

OPȚIUNI ÎN MANAGEMENTUL HIDRADENITEI
SUPURATIVEGUIDANCE IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA
MANAGEMENT

RODICA OLTEANU*, PATRICK MANDISODZA**, TEODORA ANDRONIC*, ANA CUCIUMITA*,
ADINA DIANA MOLDOVAN***, ANDRA-DANIELA MIU-MANDISODZA****

Rezumat

Hidradenita supurativă (HS) este o afecțiune cronică și inflamatorie a pielii, caracterizată prin noduli dureroși, abcese și fistule în zonele intertriginose. Se consideră că inflamația mediată imun este implicată, necesitând terapie adecvată datorită impactului semnificativ asupra calității vieții. Diagnosticul se bazează pe examenul clinic, iar sistemele de stadializare ajută la evaluarea severității. Opțiunile de tratament includ medicamente topice și sistemice precum clindamicina și tetraciclina, precum și intervenții chirurgicale cum ar fi derooftingul și excizia. Agenții biologici, inclusiv anti-TNF și terapiile anti-IL, au rezultate promițătoare în gestionarea HS. Abordarea multidisciplinară, care combină diverse terapii personalizate pentru fiecare pacient, este esențială pentru rezultate optime. Cercetarea care se desfășoară în terapiile biologice noi este crucială pentru îmbunătățirea eficacității tratamentului și a calității vieții pacienților.

Cuvinte cheie: Hidradenita Supurativă (HS), deroofting, terapii biologice.

Summary

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, inflammatory skin condition characterized by painful nodules, abscesses, and fistulas in intertriginous areas. Immune-mediated inflammation is thought to be involved, necessitating early and appropriate therapy due to its significant impact on quality of life. Diagnosis relies on clinical examination, with staging systems aiding in severity assessment. Treatment options include topical and systemic medications like clindamycin and tetracyclines, as well as surgical interventions such as deroofting and excision. Biological agents, including anti-TNFs and anti-IL therapies, show promise in HS management. A multidisciplinary approach, combining various therapies tailored to each patient, is essential for optimal outcomes. Ongoing research into novel biologic therapies is crucial for improving treatment efficacy and patient well-being.

Key words: Hidradenitis Suppurativa (HS), deroofting, biologic therapy.

Intrat în redacție: 23.01.2024

Acceptat: 5.03.2024

Received: 23.01.2024

Accepted: 5.03.2024

- * Clinica Dermatologie 2, Spital Clinic Colentina București, România.
Dermatology 2 Clinic, Colentina Clinical Hospital Bucharest, Romania.
- ** Clinica Chirurgie, Spital Clinic Colentina București, România.
Surgery Clinic, Colentina Clinical Hospital Bucharest, Romania.
- *** Clinica MedLife București, România.
MedLife Clinic Bucharest, Romania.
- **** Clinica Dermatologie 1, Spital Clinic Colentina București, România.
Dermatology 1 Clinic, Colentina Clinical Hospital Bucharest, Romania.

Introducere

Hidradenita supurativă (HS), cunoscută și sub numele de acne inversa, este o afecțiune inflamatorie cronică, recurentă, invalidantă a pielii, caracterizată prin prezența unor noduli, abcese și fistule dureroase, rezistente la terapie, localizate cel mai frecvent în zonele intertriginose, cum ar fi axila, zona inghinală, fesieră și perianală.[1]

Deși cauza exactă a HS este încă necunoscută, în prezent se consideră că inflamația mediată imun (IMID) stă la baza fiziopatologiei acestei afecțiuni. Alegerea terapiei adecvate este crucială pentru acești pacienți din cauza scăderii marcate a calității vieții. Deoarece la început boala poate îmbrăca și forme ușoare, sunt multe cazuri în care inițierea tratamentului este întârziată. Deși există numeroase abordări pentru tratarea HS, nicio terapie nu s-a dovedit eficientă.[2]

Etiologie

Etiologia exactă este necunoscută, dar au fost incriminați factori genetici și de mediu.[3]

Supraponderabilitatea și obezitatea sunt factori de risc pentru dezvoltarea și exacerbară leziunilor, iar fumatul a fost asociat, de asemenea, cu forme severe ale bolii, probabil prin stimularea ocluziei foliculare.[4]

Epidemiologie

HS afectează aproximativ 1% din populația generală, cu o prevalență care variază în funcție de diferiți factori demografici și geografici. Deși există presupunerea că HS este mai frecventă la femei decât la bărbați, datele privind prevalența sexului sunt discutabile. În general, femeile au un istoric familial de HS, în timp ce bărbații pot prezenta forme mai severe ale bolii și pot avea comorbidități. HS poate apărea la orice vârstă, cu un vârf de incidență între 11 și 50 de ani.[5-7]

Fiziopatologie

Cursul patogenic al hidradenitei supurative debutează atunci când, în anumite condiții, se dereglează ciclul unui folicul pilos, iar firul este dezintegrat în componentele sale, precum keratina și flora patogenă.[8]

Introduction

Hidradenitis suppurativa (HS), formerly known as acne inversa, is a chronic, recurrent, incapacitating inflammatory skin condition characterized by the presence of painful, resilient, nodules, abscesses, and fistulas located in cutaneous folds of the axilla, groin, gluteal, and perianal regions.[1]

Although the exact cause of HS is still unknown, immune-mediated inflammation (IMID) is currently thought to be its pathophysiology. The choice of the proper therapy is crucial for these patients due to the marked decline in their quality of life and their late initiation of treatment. Although there are numerous approaches to treat HS, no particular therapy has been shown to be consistently successful.[2]

Etiology

The exact etiology is unknown, but genetic and environmental factors have been incriminated.[3]

Overweight and obesity have been incriminated as risk factors for HS, an increased friction of the skin negatively affecting the disease course. Smoking has been reported in people with more severe forms of HS, probably due to increased follicular plugging.[4]

Epidemiology

Hidradenitis suppurativa appears to affect 1% of the general population. Although hidradenitis suppurativa is generally believed to be more prevalent in females than in males, data analysis on sex prevalence are debatable. Actually, females are far more likely to have a family record of hidradenitis suppurativa, whereas men have a higher risk of severe disease and acne. The age when hidradenitis suppurativa presents spans from 11 to 50 years.[5-7]

Pathophysiology

The pathologic course of hidradenitis suppurativa starts when an abnormal hair follicle gets blocked and breaks apart, releasing its components, which include keratin and bacteria, into the dermis.[8]

Au fost observate și anomalii imunologice, constând în niveluri crescute de citokine inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală-alfa și diverse alte interleukine (*TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-17*, *IL10*) considerate potențiale ținte pentru viitoarele tratamente.[9, 10]

Clinic

Diagnosticul este în mare parte clinic și adesea întârziat; nu există un test patognomonic, iar biopsia este rareori necesară, mai ales în leziunile avansate.[7]

Diagnosticul clinic necesită *identificarea* leziunilor (papule sau noduli inflamatori, dure-roși, comedoane, abcese, traiecte fistuloase, cicatrici) *distribuția* caracteristică (zone intertriginose, zone care conțin glandele apocrine) și *recidiva* lezională. [7, 9]

După o anamneză completă și un examen clinic adecvat, stadializarea se face conform clasificării Hurley, care este cea mai frecvent folosită. Există, de asemenea, alte scale și instrumente utile care pot fi utilizate (scorul HS Sartorius, scara vizuală analogică, indicele calității vieții dermatologice *DLQI*, evaluarea impactului hidradenitei supurative, evaluarea simptomelor hidradenitei supurative, indicele de severitate al acneei inverse) și noul sistem internațional de scoruri de severitate al hidradenitei supurative. (**IHS4**).[11, 12]

Tabel stadializare HURLEY

Stadiu	Aspect clinic
I	Formarea de abcese Fără traiecte fistuloase Fără cicatrici
II	Abcese recurente, cu fistulizare și formare de cicatrici
III	Afectare difuză sau aproape difuză Multiple traiecte fistuloase interconectate[13]

Măsuri de igienă

Igiena locală este obligatorie. Nu sunt recomandate produse agresive pentru spălare, ci săpunuri obișnuite, antiseptice sau chiar comprese calde cu soluție de clorură de sodiu.

Immunological anomalies were also noticed. Increased levels of inflammatory cytokines, such as tumour necrosis factor-alpha and multiple interleukins, have been observed in hidradenitis suppurativa lesions, suggesting potential targets for future treatments.[9, 10]

Clinical

The diagnosis is mostly clinical and often delayed; there is no pathognomonic test, and biopsy is rarely necessary, particularly in advanced lesions.[7]

Clinical diagnosis demands identification of the lesions (deep, inflamed, painful papule or nodules, double ended comedones sinus tracts, scars), characteristic distribution (intertriginous areas, apocrine gland-containing areas), and recurrences.[7,9]

After a proper history and clinical examination, the Hurley staging may be applied as follows, as it is the most widely used form of categorizing HS. There are also other useful scales and tools that can be used (Sartorius HS score, Visual Analogue scale, Dermatology Life Quality Index, Hidradenitis Suppurativa Impact Assessment, Hidradenitis Suppurativa Symptom Assessment, Acne Inversa Severity Index) and the new **International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)**. [11, 12]

Table HURLEY staging

Stage	Clinical aspect
I	Abscess formation No sinus tracts No scarring
II	Recurrent abscesses with sinus tracts and cicatrization, scarring
III	Diffuse or almost diffuse involvement Multiple interconnected sinus tracts and abscesses[13]

Treatment

Standard & local hygiene is mandatory. No harsh products are recommended for washing. Ordinary or even antiseptic soaps are meant to be used. Warm compresses with sodium chloride

Pacienții obezi trebuie sfătuiți să slăbească pentru a reduce dimensiunea pliurilor cutanate și respectiv, inflamația HS.[14]

Pacienții cu HS trebuie să poarte haine largi, lejere, pentru a preveni frecarea, să evite îmbrăcămintea sintetică pentru a preveni microtraumatismele cutanate, iar schimbarea frecventă a hainelor este recomandată. Pot folosi comprese sterile pe sub haine pentru a preveni suprainfecția.[15]

Raderea părului nu este recomandată deoarece contribuie la inflamație dar se recomandă tunderea acestuia. Îndepărtarea părului cu laser pare a fi o alternativă bună, care previne apariția de noi leziuni.

Fumatul este asociat cu o severitate crescută a bolii, iar renunțarea la tutun este imperativă în gestionarea hidradenitei supurative. Pacienții cu HS ar trebui încurajați să renunțe la fumat, deoarece acest obicei poate afecta negativ răspunsul la terapie.[16]

Support psihologic

Dat fiind caracterul său recurent și cronic, caracterizat prin leziuni dificil de gestionat și abcese cu miros neplăcut, hidradenita supurativă (HS) exercită un impact semnificativ asupra vieții pacientului și poate necesită intervenții terapeutice de ordin psihologic. Cercetări, precum cea realizată de Esmann și colab., au constatat o probabilitate crescută de izolare socială asociată cu HS, generată de sentimentele de rușine și anxietate.[17]

Tratament topic

În managementul hidradenitei supurative, TERAPIA TOPICĂ este prima linie de tratament folosită. În prezent, majoritatea acestor tratamente sunt utilizate în practica curentă ca urmare a unor raportări de cazuri clinice. Din păcate, există puține studii randomizate cu privire la acest tip de tratament. Observația clinică și asocierea istorică dintre acneea vulgară și hidradenita supurativă au pus bazele terapiei topice ale bolii lui Verneuil.[18, 19]

Clindamicina 1% utilizată de două ori pe zi pentru o perioadă de 3 luni s-a dovedit a fi benefică pentru cazurile ușoare. Într-un studiu

solution or Burow solution could be used in order to clean the affected areas.[14]

Obese patients should lose weight in order to decrease the fold lines and inflammation. Weight loss can also increase their self-esteem known to be low in patients with HS.[15]

Patients with HS should wear loose-fitting clothes in order to prevent friction. They should also avoid wearing tight or synthetic clothing to prevent skin trauma and the frequent changing of the clothes should be advised as a means to prevent soaking. They could also use gauze underneath their garments to prevent oozing them.[13]

Shaving hair is not recommended because the hair plays a role in the pathology of HS and clipping the hair might be a possible option. Laser hair removal has been reported to be a good alternative.

Smoking increases the severity of the disease and cessation is imperative. It is also advised that patients with HS have to quit smoking because this habit it has been linked with a poor response to therapy.[16]

Psychological support

Given its long-term recurrent course, characterized by challenging lesions and foul-smelling discharge, HS has a major effect on the life of the patient, and medical care may be necessary. Esmann et al. noted a greater chance of social isolation caused by feelings of shame and anxiety of discrimination so, the patients need psychological counselling.[17]

Topical treatment

In cases of suppurative hidradenitis, TOPICAL THERAPY is the first line of treatment used worldwide. The majority of these treatments are currently used in practice as a result of small, few, and rare studies; unfortunately, there are few randomized studies on this kind of treatment. The clinical observation and historical association between acne vulgaris and hidradenitis suppurativa laid the ground-work for Verneuil's disease topical therapy.[18, 19]

Clindamycin 1% used twice daily for a period of 3 months proved to be beneficial for

din 1998 nu au existat diferențe semnificative între clindamicina topică și tetraciclina sistemică.[20] Reacțiile adverse descrise sunt reprezentate de disconfort cutanat caracterizat prin senzație de arsură și prurit localizat. Rămâne prima linie de terapie pentru stadiile Hurley I și II, deși poate provoca rezistență bacteriană. Un studiu din 2023 a comparat clindamicina în monoterapie cu combinația de clindamicină-peroxid benzoil gel și s-au observat rezultate similare ca eficiență. Astfel, prin reducerea potențialului de dezvoltare a rezistenței bacteriene, terapia topică combinată pare să ofere un profil de siguranță crescut, permițând utilizarea pe termen lung, fără a induce rezistență la tratament.[21]

Acidul azelaic în concentrații de 15-20% are proprietăți bacteriostatice și antifungice și funcționează bine la copii și adolescenți, dacă este utilizat în stadiul incipient al bolii. Nu există dovezi suficiente pentru eficacitatea acidului azelaic în HS.[12, 22]

Acidul fusidic este un antibiotic selectiv, cu rezultate favorabile într-un studiu prospectiv de cohortă.[23]

Resorcinolul 15% este un benzenediol sau fenol care acționează ca un peeling chimic și are proprietăți antibacteriene și antipruriginoase. Cu toate acestea, având în vedere farmacocinetica medicamentului, proprietățile antiseptice sunt superioare celor keratolitice la concentrațiile recomandate în HS. Un studiu cross-sectional a arătat că satisfacția pacienților este crescută cu acest medicament topic. Pacienții cu boala Hurley în stadiul 1 și 2 au observat îmbunătățirea leziunilor vizibile, a disconfortului și eritemului, după aplicarea de două ori pe zi, timp de 30 de zile. Noul tip de management care vizează asocierea terapiei biologice cu cea chirurgicală poate fi completat cu aplicarea de rezorcinol topic 15% pe nodulii inflamatori.[24]

Adapalena promite rezultate satisfăcătoare datorită proprietăților antiinflamatorii. Nu există însă nicio evaluare științifică a succesului retinoizilor topici în HS.[19]

Ruxolitinib 1,5% cremă este un inhibitor JAK 1&2 utilizat în mod obișnuit în tratamentul mielofibrozei, policitemiei vera și bolii grefă

milder cases. In a 1998 study there were no significant differences between topical clindamycin and systemic tetracycline.[20] As part of the adverse reaction, burning or itching are described. It remains the first line of therapy for Hurley I and II stages although it can cause bacterial resistance. A 2023 study comparing clindamycin with clindamycin-peroxide benzoil gel showed similar results in efficacy, but decreasing the potential bacterial resistance advising to switch to the combination for further therapy safety.[21]

Azelaic acid 15-20% has bacteriostatic and antifungal properties and works well in pediatric patients if used in the early stage of the disease. There is insufficient evidence for azelaic acid but empiric data show a safe and good response for an initial treatment.[12, 22]

Fusidic acid is a selective antibiotic and the sole distributed part of the fusidane group which indicated favorable outcomes in a perspective cohort study.[23]

Resorcinol 15% is a benzenediol or phenol that acts as a chemical peeling and has antibacterial and antipruritic properties. However, given the drug's pharmacokinetics, antiseptic properties outweigh keratolytic activities at the HS concentrations. A cross sectional study showed an increased patients satisfaction with this topical drug. Patients with Hurley stage 1 and 2 disease noticed improvement of visible lesions, discomfort, and erythema after applying twice daily for 30 days. The new concept of treatment regarding the association of biologic therapy, surgical therapy can be completed with topical resorcinol 15% on inflammatory nodules.[24]

Adapalene needs more evaluation in the efficacy in HS but shows promising result due to the anti-inflammatory properties. There isn't any official assessment of topical retinoids' success in HS.[19]

Ruxolitinib 1,5% cream is a JAK 1&2 inhibitor commonly used in the treatment of myelofibrosis, polycythemia vera, and steroid-

contra gazdă (refractară la steroizi), fiind încă în studii pentru tratamentul HS. Există un studiu intervențional de fază 2 în desfășurare, cu rezultate satisfăcătoare, cu diminuarea cu 50% a leziunilor inflamatorii la pacienții cu stadii incipiente de HS.[25, 26]

Sulfadiazina de argint este un antibiotic topic sub formă de spray sau cremă utilizată în HS, în principal la populația pediatrică.[27]

Injecția intralezională de triamcinolon este cea mai frecvent utilizată terapie pentru cicatricile cheloide, fie înainte, fie după excizia chirurgicală. Atunci când nodulii inflamatori și abcesele din HS sunt dureroase, se poate încerca triamcinolonul. În schimb, steroizii intralezionali nu sunt superiori injecțiilor cu placebo (soluție salină), conform unui studiu controlat, derulat recent.[28-30]

Imunoglobulina intramusculară poate fi utilizată singură sau în asociere, având raportate efecte favorabile într-un review retrospectiv.[30]

Toxina botulinică A. Un review sistematic din 2022 a arătat că pentru persoanele cu hidradenită supurativă care nu răspund la terapia topică clasică, toxina botulină reprezintă un posibil tratament alternativ.[31]

Un caz raportat în care a fost folosit factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage perilezional (GM-CSF) în asociere cu intervenția chirurgicală a arătat că a avut un beneficiu, dar sunt necesare studii suplimentare.[32]

Terapia fotodinamică (PDT). PDT pentru tratamentul HS este discutabilă.[33]

Crioterapia

Când se tratează forma cronică de HS rezistentă la terapia medicamentoasă, crioterapia este o alternativă rapidă, ieftină, ușoară și sigură chirurgiei clasice sau terapiei laser, însă rezultatele sunt relative.[34]

Excizia cu **laser cu dioxid de carbon** combinată cu vindecarea per secundam poate fi un tratament sigur și eficient pentru stadiile incipiente ale HS.[35]

refractory acute graft-versus-host disease which is still in trials for the treatment of HS. There is an on-going interventional phase 2 study with satisfactory results, with 50% decrease of inflammatory lesions in patients with early stages of HS.[25, 26]

Silver sulfadiazine is a topical antibiotic spray or cream used in HS, mainly in the pediatric population.[27]

Intralesional **triamcinolone** injection is the most commonly used therapy for keloid scars, either before or after surgical excision. When active nodules and abscesses in HS cause pain, intralesional triamcinolone is a useful adjuvant medication. In contrast, intralesional steroids did not appear to be any more effective than placebo (saline) injections, according to a recent placebo-controlled trial.[28-30]

Intramuscular immunoglobulin. A retrospective review indicates that intramuscular HIG can be utilized alone or in conjunction with other treatments to address resistant suppurative skin conditions.[30]

Botulinum toxin A. A 2022 systematic review showed that for individuals with hidradenitis suppurativa who are not responding to typical therapy, botulinum toxin stands for a possible helpful and secure substitute.[31]

A report of a case that used perilesional granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in association with surgery was reported to have a successful endpoint but further studies are to be made.[32]

Photodynamic therapy for the treatment of HS yields inconsistent outcomes.[33]

Cryotherapy

When treating persistent HS nodules that are resistant to drug therapy, cryotherapy is a quick, cheap, easy, and safe alternative to surgery or laser therapy, but with disputable results.[34]

Carbon dioxide laser excision combined with second-intention healing can be secure and efficient treatment but for early stages of HS.[35]

Tratament sistemic

Pacienților în stadiile 1 și 2 Hurley li se recomandă tratamentul sistemic cu tetracicline dacă tratamentul topic a eșuat.

Pe lângă efectul lor antibiotic, tetraciclinele sunt cunoscute pentru proprietățile lor anti-inflamatorii.[36] Efectele secundare gastrointestinale, inclusiv diareea, greața, vărsăturile și ulcerarea esofagiană sunt raportate ca fiind cele mai frecvente.[37]

În timpul acestui tratament, pacienții trebuie să evite expunerea la soare din cauza fotosensibilității. De obicei, acestea sunt prescrise pentru o durată de aproximativ patru luni. Ele pot provoca colorarea brună sau galbenă a dinților sau deteriorarea smalțului dentar.[38]

Medicament	Doză	Durăță
Doxiciclină	100 mg x 2/zi	4 luni
Tetraciclină	500 mg x2/zi	4 luni
Minociclină	100 mg x2/zi	4 luni

Pacienții care nu răspund la tetracicline pot utiliza combinația de **clindamicină** și **rifamicină**. O reacție adversă comună este diareea, însă colita este considerată o reacție mai severă.[27, 39]

Medicament	Doză	Durăță
Clindamicină+ Rifamicină	300 mg x2/zi + 300 mg x2/zi ori 600 mg/zi	6 luni

Retinoizi-Isotretinoin/Acitrețin

Un procent de 35,9% dintre pacienți au răspuns bine la isotretinoin [40], deși conform unui studiu retrospectiv pe 12 pacienți, acitrețin [41] este o terapie cu o rată de succes mai mare.[27]

Medicament	Doză	Durăță
Isotretinoin	~0,59 mg/kg zilnic	4-10 luni
Acitrețin	0,5-1 mg/kg zilnic	9-12 luni

Anti androgeni

Există unele cazuri raportate despre acetatul de ciproteronă care funcționează bine la femei. [42]

Systemic treatment

Patients with Hurley stages 1 and 2 should start *systemic* treatment with **tetracyclines** if there is little or no response by applying local therapy.

Besides their antibiotic effect **tetracyclines** are known for their anti-inflammatory properties. [36] Gastrointestinal side effects, including diarrhea, nausea, vomiting, and esophageal ulceration are the most frequent.[37]

During this treatment patients should avoid exposing themselves to the sun because of photosensitivity. Usually, they are prescribed for a duration of roughly four months. They can cause brown or yellow staining of the teeth or damage to the dental enamel.[38]

Drug	Dosage	Duration
Doxycycline	100 mg x 2/day	4 months
Tetracycline	500 mg x2/day	4 months
Minocycline	100mg x2/day	4 months

Patients who do not respond to tetracycline can use **clindamycin** and **rifampicin** in conjunction. A common adverse reaction is diarrhea but the most fearful one is colitis, the drug combination therapy being contraindicated in the latter.[27, 39]

Drug	Dosage	Duration
Clindamycin+ Rifampicin	300 mg x2/day+ 300 mg x2/day or 600 mg/day	6 months

Retinoids Isotretinoin/ Acitrețin 35,9% of the patients responded well to isotretinoin[40], though it has been discovered with the help of a retrospective study in 12 patients that acitrețin [41] is a more successful therapy.[27]

Drug	Dosage	Duration
Isotretinoin	~0,59 mg/kg daily	4-10 months
Acitrețin	0,5-1 mg/kg daily	9-12 months

Anti androgens

There are some reports about cyproterone acetate working well in women.[42]

Spironolactona

Un studiu a arătat că spironolactona în doze mici la femei poate veni cu rezultate bune în HS. [43] Într-un review din 2016, s-a arătat că **finasterida** ar putea avea efecte favorabile, dar mecanismul exact este încă necunoscut. Trebuie utilizată cu prudență, în special la bărbații tineri, din cauza efectelor de reducere a fertilității.[44]

Medicament	Doză	Durată
Spironolactona	75 mg/zi	7 luni
Finasteridă	5 mg/zi	6-16 luni
Ciproteron acetat	100 mg/zi	12 luni

Dapsonă

Un review sistematic din 2022 a arătat că dozele mai mici de dapsonă par să funcționeze eficient în HS. Pacientul trebuie monitorizat lunar pentru reacții adverse, cum ar fi methemoglobinemia. Doza studiată a fost variabilă, variind de la 50-200 mg/zi, timp de 1-3 luni, cu efectuarea unui screening hematologic obligatoriu.[45]

Ciclosporină

HS rezistentă la tratament ar putea beneficia de administrarea de ciclosporină, deși există doar câteva raportări în literatură. Se utilizează cel puțin 2,0 mg/kg/zi.[46]

Corticosteroidi

Există puține dovezi care susțin utilizarea corticosteroidilor (în doze mici) pentru HS, de aceea se impune atenție sporită la utilizarea lor. Într-o serie de cazuri, s-a arătat o îmbunătățire a HS cu doze mici de betametazonă, dar sunt necesare studii suplimentare.[47]

Terapie chirurgicală

Există multe tipuri diferite de tratament chirurgical, de la proceduri minim invazive până la intervenții chirurgicale majore. Acest tip de intervenție chirurgicală este personalizată în funcție de cerințele, caracteristicile și preferințele pacientului.[48]

Spironolactone

A single-center chart review on females showed that low dose spironolactone can add good results in HS.[43]

In a 2016 review it showed that finasteride could be useful in HS while the exact mechanism is still unknown. It should be used with caution especially in young males due to the reports of adverse reactions regrading fertility.[44]

Drug	Dosage	Duration
Spironolactone	75 mg/day	7 months
Finasteride	5 mg/day	6-16 months
Cyproterone acetate	100 mg/day	12 months

Dapsone

A 2022 systematic review revealed that lower doses of dapsone seem to be working effectively in HS, but further studies need to be made. The patient needs to be monthly monitored for adverse reactions such as methemoglobinemia. The dosage was variable, varying from 50-200mg/day, for 1-3 months, with hematological screening.[45]

Cyclosporine

Refractory HS could benefit from cyclosporine, though there are only a few reports in literature. It should be used at least 2.0 mg/kg/day.[46]

Corticosteroids

There is minimal evidence to back up the use of low dose corticosteroids for HS, so they must be used carefully. A case series showed improvement with low dose betamethasone but further studies need to be made.[47]

Surgical therapy

There are many different types of surgical therapy, from minimally invasive procedures to major surgery. This kind of surgery is customized based on the requirements, features, and preferences of the individual patient.[48]

In order to relieve symptoms, large, fluctuating abscesses that cause excruciating pain may be incised and drained. Because most

Pentru a ameliora simptomele, abcesele mari, fluctuante, dureroase, pot fi incizate și drenate. Deoarece majoritatea pacienților recidivează, acest tip de tratament este doar simptomatic, tranzitoriu și nu este recomandat.[49]

Noul tratament "gold standard" constă în debridare cu înlăturarea tavanului tunelurilor (*deroofing*), care funcționează extrem de bine atunci când este combinat cu terapia biologică. Procesul presupune îndepărtarea „acoperișului” de la nivelul fiecărui traiect fistulos sau abces și expunerea bazei leziunilor din zonele afectate. Toate traiectele care comunică sunt detectate cu o sondă metalică și apoi îndepărtate. Se chiuretează sau electrocauterizează pentru a îndepărta țesutul sinusului în expansiune. Baza rămâne intactă, ceea ce favorizează vindecarea rapidă a răni, rezultând vindecarea per secunda.[50, 51]

O altă variantă este excizia chirurgicală, care poate fi limitată sau extinsă în funcție de nevoile pacientului și de tipul de leziune, utilizat doar pentru cazuri severe sau pentru cele în care nu mai există funcționalitate, mobilitate sau impactează major pacientul din punct de vedere estetic. Pot fi folosite grefe sau lambouri.[52]

Tratamentul bolilor inflamatorii cronice a adus schimbări de anvergură prin terapia cu anticorpi monoclonali. Nu există multe studii comparative între agenții biologici, fiind un lucru necesar pentru a descoperi care dintre ei reprezintă o opțiune mai bună în funcție de patologie.

Agenți anti TNF

Inhibitorii factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), cunoscuți și ca anti-TNF, au transformat terapiile medicale care afectează tractul gastrointestinal, articulațiile, pielea și ochii încă de acum trei decenii. Anti-TNF continuă să fie principalul tratament în multe boli, în ciuda faptului că arsenalul agenților biologici ca instrumente terapeutice este în continuă creștere.

Adalimumab este primul anticorp monoclonal aprobat de FDA pentru HS moderată până la severă.[53]

Infliximab este o terapie benefică pentru persoanele cu stadiile HS Hurley 2 și 3.[54]

patients relapse, this kind of treatment is only symptomatic and transient.[49]

The new gold standard treatment is **deroofing**, which works extremely well when combined with biologic therapy. The process entails removing the "roof" from every sinus tract or abscess and exposing the lesions' floor in the afflicted regions. All communicating tracts are detected with a metal probe or scissors, and they are then deroofed. A curette, scalpel, or soaked gauze is then used to remove the gelatinous expanding sinus tissue. The floor stays intact, which promotes rapid healing of the wound resulting in secondary intention healing. [50, 51]

Another option is excision, which can be limited or expanded based on the patient's needs and the type of lesion or severe cases or for those where there is no longer functionality, mobility or it bothers the patient a lot from an aesthetic point of view, skin grafts or even skin flaps can be used.[52]

The treatment of chronic inflammatory diseases has made far-reaching changes by monoclonal antibody therapy. There are scarcely any comparative studies between biologic agents this being a potential ground to conclude which one is a better option.

Anti TNF agents

Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors, also known as anti-TNFs, have transformed therapies in medicine that impact the gastrointestinal tract, joints, skin, and eyes since only three decades ago. Anti-TNFs continue to be the mainstay of treatment despite the fact that their arsenal of therapeutic tools is constantly growing.

Adalimumab is the first FDA approved monoclonal antibody for moderate to severe HS. [53]

Infliximab - Overall, we noticed that infliximab is a beneficial therapy for people with HS stages Hurley 2 and 3.[54]

Golimumab is a fully human, *anti-TNF* monoclonal antibody that showed in a retrospective cohort study that with a higher dose (2 mg/kg) than normally used in other maladies HiSCR can be reached. It is noted that the cases included in the study were biological

Medicament	Doză	Studiu
Adalimumab	40 mg săptămânal	PIONEER I, II
Infliximab	5-10 mg/kg	
Etanercept	50 mg bisăptămânal	Clinical Trial by Penn State University

Golimumab este un anticorp monoclonal anti-TNF pe deplin uman, care a demonstrat într-un studiu retrospectiv că o doză mai mare (2 mg/kg) decât cea utilizată în mod normal în alte indicații poate ameliora HiSCR. Notăm că toate cazurile incluse în studiu au fost bioexperimentate, tratate anterior cu alți agenți biologici.[55]

Utilizarea de **certolizumab** a fost descrisă în 6 cazuri, raportate în literatura actuală cu rezultate promițătoare.[56]

Agenți Anti IL-17

În octombrie 2023, FDA a aprobat **secukinumab**, un anticorp monoclonal uman IgG1, pentru tratamentul hidradenitei supurative. SUNSHINE și SUNRISE au fost studii dublu-orb de fază 3, multicentrice, randomizate, cu control placebo, în care secukinumab a fost utilizat la fiecare 2 săptămâni cu succes în atenuarea manifestărilor hidradenitei supurative.[57]

Sunt necesare studii suplimentare pentru alți antagoniști ai receptorilor IL-17, *brodalumab*, *bimekizumab* și *ixekizumab*. [58-60]

Agenți Anti IL-12/23

Ustekinumabul este un anticorp monoclonal anti interleukine (IL)-12/23 care reprezintă un potențial candidat pentru tratamentul HS.[61]

Agenți Anti IL-23

Guselkumab (inhibitor de IL-23) a arătat rezultate modeste într-un studiu de fază II pe un număr mic de pacienți.[62]

Alți anticorpi monoclonali care vizează inhibarea IL-23 (*risankizumab*, *tildrakizumab*) au fost analizați în cadrul unor studii restrânse fără însă să dovedească rezultate promițătoare, fapt care sugerează un rol minor al interleukinei 23 în HS comparativ cu cel din psoriazis.[63, 64]

Drug	Dosage	Study
Adalimumab	40 mg weekly	PIONEER I, II
Infliximab	5-10mg/kg	
Etanercept	50 mg sc twice weekly	Clinical Trial by Penn State University

experienced ones, previously treated with other biological agents.[55]

Certolizumab was described in 6 cases reports in current literature with promising results.[56]

Anti IL-17

In October 2023 FDA approved **secukinumab**, a human IgG1 monoclonal antibody, for the treatment of hidradenitis suppurativa. SUNSHINE and SUNRISE were identical, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials which unfolded that used every 2 weeks secukinumab offers an ideal risk profile and is proved to be clinically successful in promptly alleviating hidradenitis suppurativa manifestations.[57]

Further studies need to be made about other IL-17 receptor antagonists, *brodalumab*, *bimekizumab* and *ixekizumab*, because few trials showed promising results.[58-60]

Anti IL-12/23

Ustekinumab, a monoclonal antibody targeting interleukin (il)-12 and il-13 showed in a systematic review a very good improvement in the patients' disease but further evaluation needs to be made in order to use this biologic agent on a larger scale.[61]

Anti IL-23

Guselkumab showed modest results in a phase II, open-label, mode-of-action study because it only helped a small number of patients.[62]

Other monoclonal antibodies targeting IL-23 (*risankizumab*, *tildrakizumab*) were studied in small trials but didn't show promising results suggesting that interleukin 23 does not play an important role in HS, like in psoriasis.[63, 64]

Cea mai bună opțiune în tratamentul HS astăzi, constă în terapia combinată, în funcție de stadiul bolii și de contextul comorbidităților. Primul pas în tratarea HS este utilizarea terapiei topice la care se asociază terapia sistemică și tratamentul chirurgical în funcție de necesități.

Mecanismele fiziopatologice ale HS rămân încă necunoscute și ca atare, nu există un tratament eficient și sigur în HS. În consecință, pentru a înțelege pe deplin apariția acestei boli și pentru a identifica agenți terapeutici specifici - este nevoie de cercetări suplimentare.

The best option in HS treatment consists in combined therapy, depending on the stage and patient profile. Following an accurate and thorough examination to determine all comorbidities and patient expectations, a treatment plan is started based on the patient's receptivity, the disease's stage, and the treatment's level of safety. The first step in treating this disease is to combine topical and systemic therapy with advanced surgical techniques to increase patients' functionality. New biological discoveries have led to encouraging outcomes for patients, including genuine assurances that they can lead normal lives with a satisfactory DLQI.

Because the physiopathology behind the scenes of the great actor called hidradenitis suppurativa is not yet known exactly, a singular 100% effective and safe treatment is yet to be discovered. Consequently, in order to fully understand the emergence of this disease and identify additional agents that function against different interleukins – biological therapies that hold great promise for treating a variety of dermatological diseases in the future – further research on these topics is imperative.

Bibliografie / Bibliography

1. Scala, E. *et al.* Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells* **10**, 2094 (2021).
2. Lewandowski, M., Świerczewska, Z. & Barańska-Rybak, W. Hidradenitis suppurativa: a review of current treatment options. *Int J Dermatology* **61**, 1152–1164 (2022).
3. Napolitano, M. *et al.* Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *CCID Volume* **10**, 105–115 (2017).
4. Lee, E. Y., Alhusayen, R., Lansang, P., Shear, N. & Yeung, J. What is hidradenitis suppurativa? *Can Fam Physician* **63**, 114–120 (2017).
5. Jfri, A. *et al.* Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA Dermatol* **157**, 924 (2021).
6. Rosi, E. *et al.* Hidradenitis Suppurativa: The Influence of Gender, the Importance of Trigger Factors and the Implications for Patient Habits. *Biomedicines* **10**, 2973 (2022).
7. Marina Jovanovic, MD, PhD Chief of Dermatology Ward and Contact Dermatitis Investigative Unit, Clinic of Dermatoveneroleogic Diseases, Clinical Center, Novi Sad, Serbia; Professor in Dermatology, Medical Faculty, University of Novi Sad, Vojvodina, Serbi. Medscape - Hidradenitis Suppurativa. (2023).
8. Von Laffert, M., Stadie, V., Wohlrab, J. & Marsch, W. C. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae: HS with bilocated epithelial hyperplasia. *British Journal of Dermatology* **164**, 367–371 (2011).
9. Ballard K, Shuman VL. Hidradenitis Suppurativa. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534867/>.
10. Woodruff, C. M., Charlie, A. M. & Leslie, K. S. Hidradenitis Suppurativa. *Mayo Clinic Proceedings* **90**, 1679–1693 (2015).

11. Mohammadi, S. *et al.* Hidradenitis suppurativa; classification, remedies, etiology, and comorbidities; a narrative review. *J Family Med Prim Care* **10**, 4009 (2021).
12. Alavi, A., Anooshirvani, N., Kim, W. B., Coutts, P. & Sibbald, R. G. Quality-of-Life Impairment in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Canadian Study. *Am J Clin Dermatol* **16**, 61–65 (2015).
13. Wieczorek, M. & Walecka, I. Hidradenitis suppurativa – known and unknown disease. *Reumatologia* **56**, 337–339 (2018).
14. Kromann, C., Ibler, K., Kristiansen, V. & Jemec, G. The Influence of Body Weight on the Prevalence and Severity of Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venerol* **94**, 553–557 (2014).
15. Loh, T. Y., Hendricks, A. J., Hsiao, J. L. & Shi, V. Y. Undergarment and Fabric Selection in the Management of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* **237**, 119–124 (2021).
16. Acharya, P. & Mathur, M. Hidradenitis suppurativa and smoking: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **82**, 1006–1011 (2020).
17. Ocker, L., Abu Rached, N., Seifert, C., Scheel, C. & Bechara, F. G. Current Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa—A Comprehensive Review. *JCM* **11**, 7240 (2022).
18. Wollina, U., Koch, A., Heinig, B., Kittner, T. & Nowak, A. Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): A review with a focus on pathogenesis and treatment. *Indian Dermatol Online J* **4**, 2 (2013).
19. Frew, J. W., Hawkes, J. E. & Krueger, J. G. Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* **10**, 204062231983064 (2019).
20. Jemec, G. B. E. & Wendelboe, P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology* **39**, 971–974 (1998).
21. Aarts, P., Reeves, J. L., Ardon, C. B., Van Der Zee, H. H. & Prens, E. P. Clindamycin-Benzoyl Peroxide Gel Compared with Clindamycin Lotion for Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Controlled Assessor-Blinded Intra-Patient Pilot Study. *Dermatology* **239**, 670–674 (2023).
22. Vinkel, C. & Thomsen, S. F. Hidradenitis Suppurativa: Causes, Features, and Current Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol* **11**, 17–23 (2018).
23. Shirah, B. H. & Shirah, H. A. Effective modified conservative tissue preserving protocol to treat stage I axillary hidradenitis suppurativa: a prospective cohort study of 627 patients with five years follow-up. *Journal of Dermatological Treatment* **28**, 458–463 (2017).
24. Pascual, J. C. *et al.* Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology* **77**, 1175–1178 (2017).
25. Joslyn S. Kirby, MD, Milton S. Hershey Medical Center (Responsible Party). Topical Ruxolitinib 1.5% for Hidradenitis Suppurativa Treatment. (2024).
26. Hunt, A., Qian, V., Olds, H. & Daveluy, S. The Current Clinical Trial Landscape for Hidradenitis Suppurativa: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* **13**, 1391–1407 (2023).
27. Patil, S. *et al.* Hidradenitis Suppurativa: Inside and Out. *Indian J Dermatol* **63**, 91–98 (2018).
28. Garelik, J., Babbush, K., Ghias, M. & Cohen, S. R. Efficacy of high-dose intralesional triamcinolone for hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatology* **60**, 217–221 (2021).
29. Riis, P. T. *et al.* Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *Journal of the American Academy of Dermatology* **75**, 1151–1155 (2016).
30. Goo, B., Chung, H. J., Chung, W. G. & Chung, K. Y. Intramuscular immunoglobulin for recalcitrant suppurative diseases of the skin: a retrospective review of 63 cases. *Br J Dermatol* **157**, 563–568 (2007).
31. Manisha Ravi, John Trinidad. Botulinum Toxin in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol* . (2022) doi:10.36849/JDD.5747.
32. Sharon-Guidetti, A., Ziv, Y., Kummer, E., Yogev, R. & Halevy, A. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor for Perianal Hidradenitis Suppurativa: Report of a Case. *Diseases of the Colon & Rectum* **49**, 682–684 (2006).
33. Scheinfeld, N. The use of photodynamic therapy to treat hidradenitis suppurativa a review and critical analysis. *Dermatology Online Journal* **21**, (2015).
34. Dell'Antonia, M. *et al.* Non-surgical treatment of hidradenitis suppurativa: the role of cryotherapy. *Front. Med.* **10**, 1141691 (2023).

35. Finley, E. M. & Ratz, J. L. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *Journal of the American Academy of Dermatology* **34**, 465–469 (1996).
36. Alhusayen, R. & Shear, N. H. Scientific evidence for the use of current traditional systemic therapies in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology* **73**, S42–S46 (2015).
37. Mollie C. Shutter; Hossein Akhondi. Tetracycline. *National library of Medicine* (2023).
38. ANM - prospect tetraciclina.
39. Van Der Zee, H. H., Boer, J., Prens, E. P. & Jemec, G. B. E. The Effect of Combined Treatment with Oral Clindamycin and Oral Rifampicin in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* **219**, 143–147 (2009).
40. Patel, N. *et al.* Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Journal of Dermatological Treatment* **32**, 473–475 (2021).
41. Boer, J. & Nazary, M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer?: Long-term acitretin for HS. *British Journal of Dermatology* **164**, 170–175 (2011).
42. Sawers, R. S., Randall, V. A. & Ebling, F. J. G. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol* **115**, 269–274 (1986).
43. Golbari, N. M., Porter, M. L. & Kimball, A. B. Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology* **80**, 114–119 (2019).
44. Khandalavala, B. N. & Do, M. V. Finasteride in Hidradenitis Suppurativa: A 'Male' Therapy for a Predominantly 'Female' Disease. *J Clin Aesthet Dermatol* **9**, 44–50 (2016).
45. Rabindranathnambi, A. & Jeevankumar, B. Dapsone in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* **12**, 285–293 (2022).
46. Anderson, M. D., Zauli, S., Bettoli, V., Boer, J. & Jemec, G. B. E. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa – A case series. *Journal of Dermatological Treatment* **27**, 247–250 (2016).
47. Erlendsson, A. M., Lönn Dahl, L. & Killasli, H. Intermittent low-dose corticosteroid therapy for hidradenitis suppurativa: A case series. *JAAD Case Reports* **13**, 105–108 (2021).
48. Shukla, R. *et al.* Surgical Treatment in Hidradenitis Suppurativa. *JCM* **11**, 2311 (2022).
49. Kohorst, J. J. *et al.* Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: Outcomes of 590 Consecutive Patients. *Dermatol Surg* **42**, 1030–1040 (2016).
50. Mullins, J. F., McCash, W. B. & Boudreau, R. F. Treatment of Chronic Hidradenitis Suppurativa; Surgical Modification. *Postgraduate Medicine* **26**, 805–808 (1959).
51. Danby, F. W., Hazen, P. G. & Boer, J. New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology* **73**, S62–S65 (2015).
52. Janse, I., Bieniek, A., Horváth, B. & Matusiak, Ł. Surgical Procedures in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Clinics* **34**, 97–109 (2016).
53. Lu, J.-W., Huang, Y.-W. & Chen, T.-L. Efficacy and safety of adalimumab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* **100**, e26190 (2021).
54. Shih, T. *et al.* Infliximab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta analysis. *Dermatologic Therapy* **35**, (2022).
55. Ramos, F. J. M., Ruiz, R. G. & Puchades, A. M. Golimumab, as an alternative treatment in patients with coexisting hidradenitis suppurativa and arthritis after adalimumab failure: Report of two cases. *Dermatologic Therapy* **35**, (2022).
56. Shadid, A., Alobaida, S. & Binamer, Y. Certolizumab on treating hidradenitis suppurativa: a brief report. *Dermatol Reports* (2022) doi:10.4081/dr.2022.9566.
57. Kimball, A. B. *et al.* Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *The Lancet* **401**, 747–761 (2023).
58. Kearney, N., Hughes, R. & Kirby, B. Treatment of hidradenitis suppurativa with brodalumab in biologic treatment failures: experiences from a specialty clinic. *Clinical and Experimental Dermatology* **48**, 790–792 (2023).
59. Molinelli, E. *et al.* Bimekizumab in hidradenitis suppurativa: a valid and effective emerging treatment. *Clinical and Experimental Dermatology* **48**, 1272–1274 (2023).

60. Esme, P., Botsali, A., Akoglu, G. & Caliskan, E. An Anti-Interleukin-17A Monoclonal Antibody, Ixekizumab, in the Treatment of Resistant Hidradenitis Suppurativa: A Case Series. *Skin Appendage Disord* **8**, 342–345 (2022).
61. Montero-Vilchez, T. *et al.* Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: multicenter case series and systematic review. *Journal of Dermatological Treatment* **33**, 348–353 (2022).
62. Dudink, K. *et al.* Guselkumab for hidradenitis suppurativa: a phase II, open-label, mode-of-action study. *British Journal of Dermatology* **188**, 601–609 (2023).
63. Kimball, A. B. *et al.* Efficacy and Safety of Risankizumab for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)* **13**, 1099–1111 (2023).
64. Martora, F. *et al.* Guselkumab, Risankizumab, and Tildrakizumab in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Review of Existing Trials and Real-Life Data. *CCID Volume* **16**, 2525–2536 (2023).

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Rodica Olteanu
Clinica Dermatologie 2, Spital Clinic Colentina București, România.

Correspondance address: Rodica Olteanu
Dermatology 2 Clinic, Colentina Clinical Hospital Bucharest, Romania.