

Maruška Marovt¹

Supurativni hidradenitis

Hidradenitis Suppurativa

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: supurativni hidradenitis, diagnoza, ocena bolezni, patofiziologija, zdravljenje

Supurativni hidradenitis (lat. *hidradenitis suppurativa*) je kronična vnetna bolezen kože s ponavljajočimi se bolečimi nodusi, abscesi, fistulami in podkožnimi tuneli, ki izločajo gnoj, najznačilneje v pregibnih predelih. Zaradi kronične narave in pogostih ponovitev ima supurativni hidradenitis zelo pomemben vpliv na kakovost bolnikovega življenja. Zgodnja diagnoza je ključna, da bi lahko zagotovili najboljši možni potek te stigmatizirajoče in boleče bolezni. Zdravljenje je zapleteno, vključuje pa spremembo življenjskega sloga, lokalne antiseptike, lokalno in sistemsko antibiotično zdravljenje ter imuno-modulirajoče in kirurško zdravljenje. V prispevku je predstavljen pregled trenutnega znanja o bolezni, vključujoč epidemiološke podatke, patofiziologijo, klinično sliko in možnosti zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: hidradenitis suppurativa, diagnosis, scoring, pathophysiology, treatment

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory skin disease characterized by recurrent painful nodules, abscesses, fistulas and pus-secreting tunnels in the intertriginous areas. Due to its chronic nature and frequent recurrences, hidradenitis suppurativa has a very significant impact on the patient's quality of life. Early diagnosis is therefore crucial to ensure the best possible course of this stigmatizing and painful disease. Therapeutic options include lifestyle modification, topical antiseptics, topical and systemic antimicrobial therapy, immunomodulators, and surgery. In this paper, current knowledge on hidradenitis suppurativa, including epidemiology, pathophysiology, clinical presentation and treatment options are reviewed.

¹ Doc. dr. Maruška Marovt, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; maruska.marovt@gmail.com

UVOD

Supurativni hidradenitis (lat. *hidradenitis suppurativa*, HS) ali lat. *acne inversa* je kronična vnetna kožna bolezen, za katero je značilno ponavljanje bolečih nodusov, abscesov, fistul in tunelov, ki izločajo gnoj, najpogosteje v pregibnih predelih (1). Natančen mehanizem nastanka HS ni jasen, vendar se najverjetneje najprej pojavi folikularna hiperkeratoza, čemur sledi vnetje (2). Aktivirajo se celice tako prirojenega kot pridobljenega imunskega sistema, pri čemer so ključni vnetni citokini, kot so dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), interlevkin 1 β (IL-1 β) in interlevkin 17 (IL-17). K znanim vzročnim dejavnikom prištevamo genetsko nagnjenost, kajenje, debelost in hormonske dejavnike. Zaradi kronične narave in pogostih ponovitev ima HS velik vpliv na kakovost življenja bolnikov. Ključna je zgodnja diagnoza, terapevtske možnosti pa med drugim vključujejo anti-biotično, imunomodulirajoče in kirurško zdravljenje ter spremembo življenjskega sloga (3).

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Prevalenca HS ni povsem jasna, saj podatki variirajo med 0,00033–4,1 % (4). Izsledki dobro zastavljenih raziskav v splošni evropski populaciji in populaciji ZDA kažejo na prevalenco 0,7–1,2 % (4). Izsledki retrospektivne analize več kot 48 milijonov bolnikov iz ZDA kažejo na prevalenco 0,1 % (5). Prevalenca je bila najvišja pri ženskah, v starostni skupini 30–39 let, pri Afroameričanih in bolnikih mešanih ras. Med belci se bolezen pogosteje pojavlja pri ženskah (razmerje med ženskami in moškimi je 3:1), kar pa ne velja za populacijo Azijcev in Afričanov (2). HS se najpogosteje pojavi v tretjem ali četrtem desetletju življenja (4). Za bolezen je značilna zapoznala postavitev diagnoze, ki se jo v povprečju postavi 7–10 let od začetka simptomov (6, 7).

DIAGNOZA, KLINIČNA SLIKA IN OCENA BOLEZNI

Diagnoza

Za postavitev diagnoze je ključna klinična slika, specifičnih testov za dokaz bolezni namreč ni. Po prilagojeni definiciji HS, ki je bila sprejeta na konferenci v Dessau, morajo biti izpolnjeni trije diagnostični kriteriji, ki so (8):

- značilne lezije,
- značilna mesta pojavljanja in
- dolgotrajnost bolezni.

Med značilne spremembe sodijo globoki boleči vozlički, abscesi, supurativni sinusni trakti ali podkožni fistulni kanali, premostitvene brazgotine, dvojni komedoni ali komedoni s številnimi izvodili. Podkožni vozlički in abscesi lahko počijo, krvavijo ali se iz njih izceja gnojna vsebina. Bolniki pogosto poročajo o bolečini, neprijetnem vonju, pekočem občutku in srbežu (9). Najpogosteje so prizadete pazduhe, predel med in pod dojками, dimlje, spolovilo, presredek, okolica zadnjika in zadnjica (10). Manj pogosto so prizadeti spodnji del trebuha, suprapubično, predel za uhljem, zati-lje, veke in lasišče (4). Dolgotrajnost HS je opredeljena kot vsaj dve ponovitvi v obdobju šestih mesecev, trije diagnostični kriteriji pa prispevajo k visoki diagnostični občutljivosti in specifičnosti (8, 11). Med dodatne, nepatognomonične anamnestične in klinične znake sodijo še prisotnost HS pri sorodnikih v prvem in drugem kolenu, ponavljajoče se neznailne lezije (npr. folikulitis in odprti komedoni) v pregibnih predelih, pilonidalni sinus ter pojav za HS značilnih sprememb na neznailnih mestih, kot so mesta pritiska ali drgnjenja, npr. notranji deli stegen in predel pasu (3).

Biopsije kože v večini primerov ne potrebujemo, je pa uporabna pri izključitvi drugih kliničnih stanj, kot so gangrenozna pioderma (lat. *pyoderma gangrenosum*), ploščatocelični karcinom ali kožni limfom (3). Izvid histopatološke preiskave sovпада

s tipom klinične spremembe, ki se lahko pojavlja v različnih oblikah od ciste, nodusa ali abscesa do vnetega sinusnega trakta ali brazgotine (12). Rutinske bakteriološke preiskave niso indicirane, so pa uporabne pri izključitvi okužbe (3). Z UZ-preiskavo in MRI lahko dodatno opredelimo morfologijo in globino lezij, MRI pa lahko doprinese k medoperacijski oceni fistul in njihovih morebitnih povezav z rektumom ali analnim kanalom (13, 14).

Klinična slika

Klinična slika HS spominja na več bolezni, od katerih med pogostejše sodijo stafilokokne okužbe (folikulitis, karbunkel, furunkel, absces), gigantski komedoni, kožna

oblika Crohnove bolezni, novotvorbe, venerični limfogranulom, manj pogosto pa druge okužbe (aktinomikoza, atipične mikobakterije, globoke glivične okužbe), ciste, fulminantne akne in gangrenozna pioderma (1, 3).

Ocena bolezni

Za oceno razsežnosti in stopnje prizadetosti bolnikov s HS je potreben celoten pregled kože. Fenotipska raznolikost HS je velika, kar predstavlja pri razvrščanju morfoloških sprememb velik izziv (15). Ocena jakosti bolezni po Hurleyju, prikazana v tabeli 1, je splošno znana in uporabna za hitro oceno resnosti bolezni, vendar je statična in zaradi nizke občutljivosti ni primerna

Tabela 1. Ocene jakosti supurativnega hidradenitisa (3). PGA-HS – zdravnikova splošna ocena za supurativni hidradenitis (Physician Global Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa), IHS4 – mednarodni sistem ocenjevanja resnosti supurativnega hidradenitisa (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System).

Stopnja prizadetosti ali stadij	Opis
Stadij po Hurleyju	
Stadij I	posamezni ali številni abscesi, brez sinusnih traktov ali brazgotin
Stadij II	posamezni ali številni ponavljajoči se abscesi, med sabo jasno ločene lezije, s fistulnimi kanali in/ali brazgotinami
Stadij III	difuzna ali skoraj difuzna prizadetost ali številni med sabo povezani fistulni kanali in abscesi v celotnem področju
PGA-HS	
Čista koža	brez abscesov, fistulnih kanalov, brez vnetnih ali nevnetnih nodusov
Minimalna bolezen	brez abscesov, fistulnih kanalov ali brez vnetnih nodusov in prisotnost nevnetnih nodusov
Blaga bolezen	brez abscesov ali fistulnih kanalov in 1–4 vnetni nodusi ali 1 absces ali fistulni kanal in brez vnetnih nodusov
Zmerna bolezen	brez abscesov ali fistulnih kanalov in ≥ 5 vnetnih nodusov ali 1 absces ali fistulni kanal in ≥ 1 vnetni nodus ali 2–5 abscesov ali fistulnih kanalov in < 10 vnetnih nodusov
Huda bolezen	2–5 abscesov ali fistulnih kanalov in ≥ 10 vnetnih nodusov
Zelo huda bolezen	> 5 abscesov ali fistulnih kanalov
IHS4	
Blaga bolezen	≤ 3 točke (število vnetnih nodusov in število abscesov, pomnoženo z 2)
Zmerna bolezen	4–10 točk (število vnetnih nodusov in število abscesov, pomnoženo z 2, in število fistulnih kanalov, pomnoženo s 4)
Huda bolezen	≥ 11 točk (število vnetnih nodusov in število abscesov, pomnoženo z 2, in število fistulnih kanalov, pomnoženo s 4)

za klinične raziskave in oceno zdravljenja (3, 16). Točkovni sistem Sartorius omogoča podrobno in dinamično oceno resnosti bolezni skozi čas in spremljanje odziva na zdravljenje, vendar se zaradi svoje zamudne narave v vsakdanji klinični praksi praviloma ne uporablja (3, 17). Dodatna orodja vključujejo zdravnikovo splošno oceno za HS (Physician Global Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa, PGA-HS), ki je validirana in enostavna za uporabo v vsakdanji klinični praksi, in v kliničnih raziskavah (3). Novejše orodje predstavlja mednarodni sistem ocenjevanja resnosti supurativnega hidradenitisa (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System, IHS4), ki temelji na številu vnetnih nodusov, abscesov in fistulnih kanalov, kar prikazuje tabela 1 (18). Vsa orodja za oceno resnosti bolezni imajo svoje omejitve, v vsakdanji klinični praksi pa sta PGA-HS in IHS4 poleg stadija po Hurleyju splošno sprejeti orodji za oceno intenzivnosti bolezni.

PRIDRUŽENE BOLEZNI

Bolniki s HS imajo zelo veliko breme pridruženih bolezni, med katerimi je veliko vnetnih (2). HS je povezan z metabolnim sindromom in drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni. HS lahko povzroči večje tveganje za srčno-žilne bolezni zaradi več dejavnikov – metabolnega sindroma, sladkorne bolezni tipa 2 in kajenja (4). Izsledki več raziskav so pokazali, da se metabolni sindrom pogostejše pojavlja v populaciji bolnikov s HS v primerjavi s splošno populacijo, v nekaterih raziskavah je bila razširjenost sindroma pri bolnikih s HS ocenjena na 50 % (4, 19). Med posameznimi presnovnimi boleznimi sta debelost ali prekomerna telesna teža najpogostejše povezani s HS, saj so ju zaznali pri 50–75 % bolnikov s HS (20). Najpogostejši endokrini pridruženi bolezni pri HS sta sladkorna bolezen tipa 2, katere prevalenca je bila ocenjena na 10,6–24,8 %, in sindrom policističnih jajčnikov, katerega pre-

valenca je bila ocenjena na 4–12,5 %. Pri bolnikih s HS obstaja večje tveganje za razvoj ene ali več duševnih motenj, kot so depresija, tesnoba, psihoza, osebnotna motnja, prilagoditvena in razvojna motnja, ob tem pa trpijo zaradi velike družbene stigme, spolnih motenj in nizke samopodobe. Veliko strokovnjakov meni, da je HS sistemska vnetna bolezen, saj je povezana s kronično vnetno črevesno boleznijo, aksialnim spondiloartritisom in avtoinflamatornimi sindromi (4). Izsledki velikih kohortnih raziskav so pokazali, da je relativno tveganje za razvoj HS pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo skoraj devetkrat večje kot v splošni populaciji (21–23).

PATOFIZIOLOGIJA

Čeprav patogeneza HS ni povsem pojasnjena, so vpleteni trije ključni procesi (24):

- prekomerno poroženevanje folikularnih izvodil in njihova razširitev,
- razpok foliklov s posledičnim vnetnim odzivom in
- kronično vnetje s spremembami zgradbe tkiva.

Motnje v biogenezi mikroribonukleinske kisline folikularne enote najverjetneje spodbujajo vnetno aktivnost lezijskih keratinocitov, kar vodi do povečanega izločanja protimikrobnih peptidov in vnetnih citokinov ter kemokinov. Vnetje folikularnega epitela vodi do povečane proizvodnje citokeratina 16 v infundibulumu ter spremembo in involucijo foliklov, ki so povezani z lojnicami. Ti dogodki spodbujajo prekomerno poroženevanje in razširitev foliklov ter aktivacijo imunskega sistema apokrinih žlez, pri čemer ojačanje imunske poti, posredovane s podtipom 17 celic T pomagalk (angl. *T helper cell* 17, Th17), in disbioza mikrobioma dodatno spremenita folikularno mikrookolje (4).

Razširitev foliklov in posledičen razpok izpostavi molekule iz notranjosti folikla usnjičnemu imunološkemu okolju z dru-

gačno toleranco v primerjavi s tistim v folikularni enoti. To sproži akutno imunsko reakcijo, ki jo posredujejo nevtrofilci, monociti ter citokini imunske poti celic Th1 in Th17. Po prvem akutnem dogodku se kronično vnetje vzdržuje s stalnim vdiranjem nevtrofilcev na prizadeto mesto (25). Za bolezen so značilne tudi trajne spremembe tkiva z izrazitim brazgotinjenjem (4).

Vzročna vloga drugih dejavnikov pri HS ostaja nejasna. Receptor za arilne ogljikovodike, ki se aktivira s kajenjem, bi lahko povzročal moteno funkcijo keratinocitov. Mehanske sile bi lahko pri določenih bolnikih prispevale k poškodbam foliklov prek izomorfne dražilnega fenomena. Čeprav tretjina bolnikov s HS poroča o pozitivni družinski anamnezi, do sedaj opisane genetske mutacije pojasnjujejo le manjši del primerov (26). Mutacije, povezane z monogenetskimi avtoinflamatornimi boleznimi, so bile vpletene v sindromske manifestacije HS (4).

Raziskave, ki proučujejo patogeno vlogo mikrobioma pri HS, še potekajo. Doslej so bile opisane razlike v mikrobiomu tako med

prizadeto kot neprizadeto kožo pri bolnikih s HS v primerjavi z zdravimi kontrolami (4). Bakterije, ki tvorijo biofilm, so ključna značilnost lezijske kože. Za zdaj soglasja o vzročni vlogi mikrobov pri HS ni (2).

ZDRAVLJENJE

Bolniki s HS imajo zaradi dolge zamude pri postavitvi diagnoze, omejenega nabora na dokazih temelječega zdravljenja in pomanjkanja dolgoročno učinkovitih zdravil veliko neizpoljenih zdravstvenih potreb. Kljub temu obstaja več nacionalnih smernic in ene mednarodne, ki opisujejo različne možnosti za obvladovanje bolezni (8, 27–29). Priporoča se prilagajanje zdravljenja resnosti HS in stanju bolnika, možnosti zdravljenja pa vključujejo farmakološko zdravljenje, kirurške posege in ukrepe za spremembo življenjskega sloga, kar prikazuje tabela 2. Glede na klinično sliko je za nadzor nad boleznijo pogosto potrebna kombinacija vseh treh možnosti. Ne glede na trajanje in resnost HS je treba upoštevati osnovne terapevtske ukrepe, kar vključuje

Tabela 2. Terapevtski pristop pri zdravljenju bolnikov s supurativnim hidradenitisom (30). HS – supurativni hidradenitis.

Stadij po Hurleyju (intenzivnost bolezni)	Priporočeno konzervativno zdravljenje	Kirurško zdravljenje
Stadij I (blag HS)	- izobraževanje bolnikov: ustrezna higiena, prenehanje kajenja, izguba prekomerne telesne teže^a - lokalni klindamicin - antiseptiki - znotrajlezijski kortikosteroidi	- incizija in drenaža <i>deroofing</i>^b - laser
Stadij II (zmeren HS)	- sistemska antibiotična zdravila: tetraciklin/klindamicin + rifampicin/ rifampicin + moksifloksacin + metronidazol/ertapenem - imunomodulatorji: prednizolon, retinoidi, dapson, ciklosporin	- lokalna ekscizija <i>deroofing</i>^b - laser
Stadij III (hud HS)	biološka zdravila: adalimumab, bimekizumab (faza III), sekukinumab (faza III), druga	obsežna radikalna kirurška ekscizija

^a V vseh stadijih.

^b Kirurška tehnika, s katero zdravo okolno tkivo ohranimo, »streho« abscesa, ciste ali sinusa pa v celoti odstranimo.

izobraževanje o bolezni, obvladovanje bolečine, vzdrževanje ustrezne higiene in normalne telesne teže ter prenehanje kajenja (3).

Pogosto se uporabljajo lokalni antibiotiki in antiseptiki, čeprav je dokazov o njihovi učinkovitosti malo (3). Za blage oblike bolezni se priporoča lokalni klindamicin dvakrat dnevno tri mesece (8). V skladu s smernicami in strokovnimi mnenji sistemska antibiotična zdravila (tetraciklini, klindamicin, rifampicin) veljajo za zdravljenje prvega izbora, čeprav HS v prvi vrsti ni nalezljiva bolezen in jih ameriška Agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) ali Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) za zdravljenje nista odobrili. Njihov način delovanja naj bi bil imunomodulatoren z zmanjšanjem aktivacije jedrnega dejavnika spodbujevalca lahkih verig κ (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- κ B), zaradi česar se zmanjša proizvodnja vnetnih citokinov (3). Glede na evropske smernice se priporoča tetraciklin v odmerku 500 mg dvakrat dnevno štiri mesece, vendar v Sloveniji ni na voljo in zato predpisujemo doksiciklin 100 mg dnevno štiri mesece. Kombinacija klindamicina 300 mg in rifampicina 300 mg dvakrat dnevno se priporoča za deset tednov (8). Optimizirano antibiotično zdravljenje v kombinaciji s kirurškim posegom je lahko pri hudih oblikah bolezni učinkovito (3). Za hitro zmanjšanje vnetja ob akutnih poslabšanjih in za zdravljenja terapevtsko odpornih nodusov lahko uporabimo znotrajlezijski steroid. Manj pogosto uporabljamo še druge sistemske antibiotike samostojno ali v kombinaciji, sistemski steroid, acitretin, antiandrogena zdravila, dapson in ciklosporin (8). Adalimumab, zaviralec TNF- α , je trenutno edino s strani EMA in FDA odobreno zdravilo za zdravljenje zmerne do hude oblike HS, ki se je izkazalo za najbolj obetavno. Adalimumab je humano monoklonsko protitelo, ki se z visoko afi-

niteto in specifičnostjo veže na topen in membranski TNF- α , zato prepreči vezavo na receptor za TNF- α (p55 in p75) ter tako zavira njegovo biološko delovanje (8). Infliksimab je himerno monoklonsko protitelo proti TNF- α , ki se priporoča za zdravljenje HS, vendar priporočilo temelji na raziskavi, ki je vključevala manjše število bolnikov. Serije primerov in izsledki manjših raziskav kažejo tudi na učinkovitost zdravil, ki delujejo proti IL-1, in tistih, ki zavirajo poti IL-12 in IL-23 (npr. ustekinumab) (3). V fazi kliničnih preskušanj so številna biološka in druga sodobna imunomodulatorna zdravila, zato v prihodnosti pričakujemo razširitev nabora terapevtskih možnosti in uporabo pristopa zdravljenja, prilagojenega posamezniku (30).

V vseh fazah bolezni pride v poštev kirurško zdravljenje, povzeto v tabeli 2. Posamezne abscese zdravimo z incizijo in drenažo, za blago do zmerno izražene spremembe lahko uporabimo laser z ogljikovim dioksidom ali tehniko *deroofing*. Pri slednjem gre za kirurško tehniko, s katero zdravo okolno tkivo ohranimo, »streho« abscesa, ciste ali sinusa pa v celoti odstranimo (30, 31). Zmerno izražene spremembe lahko odstranimo tudi z lokalno ekscizijo (30). Kljub tem že doseženim in prihajajočim napredkom zdravljenja je treba strukturne spremembe kože in podkožja ter kronične poškodbe z brazgotinami pri bolnikih s hudo obliko HS zdraviti z radikalnimi kirurškimi posegi (3).

ZAKLJUČEK

Za zagotovitev najboljšega možnega poteka te obremenjujoče bolezni je ključna zgodnja diagnoza. Terapevtske možnosti danes vključujejo antibiotično zdravljenje, imunomodilirajoče zdravljenje, kirurško zdravljenje ter spremembo življenjskega sloga, v prihodnosti pa je pričakovana širitev terapevtskih možnosti in uporaba pristopa medicine, prilagojene posamezniku.

LITERATURA

1. Zouboulis CC, de Marmol V, Mrowietz U, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatology*. 2015; 231 (2): 184–90.
2. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82 (5): 1045–58.
3. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 18.
4. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, et al. Hidradenitis suppurativa: An update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021; 35 (1): 50–61.
5. Garg A, Kirby JS, Lavian J, et al. Sex- and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol*. 2017; 153 (8): 760–4.
6. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015; 173 (6): 1546–9.
7. Garg A, Neuren E, Cha D, et al. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82 (2): 366–76.
8. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015; 29 (4): 619–44.
9. Lipsker D, Severac F, Freys M, et al. The ABC of Hidradenitis suppurativa: A validated glossary on how to name lesions. *Dermatology*. 2016; 232 (2): 137–42.
10. Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosing hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016; 34 (1): 1–5.
11. Esmann S, Dufour DN, Jemec GBE. Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa: Specificity, sensitivity and positive predictive value of specific diagnostic questions: Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2010; 163 (1): 102–6.
12. Jemec GBE, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34 (6): 994–9.
13. Martorell A, Wortsman X, Alfageme F, et al. Ultrasound evaluation as a complementary test in hidradenitis suppurativa: Proposal of a standardized report. *Dermatol Surg*. 2017; 43 (8): 1065–73.
14. Virgilio E, Bocchetti T, Balducci G. Utility of MRI in the diagnosis and post-treatment evaluation of anogenital hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2015; 41 (7): 865–6.
15. Frew JW, Vekic DA, Woods J, et al. Phenotypic heterogeneity implies heterogeneous pathogenic pathways in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol*. 2015; 24 (5): 338–9.
16. Roenigk RK, Roenigk HH Jr. *Dermatologic Surgery: Principles and practice*. New York: CRC Press; 1989. p. 729–39.
17. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, et al. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009; 161 (4): 831–9.
18. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the international hidradenitis suppurativa severity score system (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017; 177 (5): 1401–9.
19. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (4): 699–703.
20. Menter A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2014; 33 (3 Suppl): S54–6.
21. van der Zee HH, de Winter K, van der Woude CJ, et al. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol*. 2014; 171 (3): 673–5.
22. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, et al. Prevalence and risk of inflammatory bowel disease in patients with hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2017; 137 (5): 1060–4.
23. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, et al. Hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14 (1): 65–70.
24. Vossen ARJ, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model. *Front Immunol*. 2018; 9: 2965.
25. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, et al. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017; 177 (5): 1385–93.
26. Li A, Peng Y, Taiclet LM, et al. Analysis of hidradenitis suppurativa-linked mutations in four genes and the effects of PSEN1-P242LfsX11 on cytokine and chemokine expression in macrophages. *Hum Mol Genet*. 2018; 28 (7): 1173–82.

27. Hunger R.E, Laffitte E, Laeuchli S, et al. Swiss practice recommendations for the management of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Dermatology*. 2017; 233 (2–3): 113–9.
28. Megna M, Bettoli V, Chimenti S, et al. Hidradenitis suppurativa: Guidelines of the Italian society of dermatology and venereology (SIdDeMaST) for the use of anti-TNF- α agents. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015; 150 (6): 731–9.
29. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, et al. S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa (number ICD- 10 L73.2). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10 (5): S1–31.
30. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, et al. Hidradenitis suppurativa: Where we are and where we are going. *Cells* 2021; 10 (8): 2094.
31. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: A tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63 (3): 475–80.

Prispelo 14. 7. 2022