

UPDATE AL ETIOPATOGENIEI, FACTORILOR DE RISC
ȘI TRATAMENTULUI ÎN HIDRADENITA SUPURATIVĂUPDATE ON ETIOPATHOGENESIS, RISK FACTORS
AND TREATMENT OF HIDRADENITIS SUPPURATIVA

MARIA ROTARU*,**, FLORINA PALCU*

Rezumat

Prevalența hidradenitei supurative (HS) în populația generală este de 1 până la 4 %, iar etiopatogenia acesteia rămâne incomplet elucidată și multifactorială. Managementul acestor bolnavi este complex, terapia actuală neavând un rol curativ și mai degrabă unul care vizează reducerea inflamației cronice și menținerea unei stări de remisie, prin prevenirea agravării și progresiei bolii.

Obiective: Scopul acestei lucrări este de a sintetiza date actualizate cu privire la etiologia HS, principalii factori implicați și metodele terapeutice folosite în managementul acestei afecțiuni.

Material și metodă: Analizând studiile publicate în literatura de specialitate pe o perioadă de 8 ani (2010-2017), am punctat noutățile privind implicarea factorilor interni și externi în apariția HS și am sintetizat principalele linii terapeutice recomandate de noile ghiduri terapeutice internaționale.

Rezultate și discuții: Principalii factori implicați în HS sunt predispoziția genetică, imunitatea și influența hormonală. Factorii adiționali care întrețin și agravează inflamația cronică sunt infecțiile bacteriene, fumatul, obezitatea și fricțiunea mecanică.

În ceea ce privește arsenalul terapeutic utilizat în HS, amintim rolul major al antibioterapiei, al corticoterapiei sau al retinoizilor, în controlul inflamației și în scăderea răspunsului imun. Rezultate încurajatoare s-au obținut prin utilizarea terapiei biologice în special anti-TNF α , cu îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți. În stadiile

Summary

Abstract: The prevalence of hidradenitis suppurativa (HS) in general population ranges from 1% to 4%, while its etiopathogenesis is still incompletely determined and multifactorial. The management of these diseases is complex, as the current therapy does not a curative role but rather aims at reducing the chronic inflammation and maintaining the remission state, by preventing the worsening and progression of the disease.

Objectives: This paper is intended to summarize the updated data on HS etiology, the main risk factors involved, and the therapies used to manage this disorder.

Material and method: Based on the review of the specialty literature published during a time range of 8 years (2010-2017), we highlighted the news regarding the involvement of the internal and external factors in the onset of HS, and summarized the main therapeutic lines recommended by the new international therapeutic guidelines.

Results and discussions: The main factors involved in the development of HS are genetic predisposition, immunity and hormonal effects. The additional factors that maintain and cause worsening of the chronic inflammation are bacterial infections, smoking, obesity and mechanical friction.

In terms of therapeutic options used in HS, we must mention the major role of antibiotic, corticosteroid or retinoid therapies in keeping the inflammation under control and mitigating the immune response. The use of biologicals, mainly anti-TNF α agents, has had encouraging results, improving the quality of life of these patients. In

* Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Clinica Dermatologie.
Sibiu County Emergency Hospital, Dermatology Clinic.

** Universitatea L. Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină, Disciplina Dermatologie.
L. Blaga University in Sibiu, Faculty of Medicine, Dermatology Major.

severe, cu leziuni extinse, excizia chirurgicală largă se consideră a fi singura metodă curativă. Dapsona oferă rezultate bune, însă are numeroase efecte adverse. Crioinsuflarea, terapia cu laser CO₂, PDT sau radioterapia în doze mici rămân metode complementare având efecte modeste și recidive frecvente.

Concluzii: Pacienții cu predispoziție genetică sau cu imunitate particulară, au risc mai mare de a dezvolta HS atunci când asociază și alți factori externi ca fumatul și obezitatea. Tratamentul HS trebuie individualizat și constă în terapii medicale, cure chirurgicale precum și folosirea de metode complementare, iar deseori este necesară asocierea lor pentru a controla boala.

Cuvinte cheie: hidradenita supurativă, etiopatogenie, factori de risc, tratament medical, excizii chirurgicale, metode complementare.

Intrat în redacție: 5.10.2017

Acceptat: 22.11.2017

severe stages, when patients have extended lesions, the surgical excision is considered the only curing method. Dapsone therapy has good results, but the adverse events are multiple. Cryotherapy, CO₂ laser therapy, PDT or low-dose radiotherapy continue to be complementary methods associated with modest results and frequent relapses.

Conclusions: Patients with genetic predisposition or with specific immunity have a higher risk of developing HS when other external factors such as smoking and obesity are associated. HS treatment should be customized and should consist of medical therapies, surgical regimens and the use of complementary methods, and it is often necessary to combine these to control the disease.

Key words: hidradenitis suppurativa, etiopathogenesis, risk factors, medical treatment, surgical excisions, complementary methods.

Received: 5.10.2017

Accepted: 22.11.2017

Introducere

Hidradenita supurativă (HS), este o afecțiune inflamatorie cronică, recurentă a epiteliului folicular terminal, caracterizată prin ocluzii foliculare similar comedoanelor cu formare de abcese recidivante, traiecte sinuoase și cicatrizare progresivă, ce afectează cu precădere zonele flexurale ale corpului, bogate în glande apocrine.

Această afecțiune este cunoscută și sub numele de boala Verneuil (denumire istorică), după chirurgul francez care, în secolul XIX a alocat manifestările clinice din HS unei afectări a glandelor apocrine [1]. Ulterior patogenia a fost atribuită ocluziei foliculare. Triada foliculară include HS alături de celulita disecantă a scalpului și acneea conglobată, iar tetrada foliculară adaugă și chistul pilonidal în această clasificare. La începutul anilor 90 a fost propus ca și alternativă, termenul de acnee inversă în timp ce termenul de apocrină este folosit în special în literatura engleză.

În prezent, sunt autori care consideră că nici una din denumirile actuale nu este adecvată acestei patologii ținând cont de patologia multifactorială și de mecanismele implicate în apariția HS.

Boala poate debuta după pubertate, în decada a 2-a de viață și este mai frecventă la femei (F: M = 3:1)[2], la bărbați având însă o evoluție mai severă și refractară uneori la terapia standard.

Introduction

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, recurrent inflammatory condition of the follicular epithelium, characterized by pimple-like bumps follicular occlusions with recurrent abscess formation, sinuous pathways and progressive scarring, which primarily affects the flexural areas of the body affluent in apocrine glands.

This condition is also known as Verneuil's disease (historical name), named after the French surgeon who, in the 19th century, related the clinical manifestations of HS to the clinical signs and symptoms of a conditions of apocrine glands [1]. Subsequently, the pathogenesis related to the follicular occlusion. The follicular triad includes HS along with dissecting cellulitis of the scalp (*perifolliculitis capitis*) and acne conglobata, while the follicular tetrad also adds pilonidal cyst to this classification. At the beginning of the 90's, the term inverted acne (*acne inversa*) was proposed as an alternative, while the apocrinitis term is used especially in English literature.

Currently, some authors consider that none of the current names is accurate enough for this pathology if we were to consider the multifactor pathology and the mechanisms involved in the development of HS.

The disease onset could occur after puberty, during the second decade of life, and it is more common in women (F:M=3:1)[2]; however, it has

HS este o afecțiune cu incidență în creștere, care s-a dublat de-a lungul anilor, de la 4,3 cazuri/100 000 locuitori în anii 1970-1979, la 9,6 cazuri/100 000 locuitori în perioada 2000-2008 [3].

Obiective

Scopul lucrării este de a sintetiza date actualizate cu privire la etiopatogenia și factorii de risc implicați în apariția HS și de a analiza întregul arsenal terapeutic (incluzând tratamente medicale, chirurgicale sau metode complementare) folosit în tratarea acestei afecțiuni, punând accent pe studii ce vizează eficacitatea, tolerabilitatea, posibilele asocieri terapeutice, dar și siguranța folosirii acestora și limitările lor.

Material și metodă

Am analizat 13 studii clinice și 8 review-uri dar și ghidul European recomandat în HS, publicate în literatura de specialitate pe o perioadă de 8 ani (2010-2017), și am folosit motoare de căutare precum Pubmed, Medscape, Wiley online library, Springer, ResearchGate și Science direct introducând cuvinte cheie precum: "etiopatogenia hidradenitei supurative", "factori de risc", "ghid de tratament în HS", "terapii biologice și HS". Am punctat noutățile privind etiologia și implicarea factorilor de risc în apariția HS și am sintetizat principalele linii terapeutice recomandate de noile ghiduri terapeutice internaționale.

Rezultate și discuții

Deși HS reprezintă o patologie intens dezbătută în rândul cercetătorilor și al clinicienilor, managementul acestei afecțiuni nu este încă standardizat, iar alegerea tratamentului optim variază în funcție de severitatea bolii, de factorii de risc asociați, complianța și aderența la tratament a pacientului, precum și experiența medicului curant disponibilitatea unei echipe interdisciplinare și legislația în vigoare.

În urma analizei studiilor menționate în articolul prezent, am sintetizat cele mai importante date referitoare la diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni.

a more severe and refractive progress in men, sometimes under standard therapy.

HS is an increasingly common condition, has doubled in prevalence throughout time, from 4.3 cases / 100,000 inhabitants during the 1970-1979, to 9.6 cases /100,000 inhabitants during 2000-2008 [3].

Objectives

This paper aims at summarizing the updated data on the etiopathogenesis and risk factors involved in the development of HS and at reviewing all therapeutic options (including medical, surgical, or complementary treatments) used to treat this condition, focusing on studies of efficacy, tolerability, possible therapeutic associations, and the safety of their use and limitations.

Material and method

We have reviewed 13 clinical trials and 8 reviews, but also the recommended European Guideline on HS, published in the specialty literature during 8 years (2010-2017), and we used search engines such as Pubmed, Medscape, Wiley online library, Springer, ResearchGate and Science by directly entering keywords such as: „the etiology of hidradenitis suppurativa“, „risk factors“, „treatment guideline in HS“, „biological therapies and HS“ We highlighted the news regarding etiology and the involvement of risk factors in the onset of HS, and we summarized the main therapeutic lines recommended by the new international therapeutic guidelines.

Results and discussions

Although HS is an intensely debated pathology among researchers and clinicians, the management of this condition is not yet standardized, and the choice of optimal treatment depends on the severity of the disease, the associated risk factors, the patient's compliance and adherence to the treatment, the availability of an interdisciplinary team and the legislation in force.

Following the analysis of the studies mentioned in this article, we have summarized

Etiopatogenia acestei afecțiuni este încă incomplet elucidată, însă, a fost acceptat faptul că, punctul de plecare îl reprezintă hiperkeratoza foliculară ce antrenează obstrucția indundibulară. Secundar acestui fenomen, apare dilatarea unității pilo-sebacee urmată de ruptura foliculară cu extravazarea conținutului în derm și declanșarea unui răspuns inflamator local ce stimulează influxul de citokine pro și anti-inflamatorii, perpetuând astfel procesul.

În lumina celor mai recente noutăți legate de etiopatogenia afecțiunii, în special de imunitate și inflamație subliniem faptul că, deși mulți autori consideră obstrucția indundibulară a fi principalul eveniment în HS, această teorie nu este unanim acceptată. Dereglarea **răspunsului imun** înnăscut și dobândit la acești pacienți au ridicat numeroase ipoteze. În timp ce unii cercetători au observat inhibiția receptorilor toll-like 2,3,4,7 (marker ai imunității înnăscute) de către celulele dendritice la nivelul leziunilor de HS, alții au demonstrat supraexpresia acestora [4][5]. Totodată, există contradicții și în ceea ce privește implicarea peptidelor antimicrobiene cum ar fi beta defensina 2, psoriasina sau cathelicidina, raportându-se atât supraexpresia cât și inhibiția acestora [4][6]. Toate aceste date ne oferă dovezi concrete că există o heterogenitate idiosincrazică la indivizii afectați, diferențele în exprimarea acestor markeri putând fi legate de diferitele stadii în cursul bolii.

Un articol recent [7] sugerează chiar că HS se poate număra printre afecțiunile autoinflamatorii caracterizate prin prezența episoadelor inflamatorii recurente în absența infecției și cu prezența anticorpilor sau antigenilor specifici. În leziunile de HS s-au observat niveluri crescute de citokine proinflamatorii precum TNF α și IL1 β (cytokine implicate în majoritatea bolilor autoinflamatorii), iar aceste creșteri se corelează cu nivelul de severitate al bolii [1]. Macrofagele, limfocitele T, B și mastocitele ce se regăsesc la nivelul leziunilor, determină de asemenea niveluri crescute de citokine antiinflamatorii printre care se evidențiază și IL-10 producând un feedback negativ cascadei proinflamatorii. Schlapbach și colab. a supus atenției faptul că nivelurile crescute de IL-12 și IL-23 în dermul papilar și reticular de la nivelul leziunilor de HS, sugerează o cale IL-23/Th17 activă,

the most important data regarding the diagnosis and treatment of this condition.

The etiopathogenesis of this condition continues to be a partial mystery, however, it was agreed that follicular hyperkeratosis is the starting point that induces infundibular obstruction. This phenomenon is secondarily accompanied by dilation of the pilosebaceous unit followed by follicular rupture with extravasation of the content into the dermis and the triggering of a local inflammatory response that stimulates the proliferation of pro cytokines and anti-inflammatory agents, thus perpetuating the process.

Considering the latest information on the etiopathogenesis of this condition, mainly the data on immunity and inflammation, we highlight that the theory placing the infundibular obstruction as the main event in HS, agreed by several authors, is not unanimously accepted. Abnormal activity of the innate and acquired **immune response** in these patients has raised many hypotheses. While some researchers have observed inhibition of toll-like receptors 2,3,4,7 (markers of innate immunity) by dendritic cells in HS lesions, others have demonstrated their overexpression [4] [5]. At the same time, there are contradictions regarding the involvement of antimicrobial peptides such as beta-defensin 2, psoriasin or cathelicidin, expressing both their overexpression and inhibition [4][6]. All these facts provide actual evidence of idiosyncratic heterogeneity in the affected individuals, and the differences in the expression of these markers could be related to the different stages of the disease.

A recent article [7] even suggests that HS may be among the auto-inflammatory disorders characterized by recurrent inflammatory episodes in the absence of infection and by the presence of specific antibodies or antigens. In HS lesions, increased levels of proinflammatory cytokines such as TNF α and IL1 β (cytokines involved in most auto-inflammatory diseases) have been determined, and these increases correlate with the severity of the disease [1]. Macrophages, T-lymphocytes, and mast cells found in lesions also cause elevated levels of anti-inflammatory cytokines, including IL-10, which yields a negative feedback to the pro-

potențială țintă a anticorpilor monoclonali precum Ustekinumab [8].

Declanșarea și întreținerea acestui proces cronic inflamator este favorizată și de terenul genetic al pacienților, factorul hormonal, infecțiile bacteriene dar și de factori externi cum ar fi fumatul și obezitatea.

În ceea ce privește **factorul genetic** se consideră că aproximativ 40% din rudele de gradul I ale pacienților cu HS dezvoltă la rândul lor boala [10], raportându-se o transmitere autosomal dominant cu penetranță incompletă [11]. Până în prezent au fost identificați mai mulți loci de susceptibilitate genetică asociați cu HS printre care se numără 1p21.1-1q25.3 [9]. Mutații ale genelor PSENEN, PSEN1 și NCSTN (care codifică proteine ce fac parte din complexul proteolitic Gamma secretază) au fost identificate la familiile cu istoric de HS [13][14]. Studiile pe șoareci au evidențiat faptul că dereglarea funcției gamma secretazei duce la keratinizarea foliculară, atrofiie, formarea chisturilor epidermice și a hiperplaziei epidermale, caracteristici care pot fi întâlnite și în HS [12].

Predominanța feminină, exacerbările premenstruale, debutul după pubertate precum și ameliorarea leziunilor în timpul sarcinii au atras atenția asupra implicării **factorului hormonal** în patogenia HS. Ipoteza sindromului hiperandrogenic nu a fost susținută în absența semnelor clinice de virilism, a hiperseboreei, prin prezența nivelelor normale de hormoni androgeni circulanți, precum și efectul limitat al tratamentelor antiandrogenice. Se consideră că nivelul crescut de androgeni liberi este rezultatul unui nivel scăzut de sex hormone binding globuline corelat cu greutatea corporală [13].

O lungă perioadă de timp s-a considerat că bacteriile joacă un rol esențial în apariția HS. Cu toate acestea culturile izolate din leziuni au fost adesea sterile sau au evidențiat prezența unei flore comensale: stafilococi, streptococi, E.coli etc., astfel, în prezent, **factorul microbial** nu este considerat factor cauzal, însă poate juca un rol important în manifestările clinice [16]. În sprijinul acestei teorii vine un studiu care atestă că în 51% din cazuri culturile au fost negative [17] sugerând faptul că HS este o boală ce afectează primordial epiteliul folicular iar colonizarea bacteriană apare ca un eveniment secundar.

inflammatory cascade. Schlapbach et al. has brought into attention the fact that increased levels of IL-12 and IL-23 in the papillary and reticular dermis of HS lesions suggest an active IL-23 / Th17 pathway, the potential target of monoclonal antibodies such as Ustekinumab [8].

The triggering and sustenance of this inflammatory chronic process is also favored by patients' genetic background, hormonal factors, bacterial infections, and external factors such as smoking and obesity.

Regarding the **genetic factor**, it is considered that about 40% of first degree relatives of HS patients also develop this disease [10], the reports showing an autosomal dominant transmission with incomplete penetrance [11]. Several HS susceptibility loci associated with HS have been identified to date, including 1p21.1-1q25.3 [9]. Mutations of PSENEN, PSEN1 and NCSTN genes (these encode proteins belonging to the proteolytic Gamma-secretase complex) have been identified in families with HS history [13] [14]. Studies in mice have shown that impaired activity of gamma secretase leads to follicular keratinization, atrophy, epidermal cyst formation and epidermal hyperplasia, characteristics that can also be found in the HS [12].

Predominance in female subjects, premenstrual exacerbations, post-pubertal onset as well as improvement of lesions during pregnancy have drawn attention over the involvement of the **hormonal factor** in HS pathogenesis. The hypothesis of hyperandrogenism was not supported in the absence of clinical signs of virilism, hyperseborrhea, by the presence of normal levels of circulating androgenic hormones, and the limited effect of antiandrogenic treatments. It is believed that elevated levels of free androgens are the result of low levels of sex hormone binding globulin correlated with body weight [13].

It has been considered for a long time that bacteria play an essential role in the occurrence of HS. However, cultures isolated from lesions have often been sterile or have revealed the presence of a commensal flora: staphylococci, streptococci, E. coli, etc.; thus, the **microbial factor** is not currently considered a causal factor, but might play an important role in clinical manifestations [16]. This theory is supported by a study showing

Fumatul este un factor de risc important, deseori asociat cu HS (77-88,9% dintre pacienți fiind fumători) [18]. Nicotina și hidrocarburile poliaromatice reprezintă 2 dintre sutele de componente ce intră în compoziția unei țigarete. Acestea activează keratinocitele, fibroblastele și acționează asupra receptorilor nicotiniici ai acetilcolinei și receptorii aryl hydrocarbon [19]. Prin activarea citokinelor proinflamatorii precum TNF α , IL 1a,1b și IL8 [19] se produc alterări ale chemotaxisului neutrofilelor dar și inducția limfocitelor T helper17 (au rol în sistemul imunitar adaptativ prin secreția de citokine). Deși, nu este încă clar dacă întreruperea fumatului poate îmbunătăți cursul acestei boli, totuși a fost raportat un studiu de caz [20] în care 2 pacienți au prezentat o remisiune completă a bolii după renunțarea la acest viciu.

Obezitatea reprezintă un alt factor trigger implicat în patogenia HS. În 55% până la 80% din cazuri, acești pacienți au un indice de masă corporal mai mare de 25 kg/m² (IMC>25) [21]. În plus, a fost observat faptul că indivizii cu un IMC>30 kg/m², prezintă manifestări clinice mai severe față de indivizii normoponderali [22]. Obezii prezintă niveluri crescute de citokine proinflamatorii: TNF α , IL1 β și IL6. Aceste niveluri crescute de citokine, în special TNF α și IL1b se regăsesc și în leziunile de HS, prin urmare este posibil ca acest status proinflamator cronic produs parțial și de adipocite să contribuie la apariția și dezvoltarea HS.

Alți factori: Antiperspirantele și iritația chimică pot declanșa sau exacerba HS deoarece determină închiderea porilor și alterarea florei comensale axilare. De asemenea folosirea aparatelor de ras pot crește riscul apariției bolii, transecția indundibulară favorizând accesul bacteriilor la acest nivel [23]. Un studiu retrospectiv efectuat pe 45 de pacienți a arătat faptul că 10 dintre acești pacienți au prezentat un istoric personal de iritație mecanică înainte de debutul bolii, cauzele fiind variate, de la folosirea aparatelor de ras până la fricțiunea mecanică determinată de purtarea protezelor [23].

Diagnosticul de HS este unul clinic bazat pe prezența următoarelor criterii: debut insidios cu formare de noduli subcutanați dureroși, abcese, traiecte sinuoase, fistule, cicatrici; afectează preponderent zonele de pliu ale tegumentului

that the cultures were negative in 51% of the cases [17], suggesting that HS is a disease primarily affecting the follicular epithelium, and bacterial colonization appears as a secondary event.

Smoking is an important risk factor, often associated with HS (77-88.9% of patients are smokers) [18]. Nicotine and polyaromatic hydrocarbons are two of the hundreds of components that go into the composition of a cigarette. They activate keratinocytes, fibroblasts and act on nicotinic acetylcholine receptors and aryl hydrocarbon receptors [19]. By activation of proinflammatory cytokines such as TNF α , IL 1a, 1b and IL8 [19], alterations of neutrophil chemotaxis and T helper17 lymphocytes occur (induction role in the adaptive immune system through cytokine secretion). Although it is not yet clear whether smoking cessation could improve the course of this disease, however, a case study [20] was reported in which 2 patients experienced a complete remission of the disease after giving up smoking.

Obesity is another triggering factor involved in HS pathogenesis. In 55% to 80% of cases, these patients have a body mass index over 25 kg / m² (BMI> 25) [21]. In addition, it was observed that individuals with a BMI > 30 kg / m² develop more severe clinical manifestations than individuals with normal weight [22]. Obese people have increased levels of proinflammatory cytokines: TNF α , IL1 β , and IL6. These increased levels of cytokines, especially TNF α and IL1 β , are also found in HS lesions; therefore, this chronic proinflammatory status of chronic partial and adipocyte production could contribute to the onset and development of HS.

Other factors: Antiperspirants and chemical irritation could trigger or exacerbate HS as they cause pore clogging and alteration of axillary commensal flora. Also, the use of shaving devices can increase the risk of disease development, as infundibular transection favors bacteria access at this level [23]. A retrospective study of 45 patients showed that 10 of these patients had a personal history of mechanical irritation before the onset of the disease; the causes were various, ranging from shaving devices use to mechanical friction due to prosthetic wear [23].

bogate în glande apocrine; tendința la cronicizare și recidivele frecvente. Zonele cele mai frecvent afectate sunt axilele, regiunea anogenitală, fesieră, perineală, pliurile infra și intermamare.

Pentru a aprecia severitatea bolii, în 1989 a fost introdus sistemul de stadializare clinică Hurley, bazându-se pe prezența și severitatea fistulelor și a cicatrizării [16][24] după cum urmează: Stadiul I - abcese unice/ multiple, recurente, fără traiecte sinuoase, fistule sau procese cicatriceale fibroase; Stadiul II - abcese unice/multiple recurente, cu prezența fistulelor, a traiectelor sinuoase și a cicatricilor, separate însă de tegument de aspect normal; Stadiul III - afectare difuză, cu abcese și traiecte sinuoase interconectate, fără interpoziție de tegument normal.

Tratamentul HS necesită deseori o echipă multidisciplinară capabilă să ofere un tratament medical și chirurgical adecvat.

Dieta, controlul greutateii, renunțarea la fumat și evitarea factorilor triggeri alături de schemele terapeutice medicale sau curele chirurgicale sunt esențiale în managementul HS.

Dintre clasele medicale folosite în tratamentul HS amintim antibioterapia, tratamentele hormonale, imunosupresoare (corticosteroizii, ciclosporina, anti TNF α și inhibitorii IL etc.). Acitretinul și chiar isotretinoinul în doze mici pot fi folosite în stadiile incipiente, în asociere cu alte terapii.

Antibioterapia, prin proprietățile sale anti-inflamatorii dar și prin capacitatea de a acționa asupra biofilmului microbial, reprezintă cea mai eficientă terapie convențională, fiind cel mai frecvent prescrisă de medicii curanți [25]. Într-un studiu retrospectiv realizat în 2006 de către Mendonca și Griffiths ce a inclus 14 pacienți care au efectuat timp de 10 săptămâni tratament cu Clindamicina (300mg) și Rifampicină (300mg), de 2 ori pe zi, s-a obținut următoarele rezultate: 57% dintre aceștia au prezentat o remisiune completă a leziunilor, în timp ce 28% au abandonat tratamentul din cauza efectelor adverse [17] [26].

Alt studiu pe 116 pacienți cu același tratament, a confirmat eficiența Clindamicinei asociată cu Rifampicină administrate pe o perioadă de 10 săptămâni. Rezultatele au fost evaluate folosind scorul de severitate Sartorius, a

HS diagnosis is a clinical one based on the following criteria: insidious onset with painful subcutaneous nodules, abscesses, sinuous pathways, fistulas, scars; they affect predominantly the folding areas of the skin rich in apocrine glands; tendency towards chronicization and frequent recurrences. The most frequently affected areas are the armpits, the anogenital area, the buttocks, the perineum area, the infra- and inter-breast folds.

In order to assess the severity of the disease, the Hurley clinical staging system was introduced in 1989, based on the presence and severity of fistulas and scarring [16] [24] as follows: Stage I - single / multiple, recurrent abscesses, without sinuous pathways, fistula or fibrous scarring processes; Stage II - single / multiple recurrent abscesses, with the presence of fistulas, sinuous pathways and scars, separated by normal appearance skin; Stage III - diffuse extent, with abscesses and sinuous interconnected pathways, without interference of normal skin.

HS treatment often requires a multidisciplinary team capable of providing adequate medical and surgical treatment.

Diet, weight control, smoking cessation, and avoiding trigger factors along with medical therapies or surgical regimens are essential in HS management.

The medical groups used in HS treatment comprise antibiotics, hormonal treatments, immunosuppressant agents (corticosteroids, cyclosporine, anti-TNF α and IL-inhibitors, etc.). Acitretin and even low-dose isotretinoin can be used in the early stages, in combination with other therapies.

Antibiotic therapy, through its anti-inflammatory properties and its ability to act on microbial biofilm, is the most effective conventional therapy, being the most commonly prescribed by treating physicians [25]. In a retrospective study conducted by Mendonca and Griffiths in 2006 that included 14 patients who had treatment with Clindamycin (300 mg) and Rifampicin (300 mg) twice a day for 10 weeks, the following results were obtained: 57% of them had a complete remission of lesions, while 28% withdrew from treatment due to adverse effects [17] [26].

cărei mediană a scăzut considerabil după tratament de la 29 la 14,5 ($P < 0,01$) [17][26][27]. În ceea ce privește eficiența antibioticelor topice locale, efectul Clindamicinei topice 0,1% comparat cu placebo pe un grup de 27 de pacienți [17] a arătat după 3 luni de tratament topic efect favorabil cu reducerea abceselor, a nodulilor inflamatori și a pustulelor.

Un studiu randomizat efectuat pe un lot de 46 de pacienți, a evaluat comparativ eficiența Clindamicinei topice 0,1 % aplicată de 2 ori pe zi versus administrarea orală de Tetraciclină 1g/zi. La sfârșitul celor 3 luni de tratament nu s-au raportat statistic diferențe semnificative, dovădind faptul că medicația orală nu este superioară celei topice [17].

Alte antibiotice folosite în tratamentul HS sunt reprezentate de Doxicilină, Claritromicină, Minociclină, Rifampicină în asociere cu Moxifloxacină sau Metronidazol, cu rezultate variabile.

Alt studiu condus de Join-Lambert și colab. [28] cu 28 pacienți înrolați, a evidențiat faptul că 57% dintre aceștia au obținut o remisiune completă a bolii după tratament cu Rifampicină în combinație cu Minociclină sau Metronidazol. Este posibil ca rezultatele să fie influențate de faptul că înainte de inițierea acestei terapii, pacienții au beneficiat de tratament injectabil cu Ceftriaxonă timp de 2 săptămâni ca și terapie de inducție.

Totodată combinația de Amoxicilină cu Acid Clavulanic poate fi extrem de eficientă dacă este administrată în prima oră de la debutul simptomatologiei [16].

Retinoizii: În ciuda dovezilor medicale curente care arată o eficacitate limitată a Isotretinoinului în tratamentul HS, acesta rămâne în continuare o terapie frecvent prescrisă de către medicii dermatologi. Din 64 de pacienți incluși într-un studiu, numai 23% au raportat remisiunea leziunilor după o perioadă de 4-6 luni de tratament, 29% dintre ei renunțând la terapie datorită ineficienței acestuia sau a efectelor adverse [17][25]. Din totalul pacienților care au obținut vindecarea puseului, un procent de 30% s-a confruntat cu recurențe în perioada de follow-up.

În ultimii ani, s-a evidențiat, pe studii restrânse, o ușoară creștere a eficacității retinoizilor.

Another study conducted on 116 patients with the same treatment confirmed the efficacy of Clindamycin associated with Rifampicin over a 10-week period. The results were evaluated using the Sartorius severity score, whose median decreased considerably from 29 to 14.5 ($P < 0.01$) after treatment [17] [26] [27]. Regarding the effectiveness of local topical antibiotics, the effect of topical 0.1% Clindamycin compared to placebo in a group of 27 patients [17] showed a favorable effect after 3 months of topical treatment, with the reduction of abscesses, inflammatory nodules and pustules.

A randomized trial conducted on a batch of 46 patients compared the effectiveness of 0.1% Clindamycin applied topically twice daily versus oral Tetracycline 1 g / day. At the end of the 3 months of treatment, statistically significant differences were not reported, proving that oral medication is not superior to the topical medication [17].

Other antibiotics used in the treatment of HS are Doxycycline, Clarithromycin, Minocycline, Rifampicin in combination with Moxifloxacin or Metronidazole, with variable results.

Another study led by Join-Lambert et al. [28] with 28 patients enrolled revealed that 57% of them had a complete remission of the disease after treatment with Rifampicin in combination with Minocycline or Metronidazole. The results could have been influenced by the fact that, prior to initiating this therapy, patients received Ceftriaxone injection for 2 weeks as induction therapy.

At the same time, the combination of Amoxicillin and Clavulanic Acid can be extremely effective if administered within the first hour after symptom onset [16].

Retinoids: Despite current medical evidence showing limited efficacy of Isotretinoin in the treatment of HS, it remains a commonly prescribed therapy by dermatologists. Of the 64 patients included in a study, only 23% reported the remission of lesions after a 4-6 month treatment period, 29% of them discontinuing therapy due to its ineffectiveness or the development of adverse effects [17] [25]. 30% of all patients who had reached flare-up relief have experienced relapses during the follow-up period.

În 2014, un studiu prospectiv [29] cu 14 pacienți cunoscuți cu HS moderată/ severă au fost tratați exclusiv cu Acitretin în doză de 0,5 mg/kgc, obținându-se un răspuns bun în 53% din cazuri. Deși rezultatele inițiale au fost încurajatoare, toți pacienții au prezentat recurențe în decursul următoarelor 8 luni de la terminarea terapiei. Puri și Talwar [30] a comparat eficiența Acitretinului utilizat în monoterapie, versus Acitretin combinat cu tratamentul chirurgical (excizii chirurgicale), înregistrându-se o rată de recurență mult mai scăzută, respectiv 20% în cazul asocierii terapeutice, comparativ cu monoterapia cu Acitretin în care rata de recidivă a fost de 40%.

Doze mici de Alitretinoin (10mg/zi) s-au dovedit eficiente la un lot de 14 femei. S-a notat o îmbunătățire considerabilă a bolii la aceste paciente, fapt care sugerează că Alitretinoinul poate fi o bună alternativă la Acitretin la femeile aflate la vârsta fertilă [31].

Corticosteroizii. Administrarea corticoizilor sistemici în doze mari asigură un bun control al puseului evolutiv, prin reducerea inflamației și a durerii, însă reducerea dozelor duce rapid la recurențe. O alternativă care ar reduce și riscul apariției efectelor adverse constă în administrarea de doze mici pentru perioade mai mari de timp. Injectarea intralezională a steroizilor (ex. Triamcinolon acetamid) permite obținerea remisiunii în primele 12-24 h.

Contrar eficienței dovedite a **Ciclosporinei** în tratamentul psoriazisului, prin acțiunea directă asupra limfocitelor T, a IL2 și a TNF α , în HS au fost citate cazuri izolate care au răspuns favorabil la această terapie. Pe baza a 3 cazuri clinice tratate cu **Metotrexat**, s-a observat ineficiența lui în HS [23]. Alte terapii imunosupresoare cum ar fi Azatioprina sau Mycophenolat mofetil teoretic pot fi eficiente în tratarea HS, însă nu există studii care să le ateste eficacitatea.

Eficacitatea **terapiei hormonale** a fost evaluată prin efectuarea unui studiu încrucișat ce a inclus 24 femei cu HS împărțite în 2 grupuri, primul grup în tratament cu Ciproteron acetat și Etinilestradiol, iar al 2-lea grup tratat cu Etinilestradiol și doze mici de Norgestrel. 7 dintre aceste paciente (29%) au obținut o vindecare completă și de durată, nedovedindu-se o diferență statistică între cele 2 tratamente [25].

During the past few years, a slight increase in Retinoid efficacy has been reported in narrow trials.

In a 2014 prospective study [29], 14 patients with known moderate / severe HS were treated exclusively with Acitretin 0.5 mg / kg, achieving a good response in 53% of the cases. Although the initial results were encouraging, all patients relapsed within the next 8 months after the completion of therapy. Puri and Talwar [30] compared the efficacy of Acitretin used alone versus Acitretin combined with surgical treatment (surgical excisions), reporting a much lower rate of recurrence and a 20% rate of recurrence respectively for therapeutic association compared with Acitretin monotherapy where the relapse rate was 40%.

Small doses of Alitretinoin (10 mg / day) have been shown to be effective in a group of 14 women. A significant improvement of the disease was seen in these patients, suggesting that Alitretinoin could be a good alternative to Acitretin in women of childbearing age [31].

Corticosteroids. Administration of high-dose systemic corticosteroids ensures good control of the progressive flare-up by reducing inflammation and pain, but the dose reduction quickly leads to recurrences. An alternative that would reduce the risk of adverse effects is the administration of low doses for longer periods of time. Intralesional injection of steroids (e.g. Triamcinolone acetamide) enables remission to be reached within the first 12-24h.

Contrary to the proven efficacy of **Cyclosporine** in the treatment of psoriasis, by direct action on T lymphocytes, IL2 and TNF α , isolated HS cases have been reported that have responded favorably to this therapy. **Methotrexate** ineffectiveness in HS has been determined based on 3 clinical cases treated with this medicine [23]. Other immunosuppressive therapies such as Azathioprine or Mycophenolate mofetil could be effective in treating HS, but there are no studies to confirm their efficacy.

The efficacy of **hormone therapy** was assessed by performing a crossover study on 24 women with HS divided into 2 groups, the first group receiving treatment with Cyproterone acetate and Ethinylestradiol, and the 2nd group

Cu toate că tratamentul hormonal poate îmbunătăți în unele cazuri evoluția bolii, procentul mic de succes relevă acțiunea limitată a acestei terapii în HS.

În 2013, Radhawa și colab. [33] au investigat beneficiile **inhibitorilor de 5 α -reductază** la copiii și adolescenții cu HS. Finasterida, în combinație cu contraceptivele orale sau antibioterapia sistemică, a condus la ameliorarea leziunilor și reducerea recurențelor inflamatorii, la cei 3 pacienți incluși în studiu, motiv pentru care autorii au sugerat posibila utilizare a acesteia ca și terapie adițională în cazurile pacientelor sau cazurilor periatrice cu HS refractară la tratament.

Introducerea **terapiilor biologice** în managementul HS a oferit o abordare non chirurgicală promițătoare în special în cazul formelor severe și refractare la tratamentele convenționale. TNF- α este o citokină proinflamatorie pleiotropă, a cărei stimulare induce activarea unei cascade de reacții inflamatorii, ce determină o inflamație excesivă. Inhibiția factorului de necroză tumorală joacă un rol important în tratarea unui număr de boli inflamatorii printre care se numără și HS. Rezultate recent publicate au evidențiat efectele favorabile ale terapiilor anti TNF α în tratamentul acestei boli [35][36][37][38][39].

Infliximabul (IFX) este primul agent biologic care și-a arătat eficiența la pacienții cu HS și boala Crohn asociată. Printr-un trial randomizat controlat placebo, Grant și colab. au analizat eficiența Infliximabului pe un lot de 38 de pacienți înrolați. Un procent de 26% dintre pacienții tratați cu INN au prezentat o reducere a severității bolii cu mai mult de 50%, comparativ cu brațul tratat cu placebo (5%) [39]. Rezultatele acestui studiu confirmă eficacitatea acestui agent anti TNF α care reduce activitatea bolii, prin scăderea durerii și a inflamației și ameliorează semnificativ calitatea vieții pacienților. În ciuda rezultatelor încurajatoare recurențele apar la intervale variate de timp. Cu toate că mult timp s-a considerat că tratamentul cu **Etanercept** are efecte similare celui cu Infliximab [24], datele recente susțin că nu există diferențe semnificative între pacienții tratați cu Etanercept și cei placebo tratați (rezultate obținute după evaluarea globală a pacientului și DLQI) [40].

Adalimumabul (ADA) 40 mg administrat subcutanat săptămânal sau la interval de 2

tratat with Ethinylestradiol and low doses of Norgestrel. Seven of these patients (29%) achieved complete and lasting healing, with no proven statistical difference between the two treatments [25]. Although hormone treatment could improve disease progression in some cases, the low success percentage reveals the limited action of this therapy in HS.

In 2013, Radhawa et al. [33] have investigated the benefits of **5- α -reductase inhibitors** in children and adolescents with HS. Finasteride, in combination with oral contraceptives or systemic antibiotics, led to relief of lesions and reduced inflammatory recurrences in the 3 patients included in the study, which is why the authors suggested its possible use as an additional therapy in cases of female patients or pediatric cases with HS refractory to treatment.

The introduction of **biological therapies** in HS management has provided an optimistic non-surgical approach, particularly in patients with severe disease and disease refractory to conventional treatments. TNF- α is a pleiotropic proinflammatory cytokine, whose stimulation induces the activation of a cascade of inflammatory reactions that cause excessive inflammation. The inhibition of the tumor necrosis factor plays an important role in treating several inflammatory diseases, including HS. Recently published results have revealed the favorable effects of anti-TNF α therapies in the treatment of this disease [35] [36] [37] [38] [39].

Infliximab (IFX) is the first biological agent to have shown effectiveness in HS patients and associated Crohn's disease. In a randomized placebo-controlled trial, Grant et al. analyzed the effectiveness of Infliximab on a group of 38 patients enrolled. 26% of patients treated with INN had a reduction in the severity of the disease by more than 50% compared to the placebo arm (5%). [39] The results of this study confirm the efficacy of this anti-TNF α agent which reduces activity disease, by decreasing pain and inflammation and significantly improving the quality of life of patients. Despite the encouraging results, recurrences occur at varying intervals. While it has long been considered that **Etanercept** treatment has similar effects to Infliximab [24], recent data suggest that there are no significant differences between patients

săptămâni reprezintă cel mai studiat agent biologic cu rezultate dependente de doză, astfel, într-un studiu prospectiv randomizat dublu orb, controlat placebo [36] în care au fost incluși 154 de adulți cu forme medii/severe de HS, s-a evaluat beneficiile ADA observându-se faptul că după săptămâna 16 (S16) de terapie, răspunsul clinic a fost obținut de 17,6% din pacienții tratați săptămânal versus 3,9% din pacienții placebo tratați. La pacienții tratați cu ADA la interval de 2 săptămâni răspunsul clinic a fost atins în 9,6% din cazuri.

Recent a fost evaluat și tratamentul cu **Ustekinumab (UST)**, un anticorp monoclonal ce acționează pe subunitatea P40 ale IL12 și IL23. Datele în ceea ce privește acest agent biologic sunt puține, în literatura de specialitate au fost raportate 6 cazuri [41][42][43][44] tratate cu UST și un studiu clinic ce a inclus un număr de 17 pacienți [45]. Ca și rezultate ale acestui studiu, dintre cei 12 pacienți care au finalizat protocolul terapeutic, 47 % au obținut îmbunătățiri clinice semnificative în săptămâna 40. De subliniat este faptul că răspunsul terapeutic nu a fost unul rapid, ameliorările clinice devenind notabile după câteva luni de la începerea tratamentului.

Datele privind eficiența altor agenți biologici precum **Ankinra** sau **Canakinumab** sunt foarte puține [24] și necesită studii amănunțite pentru a le evalua eficacitatea și tolerabilitatea.

Metodele medicale disponibile la ora actuală controlează puseul evolutiv și reduc inflamația, însă de cele mai multe ori eficacitatea acestora este tranzitorie. Prin urmare, la pacienții cu leziuni severe, extinse, este necesară îndepărtarea chirurgicală a țesuturilor implicate.

Tratamentul chirurgical este diferit în funcție de severitatea bolii, dar și de sediul leziunilor (risc de contracturi cicatriciale). Astfel, în stadiile incipiente se optează pentru incizia și drenajul leziunilor iar pentru stadiile moderate, cu leziuni limitate și abcese recidivante se poate efectua excizia locală cu sutură per primam. În stadiile severe, cu afectare difuză, cea mai bună opțiune o constituie excizia radicală, largă și profundă, urmată de reconstructive cu grefe de piele sau lambouri [24]. Rompel și Petres [46][48] au urmărit evoluția pe termen lung a 106 pacienți cărora li s-au efectuat excizii radicale, iar rezultatele obținute după o perioadă de 36 luni

treated with Etanercept and those treated with placebo (results obtained after the patient's overall assessment and DLQI) [40].

Adalimumab (ADA) 40 mg given subcutaneously on a weekly basis or every 2 weeks is the most studied biological agent with dose-dependent results; thus, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [36] including 154 adults with moderate / severe HS, the benefits of ADA were assessed; the findings showed that after week 16 (S16) of therapy, clinical response was obtained from 17.6% of patients treated weekly versus 3.9% of placebo-treated patients.

In patients treated with ADA every 2 weeks, the clinical response was reached in 9.6% of cases.

Recently, treatment with **Ustekinumab (UST)**, a monoclonal antibody that acts on the P40 subunit of IL12 and IL23, was also assessed. Data on this biological agent are scarce, 6 cases [41][42][43][44] treated with UST and a clinical trial involving 17 patients [45] have been reported in the literature. The results of this study showed that 47% of the 12 patients who completed the therapeutic protocol achieved significant clinical improvements at Week 40. One should note that the therapeutic response was not quick, with clinical improvements becoming noticeable after a few months after the initiation of treatment.

Data on the effectiveness of other biological agents such as **Ankinra** or **Canakinumab** are very scarce [24] and require detailed studies to evaluate their efficacy and tolerability.

Currently available medical methods control the flare-up progress and reduce inflammation, but their efficacy is often transient. Therefore, in patients with severe, extensive lesions, surgical removal of the tissues involved is necessary.

Surgical treatment varies depending on the severity of the disease, but also on the location of the lesions (risk of scarring contractions). Thus, in the incipient stages, the incision and drainage of the lesions are the preferred methods, while for the moderate stages with limited lesions and recurrent abscesses, the local excision with per primam suture can be performed. In the severe stages with diffuse extent, the best option is radical, wide and deep excision, followed by reconstructive skin grafts or flaps [24]. Rompel

au arătat o rată de recurență de doar 2,5% la nivelul zonelor operate și infecția plăgii la 3,7% dintre acești pacienți.

Rata de succes a curelor excizionale radicale a fost evaluată într-un studiu [50] retrospectiv realizat pe 106 pacienți, în care: la 100 leziuni s-a optat pentru excizii locale cu sutura per-primam, la 29 dintre leziuni s-au efectuat excizii radicale urmate de plastie cu grefe de piele iar la 14 leziuni s-au practicat excizii radicale urmate de reconstrucții cu lambouri fascio- sau musculo-cutanate. Recurențele în cazul exciziilor cu sutură per primam au fost raportate într-un procent de 69.9%, pe când, în cazul exciziilor urmate de reconstrucții sau grefe de piele nu s-au raportat recidive. Un alt studiu retrospectiv [51] în care 31 pacienți au fost supuși procedurilor de drenaj al abceselor, chirurgiei locale limitate sau a exciziilor radicale largi, a confirmat avantajul terapeutic al curelor chirurgicale radicale evidențiind o rată de recidivă de doar 27 % la 72 luni, comparativ cu 42,8% în cazul exciziilor limitate sau de 100% în cazurile în care s-a optat pentru drenaj. În concluzie, tratamentul chirurgical rămâne o metodă eficientă, ce asigură un control pe termen lung al bolii și care scade considerabil rata recidivelor.

Laser CO₂: Lapins el al. [52] au studiat eficacitatea terapiei cu laser CO₂ pe 24 pacienți cu HS, rezultatele obținute după o perioadă de follow-up de 27 luni fiind unele extrem de avantajoase, doar 2 dintre pacienți prezentând recidive. Alt studiu [53] efectuat tot de Lapins în 2012 a evidențiat faptul că, deși, această terapie oferă rezultate bune, cu un număr minim de recurențe la nivelul zonelor tratate, totuși recidivele la distanță sunt frecvente.

Hazen și Hazen [54] au tratat pe un lot de 61 de pacienți, 185 de leziuni, cu laser CO₂ combinat cu o tehnică de marsupializare, obținându-se vindecarea completă a 183 din cele 185 de leziuni, fără recurențe în perioada de urmărire cuprinsă între 1 și 19 ani.

Utilizarea **terapiei fotodinamice (PDT)** a fost derivată din eficiența ei în tratamentul acneei vulgare, prin reducerea producției de sebum. Mecanismul de acțiune implică absorbția acidului aminolevulinic, urmată de o creștere a producției de protoporfirină IX în foliculii piloși. În cazul HS, rezultatele sunt controversate, având

and Petres [46] [48] have followed up the long-term evolution of 106 patients who had undertaken radical excision and the results obtained after 36 months showed a recurrence rate of only 2.5% on the surgical areas, and wound infection in 3.7% of these patients.

The success rate of radical excisional cures was evaluated in a retrospective study [50] of 106 patients, in which: 100 injuries were selected for local excision with per-primam sutures, 29 of the lesions were subject to radical excision followed by skin grafting, and 14 lesions were subject to radical excisions followed by reconstructions with fascio- or musculocutaneous flaps. Recurrences in the case of per primam sutures were reported in 69.9% patients, whereas in the case of excisions followed by reconstructions or skin grafts, relapses were not reported. Another retrospective study [51] in which 31 patients underwent procedures for drainage of abscesses, limited local surgery or broad radical excisions confirmed the therapeutic benefit of radical surgeries, indicating a relapse rate of only 27% at 72 months, compared with 42.8% for limited excisions or 100% for drainage. In conclusion, surgical treatment continues to be an effective method, which ensures long-term control of the disease and considerably decreases the rate of relapses.

CO₂ Laser: Lapins el al. [52] have studied the efficacy of CO₂ laser therapy on 24 patients with HS, the results obtained after a 27-month follow-up period being some of the most advantageous, with only 2 patients presenting relapses. Another study [53] conducted by Lapins in 2012 revealed that, although this therapy offers good results with a minimal number of recurrences in the treated areas, however, remote relapses are common.

Hazen and Hazen [54] treated a batch of 61 patients, 185 lesions, with CO₂ laser combined with a marsupialization technique, reaching complete healing of 183 of the 185 lesions without recurrence during the follow-up period ranging between 1 and 19 years of age.

The use of **photodynamic therapy (PDT)** has been derived from its effectiveness in the treatment of acne vulgaris by reducing sebum production. The mechanism of action involves the absorption of aminolevulinic acid, followed

o rată de ameliorare a leziunilor de la 0% până la 100%. **Laserul Nd-YAG 1064nm** reprezintă o metodă complementară în tratamentul HS. Eficiența acestei terapii constă în declanșarea unei fototermolize selective a unității pilo-sebacee. Tierrey et al. [55] a studiat efectele laserului Nd-YAG, pe un lot de 22 pacienți cu HS stadiile Hurley II și III. Observându-se o scădere semnificativă a severității bolii într-un interval de 3 luni (65,3%).

În cazurile în care terapia sistemică este contraindicată, iar pacientul refuză tratamentul chirurgical, Pagliarello și colab. [56], au propus o nouă tehnică folosind **crioinsuflarea**. Această tehnică presupune injectarea de azot lichid direct în traiețele sinuoase. Pe măsură ce azotul lichid pătrunde în sinusurile infectate, acesta se dispersează rapid în traiețele comunicante datorită coeficientului mare de expansiune al lichidului în gaz. Reprezintă o terapie nouă, ușor de efectuat, necostisitoare, ce poate fi folosită în monoterapie sau ca tratament adjuvant, cu rezultate rapide și ameliorări clinice semnificative.

Deși în trecut a fost utilizată pe scară largă, prezentând rezultate bune, în prezent **radio-terapia** nu se mai folosește datorită riscului crescut de neoplazie la nivelul regiunii gluteale sau intergluteale.

A fost publicat un singur caz [57] de HS tratat cu **toxina botulinică**. S-au folosit 250 unități de toxină botulinică, într-o singură ședință, leziunile inflamatorii remițându-se complet în următoarele 10 luni. Principiul eficienței constă în faptul că toxina botulinică reduce secreția glandelor apocrine și limitează ruperea foliculară.

Alte metode complementare include Gluconatul de zinc, peelingul cu rezorcină și Dapsonă.

Gluconatul de zinc, în doze de 90 mg/zi administrat pe o perioadă de 12 luni a avut o evoluție favorabilă la un lot cu 22 pacienți [58], cu remisiunea completă a 8 dintre pacienți (36,3%) și ameliorarea celorlalți 14. Efectele adverse resimțite de pacienți au inclus greață și anemia macrocitară [58]. Eficacitatea acestei terapii rezultă din proprietățile antiinflamatorii și antiandrogenice ale Gluconatului de zinc ce inhibă a 5-a reductază.

După tratament îndelungat cu **Dapsonă** (în medie 2 ani), în doze de 50-200mg/zi s-au observat îmbunătățiri clinice semnificative cu

by an increase in protoporphyrin IX production in hair follicles. In the case of HS, the results are controversial, with a lesion improvement rate of 0% to 100%. The **Nd-YAG 1064nm laser** is a complementary method in the treatment of HS. The effectiveness of this therapy consists in triggering a selective photothermolysis of the pilo-sebaceous unit. Tierrey et al [55] studied the effects of the Nd-YAG laser on a group of 22 patients with HS in Hurley II and III stages; a significant decrease in the severity of the disease within 3 months was reported (65.3%).

In cases where systemic therapy is contraindicated and the patient refuses surgery, Pagliarello et al. [56] have proposed a new technique, i.e., **cryotherapy**. This technique involves the injection of liquid nitrogen directly into sinuous pathways. As the liquid nitrogen enters the infected sinuses, it quickly disperses into the communicating pathways due to the high expansion coefficient of the liquid in the gas. This is a new, easy-to-use, inexpensive therapy that can be used alone or as adjunctive therapy with rapid results and significant clinical improvements.

Although it has been widely used in the past, showing good results, **radiation therapy** is currently no longer used due to the increased risk of neoplasia in the gluteal or intergluteal region.

Only one case [57] of HS treated with **botulinum toxin** was published. 250 botulinum toxin units were used in one session, and the inflammatory lesions were completely remitted within the next 10 months. The principle of effectiveness is that botulinum toxin reduces the secretion of apocrine glands and limits follicular rupture.

Other complementary methods include zinc gluconate, resorcinol peeling and Dapsone.

Zinc gluconate at doses of 90 mg / day administered over a 12-month period had a favorable progression in a group of 22 patients [58], with complete remission of 8 patients (36.3%) and improvement of the other 14 patients. The adverse effects experienced by patients included nausea and macrocytic anemia. [58] The efficacy of this therapy results from the anti-inflammatory and antiandrogenic properties of 5-a reductase-inhibiting zinc gluconate.

After long-term treatment with **Dapsone** (2 years in average), significant clinical improve-

ameliorarea unui procent de 38% din totalul de 24 pacienți incluși în studiu [46][59]. Eficacitatea Dapsonei derivă din proprietăți antibacteriene și antiinflamatorii ale acesteia în special datorită efectului său de inhibare a chemotaxisului neutrofilic. Totuși această terapie trebuie folosită cu precauție datorită efectelor sale adverse.

Resorcina topică 15 % a dovedit o ușoară eficiență în ameliorarea durerii și reducerea inflamației la pacienții cu HS stadiul Hurley I/II [46][59], însă sunt necesare studii suplimentare pentru a trasa concluzii valide în ceea ce privește eficacitatea și tolerabilitatea acestei terapii.

Până în prezent nu există un consens cu privire la tratamentul optim în HS, însă au fost publicate ghiduri europene de tratament al HS [59] ce vizează managementul afecțiunii în funcție de stadializarea clinică Hurley. Acesta trebuie deseori individualizat și constă în terapii medicale, cure chirurgicale precum și folosirea de metode complementare, iar deseori este necesară asocierea lor pentru a controla boala.

Concluzii

HS este o boală cronică, debilitantă care necesită o asociere complexă de tratamente medicale și chirurgicale. Îngrijirea acestor pacienți ar trebui gestionată de o echipă multidisciplinară (dermatologi și chirurghi deopotrivă) instruiți corespunzător pentru a le oferi acestor pacienți un tratament optim individualizat, adaptat gradului de severitate al bolii dar și dorințelor pacientului. Tratamentul HS vizează reducerea inflamației cronice și a ocluziei foliculare, ameliorarea durerii, cu vindecarea puseului, și menținerea stării de remisie prin prevenirea agravării și a avansării la stadii mai severe, și nu în ultimul rând creșterea calității vieții acestor pacienți.

Bibliografie/Bibliography

1. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, et al. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. 2015; 106(9):703-15.
2. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, et al. Analysis of patient claims data to determinate the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. J Am Acad Dermatol 2013; 68:412-419.
3. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. J Invest Dermatol 2012; 133:97-103.
4. Carrascosa JM, Bassas J, Puig L Hidradenitis Suppurativa: New Opportunities for an Orphan Skin Disease. 2015; 106(6):448-51.

ments were observed for doses of 50-200 mg / day, with an improvement of 38% of the total of 24 patients included in the study [46] [59]. The efficacy of Dapsone derives from its antibacterial and anti-inflammatory properties, particularly due to its inhibitory effect on neutrophil chemotaxis. However, this therapy should be used with caution due to its adverse effects.

Topical resorcinol 15% has shown a mild efficacy in relieving pain and reducing inflammation in patients with HSH- Hurley stage I / II [46] [59], but further studies are needed to draw valid conclusions regarding the efficacy and tolerability of this therapy.

So far, there is no consensus on the optimal treatment of HS, but European treatment Guidelines for HS [59] have been published to address the management of the condition according to Hurley clinical staging. This must be often customized individually and consists of medical therapies, surgical regimens and the use of complementary methods, and it is often necessary to combine them to control the disease.

Conclusions

HS is a chronic, debilitating disease that requires a complex combination of medical and surgical treatments. The care of these patients should be managed by a multi-disciplinary team (dermatologists and surgeons alike) appropriately trained to provide these patients with optimized individualized treatment tailored to the degree of severity of the disease but also to the patient's wishes. HS treatment aims at reducing chronic inflammation and follicular occlusion, relieve pain, flare-up healing, and maintain remission by preventing worsening and progression to more severe stages, and last but not least, improving the quality of life of these patients.

5. Dréno B, Khammari A, Brocard A, Moysé D, Blouin E, Guillet G, et al. Hidradenitis suppurativa: The role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol* 2012; 148(2):182-186.
6. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S, et al. Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis. 2012; 66(6):966-974.
7. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(27):e187.
8. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/TH17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(4):790-798.
9. Gao M, Wang PG, Cui Y, Yang S, Zhang YH, Lin D et al. Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3. *J Invest Dermatol* 2006; 126(6):1302-6.
10. Von der Werth J, Wood P, Irvine AD, Irwin Mclean WH. Genetics of hidradenitis suppurativa. In: Jemec G, Revuz J, Leyden J, editors. *Hidradenitis suppurativa*. Berlin (Germany): Springer 2006; p 70-83.
11. Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol* 2000; 142(5):947-953.
12. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. γ -secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2012; 133:601-617.
13. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. γ -secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* 2010; 330:1065
14. Pink AE, Simpson MA, Brice GW, Smith CH, Desai N, Mortimer PS, et al. PSENEN and NCSTN mutations in familial hidradenitis suppurativa (Acne Inversa). *J Invest Dermatol* 2011; 131:1568-70.
15. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J EADV* 2009; 23:985-998.
16. Patrascu V, Picleanu AM. Verneuil's disease, clinical, evolutive and therapeutic aspects of four clinical cases. *DermatoVenerol (Buc.)* 2013; 58:165-181.
17. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. 2009; 60(4):539-61.
18. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]* 2014; 28:1013-1027.
19. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. 2015; 73(5 Suppl 1):S8-11.
20. Simonart T. Hidradenitis suppurativa and smoking. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:149-50.
21. Inge E, Deckers, Hessel H. van der Zee, Errol P. Prens. Epidemiology of Hidradenitis Suppurativa: Prevalence, Pathogenesis, and Factors Associated with the Development of HS. *Curr Derm Rep*. 2014, 3:54-60
22. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009; 161:831-839.
23. Steiner K, Grayson LD. Hidradenitis suppurativa of the adult and its management. *AMA Arch Derm* 1955; 71:205-11.
24. Lupu M, Voicu C, Papagheorghie L, Tudose I, Clatici V G, Giurcaneanu C. A review of pathogenesis and treatment. *ROJCED* 2015; 2: 60-69.
25. Alhusayen R, Shear NH. Scientific evidence for the use of current traditional systemic therapies in patients with hidradenitis suppurativa. 2015; 73(5 Suppl 1):S42-6.
26. Mendonca CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; 154:977-978.
27. Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi I. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. 2012; 148(4):439-446.
28. Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, et al. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011; 222:49-58.
29. Matusiak Q, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol* 2014; 171:170-174.
30. Puri N, Talwar A. A study on the management of hidradenitis suppurativa with retinoids and surgical excision. *Indian J Dermatol* 2011; 56:650-1.
31. Verdolini R, Simonacci F, Menon S, Pavlou P, Mannello B. Alitretinoin: a useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child-bearing age. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150:155.
32. Jemec GB. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:528-529.
33. Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatol* 2013; 149:732-735.
34. Brunasso AM, Delfino C, Massone C. Hidradenitis suppurativa: are tumour necrosis factor-alpha blockers the ultimate alternative?. *Br J Dermatol* 2008; 159:761-763.
35. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:205-17.
36. Kimball AB, Kerdell F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157:846-855.

37. Gottlieb A, Menter A, Armstrong A, Ocampo C, Gu Y, Teixeira HD. Adalimumab Treatment in Women With Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa from the Placebo-Controlled Portion of a Phase 2, Randomized, Double-Blind Study. 2016; 15(10):1192-1196.
38. Kim ES, Garnock-Jones KP, Keam SJ. Adalimumab: A Review in Hidradenitis Suppurativa. 2016; 17(5):545-552.
39. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. J Am Acad Dermatol 2010; 62:205-217.
40. Martin-Ezquerro G, Masferrer E, Masferrer-Niubo M, et al. Use of biological treatments in patients with Hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(1):56-60.
41. Gulliver WP, Jemec GB, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26:911-914.
42. Sharon VR, Garcia MS, Bagheri S, et al. Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. Acta Derm Venereol 2012; 92:320-321.
43. Baerveldt EM, Kappen JH, Thio HB, et al. Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behçet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. Ann Rheum Dis 2013; 72:626-627.
44. Santos-Perez MI, García-Rodicio S, Del Olmo-Revuelto MA, Pozo-Román T. Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report. Actas Dermosifiliogr 2014; 105:720-722.
45. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. 2016 ; 174(4):839-46.
46. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the Treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European Guidelines for hidradenitis suppurativa. 2016; 17(3):343-351.
47. Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, Villarrasa E. Update on Hidradenitis Suppurativa (Part II): Treatment. 2015; 106(9):716-24.
48. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. Dermatol Surg 2000; 26:638-43.
49. Alharbi Z, Kauczok J, Pallua N. A review of wide surgical excision of hidradenitis suppurativa. BMC Dermatol 2012; 12:9.
50. Mandal A, Watson J. Experience with different treatment modules in hidradenitis suppurativa: a study of 106 cases. Surgeon 2005; 3:23-6.
51. Ritz JP, Runkel N, Haier J, Buhr HJ. Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. Int J Color Dis 1998; 13:164-8.
52. Lapins J, Marcusson JA, Emtestam L. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa: CO2 laser stripping-secondary intention technique. 1994;131(4):551-6
53. Lapins J, Sartorius K, Emtestam L. Scanner-assisted carbon dioxide laser surgery: a retrospective follow-up study of patients with hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol 2002; 47:280-5.
54. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization Dermatol Surg 2010; 36:208-13.
55. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. Dermatol Surg 2009; 35:1188-98.
56. Pagliarello C, Fabrizi G, Feliciani C, Di Nuzzo S. Cryoinsufflation for Hurley Stage II hidradenitis suppurativa: a useful treatment option when systemic therapies should be avoided. JAMA Dermatol 2014; 150:765-6.
57. O'Reilly DJ, Pleat JM, Richards AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. Plast Reconstr Surg 2005; 116:1575-6.
58. Brocard A, Knol AC, Khammari A, et al. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. Dermatology 2007; 214(4):325e7.
59. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Maria Rotaru
email: mrotaru07@yahoo.com

Correspondance address: Maria Rotaru
email: mrotaru07@yahoo.com