

SINOPSIS DE OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN HIPERHIDROZĂ

SYNOPSIS OF THERAPEUTIC OPTIONS IN HYPERHIDROSIS

IRINA NOCIVIN, GEORGE-SORIN ȚIPLICA

Rezumat

Hiperhidroza este o afecțiune rară, caracterizată prin sudorație excesivă, ceea ce poate reprezenta un aspect neplăcut pentru pacienți, fiind un impediment în activitățile cotidiene, profesionale și sociale. Aceasta poate fi primară (idiopatică), sau secundară unei afecțiuni subiacente și, de asemenea, poate fi generalizată, implicând întreaga suprafață corporală, sau focală, restrânsă la anumite zone anatomiche, cel mai adesea zona axilară, palmară sau plantară. Pacienții apelează rar la consult medical pentru această afecțiune, deoarece nu știu că această afecțiune este tratabilă. Există numeroase opțiuni terapeutice disponibile pentru hiperhidroză, atât terapii convenționale cât și terapii introduse recent, ambele cu grad variabil de succes. Acest articol prezintă aceste opțiuni terapeutice și încearcă să evalueze eficacitatea acestora pe baza studiilor publicate în literatura de specialitate.

Cuvinte cheie: hiperhidroza, oxibutinină, iontoforeza, toxina botulinică, terapie cu microunde, chiuretaj retrodermal.

Summary

Hyperhidrosis is a disease characterized by excessive sweating, which can become a burden to patients, interfering with daily social and professional activities, as well as inducing a sense of shame and low self-esteem. It can be primary (idiopathic) or secondary to an underlying disease, and it can be generalized, involving the entire area of the body, or focal, restricted to certain anatomic regions, most often axillary, palmar or plantar. Patients rarely seek medical attention for this affliction due in part to the fact that they are sometimes unaware that the condition is treatable. There are various therapeutic options available for hyperhidrosis, conventional as well as novel therapies, which present a varying degree of success. This article strives to present treatment options available for hyperhidrosis and assess their efficiency according to various studies from medical literature.

Keywords: hyperhidrosis, oxybutynin, iontophoresis, botulinum toxin, microwave therapy, retro dermal curettage.

Intrat în redacție: 1.08.2017

Acceptat: 21.01.2018

Received: 1.08.2017

Accepted: 21.01.2018

* Spitalul Clinic Colentina, Clinica Dermatologie II, București.
Colentina Clinical Hospital, Dermatology II Clinic, Bucharest.

Introducere

Hiperhidroza afectează 1–3% din populație, având o incidență crescută în rândul adolescenților și adulților tineri. De asemenea, are o distribuție egală între sexe [1-2]. Această afecțiune are un impact negativ semnificativ asupra calității vieții pacienților, fiind un factor perturbator pentru aspectele sociale, profesionale și psihologice, cât și pentru starea de bine generală a pacientului. De cele mai multe ori, pacienții raportează jenă și disconfort ca urmare a vestimentației umede ce necesită schimbări frecvente. În plus, pacienții au dificultate în efectuarea diverselor activități, în mare parte din cauza hiperhidrozei palmare, cum ar fi mânuirea hârtiei, a documentelor sau a tehnologiei *touch-screen*. Cu toate acestea, mulți pacienți nu realizează că suferă de o afecțiune tratabilă, fapt pentru care hiperhidroza rămâne, în mare parte, o afecțiune subdiagnosticată și netratată [3]. Astfel, studiile americane, precum cel efectuat de *Strutton et al.* [4], raportează că doar 38% dintre pacienți au discutat despre afecțiunea lor cu un cadru medical.

Există numeroase opțiuni terapeutice, cu grade variabile de reușită. Acestea diferă în funcție de gravitatea afecțiunii, eficiență, efecte secundare și satisfacția pacientului. Pe lângă tratamentele convenționale, există noi opțiuni terapeutice, precum terapia laser, cu microunde sau cu ultrasunete, terapii ce sunt aplicate cu rezultate promițătoare [5-6]. Totuși, atât terapiile convenționale, cât și cele nou introduse, necesită supraveghere constantă din partea medicului dermatolog, pentru a urmări evoluția afecțiunii sub tratament.

Există în momentul de față suficiente date publicate cu privire la rezultatele obținute prin utilizarea unei singure metode terapeutice, fie ea convențională sau nou introdusă, însă doar câteva dintre aceste studii oferă o imagine de ansamblu sau o evaluare comparativă a tuturor terapiilor în uz [7-9]. În plus, din analiza noastră, nu există în momentul de față în România un raport general privind această afecțiune, cel puțin în ultima decadă de ani. De aceea, prin lucrarea de față ne-am propus realizarea unei prezentări a opțiunilor terapeutice existente în momentul de față pentru hiperhidroză, comparându-le eficacitatea, analizând beneficiile aduse de fiecare

Introduction

Hyperhidrosis affects 1–3% of the population and has a higher incidence among adolescents and young adults. Also, it has an even distribution among sexes [1-2]. This affliction has a significant negative impact on the quality of life of patients, being a disturbing factor to a patient's social, professional, psychological, and physical well-being. Patients often experience embarrassment and experience discomfort due to dampening of clothing items which require frequent changing. In addition, patients have difficulty in undertaking various activities, mainly due to palmar hyperhidrosis, such as handling papers, documents and touch screen devices. However, many patients do not realize they have a treatable medical condition, therefore hyperhidrosis remains widely underdiagnosed and undertreated [3]. American studies, such as *Strutton et al.* [4], report that only 38% of patients had discussed their sweating with a healthcare professional.

Numerous therapeutic options are utilized with varying degrees of success. These therapeutic options differ according to the degree of invasiveness, treatment efficiency, side-effects and patient satisfaction. Apart from conventional treatment options, new methods have also been reported, such as laser technology or micro-wave and ultrasound therapy, which are currently tested and applied with promising results [5-6]. However, all conventional or new therapeutic options for hyperhidrosis require regular supervision by a dermatologist in order to evaluate treatment evolution.

There are sufficient published reports concerning therapeutic results of singular methods for hyperhidrosis, conventional or newly proposed, but only a few provide an overview or a comparative image of all therapeutic options in use [7-9]. In addition, from our knowledge, there are not any reports in Romania concerning this disease, at least for the last decade. Therefore, the present paper will focus on presenting the current therapeutic options for hyperhidrosis by comparing their efficiency, the benefits of each treatment, possible side-effects, with a specific accent on adapting each therapy to individual patient requirements. Beside classical methods applied at the moment,

terapie în parte și posibilele efecte adverse, punând accent pe adaptarea fiecărei terapii la necesitățile individuale ale pacientului.

Definiții, Diagnostic și Evaluare

Hiperhidroza este o afecțiune definită prin abundența anormală a sudorației, cu mult peste nivelul necesar pentru termoreglarea corporală [10-11]. Hiperhidroza este cauzată de un exces funcțional al sistemului de control sudomotor, ceea ce se traduce prin hiperactivitatea glandelor sudoripare [1]. Glandele sudoripare se împart în trei categorii, în funcție de structură, aria anatomică de distribuție, funcție, produsul de excreție și mecanismul de excreție [9]:

- Ecrine
- Apocrine
- Apoechrine

Glandele sudoripare ecrine sunt distribuite în densități variabile la nivelul întregii suprafețe cutanate, cu excepția unor zone precum buzele, meatul auditiv extern, prepuțul, glandul penisului, labiile mici și clitorisul [1]; sunt de 10 ori mai mici față de glandele sudoripare apocrine și se deschid direct la suprafața cutanată. Glandele ecrine secretă o soluție salină diluată. Rata de activitate a secreției este controlată de mecanisme neurale și hormonale. La capacitate maximă, glandele ecrine produc peste 3 litri de sudorație pe oră [1].

Glandele sudoripare apocrine sunt localizate în arii limitate ale corpului, în mare parte în regiunea axilară, în zona perineului, în jurul mameloanelor, și sunt prezente ca forme modificate la nivelul meatului auditiv extern și la nivelul pleoapelor [11]. Activitatea lor începe la pubertate. Înainte de pubertate, glandele sunt mici și inactive. După instalarea pubertății, acestea cresc în dimensiuni, la adulți acestea devenind mult mai mari decât cele ecrine; secretă cantități mici de substanță uleioasă, ce conține lipide, colesterol și steroizi. Ductul excretor nu se deschide direct la suprafața cutanată, ci se deschide la nivelul canalului pilos al foliculului pilos. Sudorația apocrină este inițial inodoră. Totuși, aceasta este degradată de bacteriile de la nivel cutanat și este responsabilă de mirosul caracteristic individual [11-14].

there are also indicated some *novel* therapeutic methods that are of most interest for achieving maximum symptomatic improvement with minimum side-effects.

Definitions, Diagnosis and Assessment

Hyperhidrosis is an affliction which is defined as abnormally abundant sweat, well over the level necessary for body heat thermoregulation [10, 11]. Hyperhidrosis is caused by an excessive function of the sudomotor sweat control system which, in turn, translates into hyperactive sweat glands [1]. Sweat glands are divided in three categories, according to structure, area of anatomic distribution, function, secretory products, and mechanism of excretion [9]:

- Eccrine
- Apocrine
- Apoechrine

Eccrine sweat glands are distributed in varying densities across the surface of the skin, with the exceptions of such areas as: lips, external acoustic meatus, prepuce, glans penis, labia minora and clitoris [1]. They are 10 times smaller the apocrine sweat glands and open directly on the skin surface. Eccrine sweat is a dilute salt solution. The secretion activity rate is controlled by neural and hormonal mechanisms. At peak capacity, eccrine glands produce over 3 liters of sweat per hour [1].

Apocrine sweat glands are located in limited areas of the body, mainly in the axillary region, the perineum, around the nipples, and are present in modified versions in the external acoustic meatus and eyelids [11]. Their activity begins at puberty. Before puberty apocrine glands are small and inactive. Once puberty is reached, they grow in size, and in adults, apocrine glands are significantly larger than eccrine glands. They secrete small quantities of oily substance, which includes lipids, cholesterol and steroids. The excretory duct does not open directly onto the skin surface but rather into the pilary canal of the hair follicle. Apocrine sweat is initially odorless. However, it is degraded by the resident bacteria on the skin and is responsible for the characteristic odor of each individual [11-14].

Glandele sudoripare apoecrine sunt un tip mixt de glandă sudoripară; se dezvoltă în timpul pubertății din glandele sudoripare ecrine și reprezintă aproximativ 50% din glandele din regiunea axilară [15]. Acestea secretă în mod continuu o sudorație apoasă, ce are concentrații similare de sodiu și potasiu cu cele din sudorația de origine ecrină. Acest tip de glande au o rată de răspuns mai crescută la stimuli colinergici și adrenergici față de glandele ecrine, rata de secreție fiind per total mai crescută în comparație cu alte tipuri de glande sudoripare [12].

Hiperhidroza poate fi *primară* (idiopatică) sau *secundară* altor afecțiuni. Hiperhidroza primară poate fi *generalizată* (posibile cauze indicate în Tabelul 1), implicând întreaga suprafață cutanată, sau *focală*, implicând arii anatomice restrânse, în principal zona axilară, palmară, plantară sau facială [16]. *Hiperhidroza secundară* poate fi și aceasta generalizată sau focală, fiind rezultatul unei afecțiuni subiacente de origine endocrină, neurologică sau infecțioasă [15]. Hiperhidroza poate fi de asemenea clasificată în funcție de aria de distribuție anatomică: unilaterală sau bilaterală și simetrică.

Hiperhidroza primară este o afecțiune a glandelor sudoripare ecrine fiind asociată cu o activitate simpatică crescută. Nu are o distribuție particulară în funcție de sex. Cel mai adesea afectează populația cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani [17]. Hiperhidroza axilară este cel mai des tip întâlnit, prezentă în aproape 80% din cazuri, urmată de hiperhidroza palmară și plantară [1-2]. În cadrul populației japoneze a fost observată o incidență crescută, aceasta fiind afectată de 20 de ori mai frecvent în comparație cu alte grupuri etnice [18]. Predispoziția genetică este prezentă în 30-50% din cazuri, cu un mod de transmitere autozomal dominant, penetranță incompletă și variabilitate fenotipică [18].

Criteriile de diagnostic includ transpirație excesivă de cel puțin 6 luni cu prezența a 4 sau mai multe din următoarele criterii [19]:

- Implicarea primară a regiunilor cu densitate crescută de glande sudoripare ecrine.
- Distribuție bilaterală și simetrică.
- Absența semnelor clinice în timpul somnului.
- Episoade săptămânale.
- Debut la 25 de ani sau mai devreme.

Apoecrine sweat glands are a mixed type of sweat glands. They evolve during puberty from eccrine sweat glands and represent approximately 50% of the sweat glands in the axillary region [15]. They continuously secrete a watery sweat, which has similar sodium and potassium levels as those present in eccrine sweat. This type of sweat gland has a higher response rate to cholinergic and adrenergic stimuli than that of an eccrine gland, and the secretion rate is overall higher compared to other types of sweat glands [12].

Hyperhidrosis is *primary* (idiopathic) or *secondary* to other diseases. It can be *generalized* (which causes are indicated in Table 1), involving the entire surface area of the skin, or *focal*, involving restricted areas of the body, primarily axillary, palmar, plantar or facial region [16]. *Secondary hyperhidrosis* can be either generalized or focal and is the result of an underlying disease of endocrine, neurological or infectious origin [15]. Hyperhidrosis can be further classified in regards to anatomical area of distribution: unilateral or bilateral and symmetrical.

Primary hyperhidrosis is idiopathic and focal. It is an affliction of the eccrine sweat glands and is associated with a high sympathetic activity. It has no particular predilection for either sex. Most often it affects population aged 25 to 64 [17]. Axillary hyperhidrosis is the most common type, present in up to 80% of cases, followed by palmar and plantar hyperhidrosis [1-2]. The Japanese population has been observed to have a higher incidence frequency, being afflicted up to 20 times more often than other ethnic groups [18]. Genetic predisposition is present in 30-50% of cases, with an autosomal dominant inheritance pattern, incomplete penetrance and variable phenotype [18].

Diagnostic criteria include excessive sweating for at least 6 months with 4 or more of the following criteria [19]:

- Primary involvement of regions with a high density of eccrine glands.
- Bilateral and symmetrical distribution.
- Absence of clinical signs during sleep.
- Weekly episodes.
- Onset at 25 years of age or younger.
- Positive family history.
- Impairment of daily activities.

Tabelul 1. Cauze ale hiperhidrozei generalizate [7]

Afecțiuni endocrine	- Menopauză ¹ - Hipertiroidism ¹ - Diabet ² - Hipoglicemie ² - Feocromocitom ³ - Hiperpituitarism ³ - Sindrom carcinoid ³
Iatrogen ¹	- propranolol - triciclice antidepressive - inhibitori de colinesterază - inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei - opioizi
Boli infecțioase ²	- malarie - tuberculoză - endocardită - HIV (pacienți seropozitivi)
Insuficiență cardiacă congestivă ²	
Afecțiuni neurologice ²	- Boala Parkinson - neuropatii periferice - leziuni cerebrale (malformații ale corpului calos)
Malignități ³	

1 - sporadic

2 - foarte sporadic

3 - rar

- Antecedente familiale.
- Perturbarea activităților cotidiene.

Pentru a evalua severitatea hiperhidrozei, au fost create mai multe tipuri de instrumente subiective de măsurare, cel mai des utilizat fiind DLQI (*Dermatological Life Quality Index*) și HDSS (*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*) [20].

DLQI este un chestionar general utilizat frecvent în dermatologie pentru a evalua impactul emoțional al bolii asupra stării pacientului.

HDSS (Tabelul 2) este un chestionar specific pentru pacienții cu hiperhidroză [20]. Acest instrument de măsurare prezintă 4 grade de cuantificare a severității impactului bolii asupra pacientului, asupra stării emoționale și a perturbării activităților zilnice. Poate varia de la un grad de afectare fără impact notabil asupra activităților zilnice și sociale ale pacientului, având un grad de transpirație fără disconfort și puțin sesizabil, până la un grad în care activitățile sunt sever perturbate și nivelul de sudorație este intolerabil.

Table 1. Causes of generalized hyperhidrosis [7]

Endocrine diseases	- Menopause ¹ - Hyperthyroidism ¹ - Diabetes ² - Hypoglycaemia ² - Pheochromocytoma ³ - Hyperpituitarism ³ - Carcinoid syndrome ³
Medications ¹	- propranolol - tricyclic antidepressants - cholinesterase inhibitors - selective serotonin reuptake inhibitors - opioids
Febrile infective illness ²	- malaria - tuberculosis - endocarditis - HIV (seropositive patients)
Congestive heart failure ²	
Neurological disorders ²	- Parkinson disease - peripheral neuropathies - brain lesions (e.g. malformation of corpus callosum)
Malignancy ³	

1 - uncommon

2 - very uncommon

3 - rare

In order to assess the severity of hyperhidrosis several types of subjective measurements have been devised. Among those that are utilized often are DLQI (*Dermatological Life Quality Index*) and HDSS (*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*) [20].

DLQI is a general questionnaire utilized frequently in dermatology for assessing the emotional impact that diseases have on patients.

HDSS (Table 2) is a questionnaire created specifically for patients with hyperhidrosis [20]. This measurement device presents four degrees of quantifying the severity of the impact the disease has on the patient, on the emotional state and the impairment of daily activities. It varies from a degree of affliction which does not impair the patient's daily and social activities and presents a level of sweating which is not noticeable or uncomfortable up to a level at which the daily activities are severely impaired and the level of sweat is intolerable.

Tabelul 2. Grade de severitate ale hiperhidrozei [20]

1. Transpirația este <i>rar sesizabilă</i> și nu perturbă activitățile zilnice
2. Transpirația este <i>tolerabilă</i> și uneori perturbă activitățile zilnice
3. Transpirația este <i>greu tolerabilă</i> și perturbă frecvent activitățile zilnice
4. Transpirația este <i>intolerabilă</i> și perturbă mereu activitățile zilnice

Deși aprecierea personală a pacientului legată de afecțiune este importantă în cadrul tratamentului, o evaluare obiectivă a hiperhidrozei este de asemenea necesară, în special în cazul hiperhidrozei focale. Astfel, există mai multe metode de diagnostic ce evaluează severitatea și extensia hiperhidrozei:

- Una dintre aceste metode este testul iod amidon ce permite vizualizarea directă a ariilor afectate [9]. Un amestec de 0.5 până la 1g de cristale de iod sunt aplicate pe aria afectată, urmat de 500g de amidon solubil. Astfel, ariile cu o rată de secreție crescută anormal vor prezenta o culoare neagră.
- O altă metodă de diagnostic este testul Minor, ce se bazează pe același principiu ca testul menționat anterior, având în plus beneficiul unei evaluări cantitative prin analiză gravimetrică [21]. Înaintea testării, aria anatomică investigată este epilată, curățată și uscată. Se va aplica soluția de 3.5% iod în alcool, urmată de cea de amidon. Aria analizată va prezenta o culoare violet, indicând sudorația excesivă. Pentru a evalua cantitatea de sudorație secretată, se va aplica hârtie de filtru pe zona investigată, pentru o perioadă de timp prestabilită (1-5 minute). Hârtia de filtru va fi cântărită înainte și după expunere, diferența în greutate reprezentând cantitatea de sudoare produsă în timpul alocat (mg/min) [9]. Astfel, se consideră că hiperhidroza axilară este definită ca afecțiune în cazul unei rate de secreție ce depășește 50 mg/min [22].

Table 2. Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) proposed by [20]

1. My sweating is <i>never noticeable</i> and never interferes with my daily activities
2. My sweating is <i>tolerable</i> but sometimes interferes with my daily activities
3. My sweating is <i>barely tolerable</i> and frequently interferes with my daily activities
4. My sweating is <i>intolerable</i> and always interferes with my daily activities

Although the patient's assessment of his condition is important in the course of treatment, an objective assessment of hyperhidrosis is also necessary, especially in the case of focal hyperhidrosis.

There are various diagnostic methods that assess the severity and extent of hyperhidrosis:

- One of these methods is the *iodine starch test* which allows direct visualization of affected areas [9]. A mixture of 0.5 to 1g of iodine crystals are applied to the affected areas, followed by 500g of soluble starch. Areas with abnormally high secretion rates will present a black colour following the test.
- Another diagnostic method is the *Minor test*, which relies on the same principle as the previous test with the added benefit of a quantitative assessment through gravimetric analysis [21]. The area will be shaved, cleaned and dried prior to the test. Iodine solution, 3.5% in alcohol, will be applied followed by a dusting of starch flour. The analyzed area will present a violet colour, indicative of excessive sweating. In order to assess the amount of sweat secreted, filter paper will be applied to the specific area for a predetermined period of time (1-5 minutes). The paper will be weighed before and after exposure, the difference in weight signifying the amount of sweat produced in the given time (mg/min) [9]. Axillary hyperhidrosis is defined as a rate of secretion which exceeds 50 mg/min [22].

Consecințele hiperhidrozei

În afară de disconfortul creat pacienților de această afecțiune, hiperhidroza poate cauza diverse afecțiuni dermatologice. Datorită umidității tegumentului, pacienții pot dezvolta infecții cutanate. Zonele intertriginose, în special în cazul hiperhidrozei axilare, sunt predispuse la dermatită iritativă și infecții. Hiperhidroza palmară poate duce la eczemă dishidrotică (*pompholyx*). Hiperhidroza plantară poate cauza miros neplăcut, eczemă dishidrotică, keratoliza punctată, macerație tegumentară, *tinea pedis* și onicomicoză [15].

O altă consecință a hiperhidrozei este posibila apariție a bromhidrozei. Aceasta este o afecțiune cronică, definită prin prezența unui miros corporal neplăcut [1]. Apare secundar unei secreții excesive a glandelor sudoripare ecrine și apocrine, secreția devenind neplăcut mirositoare în urma descompunerii bacteriene. Bromhidroza de origine apocrină este cea mai des întâlnită formă, pacienții cu acest tip de afecțiune având glande apocrine în număr crescut și de dimensiuni mai mari. Secreția sudoripară a acestor glande este supusă descompunerii bacteriene, producându-se amoniac și acizi grași cu lanț scurt, acești compuși fiind responsabili de miros neplăcut caracteristic [23-24].

Bromhidroza apare cel mai adesea în regiunea axilară și este de multe ori nesesizată de către pacient, ci mai degrabă de către persoanele din apropiere. În unele cazuri, pacienții ce raportează transpirație axilară neplăcut mirositoare nu prezintă în mod obiectiv această problemă. Percepția falsă a mirosului neplăcut poate fi un simptom de natură psihiatrică, precum paranoia sau fobie, sau este secundară unei leziuni la nivelul sistemului nervos central. În plus, corpii străini intranasali sau infecția micotică cronică a sinusurilor poate cauza percepția eronată a unui miros axilar neplăcut [25].

Săpunurile antibacteriene și antiperspirante comerciale pot fi utilizate pentru a controla bromhidroza axilară. Băi frecvente, schimbarea lenjeriei intime, epilarea și aplicarea topică de săruri de aluminiu pot fi de asemenea metode eficiente de tratament.

Consequences of Hyperhidrosis

Apart from the discomfort this disease causes patient, hyperhidrosis may lead to other dermatological diseases. Due to the humid state of the skin, skin infections may develop. Intertriginous areas, particularly in axillary hyperhidrosis are predisposed to irritative dermatitis and infection. Palmar hyperhidrosis can lead to dyshidrotic eczema (*pompholyx*). Plantar hyperhidrosis can be lead to unpleasant odor, dyshidrotic eczema, pitted keratolysis, skin maceration, *tinea pedis* and onychomycosis [15].

Another consequence of hyperhidrosis is the possible development of bromhidrosis. This is a chronic affliction which presents with abnormally unpleasant body odor [1]. It is secondary to an excessive secretion of eccrine or apocrine sweat glands, the secretion becoming malodorous following bacterial breakdown. Bromhidrosis of apocrine origin is the most common form, patients with this type of affliction having apocrine glands in greater numbers and with larger proportions. The sweat secretion of these glands is subjected to bacterial breakdown and produces ammonia and short chain fatty acids which are responsible for the characteristic unpleasant odor [23-24].

Bromhidrosis occurs most often in the axillary region and is often unnoticed by the patient but rather by family members. In some cases, patients who complain of malodorous axillary sweat do not clinically present this problem. The false perception of unpleasant odor may be a symptom of psychiatric nature, such as paranoia or phobia, or is secondary to a lesion of the central nervous system. In addition, intranasal foreign bodies or chronic fungal infection of the sinuses may also cause the erroneous perception of unpleasant axillary sweat [25].

Antibacterial soaps and commercial antiperspirants can be used to control axillary bromhidrosis. Frequent baths, changing undergarments, hair removal and topical application of aluminum salts are also efficient methods.

Opțiuni terapeutice

Opțiunile terapeutice pentru tratarea hiperhidrozei sunt reunite în Tabelul 3 și descrise și analizate mai jos. Selectarea unui tratament specific depinde de severitatea hiperhidrozei, de prezența altor afecțiuni asociate și de beneficiile sau posibilele riscuri ale variantei alese, acestea fiind discutate în prealabil cu pacientul.

Therapeutic options

The therapeutic options of hyperhidrosis are summarized in the Table 3 and are described and discussed below. The selection of a specific treatment depends on severity of the diagnosed hyperhidrosis, on other possible associated diseases and also on possible benefits or risks of the selected variant, that must be discussed with the patient.

Tabelul 3. Algoritm de tratament al hiperhidrozei

Algoritm: Tratamentul hiperhidrozei					
	Linia I	Linia II	Linia III	Linia IV	Opțiuni finală
Axilară	Antiperspirante topice	Iontoforeza	Toxină botulinică	Chiuretaj retrodermal	Simpatectomie toracică endoscopică
Palmară					

Table 3. The algorithm of hyperhidrosis treatment

Algoritm: Treatment of Hyperhidrosis					
	First line	Second line	Third line	Fourth line	Final options
Axillary	Topical Antiperspirant	Iontophoresis	Botulinum Toxin	Retrodermal curettage	Endoscopic thoracic sympathectomy
Palmar					

1. Tratament topic

Tratamentele topice reprezintă prima alegere în tratamentul hiperhidrozei. Agenții topici includ: acid boric, agenți anticolinergici, soluție de acid tanic 2–5%, resorcinol, permanganat de potasiu, formaldehida, glutaraldehida, metenamina [26]. Totuși, aceste substanțe au eficacitate limitată și sunt rar utilizați datorită efectelor adverse cum ar fi pătarea vestimentației, reacții iritative în zonele de aplicare și pigmentare cutanată.

Soluțiile de săruri de aluminiu sunt cel mai des utilizate antiperspirante [27]. Clorura de aluminiu este un antiperspirant eficient ce blochează porii glandelor sudoripare. Ionii metalici precipită mucopolizaharidele, lezând celulele epiteliale de-a lungul ductului glandelor sudoripare, creând astfel un dop ce blochează secreția sudoripară și duce la atrofia acinilor ecrini [28]. Glandele sudoripare își continuă secreția ce poate conduce, în cazul unui stres termic, la apariția de *miliaria* datorită acumulării de sudorație în

1. Topical treatment

Topical treatment is the first choice in hyperhidrosis. Topical agents include: boric acid, topical anticholinergic agents, tannic acid solution 2–5%, resorcinol, potassium permanganate, formaldehyde, glutaraldehyde, methenamine [26]. However, these agents have limited efficacy and their use is limited due to adverse reactions such as staining of garments, irritative reactions on application areas and skin staining.

Aluminum salt solutions are the most often utilized form of antiperspirant [27]. Aluminum chloride is an efficient antiperspirant which blocks the pores of sweat glands. Metal ions precipitate mucopolysaccharides, damaging epithelial cells along to duct of the sweat gland and thus creating a plug which will in turn block sweat secretion along with atrophy of the eccrine acini [28]. Sweat glands continue their secretion which, in case of thermic stress, may lead to *miliaria* due to the accumulation of sweat behind

spatele blocajului creat de sărurile metalice [28]. Cu toate acestea, glandele sudoripare își reiau activitatea secretorie alături de regenerarea epidermală, ceea ce va necesita noi aplicații de anti-perspirant o dată sau de două ori pe săptămână.

Clorura de aluminiu (20–25% de clorură de aluminiu în alcool 70%) este o alegere des utilizată ca tratament în hiperhidroză, în special pentru zona palmară și axilară [8]. Acest tratament produce un control eficient în cazul hiperhidrozei ușoare sau moderate. Totuși, utilizarea sa pe termen lung este limitată de iritații, senzație de usturime și eritem. De aceea, acest tip de tratament nu este indicat a se folosi pe zone recent epilate, iritate sau cu fisuri cutanate.

Produsele ce conțin hexahidrat de clorură de aluminiu 10–20% sunt un tratament eficient în hiperhidroză axilară. Un studiu efectuat de către *Goh* [29] a observat că, în cazul clorurii de aluminiu 20%, hiperhidroza se reduce timp de 48 de ore de la aplicație, iar efectele dispar după 48 de ore de la încetarea tratamentului.

Produsele ce conțin 25% hexahidrat de clorură de aluminiu sunt utilizate pentru hiperhidroza palmară și plantară [30-31]. Inițial, o concentrație de 10% este o opțiune sigură în inițierea tratamentului pentru a evita iritații cutanate și senzația de arsură. Unii pacienți pot necesita doze mai crescute, până la 35% dacă aceasta este bine tolerată și nu se înregistrează un răspuns clinic la doze mai scăzute. Tratamentul va fi aplicat în zona axilară în fiecare seară, dar efectele adverse la concentrații crescute sunt rar tolerate în această regiune. Iritațiile cutanate asociate pot fi controlate cu hidrocortizon topic 1% [7]. Unele studii au arătat că nu există beneficiu suplimentar în aplicarea unui pansament ocluziv [30]. În cazul hiperhidrozei palmare, hexahidratul de clorură de aluminiu s-a dovedit mai puțin eficient.

Un studiu realizat de *Benohanian et al* [32], a evaluat efectele schimbării vehiculului pentru clorură de aluminiu de la soluție alcoolică la acid salicilic 4% în gel hidroalcoolic. Acidul salicilic a fost ales datorită proprietăților benefice în ceea ce privește absorbția clorurii de aluminiu și reducerea xerozei și iritațiilor cutanate. Studiul a fost efectuat pe 238 de pacienți cu hiperhidroză axilară, palmară și plantară și au fost raportate rezultate excelente în 94% (axilă), 60% (palmar) și respectiv 84% (plantar) dintre pacienți. Pacienții

the blockage created by the metallic salts [28]. However, sweat glands resume their secretion along with epidermal regeneration, which will necessitate further application of the anti-perspirant once or twice a week.

Aluminum chloride (20–25% aluminum chloride in 70% alcohol) is a popular first line treatment in clinical hyperhidrosis, especially for palms and axillae [8]. This usually provides effective control for mild to moderate hyperhidrosis. However, its continued use is often limited by rashes, stinging sensations and irritation. Therefore, it should not be used on recently shaved, irritated or broken skin.

Products which contain 10–20% aluminum chloride hexahydrate are an efficient treatment for axillary hyperhidrosis. A study conducted by *Goh* [29], found that in the case of 20% aluminum chloride, hyperhidrosis is reduced for 48 hours after application, although the effects disappear in 48 hours after cessation of treatment.

Products containing 25% aluminum chloride hexahydrate are used for palmar and plantar hyperhidrosis [30-31]. Initially, a concentration of 10% is a safe starting point for topical treatment in order to avoid localized skin irritations and burning sensations. Some patients may require higher doses, up to 35% if it is well tolerated and there has been no previous response with lower doses. The treatment will be applied in the axillary region each night, but the side effects are rarely tolerated at this strength in the axilla. Associated skin irritation can be controlled with 1% hydrocortisone [7]. Some studies have shown that there is no added benefit from applying an occlusive dressing [30]. In the case of palmar hyperhidrosis, this type of therapy has proved less efficient.

A study by *Benohanian et al* [32], has reviewed the effects of changing the vehicle for aluminum chloride from an alcohol solution to 4% salicylic acid in a hydro alcoholic gel base. Salicylic acid was chosen for its beneficial properties regarding the enhancement of aluminum chloride absorption and reduction of skin dryness and irritations. The study was conducted on 238 patients with axillar, palmar and plantar hyperhidrosis and excellent results were reported in 94% (axilla),

ce utilizaseră anterior studiului clorură de aluminiu în soluție alcoolică, au raportat o îmbunătățire a afecțiunii la utilizarea noii formule de tratament.

2. Terapia sistemică

Terapia sistemică include agenți anti-colinergici precum bromura de propantelina, glicopirrolat, oxibutin și benztropin [33-34].

Dintre acestea, *oxibutinul*, agent antimuscarinic, este utilizat ca terapie de linia a doua în hiperhidroză, fiind eficient atât în hiperhidroză focală, cât și în cea generalizată [10, 35]. Cel mai comun efect advers, prezent în toate cazurile, este xerostomia. Utilizarea de oxibutin este contraindicată în cazul pacienților cu retenție urinară, tulburări de motilitate gastrointestinală sau glaucom [36]. Regimul de tratament utilizat pentru oxibutin începe de obicei cu o doză de 2.5mg/zi în prima săptămână ce poate fi crescută până la 10 mg/zi după 3 săptămâni, sau până se observă o îmbunătățire clinică [37]. Hiperhidroza indusă de Inhibitorul selectiv de recaptare a serotoninei (SSRI - *Selective serotonin reuptake inhibitor*) răspunde de asemenea favorabil la administrarea de oxibutin.

O raportare de caz [36] menționează tratarea cu succes a hiperhidrozei cu oxibutin, acesta fiind prescris inițial la o pacientă cu istoric de hiperhidroză, dar tratată pentru incontinență urinară, observându-se concomitent îmbunătățirea hipersudorației, rezultat menținut pe o perioadă ulterioară de 6 luni.

Glicopirrolatul și bromura de propantelina au fost de asemenea utilizate în tratarea hiperhidrozei, cu toate că dozele necesare pentru terapia sistemică duc la efecte adverse precum xerostomie, tahicardie, retenție urinară și constipație, similar cu cele raportate în cazul oxibutinului [38-39]. Un studiu retrospectiv a 24 de pacienți efectuat de către *Bajaj et al* [40] evaluează tratamentul oral cu glicopirrolat și observă răspuns favorabil în cazul a 79% dintre pacienți. Cu toate acestea, tratamentul nu a fost tolerat de pacienți datorită efectelor adverse și, de aceea, a fost administrat pe o perioadă limitată și ulterior întrerupt.

Bromura de propantelina și oxibutinul sunt cele mai accesibile din punct de vedere financiar, spre deosebire de glicopirrolat, care, deși este o alternativă eficientă, are un preț crescut ce reprezintă un factor limitativ pentru pacienți.

60% (hands) and 84% (feet) of patients. The patients who had previously utilized aluminum chloride in alcohol solution reported an improvement in their disease burden with this formulation.

2. Systemic therapy

Systemic therapy includes anticholinergic agents such as propantheline bromide, glycopyrrolate, oxybutynin and benztropine [33-34].

Among these, *oxybutynin*, which is an antimuscarinic agent, is considered and utilized as second line therapy in hyperhidrosis, by proving its efficacy in focal hyperhidrosis as well in generalized hyperhidrosis [10, 35]. The most common side effect, present in almost all cases, is xerostomia. The use of oxybutynin is contraindicated for patients with urinary retention, impaired motility of gastrointestinal tract or glaucoma [36]. Treatment regimen used for oxybutynin usually begins with a dose of 2.5 mg/day in the first week of treatment and can be increased up to 10mg/day after 3 weeks or until an improvement is observed [37]. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyperhidrosis also responds well to oxybutynin.

A case report [36] of successful treatment of hyperhidrosis with the anticholinergic drug oxybutynin indicate a woman with a history of hyperhidrosis that has been treated with oxybutynin for urge incontinence and who noticed resolution of her hyperhidrosis that continued through a 6-month follow-up period.

Glycopyrrolate and *propantheline bromide* have also been used, although the doses required for systemic therapy often result in unpleasant side-effects such as xerostomia, tachycardia, urinary retention and constipation, similar to those reported in the case of oxybutynin [38-39]. A retrospective study of 24 patients conducted by *Bajaj et al* [40] reviewed the use of oral glycopyrrolate with a response in 79% of patients. However, the treatment was not agreeable to patients due to the side-effects and as such was limited and eventually discontinued.

Propantheline bromide and oxybutynin are the most accessible regarding price, as opposed to glycopyrrolate which is an effective alternative, but as an expensive treatment is limiting for patients.

3. Iontoforeza

Iontoforeza este o procedură ce presupune trecerea unui curent galvanic transdermic [3, 41-42]. Benzi umezite sunt aplicate cutanat. Un curent electric direct este trecut prin soluție. Deși mecanismul de acțiune asupra glandelor sudoripare nu este cunoscut exact, intenția este de a bloca în mod reversibil canalele ionice, ceea ce va duce la blocarea glandelor sudoripare din regiunea tratată [29]. Acest procedeu poate fi utilizat în cazul pacienților ce au avut rezultate nesatisfăcătoare cu agenți topici. Iontoforeza este un procedeu sigur, singurul său efect advers fiind o ușoară iritație la locul de aplicație ce poate fi controlată cu un hidrocortizon cremă [21].

Iontoforeza cu apă simplă sau soluție salină (cu sau fără agenți anticolinergici) este un tratament utilizat des pentru hiperhidroză idiopatică și este eficientă în hiperhidroză plantară și palmară [21]. Aparatele de iontoforeză sunt disponibile pe piață și pot fi cumpărate pentru utilizare la domiciliu. Totuși, acest tip de tratament necesită utilizare pe termen lung pentru a susține efectul dorit, majoritatea pacienților raportând reapariția simptomelor la câteva săptămâni de la încetarea tratamentului. De aceea, iontoforeza poate fi cronofagă și ineficientă [39]. În plus, iontoforeza este greu aplicabilă în cazul hiperhidrozei axilare, nefiind o opțiune datorită anatomiei regiunii în cauză.

Iontoforeza cu agenți anticolinergici pare să dea rezultate superioare celor din iontoforeza cu apă simplă, cu o instalare mai rapidă a efectelor benefice și cu o perioadă mai lungă de reducere a sudorației. Această metodă este preferată, în special prin prisma faptului că utilizarea orală de agenți anticolinergici poate cauza glaucom, retenție urinară și constipație [43-46]. Trebuie menționat că au fost totuși observate efecte adverse sistemice, însă ușoare, precum xerostomie [47].

Dolianitis et al [47] au studiat eficiența iontoforezei cu glicopirolat și au concluzionat că rezultatele benefice se datorează atât efectului local cât și celui sistemic, pacienții raportând efecte adverse ușor suportabile. *Karakoc et al* [41] au efectuat un studiu pe 112 pacienți tratați prin iontoforeza pentru hiperhidroză palmară. A fost observată o scădere semnificativă a intensității sudorației, 81.2% dintre pacienți fiind satisfăcuți de rezultatul tratamentului. Studiul a observat un

3. Iontophoresis

Iontophoresis is a procedure which entails the transdermic passing of a galvanic current [3, 41-42]. Moistened pads are applied to the skin. A direct electric current is passed through the solution. Although the exact mechanism of action at the sweat gland is unknown, the intent is to block, in a reversible manner, the ion channel which will in turn lead to a blockage of sweat glands in the treated area [29]. It can be utilized in patients who have had no satisfactory results with topical agents. Iontophoresis appears to be safe in normal patients and its only common side-effect is mild irritation that responds well to hydrocortisone cream [21].

Iontophoresis with plain tap water or saline solution (either alone or with anticholinergic drugs) is a treatment often utilized for idiopathic hyperhidrosis and is efficient in palmar and plantar regions [21]. Iontophoresis devices are commercially available and can be purchased for home use. However, this type of treatment requires long-term use in order to sustain the desired effect and most patients report re-appearance of symptoms within weeks after discontinuation, therefore they find iontophoresis time-consuming and inefficient [39]. In addition, iontophoresis does not lend itself to the treatment of axillary hyperhidrosis and is an impractical choice due to the local anatomy.

Iontophoresis with anticholinergic agents seems to yield superior results than tap water iontophoresis, with a faster onset of effects and a longer period of sweat reduction. This type of method is preferred, given that systemic anticholinergic treatment can cause side-effects such as glaucoma, urinary retention and constipation [43-46]. However, mild systemic side-effects have been noted, such as sore or dry throat [47].

Dolianitis et al [47] have studied the efficiency of iontophoresis with glycopyrrolate and have concluded that the positive outcome was due to local as well as systemic effects, with patients reporting only mild side-effects. *Karakoc et al* [41] conducted a study of 112 patients treated with iontophoresis for palmar hyperhidrosis. A significant reduction in sweat intensity was observed, with 81.2% of patients being satisfied with the outcome of their treatment. The study

rezultat interesant, 65% dintre pacienți raportând o îmbunătățire simultană a hiperhidrozei plantare, deși aceasta nu era zona vizată de tratament. Acest rezultat a dus la ipoteza prin care autorii sugerează existența unui mecanism de biofeedback ce este responsabil de acțiunea terapeutică a iontoforezei.

De asemenea, iontoforeza s-a dovedit eficientă în administrarea percutanată a toxinei botulinice. În cazul acestei combinații terapeutice, reducerea sudorației a durat până la 16 săptămâni de la administrare [48].

Trebuie precizat, de asemenea, că iontoforeza este contraindicată în cazul femeilor însărcinate, purtătorilor de pacemaker și a celor cu implanțuri metalice.

4. Toxina botulinică

Toxina botulinică este o neurotoxină produsă de *Clostridium botulinum*. Toxina botulinică inhibă reversibil eliberarea neurotransmițătorului acetilcolină către membrana presinaptică. Acest proces va duce la blocarea semnalului către joncțiunea neuromusculară, sau, în cazul hiperhidrozei, către glandele sudoripare.

Acest tip de tratament este eficient în cazul hiperhidrozei axilare și palmare [49-54]. Înainte de injectarea toxinei se va efectua testul Minor pentru a vizualiza clar aria hiperhidrotică. De asemenea, pentru a facilita distribuția uniformă a toxinei, zona va fi marcată cu un caroiaj [55]. Aplicarea topică de lidocaină poate fi utilizată pentru a reduce durerea injectării. În cazul hiperhidrozei axilare, aplicarea de 1 U/cm² de toxină s-a dovedit eficientă, rezultatele menținându-se până la 6-8 luni.

Toxinele botulinice A și B sunt unele dintre cele șapte serotipuri distincte ale toxinei produse de către *C. botulinum*. Ambele toxine s-au dovedit eficiente în tratamentul hiperhidrozei axilare, deși pacienții au raportat dureri la injectare, cât și efecte secundare caracteristice toxinei B [56].

Glaser et al [57] a efectuat un studiu privind utilizarea injecției cu toxină botulinică A pentru tratamentul hiperhidrozei axilare. Pacienților li s-a administrat injectarea în funcție de auto-evaluarea prin chestionarul HDSS și în funcție de analiza gravimetrică a nivelului de sudorație. Pacienții au necesitat una sau două tratamente pe an, 80% dintre aceștia raportând reducerea

also observed an interesting result, 65 patients reporting a simultaneous improvement of plantar hyperhidrosis even though this was not the target area. This outcome led to a hypothesis, the authors suggesting that a biofeedback mechanism is involved in the therapeutic action of iontophoresis.

Iontophoresis has also proven efficient in the percutaneous delivery of botulinum toxin (BTX-A). In the case of this therapeutic combination, sweat reduction has proven to last up to 16 weeks [48].

Iontophoresis is contraindicated in pregnant women, patients with a pacemaker and metal implants.

4. Botulinum toxin

Botulinum toxin is a neurotoxin produced by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. Botulinum toxin inhibits reversibly the release of neurotransmitter acetylcholine to the presynaptic membrane. This in turn leads to a blockage of the signal to the neuromuscular junction, or in the case of hyperhidrosis treatment, to the sweat glands.

This type of treatment is efficient in the case of axillary and palmar hyperhidrosis [49-54]. Before the botulinum injection a Minor iodine-starch test is performed in order to clearly visualize the hyperhidrotic area. The area will also be marked with a grid pattern in order to facilitate a uniform distribution of the toxin [55]. Topical application of lidocaine cream can be used to reduce the pain of injection. In the case of axillary hyperhidrosis, application of 1 U/cm² seems to be efficient, and yields results that last for 6 to 8 months.

Botulinum toxins A and B are two of the seven antigenically distinct serotypes of toxin produced by *C. botulinum*. Both botulinum toxin A and B have been proven to be equally efficient in the treatment of axillary hyperhidrosis, although patients have reported greater incidence of pain, as well as characteristic side-effects in the case of botulinum toxin B [56].

Glaser et al [57] have conducted a study regarding the use of botulinum toxin A injection for the treatment of axillary hyperhidrosis. Patients were given a subsequent injection based on their self-assessment with the HDSS question-

sudorației timp de 4 săptămâni de la injectare. În urma tratamentului, analiza gravimetrică a indicat o reducere de peste 75% a sudorației la 78% dintre pacienți, timp de 4 săptămâni de la tratament [57].

Cel mai mare inconvenient al toxinei botulinice este durerea la locul injectării. Se poate utiliza cremă anestezică și crioterapia, dar aceste metode sunt puțin eficiente. Anestezia intravenoasă regională (*Bier's block*) este eficientă în reducerea durerii, dar necesită monitorizare cardiacă, ridicând riscul de toxicitate cardiovasculară și a sistemului nervos central [58]. Sprayuri refrigerante cu diclorotetrafluoroetan sunt utilizate cu succes în reducerea durerii [58].

Efectele adverse ale injecției cu toxină botulinică includ: mici hematoame, xeroză cutanată și slăbiciune temporară a mușchilor mâinii până la 2 săptămâni datorită difuziei toxinei. Se va evita injectarea toxinei la nivelul eminentei tenare, deoarece, în caz contrar, pacienții pot raporta o reducere a forței musculare și a dexterității. Injecțiile superficiale pot de asemenea reduce riscul unei slăbiciuni musculare secundare [58].

5. Tratament chirurgical

Tratamentul chirurgical este ultima opțiune terapeutică pentru hiperhidroză, dacă aceasta nu a răspuns la alte metode terapeutice. Printre opțiunile chirurgicale, simpatectomia este una dintre ele [59]. Simpatectomia toracică endoscopică – TES (*Transthoracic endoscopic sympathectomy*) este o metodă realizată bilateral, prin care se secționează, cauterizează sau clampează ganglionul toracic. Această metodă este eficientă în cazul hiperhidrozei cu localizare în partea superioară a corpului. Procedura oferă rezultate satisfăcătoare în cazul hiperhidrozei axilare (75%), faciale (85%), plantare și palmare (95%) [8]. Totuși, majoritatea raportărilor ce susțin eficiența simpatectomiei corespund unor studii de calitate a vieții și nu unor studii randomizate [60-62]. În unele cazuri, fără a se găsi o explicație anatomică sau fiziologică satisfăcătoare, s-a observat o îmbunătățire a hiperhidrozei plantare în urma simpatectomiei toracice bilaterale [63]. Simpatectomia TES este contraindicată dacă sunt prezente cicatrici din intervenții anterioare sau dacă pacientul prezintă o afecțiune pulmonară.

naire and on gravimetric sweat measurements. The patients required one or two injections per year, and 80% reported a reduction in disease burden 4 weeks after treatment. After gravimetric analysis of the efficiency of the treatment, a reduction of over 75% in sweat production was reported in over 78% of patients 4 weeks after treatment [57].

The main inconvenient of botulinum toxin A is pain during injections. It may be applied a Cryo-treatment and application of anesthetizing cream but these are considered mildly effective or ineffective. Intravenous regional anesthesia (*Bier's block*) is effective but requires cardiac monitoring, and carries the risks of cardiovascular and central nervous system toxicity [58]. Refrigerant sprays with *dichlorotetrafluoroethane* have been used with some success [58].

Side-effects of botulinum toxin injection include: small hematomas, dry skin, and transient weakness of small hand muscles for up to 2 weeks due to the diffusion of the toxin. It is advisable to avoid injection in the thenar eminence, otherwise patients may experience a reduction in finger grip strength and dexterity. Superficial injections may also reduce the risk of secondary muscle weakness [58].

5. Surgical treatment

Surgical treatment is the last therapeutic option for hyperhidrosis, if this is unresponsive to any previous treatments. Among these final options, sympathectomy is used when all other treatment strategies have failed [59]. Endoscopic thoracic sympathectomy (or TES – *Transthoracic endoscopic sympathectomy*) is a method performed bilaterally through which the thoracic ganglion is cut, cauterized or clamped. TES is efficient for upper body hyperhidrosis. This type of procedure leads to satisfactory results in the case of axillary (75%), facial (85%) and palmar hyperhidrosis (95%) [8]. However, most evidence that supports its efficiency comes from quality of life studies rather than randomized trials [60-62]. In some cases, without no convincing anatomical or physiological explanation, plantar hyperhidrosis has been shown to improve after bilateral thoracic sympathectomy [63]. TES is contraindicated if chest scars from previous surgeries are present or if the patient has a pulmonary

Reacția adversă cel mai frecvent întâlnită în urma simpatectomiei este hiperhidroza compensatorie, întâlnită în 50–70% dintre pacienți [64], aceasta putând afecta regiunea plantară, facială, toracică și, în cazuri severe, fesele și fosa poplitee. Alte posibile efecte adverse ar fi: complicații cardiovasculare, pneumothorax, hemotorax, sindromul Horner, durerea toracică pleuritică și o posibilă reapariție a hiperhidrozei, însă acestea pot să apară doar la un număr redus de pacienți [66-68].

Un alt tratament chirurgical este *suction-curettage* sau chiuretajul retrodermal, acesta fiind o procedură minim invazivă [69]. Acesta presupune efectuarea unei incizii de 2-3 cm caudal, în zona posterioară și inferioară a regiunii axilare. Planul retrodermal este vizualizat prin disecție. Chiureta este plasată tangențial cu tegumentul și, prin chiuretare, se vor elimina glandele sudoripare. Incizia va fi lavată și drenată. Tubul de dren se va elimina când excreția va fi sub 10 ml/zi [69].

Liposucția retrodermală are rezultate comparabile și reprezintă o procedură similară ce utilizează canula în locul chiuretei [70-71]. Acest tip de procedură chirurgicală prezintă rată crescută de succes, are puține reacții adverse, este bine tolerată de către pacienți, necesită un timp scurt de recuperare, are o rată scăzută a complicațiilor postchirurgicale și are un rezultat estetic satisfăcător. Cu toate acestea, costurile acestei proceduri pot reprezenta un impediment pentru pacienți [72].

6. Terapii noi

Tehnologia laser este o altă opțiune terapeutică în hiperhidroză. Este utilizată extern cu intenția de a distruge țesutul glandular. Terapia laser, mai exact terapia Nd:YAG laser, a fost utilizată de către *Goldman et al* [5] pentru a trata hiperhidroza axilară la 17 pacienți, aceasta dovedindu-se a fi sigură și eficientă. *Kunachak et al* [73] au raportat rezultate pozitive utilizând frecvența dublă în cazul Q-switched Nd:YAG (1.064nm) pentru bromhidroza axilară. Alte studii [74-75] au raportat efectul benefic al terapiei pe termen lung cu Nd:YAG 1.444nm, cu distrugerea glandelor apocrine prin coagulare subdermică, deși pot apărea efecte adverse precum durere și limitarea mobilității pentru 1-4 săptămâni postoperator.

disease. The frequent adverse reaction is compensatory hyperhidrosis, seen in 50-70% of patients who undergo this procedure [64] which can affect the plantar and facial region as well as the torso, and in severe cases, the buttocks and popliteal fossa [65-66]. Other possible side-effects include: cardiovascular complications, pneumothorax, haemothorax, Horner's syndrome, pleuritic chest pain and a possible recurrence of hyperhidrosis, although these affect only a minority of patients [66-68].

Another surgical treatment is *suction-curettage* or *retro dermal curettage* that is a minimally invasive procedure [69]. It entails performing an incision 2 to 3 cm caudally, in the posterior and inferior region of the hair bearing region of the axilla. The retro dermal plain is revealed through blunt dissection. The curette is placed against the skin and a scrapping motion will remove the sweat glands. The incision will be washed out and drained. The drain tube will be removed when the output is less than 10ml per day [69].

A similar procedure which achieves the same result is *retro dermal liposuction* which utilizes a cannula instead of a curette [70-71]. This type of surgical procedure yields high success rates, has few adverse reactions, is well tolerated by patients, requires short recuperation time, has a small rate of complications and has a satisfying esthetic outcome, however the cost may prove an impediment for patients [72].

6. Novel therapies

Laser technology is another therapeutic option in hyperhidrosis. It is used externally in order to disrupt the glandular tissue. Laser therapy, particularly Nd:YAG laser, has been used by *Goldman et al* [5] to treat axillary hyperhidrosis in 17 patients and has proven to be a safe and efficient method. *Kunachak et al* [73] reports successful using of frequency doubled, Q-switched Nd:YAG laser (1,064 nm) in axillary bromhidrosis. Other several studies [74-75] have also shown the beneficial effect for a long-term cure with the 1,444 nm Nd:YAG laser that destroys the apocrine glands by subdermal coagulation, even there are some side effects like transient pain and limitation of mobility for 1 to 4 weeks postoperatively.

Alte terapii nou apărute în tratamentul hiperhidrozei se bazează pe *dispozitive ce utilizează microunde sau ultrasunete* [6]. Aceste tratamente au fost raportate ca având un nivel ridicat de reușită în tratarea hiperhidrozei. *Nestor et al* [76] au raportat faptul că 94% dintre pacienții ce au aplicat acest tip de tratament au avut o scădere de 1 grad în cadrul chestionarului HDSS, în timp ce 55% au avut o scădere cu 2 grade sau chiar mai mult.

Concluzii

Hiperhidroza este o afecțiune cu impact psihologic și emoțional semnificativ asupra pacientului. Numeroasele opțiuni terapeutice dovedesc că există un interes în a controla și trata această afecțiune neplăcută și problematică. Toate opțiunile de tratament valabile au, fiecare în parte, atât aspecte pozitive, cât și negative.

Cele mai multe terapii aplicabile în momentul actual au un caracter reversibil, fiind de aceea doar o soluție temporară, ceea ce, în timp, ar putea deveni o provocare financiară.

În cazul hiperhidrozei axilare și palmare, cea mai rapidă și eficientă opțiune pare să fie injectarea de toxină botulinică, aceasta având puține reacții adverse în afară de durerea locală în momentul injectării.

Terapia cu microunde pare să fie o opțiune interesantă, dovedind rezultate satisfăcătoare pe termen lung. Cu toate acestea, sunt necesare aplicații repetate, ceea ce poate constitui o problemă pecuniară.

Trebuie precizat faptul că există foarte puține studii randomizate ce realizează comparații între diferitele opțiuni terapeutice. De aceea, medicii au tendința mai degrabă de a recomanda tratamente familiare și ușor disponibile decât tratamente bazate pe evidențe comparativ obiective. Așadar, deși lipsesc studii concludive din literatura medicală cu comparații între diferitele modalități de tratament pentru hiperhidroză, soluțiile terapeutice ar trebui modelate în funcție de simptomatologia individuală, preferințele pacientului și capacitatea sa financiară, cât și în funcție de zona anatomică implicată primar.

Other novel therapies have been recently emerging in the case of hyperhidrosis treatment such as *microwave-based devices and ultrasound device* [6]. They have been shown to yield a significant level of success. *Nestor et al* [76] have found that 94% of patient who underwent this type of treatment have had a 1-point decrease on the HDSS following this procedure, while 55% have shown a 2-point decrease or even greater.

Conclusions

Hyperhidrosis is an affliction which carries with it a significant psychological and emotional impact. The variety of therapeutic options proves there is much interest in managing this unpleasant and troublesome disease. There is a variety of therapeutic options available for the treatment of hyperhidrosis, each one having its merits and failings.

Most of the current therapeutic options are reversible, and therefore are only a temporary solution, which in time are shown to be a financial challenge.

In the case of axillary and palmar hyperhidrosis the fastest and most efficient option seems to be the injection of botulinum toxin, which presents few adverse reactions apart from local pain upon injection.

Microwave therapy seems to be an interesting and valid therapeutic option as it has proven to yield satisfying long-term results. However, it requires repeated applications which amount to a significant cost.

It must be specified that there are few randomized control trials which seek to compare one therapeutic option with another. Therefore, doctors usually prescribe and recommend treatments based on familiarity and availability rather than based on objective comparative evidence. Although the medical literature is at present time lacking in conclusive studies regarding comparisons between treatment modalities for hyperhidrosis, therapeutic solutions should be customized according to individual symptoms, patient preferences and financial ability, and primary anatomic areas of involvement.

Bibliografie/Bibliography

1. Semkova K, Gergovska M, Kazandjieva J, Tsankov N. Hyperhidrosis, bromhidrosis, and chromhidrosis: Fold (intertriginous) dermatoses. *Clinic în Dermatologie*. 2015. 33, p 483-491
2. Vorkamp T, Foo F J, Khan S, Schmitto J D, Wilson P. Hyperhidrosis: Evolving concepts and a comprehensive review. *The Surgeon* 8. 2010, p 287-292
3. Gelbard C M, Epstein H, Hebert A, Primary Pediatric Hyperhidrosis: A Review of Current Treatment Options-Review, *Pediatric Dermatology* 2008, 25(6), p 591-598
4. Strutton D R, Kowalski J W, Glaser D A et al., US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51; p 241-248.
5. Goldman A, Wollina U. Subdermal Nd-YAG laser for axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2008, 34, p 756-762
6. Hong H C, Lupin M, O'Shaughnessy K F. Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*, 2012, 38, p 728-735
7. Perera E, Sinclair R. Hyperhidrosis and bromhidrosis - A guide to assessment and management, *Australian Family Physician* 2013, 42(5), p 266-269
8. Nyamekye I K. Current Therapeutic Options for Treating Primary Hyperhidrosis, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27, p 571-576.
9. Callejas M A, Grimalt R, Cladellas E. Hyperhidrosis Update. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101(2); p 110-118
10. Teivelis M P, Wolosker N, Krutman M, Kauffman P, Campos J R, Puech-Leão P. Treatment of uncommon sites of focal primary hyperhidrosis: experience with pharmacological therapy using oxybutynin. *Clinics (San Paolo)*. 2014; 69; p 608-614
11. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, Ahn S, Stolman LP, Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis, *J Am Acad Dermatol*, 2004, p 274- 286
12. Wilke K, Martin A, Terstegen L, Biel S S. A short history of sweat gland biology. *Int J Cosmet Sci*. 2007, 29, p 169-179
13. Guillet G, Zampetti A, Aballain-Colloc M L. Correlation between bacterial population and axillary and plantar bromhidrosis: study of 30 patients, *Eur J Dermatol*, 2000, 10, p 41-42
14. Leyden J J, McGinley K J, Holzle E, Labows J N, Kligman A M. The microbiology of the human axilla and its relationship to axillary odor, *J Invest Dermatol*, 1981, 77, p 413-416.
15. Alexander K C, Matthew C K. Hyperhidrosis, *Int J Dermatol*, 1999, 38, p 561-567
16. Hamm H, Naumann M K, Kowalski J W, Kutt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology* 2006, 212; p 343-353.
17. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management, *CMAJ*, 2005, 172; p 69-75
18. Yamashita N, Tãmadã Y, Kawada M, Mizutani K, Watanabe D, Matsumoto Y. Analysis of family history of palmoplantar hyperhidrosis in Japan. *J Dermatol*, 2009, 36, p 628-631
19. Lyra R de M. Visual scale for the quantification of hyperhidrosis. *J Bras Pneumol*. 2013; 39; p 521-522
20. Naumann M K, Hamm H, Lowe N J. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2002, 147, p 1218-1226
21. Eisenach J H, Atkinson J L, Fealey R D. Hyperhidrosis: evolving therapies for a well-established phenomenon. *Mayo Clin Proc*. 2005, 80, p 657-666.
22. Heckmann M, Plewig G. Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open label study. *Arch Dermatol*, 2005, 141, p 1225-1259
23. Mao G Y, Yang S L, Zheng J H. Cause of axillary bromidrosis. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123: p 81-82
24. Mao G Y, Yang S L, Zheng J H. Etiology and management of axillary bromidrosis: a brief review. *Int J Dermatol*. 2008, 47, p 1063-1068
25. James W D, Berger T G, Elston D M. Andrew's Diseases of the skin Clinical Dermatology, *Elsevier*, 2011; p 767-768.
26. Togel B, Geve B, Raulin C. Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. *Eu J Dermatol*, May-June 2002, 12(3), p 219-223.
27. Hölzle E. Topical pharmacological treatment. *Curr Probl Dermatol* 2002, 30, p 30-43.
28. Hölzle E, Braun-Falco O. Structural changes in axillary eccrine glands following long-term treatment with aluminium chloride hexahydrate solution. *Br J Dermatol* 1984, 110, p 399-403.
29. Goh C L. Aluminum chloride hexahydrate versus palmar hyperhidrosis. Evaporimeter assessment. *Int J Dermatol* 1990; 29: p 368-370.
30. Scholes K, Crow K, Ellis J, et al. Axillary hyperhidrosis treated with alcoholic solution of aluminium chloride hexahydrate. *BMJ* 1978; 2: p 84-5.

31. Walling H, Swick B. Treatment options for hyperhidrosis. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: p 285–295
32. Benohanian A, Dansereau A, Bolduc C, et al. Localized hyperhidrosis treated with aluminum chloride in a salicylic acid gel base. *Int J Dermatol* 1998; 37, p 701–703.
33. Klaber M, Catterall M. Treating hyperhidrosis. Anticholinergic drugs were not mentioned. *BMJ*. 2000, 321, p 703.
34. Wozniacki L, Zubilewicz T. Primary hyperhidrosis controlled with oxybutynin after unsuccessful surgical treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2009, 34, p 990-991.
35. Woloskera N, Krutman M, Kauffman P, Pessanha de Paula R, Ribas M de Camposa J, Puech-Leão P. Effectiveness of oxybutynin for treatment of hyperhidrosis in overweight and obese patients, *Rev Assoc Med Bras*, 2013; 59(2), p 143-147.
36. Mijnhout G S, Kloosterman H, Simsek S, Strack van Schijndel R J M, Netelenbos J C. Oxybutynin: dry days for patients with hyperhidrosis, *Neth J Med*, 2006, 64, p 326-328
37. Wolosker N, Milanez de Campos J, Kauffman P, et al. The use of oxybutynin for treating axillary hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: p 1057–62
38. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ* 2005, 172; p 69–75.
39. Connolly M, de Berker D. Management of primary hyperhidrosis: a summary of the different treatment modalities. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: p 681–697
40. Bajaj V, Langtry J A. Use of oral glycopyrronium bromide in hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2007; 157: p 118–121.
41. Karakoç Y, Aydemir E H, Kalkan M T, Unal G. Safe control of palmoplantar hyperhidrosis with direct electrical current. *Int J Dermatol*. 2002, 41, p 602-605.
42. Murphy R, Harrington CI. Treating hyperhidrosis. Iontophoresis should be tried before other treatments. *BMJ*. 2000, 321, p 702-703.
43. Klaber M, Catterall M. Treating hyperhidrosis. Anticholinergic drugs were not mentioned. *BMJ*. 2000, 321, p 703.
44. Hölzle E, Ruzicka T. Treatment of hyperhidrosis by a batteryoperated iontophoretic device. *Dermatologica* 1986; 172, p 41–7.
45. Reinauer S, Neusser A, Schauf G, Hölzle E. Iontophoresis with alternating current and direct current offset (AC /DC iontophoresis): a new approach for the treatment of hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1993; 129, p 166–169.
46. Bodokh I. Hyperhidrose palmaire. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: p 561–564.
47. Dolianitis C, Scarff C E, Kelly J et al, Iontophoresis with glycopyrrolate for the treatment of palmoplantar hyperhidrosis. *Australas J Dermatol* 2004; 45, p 208–212
48. Andrade P C, Flores G P, Uscello Je F, Miot H A, Morsoleto M J. Use of iontophoresis or phonophoresis for delivering botulinumtoxin A in the treatment of palmar hyperhidrosis: a report on four cases. *An Bras Dermatol*. 2011; 86, p 1243-1246
49. Fujita M, Mann T, Mann O, Berg D. Surgical pearl: use of nerve blocks for botulinum toxin treatment of palmar-plantar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45, p 587-589.
50. Moraru E, Voller B, Auff E, Schnider P. Dose thresholds and local anhidrotic effect of botulinum A toxin injections (Dysport). *Br J Dermatol* 2001, 145, p 368.
51. Naumann M. Evidence-based medicine: botulinum toxin in focal hyperhidrosis. *J Neurol*. 2001;248, p 31-33
52. Naumann M, Lowe N J. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001; 323, p 596-599.
53. Lowe N, Campanati A, Bodokh I, Cliff S, Jaen P, Kreyden O, Naumann M, Offidani A, Vadoud J, Hamm H. The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis, *Br J Dermatol* 2004, 151, p 1115–1122
54. Bhidayasiri R, Truong D D. Evidence for effectiveness of botulinum toxin for hyperhidrosis. *J Neural Transm*, 2008, 115, p 641-645
55. Hosp C, Naumann M K, Hamm H. Botulinum toxin bei fokaler hyperhidrose. *Der Hautarzt*. 2012, 63, p 469-476
56. Baumann L S, Halem M L. Botulinum toxin-B and the management of hyperhidrosis. *Clin Dermatol* 2004; 22, p 60–65
57. Glaser D A, Coleman W P, Loss R et al. 4-Year longitudinal data on the efficacy and safety of repeated botulinum toxin type A therapy for primary axillary hyperhidrosis. Presented at the 65th Am Acad Dermatol Conf 2007, Washington DC, Feb 1–5, 2007.
58. Vazquez-Lopez M E, Pego-Reigosa R. Palmar hyperhidrosis in a 13-year-old boy: treatment with botulinum toxin A. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44, p 549–551.
59. Jeganathan R, Jordan S, Jones M, et al. Bilateral thoracoscopic sympathectomy: results and long-term follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7, p 67–70
60. Young O, Neary P, Keaveny TV, Mehigan D, Sheehan S. Evaluation of the impact of transthoracic endoscopic sympathectomy on patients with palmar hyperhidrosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26, p 673–676

61. Sayeed R A, Nyamekye I, Ghauri S, Poskitt K R. Quality of life after transthoracic endoscopic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis. *Eur J Surg* 1998; 580, p 39–42
62. Sayers R D, Jenner R C, Barrie W W. Transthoracic endoscopic sympathectomy for hyperhidrosis and Raynaud's phenomenon. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8, p 627–631
63. Neumayer C, Panhofer P, Zacherl J, Bischof G. Effect of endoscopic thoracic sympathetic block on plantar hyperhidrosis. *Arch Surg*. 2005; 140, p 676-80.
64. Chiou T S, Chen S C. Intermediate-term results of endoscopic transaxillary T2 sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. *Br J Surg* 1999; 86, p 45–47
65. Ueyama T, Matsumoto Y, Abe T, Yuge O, Iwai T. Endoscopic thoracic sympathectomy in Japan. *Ann Chir Gynaeco* 2001, 90, p 200-202
66. Gossot D, Kabiri H, Caliandro R, Debrosse D, Girard P, Grunenwald D. Early complications of thoracic endoscopic sympathectomy: a prospective study of 940 procedures. *Ann Thorac Surg* 2001; 71, p 1116–1119.
67. Lin T S, Wang N P, Huang L C. Pitfalls and complication avoidance associated with transthoracic endoscopic sympathectomy for primary hyperhidrosis (analysis of 2200 cases). *Int J Surg Investig* 2001; 2, p 377–385.
68. Kingma R, TenVoorde B J, Scheffer G J, Karemaker J M, Mackaay A J, Wesseling K H, de Lange J J. Thoracic sympathectomy: effects on hemodynamics and baroreflex control. *Clin Auton Res* 2002; 12, p 35–42.
69. Wollina U, Köstler E, Schönlebe J, Haroske G. Tumescence suction curettage versus minimal skin resection with subcutaneous curettage of sweat glands in axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2008; 34, p 709-716
70. Hasche E, Hagedorn M, Sattler G. Die subkutane Schweißdrüsenaugkurettage in Tumescenzlokalanästhesie bei Hyperhidrosis axillaris. *Hautarzt* 1997, 48, p 817-819.
71. Rowland Payne C M E, Doe P T. Liposuction for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23, p 9-10.
72. Lee M, Ryman W. Liposuction for axillary hyperhidrosis. *Aust J Dermatol*, 2005, 46, p 76-79
73. Kunachak S, Wongwaisayawan S, Leelaudomlipi P. Noninvasive treatment of bromhidrosis by frequency-doubled Q-switched Nd: YAG laser. *Aesthetic Plast Surg*, 2000; 24, p 198-201.
74. Jung S K, Jang H W, Kim H J, et al. A prospective, long-term follow-up study of 1,444 nm Nd: YAG laser: a new modality for treating axillary bromhidrosis. *Ann Dermatol*, 2014; 26, p 184-188.
75. Lee K G, Kim S A, Yi S M, Kim J H, Kim I H. Subdermal coagulation treatment of axillary bromhidrosis by 1,444 nm Nd: YAG laser: a comparison with surgical treatment. *Ann Dermatol*, 2014, 26, p 99-102.
76. Nestor M S, Park H. Safety and efficacy of micro-focused ultrasound plus visualization for treatment of axillary hyperhidrosis. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014, 7, p 14-21.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Irina Nocivin
Clinica de Dermatologie II, Spitalul Colentina București
E-mail: inocivin@gmail.com

Correspondance address:

Irina Nocivin
Dermatology II Department, Colentina Clinical Hospital Bucharest
E-mail: inocivin@gmail.com