



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad



A. Martorell^{a,*}, F.J. García-Martínez^b, D. Jiménez-Gallo^c, J.C. Pascual^d,
J. Pereyra-Rodríguez^e, L. Salgado^f y E. Vilarrasa^g

^a Servicio de Dermatología, Hospital de Manises, Valencia, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España

^c Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital General de Alicante, Alicante, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^f Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 4 de mayo de 2015; aceptado el 30 de junio de 2015

Disponible en Internet el 6 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Hidradenitis
supurativa;
Acné inversa;
Epidemiología;
Patogenia;
Clínica

Resumen La hidradenitis supurativa es un proceso inflamatorio crónico que en los últimos años ha adquirido una elevada importancia, por la subestimación de su prevalencia, y por tratarse de un proceso que produce una importante alteración en las relaciones interpersonales, de autoestima y de percepción de la imagen personal y de la imagen pública.

A pesar de ser un proceso patológico de elevada importancia, por su repercusión no solo psicológica, sino también por su posible limitación física, que puede llegar incluso a reducir de forma definitiva la movilidad en este tipo de pacientes debido a la formación de cicatrices retráctiles en áreas de movilidad de las extremidades, las evidencias con respecto a su epidemiología y a su etiopatogenia eran hasta hace bien poco escasas.

En la presente revisión se pretende analizar los últimos avances en el conocimiento de los diferentes aspectos epidemiológicos y clínicos de la hidradenitis supurativa. A su vez, se revisarán los diferentes sistemas de clasificación empleados actualmente en la evaluación de la gravedad de la enfermedad, así como la entrada de la ecografía cutánea como una técnica relevante en el seguimiento de este proceso inflamatorio crónico.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antmarto@hotmail.com (A. Martorell).

KEYWORDS

Hidradenitis suppurativa;
Acne inversa;
Epidemiology;
Pathogenesis;
Clinical

An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity

Abstract Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory disorder that has attracted increasing attention in recent years due to underestimations of prevalence and the considerable impact of the condition on interpersonal relationships, physical appearance, self-esteem, and body image. Although hidradenitis suppurativa has a significant psychological impact on patients and can even cause physical limitations when thick scarring results in limb mobility limitation, until very recently little evidence was available relating to its epidemiology, etiology, or pathogenesis. In this review, we highlight the latest advances in our understanding of the epidemiological and clinical aspects of hidradenitis suppurativa. We will also look at the different classification systems for hidradenitis suppurativa and discuss the emergence of skin ultrasound as a promising technique for monitoring the course of this chronic inflammatory disease.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La hidradenitis suppurativa (HS) se ha definido como una enfermedad cutánea inflamatoria crónica, recurrente y debilitante, que habitualmente se presenta tras la pubertad con lesiones profundas, inflamadas y dolorosas, afectando a las áreas corporales con presencia de glándulas apocrinas, siendo las regiones más frecuentemente afectadas la axilar, inguinal y anogenital¹.

A esta entidad se la ha conocido históricamente en la literatura científica como enfermedad de Verneuil, dado que fue este cirujano francés quien a mediados del siglo XIX relacionó la enfermedad con las glándulas apocrinas y la denominó HS². Posteriormente, fue atribuida la patogenia a la oclusión del folículo pilosebáceo, y se la relacionó por tanto con otras enfermedades como el acné conglobata, la celulitis disecante del cuero cabelludo o el sinus pilonidal, formando parte inicialmente de la tríada y posteriormente de la tétrada de oclusión folicular. En 1989 se introdujo el término acné invertido³ y hasta la actualidad, y de forma paralela al conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos implicados, la denominación de la entidad ha sido motivo de controversia en la literatura⁴. Algunos autores sostienen que con los conocimientos recientes en relación con la patogenia de la enfermedad probablemente ninguno de los términos mencionados sea el más adecuado para definirla¹.

Epidemiología

La mayor parte de los estudios publicados que analizan aspectos epidemiológicos de la HS se han realizado en población europea o norteamericana. Dado que no existen, al menos en la literatura por nosotros revisada, estudios al respecto en población española haremos referencia a continuación a los datos estimados en las poblaciones mencionadas.

Existe en la literatura científica gran variabilidad en relación con los datos de *prevalencia* comunicados para la entidad, lo cual sea probablemente atribuible a las diferencias poblacionales y metodológicas de los distintos estudios diseñados para estimar este parámetro. Múltiples

publicaciones citan unos valores de entre el 1% y el 4%, haciendo referencia a los datos obtenidos en el estudio de Jemec et al. realizado en población danesa en la década de los 90 del pasado siglo, y representan la prevalencia de periodo (un año) calculada en población no seleccionada y la prevalencia puntual en población joven, respectivamente⁵. Otro estudio posterior publicado en 2008 por Revuz et al.⁶, realizado mediante encuestas remitidas a población francesa mayor de 15 años, estima una prevalencia de HS del 0,97%. El único estudio poblacional realizado para calcular la prevalencia de la HS se ha realizado en los Estados Unidos (Minnesota)⁷, y estima un valor del 0,13%, el cual es sustancialmente inferior a los previamente comunicados. Esta diferencia se atribuye a cuestiones metodológicas, al tratarse este de un estudio poblacional, y a las sobreestimaciones que probablemente hagan otros estudios en los que se asume el diagnóstico en función de encuestas contestadas por los pacientes sin otra confirmación objetiva. Otros trabajos norteamericanos confirman prevalencias inferiores a uno por 1.000, como el de Cosmatos et al.⁸, un estudio retrospectivo realizado a partir de una base de datos de pacientes asegurados que estima un valor del 0,053%, y el de Shlyankevich et al.⁹, otro estudio retrospectivo de casos y controles que determina una prevalencia de 0,08%.

Con respecto a la distribución etaria, la enfermedad habitualmente se inicia tras la pubertad, generalmente al inicio de la tercera década, y suele permanecer activa durante la tercera y cuarta décadas de la vida. Además, se ha observado que en las mujeres existe con frecuencia una mejoría tras la instauración de la menopausia, y por tanto suelen ser varones los pacientes que mantienen actividad de la enfermedad a partir de los 50 años¹⁰.

En relación con la distribución por sexos se ha observado que la HS es más frecuente en mujeres que en varones^{11,12}. A partir de los datos de los estudios publicados se cuantifica que la ratio mujer:varón es de aproximadamente 3:1, oscilando los valores comunicados en algunos de los estudios más relevantes desde 2,6:1^{13,14} a 3,3:1⁶.

La *distribución racial* o por etnias ha sido un tema escasamente abordado en la literatura científica, existiendo muy pocos trabajos que proporcionen datos objetivos al respecto. Un reciente estudio retrospectivo en población

Tabla 1 Comorbilidades de la HS⁹⁻²²

<i>Enfermedad inflamatoria intestinal</i>	
Enfermedad de Crohn	
Colitis ulcerosa	
<i>Enfermedades endocrino-metabólicas</i>	
Síndrome metabólico	
Enfermedad de Cushing	
Acromegalia	
Enfermedades tiroideas	
<i>Síndromes de oclusión folicular</i>	
Acné conglobata	
Celulitis disecante del cuero cabelludo	
Sinus pilonidal	
<i>Trastornos genéticos asociados a oclusión folicular</i>	
Paquioniquia congénita	
Enfermedad de Dowling-Degos	
Esteatocistoma múltiple	
<i>Enfermedades articulares</i>	
Espondiloartropatía	
<i>Enfermedades psiquiátricas</i>	
Depresión	
Ansiedad	
Dependencia de alcohol o drogas	
<i>Neoplasias</i>	
Epiteliomas cutáneos (carcinoma epidermoide)	
Linfomas	
<i>Enfermedades dermatológicas</i>	
Pioderma gangrenoso (síndrome PASH)	
Pitiriasis rubra pilaris	
Acantosis nigricans	
Paniculitis (eritema nudoso)	
Enfermedad de Fox-Fordyce	
<i>Enfermedades renales</i>	
Síndrome nefrótico	
Nefritis intersticial aguda	
<i>Anemia</i>	
<i>Amiloidosis</i>	
<i>Síndrome de ovario poliquístico</i>	
<i>Enfermedad de Behçet</i>	
<i>Síndrome de Sjögren</i>	
<i>Síndrome PAPA</i>	
<i>Síndrome SAPHO</i>	
<i>Síndrome de Down</i>	
<i>Síndrome queratitis-ictiosis-sordera</i>	

norteamericana ha mostrado que la HS es más frecuente en la raza negra¹⁵.

La HS se ha asociado desde el punto de vista epidemiológico a múltiples comorbilidades¹⁶⁻²² que se resumen en la tabla adjunta (tabla 1). Algunas de estas comorbilidades comparten mecanismos fisiopatológicos o una base genética común con la HS, pero en otros casos la asociación probablemente sea debida simplemente a factores de confusión.

Etiopatogenia

La HS es considerada en la actualidad una enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo en la que subyace un

desequilibrio del sistema inmunológico, en una persona predispuesta genéticamente. Sobre este actúan determinados factores exógenos desencadenantes o agravantes que modifican el curso de la enfermedad²³.

La secuencia tradicionalmente aceptada por la cual se desarrolla cada una de las lesiones es la siguiente (fig. 1): 1) hiperqueratosis y taponamiento folicular; 2) dilatación de la unidad pilosebácea; 3) rotura y extrusión del contenido folicular a la dermis; 4) reacción inflamatoria secundaria; y 5) llegada de células inflamatorias y liberación de nuevas citoquinas perpetuando el proceso. No obstante, no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo responsable de la inflamación crónica de la unidad pilosebácea que da lugar a la cascada anteriormente mencionada, y que posteriormente perpetuará el proceso con la formación de abscesos y trayectos fistulosos.

La asociación con enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, como el pioderma gangrenoso y la enfermedad de Crohn, junto con los hallazgos obtenidos en ensayos clínicos y de laboratorio han probado la existencia de un desequilibrio inmunológico en la HS, y por lo tanto apunta a un mal control de la respuesta inflamatoria en torno a los folículos pilosos de las grandes áreas intertriginosas corporales.

Factores predisponentes de hidradenitis supurativa

Aspectos genéticos

Aproximadamente el 40% de los pacientes tiene familiares afectos²⁴. El patrón de herencia más frecuentemente observado es autosómico dominante. Los genes implicados se encuentran situados en los locus 1p21.1-1q25.3²⁴.

Se han descrito mutaciones inactivantes en los genes presenilina I (PSENI), potenciador de presenilina II (PSENEI) y nicastina NCSTN en familias que presentaban formas clínicas graves y atípicas. Estos genes codifican 3 de las 4 subunidades de la γ -secretasa implicada en la vía de los receptores Notch. Estas mutaciones se han asociado con alteraciones epidérmicas y foliculares, con ausencia o alteración en la formación de las glándulas sebáceas en estudios en ratones²⁵⁻²⁷.

Interleuquina 1 β

Se demostró en muestras de tejido de las lesiones y también en piel sana perilesional una elevación significativa (31 veces superior) respecto a la piel sana y significativamente más elevada en piel afecta de HS en comparación con la piel psoriásica. Existe además una correlación entre los niveles de interleuquina 1 β (IL-1 β) y la severidad de los síntomas²⁸. Es significativa la mayor reducción en los valores de IL-1 β con fármacos anti FNT- α en comparación con el resto de IL proinflamatorias²⁸. La IL-1 β está implicada en la mayoría de procesos autoinflamatorios, como en los síndromes SAPHO, PAPA, PAPASH y PASH, siendo esta citoquina la diana terapéutica de los antagonistas selectivos del receptor de la IL-1 (anakinra).

Factor de necrosis tumoral α

Aunque existe disparidad en los resultados en diferentes estudios, se ha demostrado una elevación del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y de su mRNA en biopsias de piel lesional y sana perilesional, siendo estos valores hasta

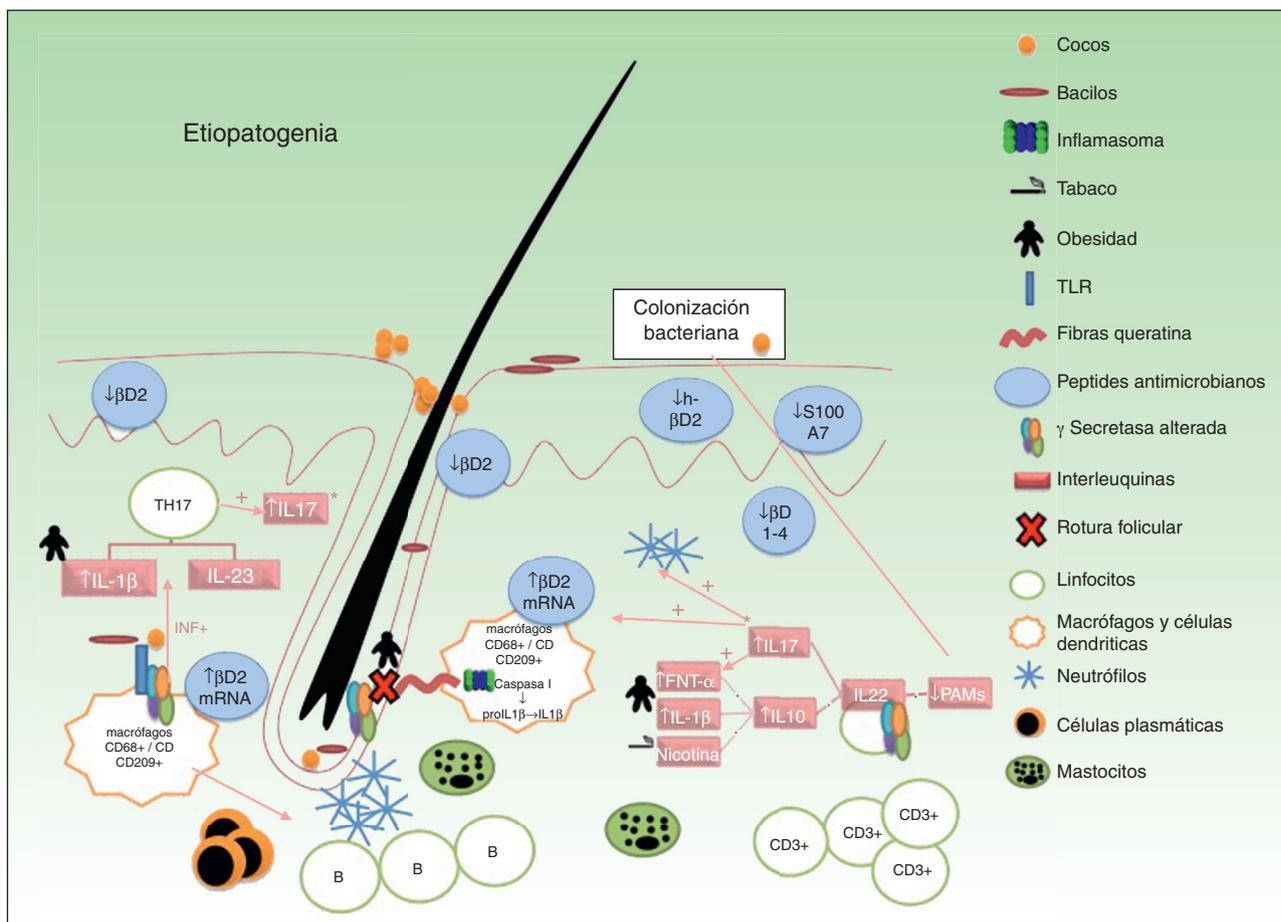


Figura 1 Factores predisponentes de HS.

5 veces más altos que en la psoriasis (Pso)^{29,30}. De la misma forma que con la IL-1 β se han relacionado los niveles de TNF- α en piel lesional con la severidad de la enfermedad³¹.

Microbioma y biofilm

El microbioma humano o flora microbiana normal está compuesto por el conjunto de microorganismos que viven en el ser humano de forma simbiótica. Las alteraciones en el microbioma se han relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la EI^{32,33}.

Algunos estudios han demostrado la presencia del biofilm en los folículos pilosos y en los sinus de los trayectos fistulosos de la HS³⁴⁻³⁷. Aunque desconocemos qué papel desempeña el biofilm en el desarrollo de la enfermedad, parece lógico entender que ante una colonización bacteriana, facilitada por el desequilibrio en los péptidos antimicrobianos, encontremos un estímulo para la cascada inflamatoria y la producción de citoquinas a partir del reconocimiento de patógenos por los receptores *Toll-like* (TLR) de los macrófagos³⁷.

Otros factores predisponentes (tabla 2)³⁸⁻⁴⁶

Factores desencadenantes

a) Tabaco: aproximadamente del 70% al 88,9% de pacientes afectados de HS son fumadores⁴⁷⁻⁴⁹. La nicotina del tabaco

estimula la sobreproducción de IL-10³³, y se relaciona con la disfunción de la vía de señalización de la γ -secretasa y Notch⁵⁰.

- b) Obesidad: está considerada un factor exacerbante, más que desencadenante. El síndrome metabólico, al igual que en otros trastornos autoinmunes, parece estar relacionado de forma estadísticamente significativa con la HS^{51,52}. Además influye en la irritación mecánica, la oclusión y la maceración.
- c) Factores endocrinológicos: el predominio de casos en el sexo femenino, la existencia de brotes premenstruales, el inicio después de la menarquia o en la adolescencia y la mejoría experimentada por algunas pacientes durante el embarazo o tras la menopausia, sustentaban la hipótesis del hiperandrogenismo⁴⁷⁻⁴⁹. Sin embargo, el tratamiento con anticonceptivos hormonales orales o inhibidores de la 5 α reductasa no han alcanzado las tasas de respuesta terapéutica esperada, y los estudios analíticos hormonales en las pacientes afectas no refrendan estas hipótesis⁴⁷.
- d) Ropa ajustada: las fuerzas de cizallamiento y fricción estimulan la aparición de lesiones por la rotura de los folículos.
- e) Desodorantes o depilación: los irritantes actúan como exacerbantes de la enfermedad, no como desencadenantes^{51,52}.

Tabla 2 Otros factores predisponentes

Vía de la inflamación	Alteración	Referencia
IL 10	Sobreexpresión de IL-10 en la piel afecta y perilesional. Los niveles de esta citoquina también se relacionan con la actividad de la enfermedad	Micheletti ³⁶ , Gold et al. ³⁷
IL 17	Sobreexpresión tisular de esta proteína y de mRNA en la HS entre 7 y 30 veces con respecto a piel normal	Van der Zee et al. ²⁹
IL 12/23	Disparidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios tisulares realizados	Schlapbach et al. ³⁸
IL 22	Niveles de mRNA elevados comparados con piel sana, pero proporcionalmente más bajos que en Pso o en dermatitis atópica	Schlapbach et al. ³⁸ , Hofmann et al. ³⁹
β defensina 2	Elevación de su mRNA a nivel tisular en áreas afectas en la HS	Emelianov et al. ⁴¹
Receptores <i>toll-like</i>	Elevación de la expresión de TLR2 (mRNA y proteína) y supresión de otros TLR, especialmente TLR4	Schlapbach et al. ³⁸
Vía de señalización Notch	Alteración de la supresión que ejerce la vía de señalización Notch sobre el TLR4	Van Der Zee et al. ²⁸ , Van Der Zee et al. ²⁹ , Van Der Zee et al. ³⁰
Inmunidad celular	Papel desconocido del linfocito T en la HS	Pink et al. ²⁶

f) Fármacos: el litio, los anticonceptivos o la isotretinoína son alguno de los medicamentos que pueden generar brotes de repetición de la enfermedad⁵¹.

Características clinicopatológicas de la hidradenitis supurativa

Aspectos clínicos

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy heterogéneas, pero se suele manifestar con lesiones inflamatorias, dolorosas y profundas que incluyen nódulos, fístulas y abscesos⁵³ (fig. 2 A-C). Los dobles comedones son característicos y se han descrito en los pliegues de niños como posibles precursores de lesiones de HS⁵⁴.

Los empeoramientos se asocian con aumento del dolor y de la supuración, y en mujeres con frecuencia (40%) ocurren justo antes de la menstruación. Sin tratamiento los brotes mejoran espontáneamente en unos 7-10 días⁵⁵.

La HS suele iniciarse en la 2.^a-3.^a década de la vida, aunque se han descrito casos de comienzo temprano en niños⁵⁶. Recientemente, el comienzo precoz de la enfermedad se ha asociado a una mayor susceptibilidad genética con una historia familiar del 55% frente al 34% en los casos de comienzo pospuberal y una mayor extensión de las lesiones^{57,58}.

Las localizaciones más frecuentes son las axilas, las ingles, los glúteos y las áreas perianal, perineal, mamaria e inframamaria. Esta distribución de localizaciones varía por sexo, siendo en las mujeres más frecuentes la inframamaria, la axilar y la inguinal, mientras que en los hombres las zonas más habitualmente afectadas son la glútea, la perianal y las localizaciones atípicas (como la nuca y la retroauricular)⁵⁸⁻⁶⁰.

En 2013 Canoui-Poitine et al. definieron 3 fenotipos de pacientes con HS, los pacientes LC1 (axilo-mamaria) se caracterizaban por tener lesiones en las axilas y las mamas y más riesgo de cicatrices hipertróficas¹³. En los pacientes LC2

(folicular), además, la enfermedad se localizaba en las orejas, el tórax, la espalda y las piernas, y asociaban lesiones foliculares (sinus pilonidal y comedones), acné grave e historia familiar, siendo varones más frecuentemente, fumadores y su enfermedad era más grave. Por último, los pacientes LC3 (glútea), se manifestaban por localización glútea, pápulas y foliculitis, menor obesidad y menor gravedad⁶¹. Recientemente se ha sugerido un nuevo fenotipo, la HS fulminante, más habitual en varones de origen afro-caribeño y que asociaría con frecuencia síntomas reumatológicos (artritis y/o espondilitis) y anemia, además el índice de masa corporal no estaría aumentado⁶². Se ha sugerido que esta clasificación por fenotipos puede ser de ayuda para elegir tratamientos personalizados para cada paciente⁶³.

Aspectos histológicos

Inicialmente considerada una enfermedad de las glándulas apocrinas, la HS se define actualmente como una enfermedad folicular^{64,65}. Von Laffert ha descrito los hallazgos microscópicos de 60 pacientes con HS. La hiperqueratosis folicular se encontró en el 82%, la hiperplasia del epitelio folicular era evidente en el 77% y la perifoliculitis en el 68% de los casos, estos 3 datos parecen preceder a la rotura del folículo. Otros hallazgos relevantes en este trabajo son la presencia de un infiltrado subepidérmico de células inflamatorias en las áreas de epidermis interfolicular (78%) y de una hiperplasia epidérmica psoriasisiforme, con crestas epidérmicas de longitud similar (58%). La combinación de estas 2 últimas características histopatológicas estaba presente en el 36% de los especímenes estudiados.

El examen inmunohistoquímico del infiltrado inflamatorio perifolicular y subepidérmico reveló resultados muy similares, siendo mixto con presencia de linfocitos, neutrófilos, células plasmáticas e histiocitos⁶⁶. Otro hallazgo llamativo es la presencia de linfocitos CD8 positivos con importante foliculotropismo y epidermotropismo⁶⁷. Por último, se ha



Figura 2 Varón de 36 años con HS grado III. A. Lesiones lineales axilares infiltradas y dolorosas. B. Presencia de nódulos inflamatorios y abscesos supurativos en las nalgas. C. Presencia de abscesos que coalescen en la ingle derecha.

demostrado un aumento del número de mastocitos en la dermis de lesiones iniciales y en piel perilesional, lo que podría explicar en parte el prurito referido por muchos pacientes⁶⁸.

La aparición de fístulas con epitelio escamoso estratificado, rodeadas de fibrosis e inflamación es el hallazgo propio de lesiones más evolucionadas⁶⁹. Por otro lado, no se han podido demostrar diferencias en la expresión de receptores de estrógenos ni andrógenos en las glándulas apocrinas de pacientes con HS frente a controles⁷⁰.

Finalmente, es importante resaltar que pueden desarrollarse carcinomas epidermoides sobre lesiones de hidradenitis supurativa, suelen darse en varones con enfermedad grave y de larga evolución de localización glútea y perineal. Estos carcinomas, aunque poco agresivos desde el punto de vista histopatológico (bien diferenciados o carcinomas verrucosos), presentan un comportamiento muy

agresivo (supervivencia a los 5 años del 61%) y con frecuencia se asocia a infección por virus del papiloma humano de alto riesgo⁷¹.

Modelos de clasificación de la enfermedad

Existen varios modelos de clasificación y estadificación de la HS. Algunos de ellos cualitativos, como la estadificación de Hurley, y otros cuantitativos, como los de Sartorius y Sartorius modificados, el *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA)*, o el *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)*, entre otros. Ninguno de ellos es perfecto, todos tienen sus ventajas y limitaciones. En la práctica clínica habitual la más utilizada es la estadificación de Hurley, aunque algunos de los nuevos modelos de clasificación más dinámicos y prácticos están adquiriendo mayor

Tabla 3 Estadios de Hurley, tabla modificada

Estadio	Abscesos	Tractos fistulosos/cicatrización	Prevalencia ²
I	Uno o más	No	7-68%
II	Separados en el espacio y recurrentes	Escasa afectación	28-83%
III	Múltiples	Múltiples	4-22%

protagonismo, como el HS-PGA o el HiSCR, para valorar la evolución y respuesta al tratamiento.

Estadificación de Hurley

Propuesta en 1989 por Hurley, fue el primer modelo de clasificación descrito. Se divide en 3 niveles de gravedad (tabla 3)⁷²⁻⁷⁴.

Actualmente, la clasificación de Hurley es muy utilizada debido a su sencillez y rapidez de uso, pero tiene algunas limitaciones; entre ellas el hecho de que se trata de una clasificación cualitativa y estática: no se tiene en cuenta el número de zonas afectadas por la HS ni el número de lesiones en cada área. Además, se basa en algunas características de la enfermedad que son fijas/invariables, como las cicatrices y las fístulas. Por lo tanto, es poco útil para la evaluación de la respuesta terapéutica.

Puntuación de Sartorius (Hidradenitis suppurativa score o Sartorius score)

Años después de la publicación de la estadificación de Hurley, Sartorius et al. propusieron una nueva estadificación de la gravedad de la HS más detallada, que posteriormente fue modificada por el propio Sartorius (Sartorius score modificado; tabla 4)^{35,74,75} y también por Revuz (Sartorius score modificado por Revuz)⁷⁶.

En la puntuación de Sartorius «original» se valoran de forma aislada cada una de las zonas afectadas por HS, y se otorga una puntuación a cada tipo de lesión presente (absceso, fístula drenante, fístula no drenante, nódulo inflamatorio, nódulo no inflamatorio, cicatriz hipertrófica), a la distancia entre 2 lesiones relevantes y al hecho de que las lesiones estén separadas por piel normal. De la suma de todos estos factores obtenemos una puntuación global^{74,75}.

En la puntuación de Sartorius modificada aparecen algunas modificaciones a la anterior, simplificándola y enfocándola más a la presencia de lesiones inflamatorias, con la intención de mejorar su utilidad para valorar la respuesta terapéutica (tabla 4)⁷⁶.

La puntuación de Sartorius modificada tiene en cuenta, como la «original», las regiones afectadas, el número y tipo de lesiones en cada zona, la distancia entre las 2 lesiones más relevantes, y la presencia de piel normal entre ellas; pero centra su atención en el recuento de lesiones inflamatorias (nódulos y fístulas), en 3 localizaciones (axilas, ingles y glúteos). La estimación es por regiones, y se obtiene una puntuación para cada área y una general⁷⁶.

Los autores recomiendan completarla con una determinación del dolor mediante una escala visual analógica y con el número de forúnculos presentados durante el último mes, reportados por el paciente⁷⁶.

La variabilidad interobservador en la puntuación de Sartorius modificada ha demostrado ser baja, y se correlaciona positivamente con la presencia de factores riesgo y con otras mediciones de gravedad (como el DLQI)⁷⁷. Sin embargo, su aplicabilidad se encuentra limitada en casos graves, en los que las lesiones separadas acaban confluyendo⁷⁷. Además, aunque se trata de una herramienta más dinámica que el Hurley score, incluye lesiones difícilmente modificables con tratamiento médico (distancia entre 2 lesiones

Tabla 4 Sartorius score modificado por Sartorius

Puntos	Puntos
<i>Axila derecha</i> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<i>Axila izquierda</i> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no
<i>Ingle derecha</i> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<i>Ingle izquierda</i> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no
<i>Región glútea derecha</i> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<i>Región glútea izquierda</i> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no
<i>Otras localizaciones</i> Nódulos y fístulas Distancia máxima Hurley III sí/no	Suma total
Parámetros	Puntos/ parámetro
1. Número de zonas afectadas Tres puntos por zona	3
2. Número y gravedad de las lesiones Nódulos Fístulas	1 6
3. Distancia mayor entre 2 lesiones relevantes (o tamaño si la lesión es única)	1
< 5 cm	3
5-10 cm	9
> 10 cm	
4. ¿Están todas las lesiones claramente separadas por piel normal?	0
Sí	9
No (Hurley III)	
Reportado por el paciente (no incluido en el score): Número de forúnculos durante el último mes ---- Dolor de la lesión más sintomática ---- Escala visual analógica (VAS [0-10])	
<i>El dermatólogo anota</i> Las regiones afectadas: axilar, inguinal, glútea (derecha/izquierda), u otras áreas; 3 puntos por área El número y tipo de lesiones, con su puntuación correspondiente (nódulo 1 punto, fístula 6 puntos) en cada zona La distancia mayor entre 2 lesiones relevantes (o tamaño si la lesión es única) en cada zona: < 5 cm, 1 punto; 5-10 cm, 3 puntos; > 10 cm, 9 puntos Si las lesiones están separadas por piel normal: sí, 0; no (= Hurley III), 9 puntos Se anotan y se suman las puntuaciones de cada área para resultar en la puntuación total del paciente El dolor o molestia de la lesión más sintomática en el momento de la consulta se valora mediante una (VAS), del 0 al 10	

Tabla 5 Severidad de la enfermedad caracterizada por HS-PGA en 6 grados

Categoría	Descripción
Sin lesiones	0 ABS, 0 DF, 0 IN, 0 NIN
Mínimo	0 ABS, 0 DF, 0 IN, ≥ 1 NIN
Leve	0 ABS, 0 DF, < 5 IN 1 (ABS o DF), 0 IN
Moderado	0 ABS, 0 DF, ≥ 5 IN 1 (ABS o DF), ≥ 1 IN 2-5 (ABS o DF), < 10 IN
Severo	2-5 (ABS o DF), ≥ 10 IN
Muy severo	> 5 (ABS o DF)

ABS: abscesos; DF: fístula drenante; IN: nódulos inflamatorios; NIN: nódulos no inflamatorios.

Modificada de Kimball A, et al.⁷⁸

relevantes)⁷⁴. Asimismo, deja de valorar de forma individualizada la región submamaria.

El *Sartorius score* modificado por Revuz es parecido al anterior, pero mantiene en la valoración la región perineal y pectoral (infra e intermamaria) y las cicatrices hipertróficas.

Evaluación global efectuada por el facultativo (*Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*)

Es uno de los modelos de clasificación actuales más utilizados en ensayos clínicos para evaluar la respuesta terapéutica (a tratamientos médicos).

Clasifica la gravedad de la enfermedad en categorías, teniendo en cuenta el total de abscesos, fístulas, nódulos inflamatorios y nódulos no inflamatorios presentes (sumando todas las zonas afectadas)⁷⁸. El último HS-PGA desarrollado cataloga la gravedad en 6 grados⁷⁸ (tabla 5).

Es sencilla, rápida de realizar y dinámica. Permite hacer un seguimiento de la progresión de la enfermedad, pero tiene el inconveniente de que las zonas afectadas se valoran de forma conjunta.

Respuesta clínica en hidradenitis supurativa (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*)

Más que un modelo de clasificación es un nuevo parámetro de medición de la respuesta al tratamiento médico para la HS, recientemente validado, que pretende cuantificar la gravedad de la enfermedad y determinar un objetivo clínico⁷⁹.

El HiSCR se define como una reducción $\geq 50\%$ en el recuento de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos inflamatorios [AN]), sin incremento en el número de abscesos o fístulas drenantes respecto a la situación basal⁷⁹ (tabla 6).

El HiSCR es, por lo tanto, un objetivo clínico que se basa en el recuento total de lesiones inflamatorias que presenta un paciente afecto de HS en un momento determinado. De esta forma, se puede definir también el porcentaje de reducción de abscesos y nódulos inflamatorios respecto a basal: AN50, AN75 y AN100 (reducción del 50%, 75% y 100% en el número de AN frente a la situación basal, respectivamente).

Tabla 6 Definición de *hidradenitis suppurativa clinical response*

$\geq 50\%$ de reducción desde basal del número total de abscesos y nódulos inflamatorios (AN)
No aumento del número de abscesos
No aumento del número de fístulas drenantes

Este parámetro es especialmente útil en la medición de la respuesta al tratamiento médico (tiene en cuenta lesiones inflamatorias y no incluye lesiones estáticas, como cicatrices) y es rápido de realizar.

Índice de severidad de la hidradenitis supurativa (*Hidradenitis Suppurativa Severity Index*)

Este sistema de medición de la gravedad de la HS incluye variables categóricas objetivas y subjetivas⁸⁰. Ha sido



Figura 3 Hidradenitis suppurativa. A. Imagen clínica de lesión papular inflamada. B. Imagen ecográfica de pseudoquiste inflamatorio.

utilizado en 2 publicaciones donde se evaluaba la eficacia clínica de infliximab^{80,81} y en una de adalimumab⁸².

Papel de la ecografía en hidradenitis supurativa

El principal factor limitante en la determinación de la severidad o de la actividad de la enfermedad es la existencia de lesiones subclínicas no identificables en la exploración física general. Así, la palpación clínica en la exploración de las lesiones tiene una baja sensibilidad en el momento de diferenciar entre nódulos inflamatorios, no inflamatorios y fístulas. Este hecho es de vital importancia, dado que la presencia de tractos fistulosos o colecciones fluidas habitualmente requieren la modificación del tratamiento médico-quirúrgico.

Criterios ecográficos de las lesiones elementales de la hidradenitis supurativa

Los principales hallazgos ecográficos de la HS incluyen una alteración difusa del patrón dérmico, un engrosamiento dérmico, la presencia de pseudoquistes dérmicos, el engrosamiento del folículo piloso y la detección de colecciones fluidas y de tractos fistulosos (figs. 3-5)⁸³.

Los pasos ecográficos que definirían la progresión clínica de la enfermedad serían como a continuación se detalla: en primer lugar se observa un engrosamiento del folículo piloso, que parece desempeñar un papel clave en el desarrollo de la enfermedad.

A continuación se produciría una alteración del patrón dérmico, inicialmente perifolicular y posteriormente difuso, con la presencia de un engrosamiento dérmico, que refleja el marcado proceso inflamatorio subyacente principalmente provocado por diferentes mediadores de la inmunidad innata. Así, la mayor o menor hipoeogenicidad y la extensión de la misma nos puede orientar hacia el grado de inflamación subyacente que presenta la enfermedad (figs. 3-5)⁸³.

En aquellos casos con elevada carga inflamatoria aparecerían los denominados nódulos pseudoquísticos dérmicos (fig. 3 A y B), que ecográficamente se caracterizan por estructuras nodulares redondeadas u ovaladas hipo o anecoicas. El siguiente paso sería la aparición de colecciones fluidas que se caracterizan en la ecografía por depósitos fluidos hipo o anecoicos en la dermis o en la hipodermis conectados habitualmente a la base del folículo piloso alterado (fig. 4 A-C).

Finalmente se producirían los tractos fistulosos (estructuras hipoeoicas o anecoicas en banda que atraviesan diferentes estructuras a través de las diferentes capas de

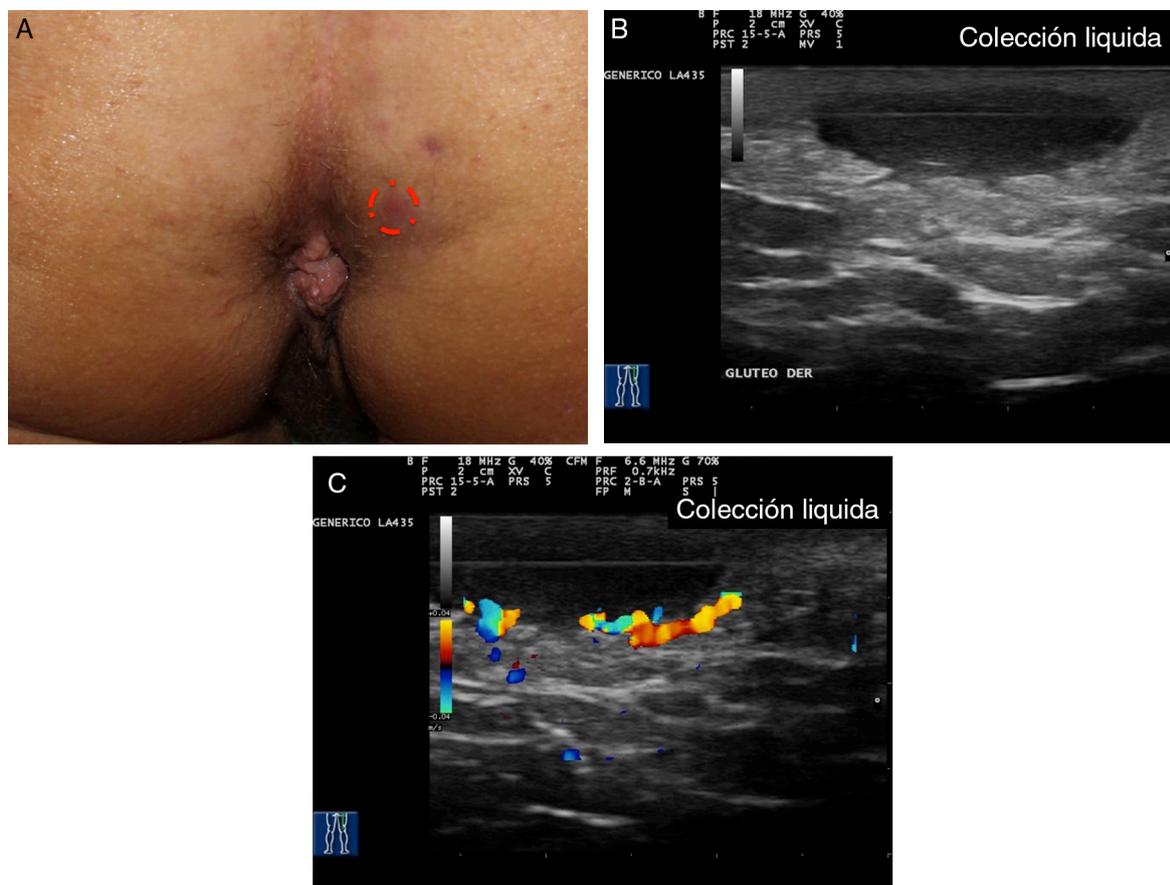


Figura 4 Hidradenitis supurativa. A. Imagen clínica de lesión nodular aparentemente anodina. B. Imagen ecográfica, que muestra la existencia de una colección fluida subyacente de importantes dimensiones. C. La función doppler muestra la elevada actividad inflamatoria de la lesión.

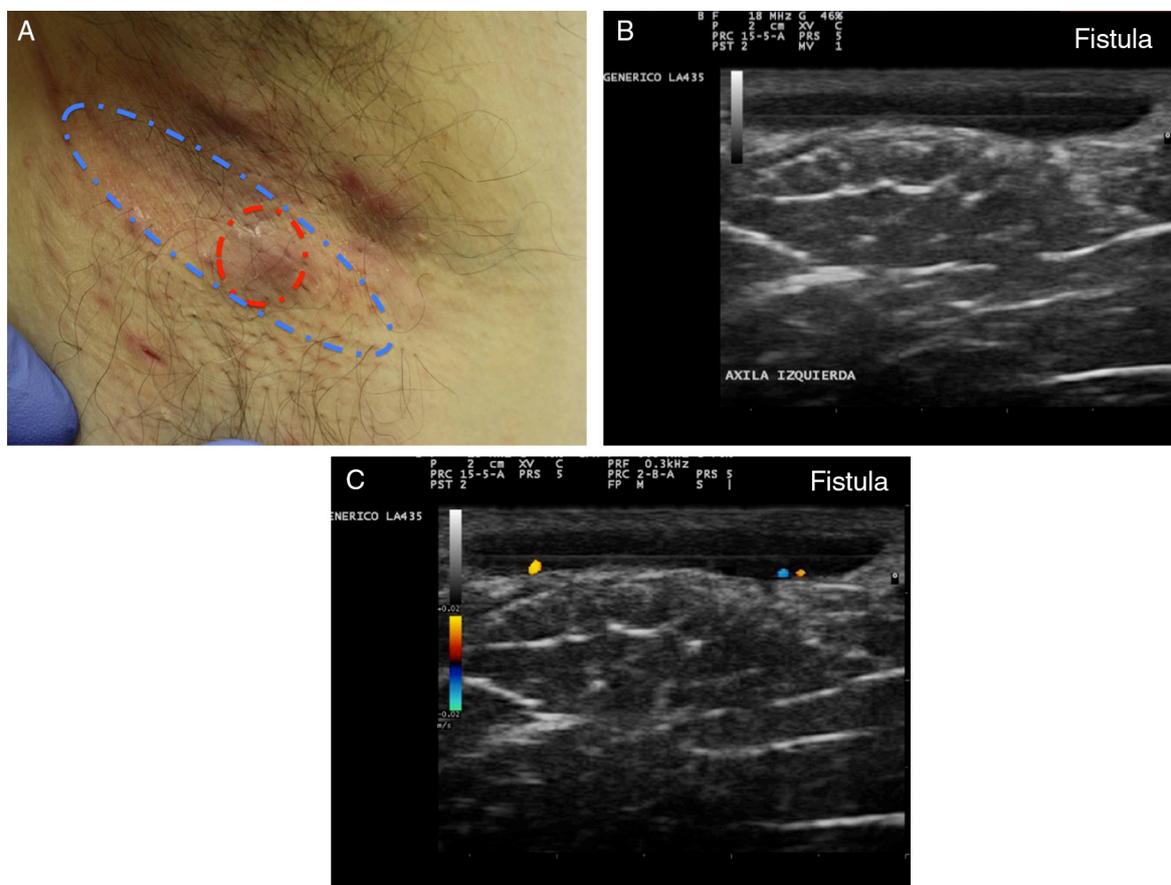


Figura 5 Hidradenitis supurativa. A. Lesión alargada eritematosa que ocupa la axila derecha. En rojo, el área clínicamente afecta. En azul, el área ecográficamente afecta. B. Imagen ecográfica que muestra la existencia de un trayecto fistuloso subyacente. C. La función doppler muestra una actividad inflamatoria leve.

Tabla 7 Estadificación ecográfica de la hidradenitis supurativa (*clinical-sonographic scoring system in HS [SOS-HS]*)

Estadio	Descripción
I	Una única colección fluida y cambios dérmicos (presencia de nódulos pseudoquísticos hipo o anecoicos, engrosamiento de los folículos pilosos, alteraciones en el grosor dérmico) Afectando un área corporal (por ejemplo: axila, ingle, mama, nalga) (uni o bilateral) Sin trayectos fistulosos
II	De 2 a 4 colecciones fluidas o un trayecto fistuloso, con cambios dérmicos afectando una o 2 áreas corporales (uni o bilateral)
III	≥ 5 colecciones fluidas o ≥ 2 trayectos fistulosos, con cambios dérmicos o afectación de ≥ 3 áreas corporales (uni o bilateral)

Modificada de Wortsman⁸⁰.

la piel en la dermis o en la hipodermis, conectados a la base de estructuras foliculares alteradas [fig. 5 A-C]).

Propuesta de clasificación clínico-ecográfica de la hidradenitis supurativa (*clinical-sonographic scoring system in HS*)

Wortsman et al.⁸³, a partir de un análisis de 34 pacientes, desarrollaron una propuesta de modelo de clasificación de la HS basada en criterios ecográficos (tabla 7). Este método,

a pesar de no estar validado actualmente, puede resultar de utilidad en el seguimiento de los pacientes con HS.

Conclusiones

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica con una prevalencia importante que clínicamente se manifiesta siguiendo patrones claramente definidos. Este hecho debe de ayudarnos a reducir el retraso diagnóstico de este cuadro, que en ocasiones provoca situaciones invalidantes para nuestros

pacientes. La ecografía cutánea nos ayudará a objetivar la carga de enfermedad de los pacientes con HS, dado que se trata de una enfermedad con gran componente profundo, que en muchas ocasiones no resulta clínicamente evidente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010;2:9–16.
- Verneuil A. Etudes sur les tumeurs de la peau; de quelques maladies des glandules sudoripares. *Arch Gen Med.* 1854;4:447–68.
- Plewig G, Steger M. Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). En: Marks R, Plewig G, editores. *Acne and related disorders.* Martin Dunitz: London; 1989. p. 345–57.
- Sellheyer K, Dieter K. “Hidradenitis suppurativa” is acne inversa. An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol.* 2005;44:535–40.
- Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:191–4.
- Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:596–601.
- Shahi V, Alikhan A, Vazquez BG, Weaver AL, Davis MD. Prevalence of hidradenitis suppurativa: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatology.* 2014;229:154–8.
- Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:412–9.
- Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: A chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1144–50.
- Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:389–92.
- Wang SC, Wang SC, Sibbald RG, Alhusayen R, Bashash M, Alavi A. Hidradenitis Suppurativa: A Frequently Missed Diagnosis, Part 1: A Review of Pathogenesis, Associations, and Clinical Features. *Adv Skin Wound Care.* 2015;28:325–32.
- Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: A common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J.* 2014;90:216–21.
- Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1506–11.
- Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:460–7.
- Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. Ethnicity and hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2842–3.
- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:619–44.
- Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Knudsen KM, et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1273–80.
- Shavit E, Dreier J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3,207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:371–6.
- Crowley JJ, Mekkes JR, Zouboulis CC, Scheinfeld N, Kimball A, Sundaram M, et al. Association of hidradenitis suppurativa disease severity with increased risk for systemic comorbidities. *Br J Dermatol.* 2014;171:1561–5.
- Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:699–703.
- Richette P, Molto A, Viguier M, Dawidowicz K, Hayem G, Nassif A, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis—results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol.* 2014;41:490–4.
- Scheinfeld N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa: Part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J.* 2013;19:18558.
- Kelly G, Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol.* 2014;53:1186–96.
- Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science.* 2010;19:330:1065.
- Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch signalling: The unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol [Internet].* 2013;168:876–8.
- Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JN. γ -Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2013;133:601–7.
- Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: An approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol.* 2013;22:172–7.
- Van Der Zee HH, Laman JD, de Ruyter L, Dik W, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor- α) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: An in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol.* 2012;166:298–305.
- Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: Viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol.* 2012;21:735–9.
- Van Der Zee HH, de Ruyter L, Van Den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: A rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol.* 2011;164:1292–8.
- Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: Pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol.* 2011;186:1228–39.
- Motta JP, Flannigan KL, Agbor TA, Beatty JK, Blackler RW, Workentine ML, et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1006–17.
- Gill L, Williams M, Hamzavi I. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. *F1000Prime Rep.* 2014 Dec 1;6:112. doi: 10.12703/P6-112. eCollection 2014. Review.
- Van Der Zee HH, de Ruyter L, Boer J, Van Den Broecke DG, Den Hollander JC, Laman JD, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol.* 2012;166:98–106.
- 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;161:831–9.

36. Micheletti RG. Hidradenitis suppurativa: Current views on epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2014;33 3 Suppl:548–50.
37. Gronau E, Pannek J. [Diagnosis and treatment of acne inversa]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:1761-3. Review. German.
38. Schlapbach C, Yawalkar N, Hunger RE. Human β -defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesions of acne inversa. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:58–65.
39. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S, Kern WV, Bruckner-Tuderman L, Rieg S. Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:966–74.
40. Guillot B. [What's news in dermatological therapy?]. *Ann Dermatol Venerol*. 2013;140 Suppl 3:S293–302.
41. Emelianov VU, Bechara FG, Gläser R, Langan EA, Taungjaruwinnai WM, Schröder JM, et al. Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol*. 2012;166:1023–34.
42. Missaghi B, Barkema HW, Madsen KL, Ghosh S. Perturbation of the human microbiome as a contributor to inflammatory bowel disease. *Pathog (Basel Switzerland)* [Internet]. 2014;3:510–27.
43. Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2012;65:385–9.
44. Meunier L. [What's new in dermatological therapy?]. *Ann Dermatol Venerol*. 2014;141 Suppl 4:S643–53.
45. Steiner H, Fluhrer R, Haass C. Intramembrane proteolysis by gamma-secretase. *J Biol Chem*. 2008;283:29627–31.
46. Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Ohguchi Y, Mizuno O, et al. A novel splice site mutation in NCSTN underlies a Japanese family with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2013;168:206–9.
47. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:901–16, quiz 917–20. Review.
48. Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* [Internet]. 1996;134:1057–9.
49. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014;28:1013–27.
50. Broder C, Becker-Pauly C. The metalloproteases meprin α and meprin β : unique enzymes in inflammation, neurodegeneration, cancer and fibrosis. *Biochem J*. 2013;450:253–64.
51. Pedraz Muñoz J, Daudén E. Manejo práctico de la hidrosadenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:101–10.
52. Morgan WP, Leicester G. The role of depilation and deodorants in hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* [Internet]. 1982;118:101–2.
53. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366:158–64.
54. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:539–61.
55. Larralde M, Abad ME, Muñoz AS, Luna P. Childhood flexural comedones: A new entity. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007;143:909–11.
56. Beshara MA. Hidradenitis suppurativa: A clinician's tool for early diagnosis and treatment. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23:328–32.
57. Palmer RA, Keefe M. Early-onset hidradenitis suppurativa. 2001:501–3.
58. Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:485–8.
59. Micheletti RG. Natural history, presentation, and diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2014;33 3 Suppl:551–3.
60. Poli F, Wolkenstein P, Revuz J. Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2010;221:137–41.
61. Li CR, Jiang MJ, Shen DB, Xu HX, Wang HS, Yao X, et al. Two novel mutations of the nicastrin gene in Chinese patients with acne inversa. *Br J Dermatol*. 2011;165:415–8.
62. Moriarty B, Pink A, Creamer D, Desai N. Hidradenitis suppurativa fulminans: A clinically distinct phenotype? *Br J Dermatol* [Internet]. 2014;171:1576–8.
63. Ingram JR, Piguet V. Phenotypic heterogeneity in hidradenitis suppurativa (acne inversa): Classification is an essential step toward personalized therapy. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013;133:1453–6.
64. Kamp S, Fiehn A, Stenderup M, Rosada K, Pakkenberg C, Kemp BK, et al. Hidradenitis suppurativa: A disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011;164:1017–22.
65. Jemec GBE, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:994–9.
66. Von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): Early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol*. 2010;19:533–7.
67. Von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol*. 2011;164:367–71.
68. Batycka-Baran A, Hattinger E, Zwicker S, Summer B, Zack Howard OM, Thomas P, et al. Leukocyte-derived koebnerisin (S100A15) and psoriasin (S100A7) are systemic mediators of inflammation in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2015 May 23. pii: S0923-1811(15)00187-5. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.007. [Epub ahead of print].
69. Von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, Marsch WC, Wohlrab J. Morphology of pilonidal sinus disease: Some evidence of its being a unilocalized type of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2012;223:349–55.
70. Buimer MG, Wobbes T, Klinkenbijn JHG, Reijnen MMPJ, Blokx WAM. Immunohistochemical analysis of steroid hormone receptors in hidradenitis suppurativa. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2015;37:129–32.
71. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, de Lassalle EM, Castillo C, Mirabel X, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2010;220:147–53.
72. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus. Surgical approach. En: Roenigk R, Roenigk HJ, editores. *Dermatologic surgery principles and practice*. 2nd ed New York: Marcel Dekker; 1996. p. 623–45.
73. Canoui-Poitaine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:51–7.
74. Ahonen KA. Hidradenitis suppurativa. Chipping away at causes and cures. *Adv Nurse Pract*. 2010;18:31–3.
75. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149:211–3.
76. Revuz J. Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis. *Ann Dermatol Venerol*. 2007;134:173–4.
77. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GBE, Lapins J, Emtestam L. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol*. 2010;162:1261–8.
78. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to

- severe hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157:846–55.
79. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* 2014;171:1434–42.
80. Sullivan TP, Welsh E, Kerdel FA, Burdick AE, Kirsner RS. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2003;149:1046–9.
81. 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;62:205–17.
82. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* 2010;49:950–5.
83. Worstman X, Moreno C, Soto R, Arellano J, Pezo C, Worstman J. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg.* 2013;12:1835–42.