quali foruncoli, cisti epidermoidi infiammate, acne nodulare, favi e bartoliniti dell'area vaginale, mentre in fase tardiva si devono escludere linfogranuloma venereo, donovanosi, actinomicosi, tubercolosi, tragitti fistolosi associati a morbo di Crohn (nelle regioni inguinali) e colite ulcerosa.

Nella tabella successiva riportiamo alcune patologie con relativi criteri clinici e criteri diagnostiche che devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale dell'acne inversa.

Tabella 1.4: *Diagnosi differenziali dell'acne inversa*

Differential diagnoses	Clinical criteria	Diagnostic criteria
Furuncle/carbuncle	Follicular nodule, rapid enlargement, fluctuation and possible spontaneous discharge of pus	Bacteriologic identification of <i>Staphylococcus aureus</i> ; Diagnosis is made Clinically
Deep fungal infection	Inflammatory lesions with pustules, follicular abscesses	Identification with direct microscopy and culture
Actinomyces	In the neck and mandibular region, painful, firm indurations	Histologic identification of drusen, Gram stain, anaerobic Culture
Sporotrichosis	Often subcutaneous nodes occurring on the arms, spread along lymphatic vasculature	Histologic identification of cigar-like yeast cells in the PAS stain, Culture at 37 °C (yeast colonies) and at 25 °C (colonies of hyphal Fungi)
Lymphogranuloma venereum	Initially, primary papule, after 2–3 weeks lymph node enlargement and rupture; Livid rope-like adherent swelling in the groin	Occurrence in endemic regions (East Africa, East Asia); Direct identification with FITC labeled monoclonal antibodies, PCR, culture on McCoy cell line (inclusion bodies)
Granuloma inguinale	Papules in the genital or anal region followed by ulceration	Direct identification of pathogen in a tissue biopsy, Giemsa stain (Donovan body), Culture on McCoy cell line
Tuberculosis cutis	Often clavicular, submandibular and cervical location	Diascopy: “apple jelly”-colored infiltrate; Positive sound Phenomenon
Cutaneous manifestations of Crohn disease	Clinical features similar to acne inversa, no comedones	Often perianal or periorificial location

CAP. 1.11 TERAPIA

Numerose sono le terapie, a nostra disposizione, per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa. Si dividono in topiche e sistemiche, e vengono scelte sulla base dell'estensione e della severità della malattia. Tra le terapia topiche si hanno : antisettici, antibiotici, steroidi, tossina botulinica, terapia fotodinamica, escissione chirurgica, laser CO2 e Nd:YAG. Tra le terapie sistemiche : antibiotici, corticosteroidi, isotretinoina, immunosoppressori, zinco, ormoni, inibitori del TNF α e inibitori dell'IL12/23.

Scendendo nel dettaglio, il trattamento in fase acuta prevede l'utilizzo di triamcinolone intralesionale (5-10 mg/mL), associato a terapia antibiotica, mirata sulla base dell'antibiogramma (minociclina, ciprofloxacina, penicilline semi-sintetiche, cefalosporine, macrolidi) , spesso protratta per alcune settimane. In particolare la combinazione clindamicina-rifampicina (600mg + 600mg) per dieci settimane ha dato buoni risultati nei pazienti non severamente compromessi, nonostante si siano avuti effetti collaterali quali frequenti episodi di diarrea.

Sempre in fase infiammatoria acuta, può essere utile, in associazione alla terapia antibiotica, la somministrazione contemporanea di prednisone, iniziando con un dosaggio di 40-60 mg / die, da ridurre gradualmente nell'arco di due-tre settimane.

Nel 2009, Soria e coll. riferirono i risultati di uno studio retrospettivo condotto su 358 pazienti con acne inversa, basato sull' uso, in monoterapia, dell' isotretinoina. I risultati furono ampiamente deludenti. Solo il 16,1% dei soggetti ha dichiarato che il farmaco aveva portato ad un miglioramento della loro condizione, il 77% non aveva riportato alcun

effetto, e il 6,9% riferì addirittura un peggioramento. La maggior parte degli studi fino ad oggi effettuati sembrano dimostrare scarsa efficacia dell' isotretinoina per il trattamento dell' HS. Anche se molti medici avviano automaticamente pazienti con malattia moderata-grave all'uso dei retinoidi orali, di solito si evita questo farmaco a meno che non abbia funzionato bene per il paziente già in passato. La bassa efficacia, gli effetti collaterali frequenti e le modalità di prescrizione lo rendono poco pratico. Tuttavia, al di là dei risultati negativi, in alcuni pazienti si è dimostrata efficace la somministrazione di isotretinoina (1 mg/kg/die), tenendo in considerazione le analogie che questa malattia ha con l'acne.

Alcuni autori hanno proposto anche una terapia ormonale mediante l'assunzione di farmaci quali il ciproterone acetato (100mg) a partire dal 5° al 14° giorno del ciclo mestruale e l' etinilestradiolo (50 microgrammi) dal 5° al 25° giorno, anche se il loro ruolo in questa malattia non è ancora stato chiarito.

Nel 2007, Brocard e coll. descrissero uno studio pilota in cui venivano trattati 22 pazienti con acne inverse lieve-moderata (I-II stadio di Hurley) con 90 mg/die di zinco gluconato. Il periodo di follow-up medio è stato di 23,7 mesi e tutti i pazienti dimostrarono una risposta clinica alla terapia, con 8 remissioni complete e 14 remissioni parziali.

L'uso della tossina botulinica, nella gestione dell' acne inversa, è stato introdotto da O'Reilly e coll. nel 2005. Questi trattarono un paziente di 38 anni, con una storia di HS ascellare da 10aa, con 250U di tossina botulinica di tipo A iniettandola bilateralmente nelle ascelle, con remissione a breve termine dei sintomi. Uno studio prospettico controllato è attualmente in corso per valutare il ruolo delle tossine botuliniche nel

trattamento dell' HS.

Anche l'utilizzo di immunosoppressori quali ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetile, metotrexato, sembrerebbe in grado di dare risultati soddisfacenti.

Per quanto riguarda invece i farmaci di nuova generazione, i cosiddetti "farmaci biologici", sono stati fatti studi che hanno suggerito un loro possibile utilizzo nell'idrosadenite suppurativa. In particolare sono stati presi in considerazione gli inibitori del TNF- α (tumor necrosis factor- α) con buoni risultati terapeutici. Van der Zee et al. hanno dimostrato che i livelli di TNF- α e altre citochine sono significativamente elevati nella cute di pazienti affetti da acne inversa e questo correla positivamente con la gravità della malattia offrendo un razionale per l'utilizzo degli inibitori del TNF- α nelle forme gravi di HS. L'uso di inibitori del TNF- α per trattare l' HS è stato suggerito dal trattamento della malattia di Crohn con infliximab. Da allora, vari studi hanno iniziato ad esplorare il suo utilizzo per il trattamento di questa patologia. Il dosaggio standard di infliximab per l'idrosadenite suppurativa prevede l'uso di 5 mg / kg alle settimane 0, 2 e 6. A questo proposito nel 2010, Grant e coll. hanno condotto il primo studio prospettico in doppio cieco che ha esaminato la risposta della malattia al trattamento con infliximab in 38 pazienti con risultati positivi.

Non dimentichiamo però che i rischi a lungo termine per l'uso di questi farmaci rimangono da definire ulteriormente, infatti, la maggior parte degli studi finora effettuati ha dimostrato basso rischio di malignità, ma nei periodi di follow-up, hanno prospettato il rischio di comparsa di infezioni gravi che, pertanto, restano una potenziale e morbosa complicanza dell'uso di questi farmaci.

Nell'ambito della terapia topica, segnaliamo il trattamento con la terapia fotodinamica che prevede la somministrazione locale di fotosensibilizzanti come l'acido delta-aminolevulinico (ALA), lasciato in sede per tre ore, seguito da irradiazione con luce rossa emanata da una lampada a diodi.

Oro e coll. hanno riferito 4 pazienti trattati con acido 5-aminolevulinico (ALA) a intervalli di trattamento di 2 settimane per un totale di 3-4 trattamenti. A 3 mesi di follow-up dopo l'ultimo trattamento, è stato segnalato nel 75% dei pazienti un netto miglioramento. In uno studio del 2010, Guglielmetti A. e coll. riferirono riduzione di infiammazione e essudato dopo 2 trattamenti con PDT in 1 paziente con HS anche se mostrò recidiva lieve in alcune aree trattate dopo 12 mesi. I risultati riguardanti l'uso della PDT per il trattamento dell' HS appaiono vari, ma la qualità degli studi effettuati finora è stata limitata in termini di numero di pazienti e misure di risultati oggettivi. Chiaramente è necessaria più ricerca prima di definire un ruolo chiave di questa procedura nel trattamento dell' HS.

In ultimo ricordiamo l'escissione chirurgica e l'utilizzo di laser (CO₂ e Nd:YAG) che hanno dimostrato dare buoni risultati e che vengono riservati a quelle forme di malattia cronica estesa e non responsiva alla terapia convenzionale.

L'asportazione chirurgica rappresenta uno dei primi trattamenti per l'HS. Nel 1978, Thornton e Abcarian hanno pubblicato uno studio retrospettivo sul trattamento chirurgico, con ampia escissione locale, in 106 pazienti con HS perianali e perineali. La degenza media è stata di 7,2 giorni e solo per 4 pazienti è stato necessario un reintervento per recidiva, durante i 5 aa del periodo di studio. Altri autori hanno condotto studi per cercare di capire

quale fosse la percentuale di recidiva sulla base della sede anatomica coinvolta. In uno studio retrospettivo condotto da Harrison e coll, 93 di 82 pazienti che avevano subito l' intervento chirurgico andarono incontro a recidiva. I tassi di recidiva a livello ascellare e perianale erano solo il 3% e 0%, rispettivamente, mentre nelle aree inguino-perineali e sottomammarie erano alti (37% e 50%, rispettivamente).

Nel 2010, van der Zee e coll. hanno studiato una tecnica chirurgica detta di deroofing, ossia una tecnica di “risparmio-tessuto”, in pazienti con acne inversa lieve-moderata, che comporta un' escissione limitata del tessuto sovrastante le fistole seguita da curettage della base della lesione. Gli autori hanno utilizzato questa tecnica su 44 pazienti con stadio Hurley 1 o 2 (per un totale di 88 lesioni). Alla fine, il 17% delle lesioni trattate andò incontro a recidiva dopo una media di 4,6 mesi, mentre l' 83% non si ripresentò dopo un follow-up di 34 mesi.

Infine, non dobbiamo dimenticare anche l'impiego dei laser, che rappresentano, forse, la terapia del futuro per un trattamento efficace dell' acne inversa.

Il loro uso in questo ambito ebbe inizio negli anni 1990 e 2000, ma il miglior studio in merito venne fatto da Tierney e coll. nel 2009 i quali esaminarono l'efficacia del laser Nd:YAG su 22 pazienti, dopo un trattamento di 3 mesi. Dallo studio emerse che la gravità della malattia diminuì del 73,4% nelle zone inguinali, 62,0% nelle ascellari, e del 53,1% nella regione sottomammaria. Anche gli studi fatti sull' uso del laser al biossido di carbonio (CO₂) hanno fornito risultati promettenti.

Nella maggioranza di questi, quello che si notò fu che le aree trattate con laser recidivavano molto meno di quelle trattate con altra metodica.

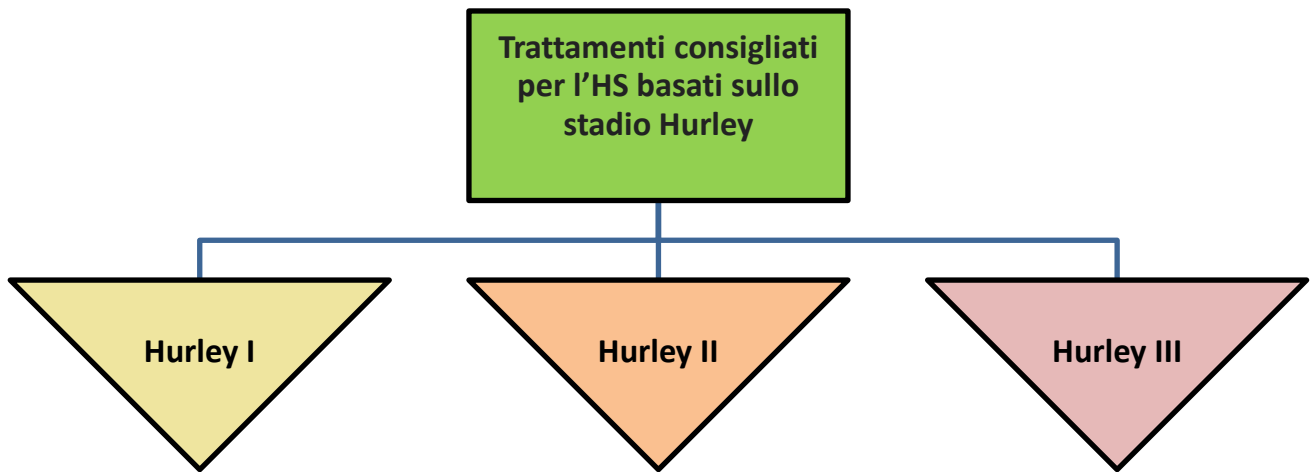
Una possibilità per il futuro sembra essere quella delle terapie combinate che si sono dimostrate efficaci già in altre patologie dermatologiche.

E' chiaro che nessun singolo trattamento è universalmente efficace. La scelta del trattamento si basa molto sulle condizioni del paziente, la tolleranza alle procedure chirurgiche ed i rischi associati all' uso di farmaci sistemici.

Nel 2009, è stata pubblicata una rassegna completa sull' HS dove è stato suggerito un approccio al trattamento, basato sulla severità delle malattia.

Di seguito abbiamo semplificato l'elenco dei trattamenti che possono essere effettuati in pazienti con acne inversa di vario grado. Si tratta semplicemente di consigli che si basano su quella che è un' esperienza aneddotica. L' approccio terapeutico suggerito non è destinato ad essere un algoritmo rigido, infatti, così come ogni paziente è diverso, anche i trattamenti devono essere adattati di conseguenza.

Tabella 1.5 : *Approccio al trattamento dell'acne inversa basato sulla severità della malattia secondo Hurley*



Antibiotici topici/orali	Laser CO2	Biologici
Tossina botulinica	Procedura di Deroofing	Ampia escissione
Terapia ormonale	Retinoidi	
Zinco	Escissione limitata	
Laser Co2 e Nd:YaG		

CAP. 2 INFLUENZA DEL PESO CORPOREO SULLA PREVALENZA E LA GRAVITA' DELL'IDROSADENITE SUPPURATIVA

Studi condotti in Danimarca (esame fisico seguito da domande di screening) e in Francia (questionario) sono concordanti e indicano che circa l'1% della popolazione adulta soffre di idrosadenite suppurativa, addirittura, considerando un recente studio, si stima una prevalenza ancora più elevata di circa il 2% nella popolazione generale. L'idrosadenite suppurativa è una malattia cutanea cronica, infiammatoria, ricorrente e debilitante che si presenta, di solito, dopo la pubertà con dolorose e profonde lesioni infiammate nelle zone intertriginose del corpo, più comunemente ascelle, regioni inguinali, sottomammare e ano-genitali. L'acne inversa ha importanti ripercussioni psicologiche sui pazienti malati. La combinazione di dolore, cattivo odore ed un elevato grado di isolamento autoimposto, a causa dei sintomi stigmatizzanti di questa malattia, spesso portano ad una notevole riduzione della qualità della vita. L'obesità è considerata una co-morbidità, ma la prevalenza dell'HS nella popolazione obesa non è nota. Al fine di fornire alcuni dati di fondo, è stato quindi deciso di studiare la prevalenza dell' HS in una popolazione di obesi (BMI > 30) sottoposti a chirurgia bariatrica (by-pass gastrico o banding). Le domande di ricerca sono state fondamentalmente due: 1) Qual è la prevalenza dell' HS negli obesi? 2) Qual è l'effetto di una sostanziale perdita di peso da by-pass gastrico sulla gravità della malattia? Questo studio è stato progettato come studio retrospettivo, basato su un questionario con domande diagnostiche. Il questionario è stato distribuito a pazienti che avevano subito la chirurgia bariatrica e accompagnato da una

breve lettera di presentazione che spiegava lo studio stesso e ne chiedeva la partecipazione e da una busta affrancata per la restituzione del questionario stesso. In dettaglio, nei primi mesi del 2013 (presso il Dipartimento di Dermatologia, Ospedale Roskilde, Università di Copenhagen) Charles B. Kromann e coll. hanno identificato 383 pazienti sottoposti a by-pass gastrico o operazioni di bendaggio gastrico nel periodo 2010-2011, presso il Dipartimento di Gastroenterologia Chirurgica, dell'ospedale Hvidovre (Danimarca). I partecipanti erano di età compresa tra i 21-67 anni (età media 46 anni), di cui 101 maschi e 282 femmine con un BMI (pre-chirurgia) compreso tra 30,9 kg/m² e 70,9 kg/m² (media 41.9 kg/m²). Per lo scopo di questo studio il questionario è stato modificato per includere una descrizione dello stato pre-chirurgia, utilizzando le stesse domande. I pazienti sono stati inoltre invitati a valutare la gravità dei loro problemi cutanei mediante l'uso di una Pazienti Globale Numeric Rating Scale (PGNRS) (range da 1 a 10, dove 1 indicava una condizione senza problemi di pelle e 10 gravi problemi di pelle). La gravità della malattia è stata valutata in base al numero di siti coinvolti. Risposte valide sono state ottenute da 249/383 pazienti (65%) con una prevalenza del 18,1% (45/249 soggetti) dell'HS. Il tasso di risposta globale fu di 267/383 (69,7%), 7/383 (1,8%) sono stati persi (morti / spostato / lettera restituita integra) e il 28,5% non ha restituito il questionario. Dei 267 questionari restituiti 18 non hanno fornito risposte complete e sono stati esclusi. Tra i restanti 249 intervistati validi, 45 (18,1%) soffriva di HS, ma solo 10 dei 45 intervistati ha riferito che era stata fatta diagnosi di acne inversa. Poco più della metà (23/45) dei partecipanti malati aveva cercato aiuto medico per la propria condizione. Tra gli intervistati validi 229/249 (92%) hanno sperimentato

una perdita di peso sostanziale di almeno il 15% del BMI. In coloro che hanno avuto una perdita di peso notevole i problemi cutanei, valutati con la PGNRS, hanno mostrato una tendenza a migliorare (molti intervistati avevano indicato che era proprio la pelle in eccesso la causa principale dei loro problemi).

Inoltre il numero di pazienti con sintomi, dopo la perdita di peso, è diminuito del 35%, così come il numero medio di siti cutanei coinvolti si è ridotto 1,93-1,22 ($p = 0,003$). La prevalenza dell' HS appare maggiore negli obesi rispetto alla popolazione generale e una perdita di peso di oltre il 15% è associata ad una significativa riduzione della gravità della malattia. Si può quindi ipotizzare che una relazione causale tra obesità e acne inversa esista. L'obesità infatti comporta un maggiore attrito delle pieghe cutanee e un ambiente umido che favorisce la crescita microbica e l'infiammazione sistemica.

Altre malattie infiammatorie della pelle, ad esempio la psoriasi, hanno mostrato un'associazione con l'obesità e, anche in questo caso, la chirurgia bariatrica è stata in grado di migliorare la malattia, indipendentemente dal fatto che, più probabilmente, l'obesità non è un fattore di rischio per la psoriasi, ma piuttosto una conseguenza della malattia . Uno studio recente mostra che quasi i 2/3 dei pazienti con psoriasi hanno riferito un miglioramento post-operatorio della malattia dopo l'intervento chirurgico di perdita di peso. Psoriasi e HS sono malattie cutanee infiammatorie croniche ed entrambe sono state associate all'obesità. Così, è stato ipotizzato che l'obesità può giocare un ruolo importante nello sviluppo di malattie infiammatorie della pelle in generale.

Anche i pazienti normopeso soffrono di HS e l'ulteriore perdita di peso

sarebbe, con ogni probabilità, non migliorativa per i loro sintomi. Poiché questo studio si è concentrato su obesi con una perdita di peso notevole, anche se plausibile, non vi è alcuna certezza che i pazienti con sovrappeso moderato sperimenteranno miglioramento dei sintomi dopo dimagrimento. Al fine di ottenere un quadro completo si dovrebbe stimare sia la prevalenza di obesità nei pazienti con HS che la prevalenza di HS nei pazienti obesi.

CAP. 3 IDROSADENITE SUPPURATIVA : QUALI ANTIBIOTICI SONO IL TRATTAMENTO DI SCELTA?

Per rispondere a questa domanda illustreremo un articolo presentato da Lukasz Matusiak e coll. presso il Dipartimento di Dermatologia, Venereologia e Allergologia, dell'Università di Medicina di Breslavia (Polonia) e pubblicato nel marzo 2014.

La superinfezione batterica in pazienti con idrosadenite suppurativa non rappresenta la causa scatenante, sembra però essere uno dei maggiori contribuenti all'instaurarsi di un circolo vizioso infiammatorio; pertanto, la terapia antibiotica viene comunemente prescritta in caso di malattia. Łukasz Matusiak e coll. hanno intrapreso uno studio per valutare la prescrizione di antibiotici sistemici, alla luce delle culture batteriologiche e degli antibiogrammi effettuati in pazienti affetti da HS.

Recenti scoperte hanno indicato che il meccanismo patogenetico dell' HS sia legato all' occlusione follicolare in combinazione con ipercheratinizzazione, dilatazione follicolare e infiammazione perifollicolare, con un' infezione batterica come evento secondario. La superinfezione batterica, probabilmente, innesca una cascata di pattern molecolari associati ai patogeni con migrazione di citochine pro-infiammatori (ad esempio IL-1 β) e cellule fagocitarie e conseguente morte cellulare. Pertanto, il coinvolgimento batterico sembra essere uno dei maggiori responsabili del circolo vizioso infiammatorio osservato nell' HS. La stragrande maggioranza degli algoritmi terapeutici consiglia gli antibiotici come terapia di prima linea in tutte le fasi di gravità della malattia. Tuttavia, la scelta del trattamento antibiotico sembra essere fatto principalmente per esperienza personale o preferenza del medico curante o

popolarità del dato farmaco sul mercato, piuttosto che facendo riferimento ai dati di letteratura, su colture batteriche e antibiogrammi, che risultano ancora scarsi.

Pertanto, quello che ci chiediamo è quale sia la tendenza tra i dermatologi a prescrivere antibiotici sistemici alla luce delle culture batteriologiche e degli antibiogrammi.

Lo studio è stato condotto su un gruppo di 69 pazienti con HS (38 donne, 31 uomini) di età compresa tra 15-65 anni. La diagnosi di HS è stata effettuata secondo criteri clinici ben definiti. La durata della malattia è stata valutata come 1,5-36 anni. L'entità clinica della gravità della malattia era basata sulla scala in 3 gradi del sistema di stadiazione Hurley. Tra gli arruolati a 17 pazienti (24,6%) è stata diagnosticata malattia di primo grado, a 37 (53,6%) secondo grado e a 15 (21,8%) terzo grado. L'indice di massa corporea variava 19,49-52,03 kg / m².

I campioni sono stati ottenuti dagli ascessi e dalle fistole durante il trattamento chirurgico, il pus è stato raccolto con un tampone sterile e messo in piastre incubate in condizioni aerobiche e anaerobiche. Dopo l'incubazione, tutti i tipi di colonie sono state contate, isolate e identificate sulla base della morfologia, dei test biochimici e dell'antibiogramma. I risultati per vancomicina e linezolid non sono stati presi in considerazione, perchè questi antibiotici sono riservati per il trattamento delle infezioni resistenti e non dovrebbero essere usati di routine.

La terapia farmacologica è stata prescritta a 68 pazienti, di questi, 62 sono stati trattati con antibiotici presi per un periodo medio di $9,86 \pm 8,91$ settimane. L'antibiotico più comune era doxiciclina (16,7%), seguita da amoxicillina con acido clavulanico (11,4%), clindamicina (7,6%),

tetraciclina (7,6%) e ciprofloxacina (7,6%) e a seguire, in misura decrescente, gentamicina, metronidazolo, cotrimoxazolo, lincomicina, cefuroxima, azitromicina, limeciclina, claritromicina, ampicillina, amoxicillina, spiramicina.

Il campionamento batterico è stato eseguito in 28 dei 68 pazienti e, in 27 soggetti, sono stati fatti gli antibiogrammi. Tra questi pazienti, il patogeno più comune fu *S. epidermidis* (22,0%), un componente della flora normale della pelle; a seguire *Proteus mirabilis* (13,6%), *S. aureus* (13,6%), e *Enterococcus faecalis* (11,9%). Nessuna differenza significativa tra la distribuzione di particolari ceppi batterici è stata osservata per quanto riguarda la sede anatomica di campionamento. Tuttavia, *S. aureus* era più frequentemente isolato dal cavo ascellare e batteri della flora intestinale umana (compresi *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *agglomerans Pantoea*) erano leggermente più comunemente isolati dalla regione perianale.

I ceppi isolati nello studio sono stati principalmente resistenti a monobattami (74,6%), tetracicline (64,4%), macrolidi (57,6%), trimetoprim / sulfametossazolo (54,2%), e lincosamidi (50,8%). Pertanto, l'uso di questi antibiotici si è rilevato inefficace nell' eradicazione di questi batteri. L'efficacia massima contro gli isolati è stata osservata invece per carbapanemi, (β -lattamine a spettro batterico molto ampio) e fluorochinoloni. Gli altri antibiotici valutati, insieme al tasso di resistenza, sono stati le penicilline semisintetiche (22%), cefalosporine (I-IV) (40,7-28,8%) e aminoglicosidi (40,7%).

I risultati dello studio hanno dunque evidenziato la varietà di batteri isolati da pazienti con idrosadenite suppurativa, infatti la maggior parte dei

pazienti ha avuto una flora polimicrobica con un massimo di 5 specie, confermando così i dati provenienti da altri studi. Come negli studi precedenti, anche in questo un alto numero di stafilococchi coagulasi negativi è stato isolato nei pazienti con HS. Questo solleva la questione se questi batteri effettivamente svolgano un ruolo patogenetico nello sviluppo dell'infiammazione cronica o se siano solo spettatori.

In accordo con studi di altri autori, *S. aureus* è il più comune patogeno isolato, tuttavia, i pazienti con ceppi di *S. aureus* sono stati trovati avere una durata più breve della malattia (media 6,8 vs 15,8 anni), in accordo con i risultati di Jemec et al. Già in precedenza è stato suggerito che questo microrganismo potesse giocare un ruolo nella patogenesi dell'idrosadenite suppurativa (soprattutto nelle prime fasi di questa malattia), provocando alterazioni anatomiche nelle unità follicoli pilifere. Inoltre, tale elevata prevalenza può essere legata al fumo, infatti, la nicotina favorisce la crescita e la colonizzazione di questo patogeno. Di conseguenza, i pazienti con HS sono, come i fumatori in generale, fortemente colonizzati da questo batterio (degnò di nota il fatto che tutti i soggetti con *S.aureus* erano davvero forti fumatori).

Il secondo più grande gruppo di batteri isolati è quello della flora intestinale, tra cui *E. coli*, *Klebsiella* sp., *P. mirabilis*, *E. faecalis* e *P. agglomerans*; dato questo non precedentemente osservato da altri ricercatori.

I batteri sembrano dunque giocare un ruolo importante nello sviluppo dell'acne inversa, tuttavia i dati in letteratura sono ancora molto limitati. Per quanto a nostra conoscenza, c'è solo un piccolo studio controllato randomizzato di confronto tra la clindamicina topica 0,1% e tetracicline, 4

studi di associazione di rifampicina con clindamicina e uno sulla rifampicina-moxifloxacina-metronidazolo in combinazione. Alla luce di questo, nella maggior parte dei casi è consigliabile utilizzare una combinazione di rifampicina con clindamicina, o tetracicline (in alternativa), anche se, sia la clindamicina che le tetracicline non sembrano essere particolarmente efficaci per l'eliminazione dei patogeni in coltura. Infatti la percentuale di agenti patogeni resistenti ai lincosamidi e alle tetracicline è stata di notevole rilevanza (50,8% e il 64,4% rispettivamente). La clindamicina può tuttavia essere raccomandata per la sua attività contro gli anaerobi, che, pur presenti in minoranza nel materiale esaminato, sembrano giocare un ruolo importante nello sviluppo della malattia.

Al contrario le tetracicline sembrano essere quasi completamente inutili nella malattia esacerbata, ma giocare un ruolo nella terapia a lungo termine grazie alle loro proprietà anti-infiammatorie.

Pertanto, nella terapia dell'acne inversa, sembra ragionevole l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro, ossia penicillina + inibitore della β -lattamasi (ad esempio, amoxicillina + acido clavulanico) o fluorochinoloni.

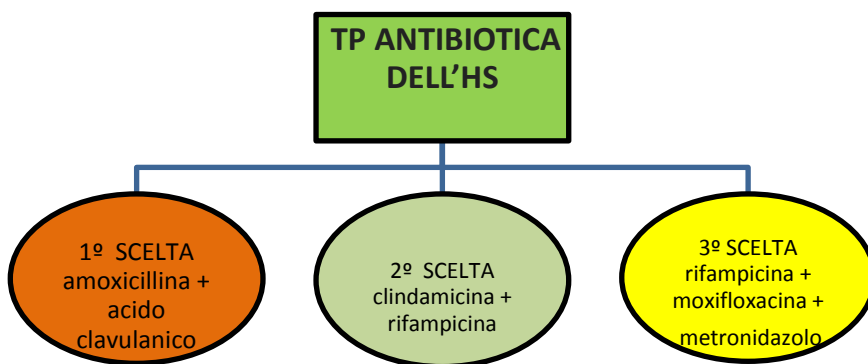
Le infezioni batteriche giocano indubbiamente un ruolo importante nella patogenesi, nella clinica e nella gestione terapeutica dei pazienti con idrosadenite suppurativa; inoltre queste infezioni hanno caratteristiche uniche, tra cui l'assenza di coinvolgimento linfonodale e la cronicità. Nella maggioranza dei casi, si tratta di una flora polimicrobica, che consiste principalmente di tre gruppi: stafilococchi (*S. aureus*), batteri della flora intestinale (*Enterococchi* e *Enterobacteriaceae*) e anaerobi.

Il trattamento di prima linea è dunque rappresentato dagli antibiotici e la gestione della malattia è solitamente a lungo termine, con frequente

necessità di una terapia di mantenimento.

Pertanto, con riferimento ai dati della letteratura precedente e sulla base di questo studio, come primo step terapeutico, si consiglia l'uso di amoxicillina con acido clavulanico (intercambiabile con fluorochinoloni). In un secondo momento, l'uso in associazione di clindamicina e rifampicina sembra essere una buona scelta e, infine, una terza scelta terapeutica può essere realizzata con la combinazione di rifampicina-moxifloxacina-metronidazolo (eventualmente preceduta da ceftriaxone). La terapia a lungo termine potrebbe essere effettuata con l'aiuto di tetracicline (o macrolidi), per via delle loro proprietà anti-infiammatorie.

Tabella 3.1 : *Algoritmo del trattamento antibiotico dell'acne inversa*



CAP. 4 INDICAZIONI ALL' USO DI INFLIXIMAB NELL'IDROSADENITE SUPPURATIVA

Uno studio prospettico, randomizzato doppio cieco, controllato con placebo, crossover open-label è stato effettuato per esaminare l'efficacia e la sicurezza di Infliximab in pazienti affetti da HS moderata e severa. Nel dettaglio, sono stati assegnati a 48 pazienti con idrosadenite suppurativa trattamenti con Infliximab (5 mg/kg) a 15 e placebo a 23 pazienti in doppio cieco. Dopo 8 settimane i pazienti del gruppo placebo hanno avuto la possibilità di passare al trattamento con Infliximab, mentre i pazienti nel gruppo Infliximab hanno continuato la terapia di mantenimento fino alla settimana 22. Questa seconda fase di open-label è stata seguita da una terza fase, a partire dalla settimana 22 per il gruppo Infliximab e settimana 30, per il gruppo placebo-Infliximab, durante la quale i pazienti sono stati osservati mensilmente, ma non trattati, per la valutazione del tempo di recidiva. L'attività della malattia è stata valutata utilizzando HSSI (indice di gravità dell' HS che varia da 0 a 19), PGA (Physician Global Assessment, di 6 punti), DLQI (Dermatology Life Quality Index), VAS (scala analogica visiva), seguiti da anamnesi, esame obiettivo, RX torace, esami ematochimici e sierologici.

Al termine della fase in doppio cieco (settimana 8) i pazienti trattati con Infliximab hanno mostrato un miglioramento sia all'esame clinico (si è ridotto l'indurimento e l'eritema delle lesioni), che nelle scale di valutazione e negli esami dei marcatori di infiammazione e questo risultato è stato mantenuto fino alla 30° settimana. Nella fase del crossover si sono notati miglioramenti anche nei pazienti placebo-infliximab (settimane 8-16), con risultati simili a quelli osservati nei pazienti trattati solo con

Infliximab (settimane 0-8). Nell'ultima fase di osservazione, della durata di 52 settimane, solo 5 pazienti hanno proseguito (3 del gruppo Infliximab e 2 del gruppo placebo): 3 pazienti hanno richiesto un trattamento continuato con Infliximab per poter mantenere la risposta, 2 pazienti invece hanno avuto una risposta più lunga.

Questo studio clinico rappresenta la prima valutazione formale della sicurezza e dell'efficacia del trattamento con Infliximab nell'HS moderata-severa. Il farmaco è stato ben tollerato e i miglioramenti riguardanti intensità del dolore, gravità delle lesioni e qualità della vita, sono stati dimostrati, con concomitante riduzione dei markers clinici di infiammazione. Inoltre si sono potuti approfondire i dosaggi e pianificare i regimi terapeutici.

CAP. 5 INDICAZIONI ALL' USO DI USTEKINUMAB NELL' IDROSADENITE SUPPURATIVA

In uno studio del 2008 è stato trattato un paziente con HS ricalcitante con Ustekinumab. Si trattava di un paziente maschio di 55 anni, fumatore e obeso, affetto anche da psoriasi, con HS resistente a incisioni, drenaggi, antibiotici e isotretinoina. Aveva già iniziato, ma fallito, il trattamento standard con methotrexate, adalimumab e mycophenolate. In conseguenza a ciò ha cominciato la terapia con Ustekinumab 45 mg somministrato, per via sottocutanea, nelle settimane 0, 4 e 12. Poiché la risposta è stata modesta, si è deciso di aumentare la dose a 90 mg ogni 8 settimane, e tale regime sta mantenendo da più di un anno. Sebbene abbia ancora segni clinici di malattia, che aumentano all'incirca 2 settimane prima delle iniezioni di Ustekinumab, la psoriasi e l'HS sono migliorate, così come la qualità della vita. L'Ustekinumab dà benefici ai pazienti che non rispondono agli antibiotici, ad Adalimumab e all'Infliximab. Di norma, i pazienti che non rispondono ad un antagonista TNF- α , spesso rispondono ad un altro inibitore del TNF- α o, come in questo caso, a inibitori dell'interleuchina - 12/23.

Nell'HS infatti, il TNF- α è prodotto da una varietà di cellule, in risposta all'attivazione dei recettori toll-like da parte dei batteri. Il TNF- α è prodotto anche dalle cellule Th1 che sono strettamente dipendenti dall'IL-12 per lo sviluppo, pertanto, oltre a bloccare il TNF- α direttamente, un altro approccio terapeutico può essere quello di bloccare l'attività dell'IL-12, come accade con Ustekinumab.

CAP. 6 UNA PROBABILE PROVA CLINICA OPEN-LABEL DELL'EFFICACIA DELLA SOMMINISTRAZIONE SETTIMANALE DI ADALIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'HS.

L'idrosadenite suppurativa è una malattia refrattaria alla terapia e, poiché il suo impatto sulla qualità della vita dei pazienti è forte, richiede un trattamento efficace.

Nel maggio 2012 Sotiriou E. e coll. presso il dipartimento di dermatologia dell' università di Thessaloniki in Grecia, condussero uno studio sull'uso di adalimumab nell'HS.

L'obiettivo di questo studio era quello di valutare efficacia, sicurezza e uso di adalimumab nell'HS a un dosaggio più elevato e stabilire quale fosse l'intervallo libero da malattia, dopo l'interruzione del trattamento.

Pazienti con HS in stadio moderato-severo, furono trattati con 80mg di adalimumab al tempo zero, seguiti da 40 mg settimanali per 24 settimane. Successivamente i pazienti entrarono in un periodo di osservazione per altre 24 settimane. La valutazione clinica ebbe luogo ogni 4 settimane durante il periodo di studio e, come strumento di valutazione dell'attività della malattia, fu usata la scala di valutazione Sartorius assieme alla VAS e al DLQI. Il DLQI fu fatto all'inizio del trattamento, alla settimana 24 e alla settimana 48. I pazienti che completarono lo studio furono 15 e quello che si vide fu una diminuzione dello score Sartorius alla settimana 24, con un marcato miglioramento durante il primo mese.

I dati dello studio effettuato hanno dimostrato un' efficacia significativa nel regime di somministrazione settimanale di adalimumab così come i suoi benefici sull'allargare i tempi liberi da malattia.

Tuttavia, la domanda se una somministrazione a lungo termine di anti-TNF alpha dia un beneficio che superi il rischio, ha ancora bisogno di risposta.

CAP.7 EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI ETANERCEPT NELL' HS: RISULTATI DI UNO STUDIO OPEN-LABEL DI FASE II TRIAL PROSPETTICO.

Per valutare l'efficacia a lungo termine di etanercept per la gestione dell'idrosadenite suppurativa, Pelekanou e coll. hanno condotto uno studio pubblicato nel giugno 2010.

L'analisi è stata fatta nel lungo periodo di follow-up (24-144 settimane) a cui i pazienti arruolati per lo studio prospettico sono stati sottoposti.

Etanercept è stato inizialmente somministrato a 10 pazienti per via sottocutanea, al dosaggio di 50 mg una volta alla settimana, per 12 settimane e sono stati registrati tutti i casi di recidiva che richiedevano la risomministrazione del farmaco.

Tre pazienti non riportarono alcuna recidiva di malattia, mentre un secondo ciclo di trattamento con etanercept fu necessario in sette pazienti. Risposte favorevoli si ebbero in cinque dei soggetti ritrattati e solo due pazienti non furono nuovamente sottoposti alla terapia.

Dallo studio si concluse che in quasi un terzo dei pazienti si ebbe, già al primo ciclo di trattamento, remissione a lungo termine della malattia, mentre nel resto dei pazienti fu necessario un secondo ciclo di terapia, ma anche in quel caso, la gravità della malattia fu significativamente inferiore rispetto all'inizio.

CAP. 8 USO DEGLI INIBITORI DEL TNF-alpha NELL'U.O. DERMATOLOGIA UNIVERSITA' DI PISA

L'idrosadenite suppurativa è una patologia cronica disabilitante che spesso è resistente ai farmaci tradizionali, ha un forte impatto sulla qualità della vita dei pazienti pertanto, richiede una terapia vincente.

Con il nostro studio, abbiamo voluto valutare l'efficacia terapeutica e il tempo necessario per la remissione della sintomatologia di due inibitori del TNF-alpha nella gestione dell'idrosadenite suppurativa. I due farmaci presi in considerazione sono stati nel dettaglio infliximab e adalimumab.

Abbiamo incluso nella nostra valutazione 10 pazienti affetti da idrosadenite suppurativa resistente alle terapie convenzionali (antibiotici, isotretinoina, chirurgia). Questi sono stati sottoposti a terapia con inibitori del TNF-alpha, in particolare 4 con infliximab e 6 con adalimumab.

La valutazione clinica dei pazienti è stata effettuata ogni due mesi avvalendosi del Sartorius score, che indica l'attività di malattia, la scala analogica visiva (VAS) per il dolore e il questionario sulla qualità della vita (DLQI).

Tutti i soggetti hanno mostrato una riduzione del Sartorius score con un netto miglioramento già dopo il primo mese di terapia. In particolare, un paziente in terapia con infliximab ha presentato una perdita di efficacia del farmaco dopo 8 mesi di terapia, per cui si è ritenuto opportuno ridurre i tempi di somministrazione e, successivamente, sospendere il farmaco e introdurre adalimumab con remissione del quadro clinico. Una paziente, in terapia con abalimumab, dopo un iniziale miglioramento, ha avuto una riattivazione dei sintomi e pertanto abbiamo deciso di somministrare il farmaco una volta a settimana con una riduzione dell'attività di malattia.

In tutti i casi trattati, il VAS e il DLQI hanno mostrato una riduzione significativa dopo 8 settimane di terapia.

Possiamo concludere che la nostra esperienza clinica, seppur su un limitato campione nel quale per necessità (gravità della malattie, scarsa responsività ai comuni trattamenti) abbiamo dovute utilizzare farmaci biologici, ha mostrato l'efficacia terapeutica nell'idrosadenite suppurativa, degli inibitori del TNF-alpha somministrati continuativamente secondo la posologia utilizzata nella psoriasi e la possibilità di ravvicinare i tempi di somministrazione in caso di perdita di efficacia.

Figura 8.1

Idrosadenite sternale in giovane donna prima e dopo il trattamento con anti TNF-alpha (Adalimumab)



Grafico 8.1:

Diminuzione nel tempo del Sartorius Score nei 7 pazienti trattati con anti TNF-alpha

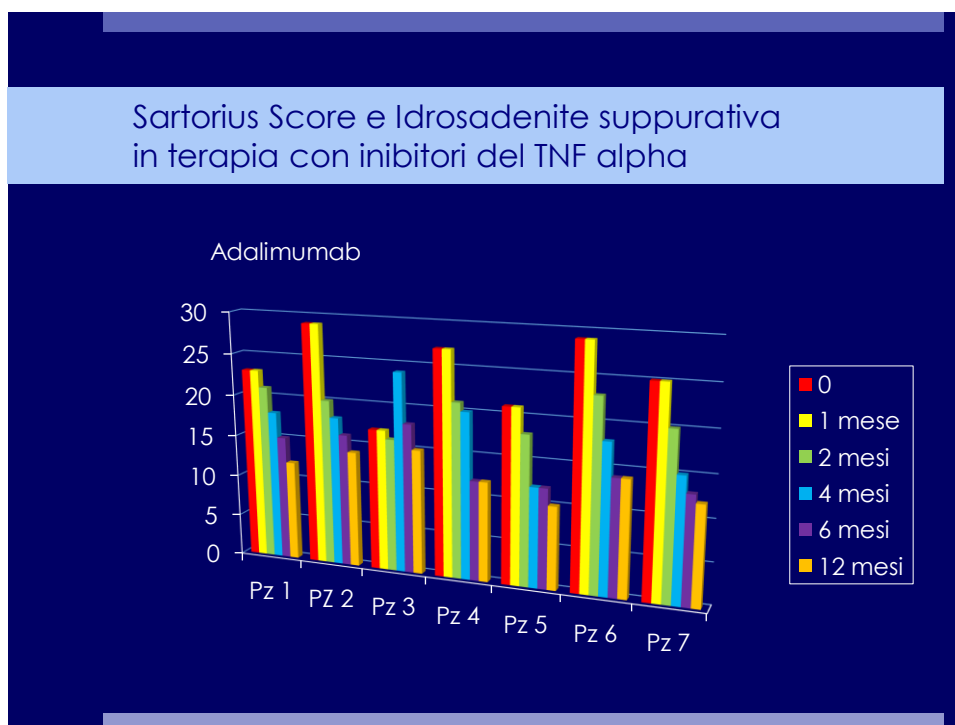
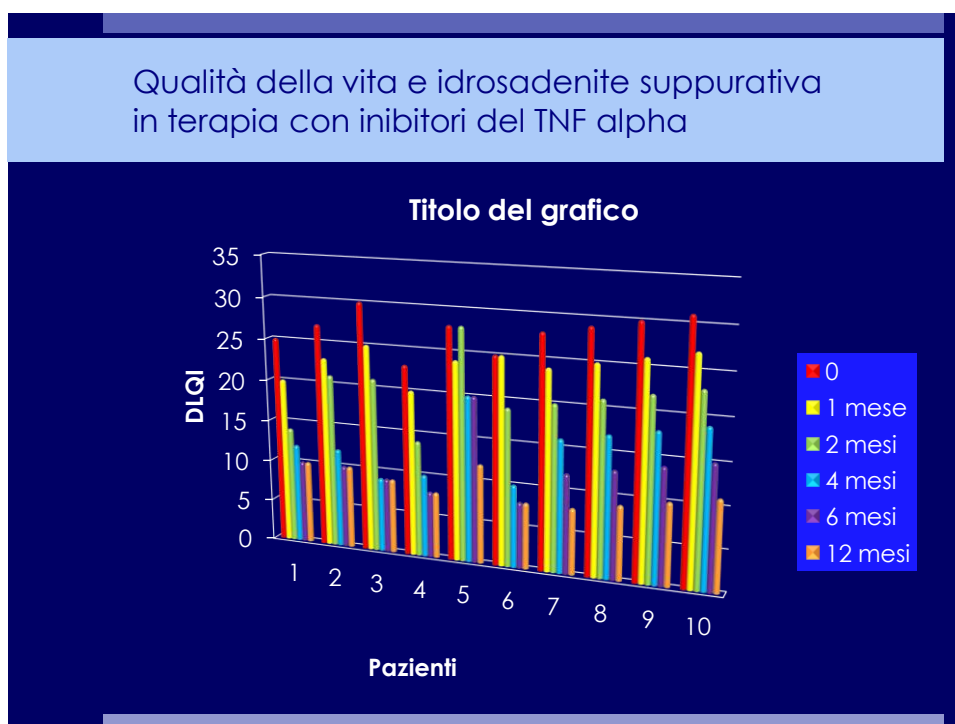


Grafico 8.2:

Miglioramento nel tempo del DLQI nei 7 pazienti trattati con anti TNF-alpha



CAP. 9 FARMACI BIOLOGICI

CAP 9.1 INFLIXIMAB

L'Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG1k, attivo verso il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa, Tumor Necrosis Factor alfa), una proteina pro-infiammatoria prodotta dal sistema immunitario. E' un anticorpo artificiale. Originariamente sviluppato nel topo, è stato poi modificato tramite tecniche di ingegneria genetica in modo da renderlo il più possibile simile ad un anticorpo umano e ridurre l'immunogenicità. Ogni anticorpo è formato da una regione “costante” e una “variabile”, la regione costante dell'infliximab è di origine umana, quella variabile di origine murina.

L'infliximab è stato approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) nel trattamento di psoriasi a placche, malattia di Crohn, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, artrite reumatoide e colite ulcerosa. E' approvato in ambito pediatrico per il trattamento del morbo di Crohn e della colite ulcerosa. L'infliximab ha mostrato attività terapeutica anche nel trattamento della sarcoidosi non responsiva ai farmaci tradizionali, nel trattamento dell'uveite ricorrente, in pazienti con spondilite anchilosante, artrite idiopatica giovanile, malattia di Behçet e nel trattamento delle vasculiti (arterite di Takayasu, Granulomatosi di Wegener e Malattia di Kawasaki in età evolutiva).

Segnaliamo in modo particolare l'efficacia di Infliximab nel trattamento del morbo di Crohn, malattia infiammatoria cronica caratterizzata dalla formazione di fistole e granulomi a livello della parete intestinale. L'infliximab è utilizzato nei pazienti con malattia grave che non

rispondono ai farmaci di prima linea (corticosteroidi e immunosoppressori) ed è risultato efficace sia come terapia di induzione, per ottenere la remissione della malattia, sia come terapia di mantenimento per mantenere la remissione clinica e sospendere la terapia corticosteroidea. Nei pazienti con malattia fistolizzante in fase attiva, l'infliximab è risultato efficace nel ridurre il numero di fistole (almeno del 50%) e nel mantenere la cicatrizzazione delle stesse (durata media: 40 settimane). La somministrazione di infliximab in caso di morbo di Crohn fistolizzante ha permesso di ridurre il ricorso all'intervento chirurgico.

Infliximab esplica la sua azione agendo da antagonista, legandosi specificatamente al TNF-alfa di membrana e a quello solubile, impedendogli il legame con il suo recettore (TNFR). Questo è presente a livello della membrana cellulare di diversi tipi di cellule ed è per questo che infliximab è idoneo al trattamento di diverse patologie autoimmuni. L'inattivazione del TNF-alfa da parte dell'infliximab comporta un effetto di down-regulation (sottoregolazione) delle citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1beta, Il-8, MCP-1) sia a livello locale che sistemico, la riduzione della migrazione di linfociti e macrofagi a livello dell'articolazione e, infine, la diminuzione dell'angiogenesi nel tessuto articolare (riduzione del fattore di crescita endoteliale vascolare pari al 42%). L'infliximab non neutralizza l'attività del TNF beta (linfotossina), citochina che si lega al medesimo sito recettoriale del TNF-alfa. E' somministrato in infusione endovenosa, della durata di due ore, alla dose di 3 mg/kg (artrite reumatoide) oppure 5 mg/kg (morbo di Crohn, psoriasi, colite ulcerosa, spondilite anchilosante) secondo uno schema che prevede la somministrazione alle settimane 0, 2, 6 quindi ad intervalli di 8

settimane (due mesi). Non può essere somministrato per via orale, perché il sistema digerente è capace di idrolizzare le proteine. Indipendentemente dalla patologia per la quale è prescritto infliximab, il paziente deve essere monitorato per 1-2 ore dopo l'infusione del farmaco per il rischio di comparsa di reazioni avverse.

L'incidenza delle reazioni all'infusione può essere ridotto con un pre-trattamento con antistaminici, idrocortisone e/o paracetamolo e/o adottando una minor velocità di infusione di infliximab.

Gli aspetti più problematici della terapia con infliximab sono rappresentati dal rischio di infezioni opportunistiche e, soprattutto, dalla possibilità di sviluppare un linfoma. Tale rischio è legato al meccanismo d'azione del farmaco stesso, ossia, l'inibizione del TNF-alfa.

Il Tumor Necrosis Factor gioca un ruolo fondamentale nella risoluzione delle infezioni intracellulari e partecipa ai processi di differenziazione e proliferazione cellulare e di morte cellulare programmata (apoptosi). Nei trial clinici circa i 3/4 dei pazienti trattati con infliximab ha evidenziato effetti collaterali. Compaiono con più frequenza cefalea, nausea, infezioni respiratorie del tratto superiore e reazioni avverse correlate alla stessa infusione. In circa il 5-10% dei pazienti sono stati riscontrati dolore addominale, faringite, febbre, vomito, tosse, rash, dolore, rinite, sinusite, infezioni urinarie, affaticamento e prurito. Reazioni avverse gravi interessano circa il 4,4% dei pazienti e comprendono polmonite e difficoltà respiratoria (dispnea).

Prima di somministrare infliximab occorre effettuare una anamnesi accurata per infezioni croniche o recidivanti, tubercolosi (incluso fattori di rischio per TBC), vaccinazione recente con vaccini vivi attenuati, tumori

maligni e gravidanza. Per accertare o escludere la presenza di infezione tubercolare, prima di iniziare la terapia con infliximab è indicato eseguire l'intradermoreazione secondo Mantoux (inoculazione sottocute di tuberculina PPD, derivato proteico purificato) e una radiografia del torace, in particolare nelle categorie più a rischio di contrarre l'infezione.

CAP 9.2 ADALIMUMAB

L'adalimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 in grado di inattivare il fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa). Ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante, adalimumab è formato da 1330 aminoacidi con un peso pari a circa 144 kilodalton ed è un anticorpo totalmente umano (assenza di DNA murino).

L'adalimumab è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide, nell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, nell'artrite psoriasica, nella psoriasi, nella spondilite anchilosante, nel morbo di Crohn e nella colite ulcerosa.

L'adalimumab è somministrato per via sottocutanea alla dose di 40 mg ogni due settimane. In caso di morbo di Crohn, psoriasi e artrite psoriasica, lo schema posologico prevede una fase di induzione in cui adalimumab è somministrato con una dose iniziale di 160 mg o 80 mg, seguita da una seconda dose rispettivamente di 80 o 40 mg dopo 2 settimane.

Anche in questo caso, gli aspetti più problematici della terapia con gli inibitori del TNF-alfa, incluso adalimumab, sono rappresentati dal rischio di infezioni opportunistiche sistemiche (virali, batteriche, micotiche) e dal linfoma. Gli effetti collaterali più frequentemente associati ad adalimumab nei trial clinici sono stati: infezioni delle vie respiratorie superiori (17% vs 13%, rispettivamente con adalimumab e placebo), dolore nel sito d'iniezione (20% vs 14%), cefalea (12% vs 8%), rash (12% vs 6%) e sinusite (11% vs 9%).

Adalimumab non deve essere somministrato a pazienti con infezioni acute o croniche.

Prima di iniziare la cura con adalimumab bisogna effettuare lo screening per la tubercolosi: test cutaneo con tubercolina e radiografia del torace. Se i test confermano la presenza di tubercolosi attiva, l'adalimumab non deve essere somministrato. Se i test indicano un'infezione latente, prima di somministrare adalimumab il paziente deve essere sottoposto ad un trattamento di profilassi. Una terapia anti-tubercolare è raccomandata anche nel caso in cui i test per la tubercolosi abbiano dato esito negativo ma il paziente presenti fattori di rischio per l'infezione oppure sia stato esposto al micobatterio della tubercolosi.

CAP 9.3 USTEKINUMAB

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano, che lega l'interleuchina (IL)- 12/23, prodotto in una linea cellulare di mieloma murino, usando la tecnologia di DNA ricombinante. Si trova in commercio al dosaggio di 45 mg sottoforma di soluzione iniettabile. La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, da incolore a color giallo chiaro ed ogni flaconcino monouso contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 ml.

Questo farmaco è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato e PUVA. Deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi.

La posologia raccomandata di Ustekinumab è una dose iniziale di 45 mg somministrata per via sottocutanea, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. Nei pazienti con un peso superiore a 100 kg la dose iniziale da somministrare per via sottocutanea è di 90 mg, seguita da una dose di 90 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. È stato dimostrato che la dose di 45 mg è efficace anche in questi pazienti. Tuttavia la dose di 90 mg ha evidenziato una maggiore efficacia.

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1ε interamente umano che lega con elevata affinità e specificità la subunità proteica p40 di IL-12 e IL-23, citochine umane. Ustekinumab inibisce l'attività di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di queste citochine con la rispettiva proteina

recettoriale IL-12R α 1 espressa sulla superficie di cellule immunitarie. Ustekinumab non può legarsi a IL-12 o a IL-23 che sono già legate ai recettori IL-12R α 1 presenti sulla superficie cellulare. Quindi, è improbabile che ustekinumab contribuisca alla citotossicità complemento-mediata o anticorpo-mediata della cellula che presenta i recettori sulla sua superficie. IL-12 e IL-23 sono citochine secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche. IL-12 e IL-23 partecipano all'attività immunitaria, contribuendo all'attivazione delle cellule *natural killer* (NK) e alla differenziazione e attivazione dei linfociti T CD4+. Tuttavia, la regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi. Ustekinumab impedisce che IL-12 e IL-23 contribuiscano all'attivazione delle cellule immunitarie, come il segnale intracellulare e la secrezione di citochine. Si ritiene dunque che ustekinumab interrompa il segnale e le reazioni a cascata delle citochine, tappe rilevanti per la patogenesi della psoriasi.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, la sicurezza e l'efficacia di Ustekinumab nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono ancora state stabilite.

Ustekinumab può aumentare il rischio di contrarre infezioni e di riattivare quelle latenti, inoltre può aumentare il rischio di insorgenza di neoplasie, occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento in questa categoria di pazienti.

CAP 9.4 ETANERCEPT

Etanercept è una proteina di fusione dimerica, una molecola complessa, ad alto peso molecolare (150KDa), ottenuta tramite la tecnica del DNA ricombinante e derivante dall'unione del recettore umano p75 per il fattore TNF-alfa con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. La fusione con la parte Fc dell'immunoglobulina G1 consente di aumentare l'emivita plasmatica del farmaco. Etanercept funziona da recettore solubile per il TNF-alfa (al quale si lega inibendone l'attività infiammatoria) e possiede un'affinità di legame, per quest'ultimo, più alta di quella degli altri recettori solubili. L'etanercept non modifica la produzione di TNF alfa né la sua concentrazione sierica.

Ha indicazione per il trattamento di malattie a carattere autoimmune quali psoriasi, artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e, potenzialmente, per qualsiasi altra malattia mediata dal TNF α .

Il farmaco è venduto nella forma farmaceutica di siringhe preriempite al dosaggio di 25 o 50 mg. Il dosaggio dell'etanercept nelle diverse indicazioni terapeutiche varia a seconda del tipo di patologia e dell'età del paziente. E' indicato nella terapia sia dell'adulto che in età pediatrica.

La dose sottocutanea di etanercept nel paziente adulto è di 25 mg/2 volte a settimana, in alternativa 50 mg/1 volta a settimana (artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante). Nei bambini la dose di etanercept è di 0,4 mg/kg due volte a settimana (artrite giovanile poliarticolare idiopatica) o 0,8 mg/kg una volta a settimana (psoriasi).

Gli effetti collaterali più frequenti di etanercept sono rappresentati dalle reazioni al sito di iniezione (37% dei pazienti): eritema, prurito, dolore,

gonfiore. La maggior parte delle reazioni si verificano durante il primo mese di terapia. Una piccola percentuale di pazienti (7%) manifesta rossore nel sito dell'iniezione precedente al momento della risomministrazione successiva. La comparsa di infezioni è risultata maggiore nei pazienti trattati con etanercept rispetto a placebo; l'incidenza di infezioni gravi associata a etanercept è risultata sovrapponibile a placebo (0,9% vs 1,3% dei pazienti).

Durante la terapia con etanercept il rischio di infezioni opportunistiche è stato simile a quello riscontrato nei trial clinici e nei pazienti con artrite reumatoide non trattati con etanercept.

Nei pazienti in età pediatrica l'incidenza di cefalea (19%), dolore addominale (17%), nausea (9%) e vomito (13%) è stata maggiore rispetto ai pazienti adulti; l'incidenza di infezioni opportunistiche è stata del 62%. In alcuni casi si è sviluppata l'insorgenza del morbo di Hodgkin anche se la correlazione causa-effetto è ancora da accertare.

Prima di somministrare etanercept effettuare una anamnesi accurata per infezioni croniche o recidivanti, tubercolosi (incluso fattori di rischio per TBC), vaccinazione recente con vaccini vivi attenuati, tumori maligni, gravidanza. Per accertare o escludere la presenza di infezione tubercolare, è indicato sottoporsi all'intradermoreazione secondo Mantoux (inoculazione sottocute di tuberculina PPD, derivato proteico purificato) ed effettuare una radiografia del torace, soprattutto per le categorie più a rischio di contrarre l'infezione tubercolare (bambini, anziani, diabetici, pazienti immunodepressi, operatori sanitari).

CAP. 10 IDROSADENITE SUPPURATIVA IN UN BAMBINO HIV+

Descriviamo il caso di un bambino hiv + osservato da Prabhu G. e coll. presso il dipartimento di Pediatria dell'ospedale Sion (Mumbai, India, luglio-settembre 2012).

HS è una condizione dolorosa e cronica che si manifesta tipicamente nelle donne in concomitanza ad un aumento degli ormoni sessuali in età post-puberale.

Un bambino di 13 anni affetto da HIV si è presentato alla nostra attenzione con un linfonodo ascellare destro ingrossato e ascessuato. La biopsia della lesione ha mostrato un quadro istologico riferibile ad idrosadenite suppurativa. Il paziente fu trattato con antibiotici orali, steroidi e lavaggio con antisettici. Sebbene il paziente rispondesse a questo trattamento, la risposta clinica fu insufficiente e la lesione si ripresentarono. In seguito fu iniziata una terapia antiretrovirale con zidovudina, lamivudina e nevirapina. Seguendo questo trattamento le lesioni guarirono e non si ripresentarono per tutto il periodo in cui è stato possibile osservare il paziente.

Questo è un raro caso di presentazione di idrosadenite suppurativa associata a HIV in un ragazzo in età pre-puberale che non ha risposto alle modalità usuali di trattamento, ma ha dovuto essere trattato con terapia antiretrovirale.

CAP. 11 COMORBIDITA' PSICHIATRICHE IN 3207 PAZIENTI CON IDROSADENITE SUPPURATIVA

Shavit E. e coll. (Dipartimento di Dermatologia e Venereologia, Israele) in un recente articolo pubblicato a giugno 2014 hanno valutato le possibili comorbidità psichiatriche in 3207 pazienti con idradenite suppurativa. Per quanto a nostra conoscenza, l'associazione tra HS e altri disturbi psichiatrici non è mai stata indagata e, fino ad oggi, solo i resoconti aneddotici e alcuni piccoli studi hanno dimostrato una possibile associazione tra HS e depressione. Ma qual è dunque l'associazione tra HS e disturbi psichiatrici quali depressione, ansia, psicosi, schizofrenia e disturbo bipolare?

Uno studio cross-sezionale è stato condotto utilizzando il database dei Servizi Sanitari (oltre 4.100.000 pazienti). L'associazione tra HS e malattie psichiatriche è stata valutata in modelli multivariati mediante analisi di regressione logistica.

Lo studio ha incluso 3.207 pazienti con HS e 6412 sani, per controlli abbinati. La depressione è stata diagnosticata nel 5,9% dei pazienti con HS contro il 3,5% dei pazienti senza HS ($P < 0,001$), l'ansia nel 3,9% dei pazienti con HS vs 2,4% dei pazienti senza HS ($P < 0,001$). L'HS si associa dunque a depressione e ansia, pertanto, i dermatologi che trattano tali pazienti devono essere consapevoli di questa importante comorbidità.

CONCLUSIONI

L'idrosadenite suppurativa è una patologia che senza dubbio necessita di una maggiore dedizione e attenzione da parte del dermatologo, spetta proprio a lui il compito di identificarla per tempo e di provvedere all'attuazione di adeguate misure terapeutiche e precauzionali.

La corretta definizione degli aspetti eziopatogenetici di questa malattia è un passo importante, se non cruciale; può significare una vera e propria svolta per tutti i malati, che lamentano in primo luogo un ritardo diagnostico intollerabile: per arrivare a una diagnosi corretta di norma occorrono 15 anni dall'esordio, con tutto ciò che questo comporta in termini di sofferenza fisica e psichica e di peggioramento della qualità della vita. Non è raro che in questi anni di attesa il soggetto si rivolga a diversi specialisti, in primo luogo ai dermatologi che, alla richiesta di aiuto dei pazienti, devono mettere in campo risposte adeguate.

Nonostante la mancanza di un trattamento universalmente efficace, molte nuove terapie si sono rese disponibili negli ultimi anni. Sempre più numerosi sono gli studi clinici sui farmaci biologici e, soprattutto, sempre più sofisticate le tecniche chirurgiche ed i laser. I dermatologi hanno dunque già familiarità con la maggior parte dei trattamenti descritti e sono quindi idonei al trattamento di questi pazienti. Impiegando soluzioni innovative e terapie individualizzate, soggetti con questa condizione debilitante possono essere in grado di raggiungere un netto miglioramento della malattia e della qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA

- Adams CE, Gabriele JM, Baillie LE, Dubbert PM. Tobacco use and substance use disorders as predictors of postoperative weight loss 2 years after bariatric surgery. *J Behaviour Health Serv Res* 2012; 39: 462–471.
- Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE (2010) Treatment of hidradenitissuppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 146: 501-504.
- Alharbi Z, Kauczok J, Pallua N (2012) A review of wide surgical excision of hidradenitissuppurativa. *BMC Dermatol* 12: 9.
- Alhusayen R, Shear NH. Pharmacologic interventions for hidradenitis suppurativa: what does the evidence say? *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 283–291
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2012; 2: e54.
- Arenbergerova M, Gkalpakiotis S, Arenberger P (2010) Effective long-term control of refractory hidradenitissuppurativa with adalimumab after failure of conventional therapy. *Int J Dermatol* 49: 1445-1449.
- Asch DA, Jedrzejewski MK, Christakis NA. Response rates to mail surveys published in medical journals. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1129–1136.
- Balik, E, Eren T, Bulut T, Büyükcuncu Y, Bugra D, et al. (2009) Surgical Approach to Extensive HidradenitisSuppurativa in the Perineal/Perianal and Gluteal Regions. *World Journal of Surgery* 33. 481-487.
- Banerjee AK (1992) Surgical treatment of hidradenitissuppurativa. *Br J Surg* 79: 863-866.
- Broadwater JR, Bryant RL, Petrino RA, Mabry CD, Westbrook KC, et al. (1982) Advanced hidradenitissuppurativa. Review of surgical treatment in

23 patients. *Am J Surg* 144: 668-670.

- Belot V, Perrinaud A, Corven C, de Muret A, Lorette G, et al. (2006) Adult idiopathic neutrophilic eccrine hidradenitis treated with colchicine. *Presse Med* 35:1475-1478.

- Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Ricci M, 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: 125–126.

- Blok JL, van Hattem S, Jonkman MF, Horváth B (2013) Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol* 168: 243-252.

- Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of axillary hidradenitis suppurativa. *J Med Microbiol* 1999; 48: 103–105.

- Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216: 152–155.

- Conason A, Teixeira J, Hsu CH, Puma L, Knafo D, Geliebter A. Substance use following bariatric weight loss surgery. *JAMA Surg* 2013; 148: 145–150.

- Concessionone A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. La terapia Infliximab nei pazienti con moderata a grave suppurativa hidradenitis: a., In doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo di crossover. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62 . :205-217 [PubMed]

- 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: 412–419.

- De Menezes Ettinger JEMT, Azaro E, de Souza CAM, Santos Filho dos PV, Mello CAB, Neves M, et al. Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obesity Surg* 2006; 16: 94–97.

- Esmann S, Dufour DN, Jemec GBE. Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa: specificity, sensitivity and positive predictive value of specific diagnostic questions. *Br J Dermatol* 2010; 163: 102–106.
- Farias MM, Achurra P, Boza C, Vega A, Cruz C. Psoriasis following bariatric surgery: clinical evolution and impact on quality of life on 10 patients. *Obesity Surg* 2012; 22: 877–880.
- García-Hidalgo L, Orozco-Topete R, Gonzalez-Barranco J, Villa AR, Dalman JJ, Ortiz-Pedroza G. Dermatoses in 156 obese adults. *Obesity Res* 1999; 7: 299–302.
- Gener G, Canoui-Poitaine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009; 219: 148–154.
- Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68–73.
- Haslund P, Lee RA, Jemec GB. Trattamento di hidradenitis suppurativa con inibitori del fattore-alfa di necrosi tumorale. *Acta Derm Venerol.* 2009
- Hojat M, Xu G. A visitor's guide to effect sizes: statistical significance versus practical (clinical) importance of research findings. *Adv Health Sci Educ: Theory Pract* 2004; 9: 241–249.
- Hurley HJ. Ghiandole apocrine. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editori. *Dermatologia in Medicina Generale*. vol. 4 New York: McGraw-Hill; 1993. Pp 753-766.
- Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527.
- Higa-Sansone G, Szomstein S, Soto F, Brascesco O, Cohen C, Rosenthal RJ. Psoriasis remission after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obesity Surg* 2004; 14: 1132–1134.

- Hossler EW, Maroon MS, Mowad CM. Gastric bypass surgery improves psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 198–200.
- Hossler EW, Wood GC, Still CD, Mowad CM, Maroon MS. The effect of weight loss surgery on the severity of psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 660–661.
- Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 191–194.
- Jemec GB, Faber M, Gutschik E, Wendelboe P. The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1996; 193: 203–206.
- Jemec GBE: Body weight in hidradenitis suppurativa. In Marks R & Plewig G (Editors): *Acne and related disorders*. London: Martin Dunitz, 1989: p. 375–376.
- Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 971–974.
- Jemec GB, Hansen U. Istologia di hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34 . :994-999 [PubMed]
- Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012; 366: 158–164
- Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, Guet-Revillet H, Poirée S, Fraitag S, et al. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011; 222: 49–58.
- Kagan RJ, Yakuboff KP, Warner P, Warden GD (2005) Surgical treatment of hidradenitissuppurativa: a 10-year experience. *Surgery* 138: 734-740.
- Karason K, Lindroos AK, Stenlöf K, Sjöström L. Relief of cardiorespiratory symptoms and increased physical activity after surgically induced weight loss: results from the Swedish Obese Subjects

study. Arch Intern Med 2000; 160: 1797–1802.

- Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. Ann Int Med 2012; 157: 846–855.

- König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. Dermatology 1999; 198: 261–264.

- Kozusko S, Białucha A, Bogiel T, Gospodarek E. [High level of aminoglycoside resistance among Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium strains]. Med Dosw Mikrobiol 2011; 63: 105–113 (in Polish).

- Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. What causes hidradenitis suppurativa? Exp Dermatol 2008; 17: 455–456.

- Kurzen H, Kurokawa io, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Quali sono le cause hidradenitis suppurativa? Exp. Dermatol. 2008; 17 . :455-472 [PubMed]

- 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: 90–95.

- Lee RA, Dommasch E, Treat J, Sciacca-Kirby J, Chachkin S, et al. (2009) A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitissuppurativa. J Am AcadDermatol 60: 565-573.

- Li M, Hunt MJ, Commens CA. Hidradenitis suppurativa, malattia di Dowling Degos e perianale carcinoma a cellule squamose. Australas J Dermatologia. 1997; 38 . :209-211 [PubMed]

- Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. Exp Dermatol 2012; 21: 735–739.

- Lee RA, Dommasch E, Treat J, Sciacca-Kirby J, Chachkin S, Williams J, et al. *Uno studio prospettico clinico open-label etanercept per il trattamento di hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2009; 60 :565-573. [PMC articolo omaggio] [PubMed]*
- Lesage C, Adnot-Desanlis L, Perceau G, Bonnet M, Palot JP, et al. (2012) *Efficacy and tolerance of prolonged infliximab treatment of moderate-to-severe forms of hidradenitissuppurativa. Eur J Dermatol. 22:640-644.*
- Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. *Hidradenitis suppurativa and associated factors: still unsolved problems. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 362–365*
- Menderes A, Sunay O, Vayvada H, Yilmaz M (2010) *Surgical management of hidradenitissuppurativa. Int J Med Sci 7: 240-247.*
- .- Mendonça CO, Griffiths CE. *Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2006; 154: 977–978*
- -Mitchell KM, Beck DE (2002) *Hidradenitissuppurativa. SurgClin North Am 82: 1187-1197.*
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. *The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999; 282: 1523–1529.*
- Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2006; 4: 828–841.*
- Oliveira SH, Canetti C, Ribeiro RA, Cunha FQ. *Neutrophil migration induced by IL-1beta depends upon LTB4 released by macrophages and upon TNF-alpha and IL-1beta released by mast cells. Inflammation 2008; 31: 36–46.*
- Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GBE, et al. *Depression in patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 473–478.*
- Paradela S, Rodríguez-Lojo R, Fernández-Torres R, Arévalo P, Fonseca

E (2012) Long-term efficacy of infliximab in hidradenitissuppurativa. J Dermatolog Treat 23:278-283.

.
- *Paus RL, Kurzen H, Kurokawa I, Jemec G, Emtestam L, Sellheyer K, et al. What causes hidradenitis suppurativa? Exp Dermatol 2008; 17: 455–456.*

- *Pelekanou A, Kanni T, Savva A, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, et al. (2010) Long-term efficacy of etanercept in hidradenitissuppurativa: results from an open-label phase II prospective trial. Exp Dermatol 19: 538-540.*

- *Poli F, Jemec GB, Revuz J. Clinical presentation. In: Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ, editors. Hidradenitis suppurativa. Heidelberg: Springer, 2006: p. 11–24.*

- *Porres JM. Jejunoileal bypass and psoriasis. Arch Dermatol 1977; 113: 983–983.*

- *Prabhu G, Laddha P, Manglani M, Phiske M, Hidradenitis suppurativa in a HIV-infected child. Acad Dermatol VJ Postgrad Med 2012 Jul-Sep; 58(3):207-9*

- *Ritz JP, Runkel N, Haier J, Buhr HJ (1998) Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitissuppurativa. Int J Colorectal Dis 13: 164-168.*

- *Revuz J. Les traitements antibiotiques dans l'hidradénite suppurée-maladie de Verneuil. Ann Dermatol Venereol 2012; 139: 532–541.*

- *Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 596–601.*

- *Roy MK, Appleton MAC, Delicata RJ, AK Sharma, Williams GT, Carey PD. Probabile associazione tra hidradenitis suppurativa e la malattia di Crohn:. Significato del granuloma epitelioido . Br J Surg 1997; 84 . :375-376 [PubMed]*

- Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One* 2012; 7: e31810.
- 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: 831–839.
- Sartorius K, Killasli H, Oprica C, Sullivan A, Lapins J. Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. *Br J Dermatol* 2012; 166: 879–883.
- Sellheyer K, Krahl D. Hidradenitis suppurativa is acne inversa. An appeal to finally abandon a misnomer. *Int J Dermatol* 2005; 44: 535–540.
- Shavit E, Dreier J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Jun 9. doi: 10.1111/jdv.12567
- Shenefelt PD. Gangrenoso Piodermite associata con l'acne cistica e hidradenitis suppurativa controllato con l'aggiunta di minociclina e sulfasalazina al regime di trattamento. *Cutis*. 1996; 57 . :315-319 [PubMed]
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Int Med* 2013; 273: 219–234.
- Thakuria B, Lahon K. The beta lactam antibiotics as an empirical therapy in a developing country: An update on their current status and recommendations to counter the resistance against them. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1207–1214.
- Van der Zee HH, Prens EP (2011) The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 223:169-173.
- Van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GB. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009; 219: 143–147.

- Van Hattem S, Spoo JR, Horváth B, Jonkman MF, Leeman FW (2012) *Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitissuppurativa. DermatolSurg* 38: 494-497.
- Von Eiff C, Peters G, Heilmann C. *Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. Lancet Infect Dis* 2002; 2: 677–685.
- Von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. *Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. Exp Dermatol* 2010; 19: 533–537.
- Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. *Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. Science* 2010; 330: 1065.
- Wortsman X, Revuz J, Jemec GB. *Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. Dermatology* 2009; 219: 22–24.
- Werth von der JM, Jemec GB. *Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol* 2001; 144: 809–813.
- Williams ST, Busby RC, DeMuth RJ, Nelson H. *perineale hidradenitis suppurativa: . presentazione di due complicazioni insoliti e una revisione . Ann Plast Surg* 1991; 26 . :456-462 [PubMed]
- Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. *Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. J Immunol* 2011; 186: 1228–1239.
- Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J, *Dermatology QOLGOTFSO. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: A study of 61 cases. J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 621–623.
- Wortsman X, Revuz J, Jemec GB. *Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. Dermatology* 2009; 219: 22–24.
- Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GB (2011)

Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. Dermatology 222: 342-346.

- *Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 901–916.*

- *Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: . Malattia di epitelio follicolare, anziché ghiandole apocrine . Br J Dermatol 1990; 122 . :763-769 [PubMed]*

- *Van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. . L'effetto del trattamento combinato con clindamicina orale e rifampicina orale in pazienti con hidradenitis suppurativa Dermatology. 2009; 219 . :143-147 [PubMed]*

- *Velpeau A. Aissele. In: Bechet Jeune Z, editore. Dictionnaire de médecine, repertorio ONU générale des Sciences Medicales sous le rapport Theorique et pratique. vol. . 2 Paris:.. 1839 pp 1839-1891*

- *Verneuil A. Etudes sur les tumeurs de la peau; de quelques malattie des glandes sudoripares. Arch. Gen. Med.. 1854; 4 :447-468.*

- *Von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa):. Eventi infiammatori primi a follicoli terminali ea epidermide interfollicolari . Exp Dermatologia 2010; 19 . :533-537 [PubMed]*

- *Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. Exp Dermatol 2012; 21: 735–739.*

- *Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, Kurzen H, Liakou AI, Marsch WC, et al. S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa* (number ICD-10 L73.2). J Dtsch Dermatol Ges 2012;10 Suppl 5: S1–31*

- *Zouboulis CC. Aggiornamento sulla hidradenitis suppurativa / acne inversa. In:.. Wolff K, Goldsmith LA, SI Katz, Gilchrest BA, Paller AS,*

*Leffell DJ, redattori . Dermatologia di Fitzpatrick in Medicina Generale 7 °
ed. New York Chicago: McGraw Hill; 2009. Update 7e Online*