

# Hidradenitis suppurativa, una actualización. Parte I: epidemiología, factores de riesgo y fisiopatología

**Juan Guillermo Pabón<sup>1</sup>; Ricardo Flaminio Rojas<sup>2</sup>; María Isabel Barona<sup>3</sup>; Beatriz Orozco<sup>4</sup>; Esperanza Meléndez<sup>5</sup>; Adriana Motta<sup>6</sup>; Lili Johana Rueda<sup>7</sup>; Ricardo Rueda<sup>8</sup>; Luis Fernando Balcázar<sup>9</sup>; David Arias<sup>10</sup>; Doralda Castro<sup>11</sup>; Adriana Raquel Cruz<sup>12</sup>; Nathalie Quiroz<sup>13</sup>; Natalia Vargas<sup>14</sup>; Johana Luna<sup>15</sup>; Natalia Montoya<sup>16</sup>; Martha Susana Ramírez<sup>17</sup>; Evy Leinad Reyes<sup>18</sup>; Jorge Luis Bermúdez<sup>19</sup>; Xiomara Ríos<sup>20</sup>; Vanessa Torres<sup>21</sup>; María Claudia Guzmán<sup>22</sup>; Lizeth Vanessa Benavides<sup>23</sup>; Jessica Vergara<sup>24</sup>; Edgar Moreno<sup>25</sup>; Daniela Lynett Barrera<sup>26</sup>; Carlos Morales<sup>27</sup>; José Tovar<sup>28</sup>; Jairo Fuentes<sup>29</sup>; Bernardo Huyke<sup>30</sup>; Teresita Diazgranados<sup>31</sup>; Silva Milena Danies<sup>32</sup>**



1. Médico dermatólogo, Clínica de Marly, Bogotá. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6776-2366>
2. Médico dermatólogo, Dermahair Center. Centro Médico Fundación Oftalmológica de Santander - FOSCAL, Floridablanca. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0997-4717>
3. Médica dermatóloga, Clínica Imbanaco, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2945-7588>
4. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-3580>
5. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Barranquilla. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9987-6683>
6. Médica dermatóloga. Directora, posgrado de Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1924-1256>
7. Médica dermatóloga. Magíster en Epidemiología. Docente, posgrado de Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-5299>
8. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9236-9627>
9. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7800-778>
10. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-4352>
11. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5705-534X>
12. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1572-7099>
13. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0224-7416>
14. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2926-3763>

15. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-3676>
16. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cali. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8196-5394>
17. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4933-2175>
18. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9051-4977>
19. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6972-921X>
20. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-1278>
21. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-6832>
22. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0490-4863>
23. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4402-6202>
24. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4763-3935>
25. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5871-9177>
26. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1338-4384>
27. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bucaramanga. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7040-8799>
28. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Barranquilla. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0787-1784>
29. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Barranquilla. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2771-050X>
30. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Barranquilla. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9267-4051>
31. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Barranquilla. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2015-9568>
32. Médico dermatólogo. Miembro, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Barranquilla. Miembro, Grupo Colombiano de Estudio de Acné y Rosácea. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4249-8169>

**Correspondencia:** Juan Guillermo Pabón; **email:** [juanpabonmd@gmail.com](mailto:juanpabonmd@gmail.com)

**Recibido:** 03/07/2022; **aceptado:** 10/03/2024

**Cómo citar:** Pabón JG, Rojas RF, Barona MI, Orozco B, Meléndez E, Motta A, et al. Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol. 2024;32(1):28-46.

**DOI:** <https://doi.org/10.29176/2590843X.1713>

**Financiación:** El grupo de estudio de acné recibió apoyo para la financiación de la logística de las reuniones de Megalabs.

**Conflictos de interés:** Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

## RESUMEN

---

**Introducción:** la hidradenitis suppurativa (HS) es un trastorno autoinflamatorio crónico de la piel, que involucra una disfunción infundibulofolicular y una respuesta inmunitaria anormal. Presenta un pico de incidencia entre la segunda y tercera década de la vida y se presenta clínicamente como lesiones supurativas dolorosas, crónicas y recurrentes en las áreas de los pliegues, que evolucionan a tractos sinuosos y bandas de cicatriz deformante con marcada afectación de la calidad de vida. El presente artículo es revisión completa del estado de arte de la HS. En esta primera parte se abordará la epidemiología, los factores de riesgo, las comorbilidades y la fisiopatología.

**Materiales y métodos:** para esta revisión narrativa se realizó una búsqueda completa de la literatura en tres bases de datos (PubMed, Science Direct y EMBASE), desde el año 2001 hasta el año 2023, que incluyó los artículos publicados en inglés y en español. **Resultados:** se incluyeron 107 artículos publicados desde 2001 hasta 2023, los cuales fueron revisados en texto completo. **Conclusión:** la hidradenitis suppurativa es una enfermedad dermatológica compleja, con una prevalencia importante a nivel mundial. Los factores de riesgo son diversos al igual que las comorbilidades asociadas que se han descrito y que merecen total atención para un abordaje íntegro. Los avances en el entendimiento de su fisiopatología son importantes y han permitido una mayor comprensión de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Acné inverso; Comorbilidad; Epidemiología; Factores de riesgo; Factores predisponentes; Hidradenitis suppurativa; Patogénesis.

## HIDRADENITIS SUPPURATIVA, AN UPDATE. PART I: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS AND PATHOGENESIS

### SUMMARY

---

**Background:** Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic autoinflammatory skin disorder that involves dysfunction of the follicular infundibulum and an abnormal immune response. It has a peak incidence between the second and third decades of life, and clinically presents as painful, chronic, and recurrent suppurative lesions in the intertriginous areas, which evolve into sinuous tracts and deforming scar bands with a remarkable impact on quality of life. This article is a comprehensive review of the state of the art of HS. This first part includes epidemiology, risk factors, comorbidities, and pathophysiology. **Materials and methods:** For this narrative review, a complete literature search was carried out in three databases (PubMed®, Science Direct®, and EMBASE®), from 2001 to 2023, including articles published both in English and Spanish. **Results:** A total of 107 articles published from 2001 to 2023 were included and reviewed in full text. **Conclusion:** Hidradenitis suppurativa is a complex dermatological disease with a significant prevalence worldwide. The risk factors and associated comorbidities are diverse and deserve full attention for a comprehensive approach. Advances in the understanding of its pathogenesis are relevant to achieving a greater comprehension of the disease.

**KEY WORDS:** : Acne inversa; Comorbidity; Epidemiology; Hidradenitis suppurativa; Pathogenesis; Predisposing factors; Risk factors.

## INTRODUCCIÓN

La hidradenitis supurativa (HS) es un trastorno autoinflamatorio crónico de la piel, que involucra una disfunción infundibulofolicular y una respuesta inmunitaria anormal. Presenta un pico de incidencia entre la segunda y la tercera década de la vida y clínicamente se manifiesta como lesiones supurativas dolorosas, crónicas y recurrentes en las áreas de los pliegues como las axilas, la región inframamaria, la región inguinal, los glúteos y las regiones perineal y perianal, que evolucionan a tractos sinuosos y bandas de cicatriz deformante con marcada afectación de la calidad de vida. En la histopatología, se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto perifolicular que lleva a la pérdida de las unidades pilosebáceas y apocrinas. Hay disfunción infundibulofolicular y una respuesta inmunitaria cutánea aberrante a las bacterias comensales. Se presenta un aumento de las interleucinas 1 (IL-1), IL-10 e IL-17; esta última es la de mayor relevancia; además del factor de necrosis tumoral (FNT- $\alpha$ ) y la caspasa 1, y de un incremento en el influjo de neutrófilos, monocitos y mastocitos. Su diagnóstico es clínico, aunque cada vez toma más relevancia el uso de imágenes diagnósticas, específicamente la ecografía, para caracterizar las lesiones subclínicas y evaluar la extensión de la enfermedad y su clasificación. Existen numerosas intervenciones para el tratamiento, las cuales incluyen terapias tópicas, orales, biológicas y quirúrgicas<sup>(1)</sup>. El presente artículo es una revisión completa del estado de arte de la HS. En esta primera parte se abordará la epidemiología, los factores de riesgo, las comorbilidades y la fisiopatología.

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Science Direct y Embase, que incluyó las siguientes palabras claves y términos Mesh: “Hidradenitis suppurativa”, “epidemiology”, “comorbidity”, “risk factors” y “ethiology”. Se combinaron mediante distintos operadores booleanos. Se aplicaron los filtros de idioma inglés y español y el rango de tiempo fue del año 2000 al 2023. Los investigadores realizaron inicialmente la lectura de los títulos y los resúmenes para la selección de los artículos y lectura en texto completo.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la HS es variable y se encuentra en un rango del 0,00033% al 4,1%: el subregistro es frecuente y esto puede explicar la discordancia entre estudios<sup>(1)</sup>. Prevalencias bajas han sido reportadas en asiáticos (Japón, 0,4%; y Corea, 0,06%)<sup>(1-5)</sup>. En el Reino Unido, la prevalencia global es del 0,77%, con un pico en la quinta década de la vida y una relación mujer:hombre de 2,9:1<sup>(6)</sup>. En Suecia se reportó una prevalencia global del 0,14%, con una prevalencia ajustada por sexo del 0,21% para mujeres y del 0,07% para hombres, con una relación mujer:hombre de 3:1<sup>(7)</sup>. En Estados Unidos, la prevalencia estimada es del 0,10%, con una relación mujer:hombre de 3:1, que es más frecuente en la cuarta década de la vida y en población afroamericana. Con respecto a la incidencia, en Estados Unidos, la incidencia ajustada por sexo y edad fue de 6 casos por cada 100.000 personas/año, y es más alta en mujeres (8,2 por 100.000) que en hombres (3,8 por 100.000)<sup>(8)</sup>. Los estudios de prevalencia en Latinoamérica son escasos. En Argentina, la prevalencia fue de 2,2 por cada 10.000 personas/año, y es más frecuente en mujeres caucásicas con edad promedio al diagnóstico de 37 años y una relación mujer:hombre de 2:1<sup>(9)</sup>. En Colombia, la prevalencia ha sido calculada en 7,4 por cada 100.000 habitantes<sup>(10)</sup>.

Dada la heterogeneidad de los datos dependiendo de la población evaluada, es pertinente realizar estudios epidemiológicos en nuestro país para tener datos aplicables a nuestra población.

## FACTORES DE RIESGO

### Edad

La enfermedad es más común entre la segunda y la tercera década de la vida (20 a 40 años), con una disminución significativa de la prevalencia después de los 55 años. Puede iniciar antes de los 11 años en el 2% de los casos y antes de los 13 años, en el 7,7%<sup>(1, 3, 5, 9-15)</sup>. La presentación temprana de la HS se ha asociado con susceptibilidad genética y enfermedad más extensa<sup>(3)</sup>. Se consideran potenciales factores de riesgo de presentación en la adolescencia el sexo femenino, la historia familiar de HS y la presencia de elementos de la tétrada folicular (celulitis disecante del cuero cabelludo, quiste pilonidal, hidradenitis supurativa y acné *conglobata*)<sup>(15)</sup>.

## Sexo

La HS es más frecuente en mujeres, con una relación mujer:hombre de 3:1 en la mayoría de los estudios <sup>(1, 2, 6, 9, 11, 13, 16)</sup>, aunque en la población asiática parece que esta relación se invierte <sup>(5)</sup>. Además, las formas más severas y atípicas se presentan más frecuentemente en hombres<sup>(12)</sup>.

## Raza

Los pacientes afroamericanos (prevalencia ajustada por raza del 0,3%) seguidos de los pacientes mestizos (prevalencia ajustada por raza del 0,22%) son los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HS, principalmente entre los 30 y los 39 años <sup>(13, 17)</sup>.

## Antecedente familiar

Se ha observado que el 34,3% de los pacientes con HS tienen un familiar en primer grado con la enfermedad, con descripción de formas autosómicas dominantes con mutaciones en la vía regulatoria del NOTCH, que desempeña un papel importante en el desarrollo del folículo <sup>(1, 12, 18)</sup>.

## Obesidad y sobrepeso

El porcentaje de obesidad entre los pacientes con HS oscila entre el 12% y el 88% <sup>(19)</sup>. Además, se ha reportado la obesidad abdominal (perímetro abdominal superior a 91 cm para hombres y 89 cm, para mujeres) como un factor de riesgo, con un *odds ratio* (OR) de 2,24 (IC 95%: 1,78-2,82) <sup>(1, 2, 6, 14, 19)</sup>. Esta mayor frecuencia también se mantiene en el grupo de niños y adolescentes, donde el 68,7% de aquellos con HS eran obesos frente al 29,8% sin obesidad <sup>(20)</sup>. La obesidad condiciona un estado proinflamatorio con valores elevados de FNT- $\alpha$  en sangre que exacerba la hidradenitis. Sumado a esto, la obesidad favorece la irritación mecánica y la fricción, lo que genera oclusión, maceración y ruptura folicular <sup>(21)</sup>. La compresión mecánica percibida a través de mecanosensores (integrinas, receptores de factores de crecimiento y receptores acoplados a proteína G, fibroblastos y queratinocitos) se transmite a través de la membrana celular, activa blancos dependientes del calcio y señales del ácido nítrico. Estas señales activan factores de transcripción que activan, a su vez, genes que pueden influir en la acantosis intrafolicular y en la queratinización y favorecen la irritación cutánea y la retención del sudor <sup>(22)</sup>.

La obesidad contribuye a una mayor actividad por parte del macrófago, que es la célula inflamatoria más numerosa encontrada en los infiltrados de lesiones de HS y la cual libera numerosas citocinas proinflamatorias, como la IL-23, la IL-1b y FNT- $\alpha$ , que exacerba la inflamación y favorece la lesión tisular. Es conocido el papel que desempeña el macrófago como mediador primario de la inflamación en los pacientes obesos, así que esta célula inflamatoria tendría un papel protagónico en esta asociación <sup>(23)</sup>.

Otra citocina relacionada con la obesidad-inflamación es la IL-36, aunque esta posiblemente tenga una relación directa con la HS, dado que algunas investigaciones han mostrado que el aumento de la IL-36 en pacientes con HS no fue dependiente de la presencia de obesidad, ni de tabaquismo, ni del síndrome metabólico, donde también se halla aumentada <sup>(20, 24, 25)</sup>.

## Síndrome metabólico

Muchos de los pacientes obesos con HS padecen síndrome metabólico (SM), como se ha reportado en varias revisiones sistemáticas que describen esta asociación, en la que el SM estaba presente en el 9,64% de los pacientes con HS (OR: 1,82; IC 95%: 1,39-2,25). Los estudios que incluyeron una población pediátrica registraron de igual manera una asociación significativa con síndrome metabólico (OR: 2,10; IC 95%: 1,58-2,62). La obesidad, el sedentarismo y los factores aterogénicos están presentes en los pacientes con HS, lo que incrementa el riesgo cardiovascular. También se ha reportado que la diabetes *mellitus* está presente en el 5%-20% de los pacientes con HS, intolerancia a la glucosa en el 39% e hipertrigliceridemia en el 35% al 50% de los casos <sup>(20, 26, 27)</sup>. Los pacientes hospitalizados y no hospitalizados con HS tienen un OR de 3,89 y 2,08, respectivamente, de ser diagnosticados con SM, comparados con sujetos sanos. De los componentes del SM, la obesidad es el más comúnmente asociado (50%-75%) y los índices de masa corporal (IMC) altos se relacionan con índices de Hurley altos, más áreas afectadas y una mayor severidad auto-

rreportada por los pacientes en comparación con aquellos con IMC bajos <sup>(27)</sup>. Se ha observado, además, que la reducción del 15% del IMC en pacientes obesos mejora la respuesta al tratamiento y la tasa de recurrencia después del manejo quirúrgico <sup>(2)</sup>.

## Hábito de fumar

El antecedente de tabaquismo está presente en el 70% al 88,9% de los pacientes con HS <sup>(20)</sup>. Un estudio alemán determinó que las personas fumadoras tenían 9,4 veces más riesgo de tener HS y la nicotina era una de las sustancias implicadas en la presentación y progresión de la enfermedad, por lo que el hábito de fumar también se asoció con una mayor severidad de la enfermedad <sup>(1, 2, 4, 9, 12, 17, 28)</sup>. El tabaco, compuesto por miles de químicos como nicotina, hidrocarburos poliaromáticos y componentes similares a la dioxina, es capaz de activar queratinocitos, fibroblastos y células del sistema inmunitario, actuando sobre los receptores nicotínicos, lo que da como resultado acantosis, hiperplasia epitelial infundibular y cornificación excesiva con la correspondiente oclusión folicular. Respecto a la liberación de citocinas, se ha reportado que fumar incrementa las interleucinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-8 y el FNT- $\alpha$ , lo que permite la quimiotaxis de neutrófilos y la inducción de células T<sub>H</sub>17. Por otro lado, la nicotina aumenta la virulencia del *Staphylococcus aureus* al incrementar su adhesión celular e inducir la formación de biopelículas, que inhiben al mismo tiempo la síntesis de péptidos antimicrobianos (PAM), como la betadefensina humana 2 (h $\beta$ D-2), y hacen que el folículo sea más susceptible a la invasión bacteriana. Además, en fumadores se ha demostrado la inhibición en el mecanismo de la vía de señalización Notch, lo que agrava más esta deficiencia ya reportada en los pacientes con HS <sup>(21, 27)</sup>.

El tabaquismo incrementa la incidencia de HS. En una cohorte retrospectiva se evidenció que los nuevos casos de hidradenitis fueron dos veces más comunes en el grupo de fumadores frente a los no fumadores (0,20% vs. 0,11%) <sup>(29)</sup>. Otros estudios reportan un aumento en la incidencia de dos hasta 12 veces en fumadores <sup>(26)</sup>. Los resultados de un metaanálisis revelaron una asociación significativa entre fumadores actuales e HS, con un OR de 4,26 [IC 95%: 3,68-4,94] <sup>(26)</sup>; además, los no fumadores mostraban una mejor respuesta al tratamiento. Fumar también se relaciona con la obesidad: el 75% de los fumadores de tabaco diagnosticados con HS son obesos <sup>(4)</sup>.

## Fuerzas mecánicas

El estrés mecánico, como fricción o presión, estimula el epitelio folicular y lleva a una invaginación de la epidermis que se rodea de proliferación epitelial. Este trauma causaría microfisuras en el acroinfundíbulo frágil e iniciaría, de esta manera, la inflamación, lo que se consideraría como fenómeno de Koebner o isomórfico. Este factor puede ayudar a que los pacientes obesos desarrollen nuevas lesiones de HS o empeoren las lesiones presentes. Sin embargo, se han encontrado dos situaciones: los pacientes que mejoran cuando se pierde un 15% del IMC después de una cirugía bariátrica y otros que han reportado un aumento de la severidad de las lesiones después de la cirugía, hecho que ocurre hasta en un 69% de los casos <sup>(30)</sup>. Esto fue atribuido parcialmente a la fricción, dado que se aumentan los pliegues de la piel, lo que no solo agravaría las lesiones, sino que favorecería la aparición de lesiones nuevas; esta condición mejora cuando se hace la intervención de la piel redundante <sup>(30)</sup>. Otros han atribuido este fenómeno a las deficiencias nutricionales, puesto que los pacientes con cirugía bariátrica mantienen deficiencias de micronutrientes como zinc, calcio, vitamina D, vitamina B<sub>12</sub>, hierro, entre otros, hasta por cinco años después de la cirugía <sup>(31)</sup>. En el paciente obeso, además de estos factores, la secreción de adipocinas sirve para propagar la cascada inflamatoria <sup>(32)</sup>.

## Microbiota

El papel de las bacterias en la HS es aún controversial, porque no es posible relacionarlas con un microorganismo específico <sup>(33)</sup>, no hay linfangitis, ni septicemia, ni celulitis. Las bacterias solo son cultivadas en un 50% y no hay un único germen cultivado. La HS inicia como un fenómeno de oclusión folicular y atrapa bacterias comensales en el folículo; estas bacterias pueden multiplicarse y volverse patógenos <sup>(23)</sup>. Para dilucidar el papel del microbioma cutáneo en esta enfermedad, se han realizado cultivos de lesiones mediante aspiración y biopsias de lesión. Así fue como Brook y Frazier describieron la naturaleza polimicrobiana de la axila en pacientes reportando *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Pseudomonas aeruginosa*, también especies de *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *estreptococo microaerófilo*, *Fusobacterium* y *Bacteroides*, el anaerobio más común. Ring, Mikkelsen y Miler condujeron un estudio para determinar la microbiota presente en la piel aparentemente sana de pacientes con hidradenitis y sujetos control. Los autores hallaron pocas bacterias, con predominio del estafilococo coagulasa negativo y una formación reducida de estos en la piel no lesional de pacientes con

HS al compararlos con sujetos sanos<sup>(17)</sup>. Otro estudio en piel lesional y no lesional de pacientes con HS encontró que el microbioma consistía principalmente de *Corynebacterium porphyromonas* y *Peptoniphilus*, mientras que en la piel no lesional predominaban el *Acinetobacter* y la *Moraxella*<sup>(4)</sup>. En cuanto a las corinebacterias, están el *Cutibacterium acnes*, comensal de la piel, con propiedades bactericidas contra otros patógenos, que junto al *S. epidermidis* constituyen el microbioma de una piel sana. El *C. acnes* está disminuido en la piel de pacientes con HS, lo que permite que crezcan otras bacterias al igual que las cepas de *S. epidermidis*, comparado con piel normal. Más recientemente Ring mostró que el estafilococo coagulasa negativo, el *S. aureus* y las bacterias mixtas anaerobias son las bacterias más comúnmente halladas en la HS<sup>(33, 34)</sup>. En algunos estudios se ha reportado la presencia de biopelículas en tractos sinuosos o folículos dilatados, lo que justificaría el concepto de cronicidad, exacerbaciones, necesidad de tratamientos largos y sanación lenta del proceso. Existen reportes de biopelículas cerca del 67% al 75%, que son de mayor tamaño en la piel perilesional<sup>(4)</sup>.

Se ha planteado que las alteraciones en la composición del microbioma pueden desencadenar la enfermedad o actuar como perpetuadoras de ella. La colonización bacteriana demostrada condiciona un estímulo constante para la cascada inflamatoria y la producción de citocinas a partir del reconocimiento de patógenos por los receptores de tipo *toll* (TLR) de los macrófagos. La infección bacteriana como evento secundario probablemente dispare una cascada de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) que estimulen a los inflamomas. Esta estimulación promueve la liberación de potentes citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ ) e induce el aporte de una dosis abundante de citocinas proveniente de la migración de células fagocíticas<sup>(4, 35, 36)</sup>.

Sumado a esto, se han realizado estudios de inmunidad innata por inmunohistoquímica en biopsias de piel normal y de nódulos inflamatorios de sujetos con HS, los cuales revelaron que los sujetos con HS muestran supresión de TLR-2, 3, 4, 7 y 9, IL-6, TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -MSH, beta-defensina 2 y 4 y de IGF-1, tanto en piel inflamada como no comprometida, en comparación con los controles sanos. En otros trabajos se observaron aumentos de IL-1 $\beta$ , FNT- $\alpha$  e IL-10 en piel lesional y perilesional que, en

comparación con sujetos controles sanos y con piel de lesiones de psoriasis, sugieren mayor inflamación en HS<sup>(4, 37, 38)</sup>.

## Hormonas

Una disregulación en el balance hormonal podría iniciar los estadios primarios de la enfermedad, tal como el taponamiento folicular y la hiperqueratinización. Sin embargo, los datos de la literatura son insuficientes para considerar el factor hormonal como un factor independiente. Es conocida la ausencia de hiperandrogenismo en pacientes con HS, donde no hay alteración de los niveles de testosterona, ni hidrotosterona comparado con sujetos sanos. De existir un efecto de andrógenos, sería solo local. El papel de las hormonas femeninas tampoco está claro: cerca del 43% de las mujeres con HS empeoran durante la menstruación y los anticonceptivos que tiene progesterona parecen empeorar la HS por sus propiedades androgénicas. La espirolactona, la cual es antiandrogénica, parece disminuir el número de lesiones y el dolor<sup>(4, 21, 27, 39)</sup>.

## HIDRADENITIS Y COMORBILIDADES

### Comorbilidades metabólicas y cardiovasculares

Existe evidencia de la relación entre HS y síndrome metabólico<sup>(40-43)</sup>. Sin embargo, los estudios han sido observacionales y no prueban causalidad. Los posibles mecanismos fisiopatológicos serían el efecto de la inflamación crónica, el estilo de vida sedentario como consecuencia de la estigmatización, los factores neuropsicológicos inducidos por la inflamación que afectan el apetito, los niveles de cortisona y los fármacos usados en el tratamiento. Todos estos factores contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular<sup>(2)</sup>. Estudios evidencian que los pacientes con HS presentan un aumento de los factores de riesgo cardiovascular, como placas arterioscleróticas, aumento de la frecuencia cardíaca media y aumento del riesgo de muerte por causas cardiovascular<sup>(44-46)</sup>. Estos resultados enfatizan la necesidad de investigar a los pacientes con HS buscando factores de riesgo cardiovasculares modificables y considerarlos al decidir las opciones de tratamiento.

## Comorbilidades autoinmunitarias

Existe una asociación significativa entre HS y enfermedad inflamatoria intestinal (EII), especialmente enfermedad de Crohn (EC) <sup>(47)</sup>. Incluso puede ser difícil diferenciar la EC cutánea de la HS. Un estudio sugiere que las lesiones en la EC son más ulcerativas, cicatrizan peor, frecuentemente están confinadas a la piel anorrectal y la mucosa rectal y tienden a crear fistulas, estenosis e incluso incontinencia. La HS, por otro lado, no forma lesiones endoanales ni ulceraciones primarias. La exploración física puede ser suficiente para distinguir estas dos entidades en la mayoría de los casos, aunque la resonancia magnética podría ser útil para diferenciarlas en caso de ser necesario <sup>(48, 49)</sup>. Incluso algunos pacientes pueden tener HS y EII simultáneamente <sup>(50)</sup>.

Se han descrito también casos de asociación entre pioderma gangrenoso (PG) e HS y tal combinación se observa en varios síndromes, como PASH (PG, acné *conglobata* y HS), PAPASH (PG, acné, HS y artritis piógena) y PASS (PG, acné *conglobata*, HS y espondiloartritis axial) <sup>(2)</sup>.

Existen asociaciones entre enfermedades articulares reumáticas y la HS. Un ejemplo es el síndrome SAPHO, que asocia espondiloartropatías con sinovitis, artritis, pustulosis, hiperostosis y osteítis. Tal asociación puede deberse a la exposición a antígenos cutáneos que no suelen encontrarse de forma sistémica y que pueden inducir inflamación y complejos de anticuerpos que se depositan en el líquido sinovial, lo que provoca artropatía inflamatoria estéril <sup>(2, 51)</sup>.

## Triada de oclusión folicular

La etiopatogenia de la HS ha sido atribuida a oclusión folicular en su fase inicial <sup>(52)</sup>. La oclusión también ha sido relacionada como factor etiológico en el acné y la celulitis disecante del cuero cabelludo. Dado que estas tres enfermedades comparten también otras características, como hiperplasia del aparato pilosebáceo, invasión bacteriana, supuración y cicatrización, y pueden presentarse concurrentemente en el mismo paciente, se conocen como la *triada de oclusión folicular* <sup>(53)</sup>. En un estudio realizado en Colombia, las comorbilidades asociadas con más frecuencia fueron acné *conglobata* y quiste pilonidal <sup>(54)</sup>. En los casos donde se suma el quiste pilonidal, se conforma la tetrada de oclusión folicular <sup>(55)</sup>.

## Síndromes relacionados

Algunos reportes relacionan la HS con el síndrome de Down <sup>(56-58)</sup>. También con el síndrome queilitis-ictiosis-sordera y dicha asociación parece ser explicada por una mutación puntual de la conexina 26, proteína de unión gap <sup>(59)</sup>. Otra entidad asociada con la HS es la enfermedad de Dowling-Degos o anomalía pigmentada y reticular de las flexuras, que corresponde a una genodermatosis de patrón hereditario autonómico dominante y que se relaciona también con taponamiento folicular <sup>(60)</sup>.

## Neoplasias

Se identifica la aparición de carcinoma escamocelular en áreas afectadas por HS, que parece estar relacionado con inflamación crónica, inmunidad celular alterada y virus del papiloma humano <sup>(61)</sup>. Por lo anterior, la sugerencia es tomar biopsia ante la menor sospecha. Tales tumores aparecen más frecuentemente 20 a 30 años después de iniciada la HS y son vistos frecuentemente en lesiones de glúteos y áreas perineal y perianal <sup>(62)</sup>. Un estudio realizado en Suecia evidenció un 50% de mayor riesgo de cualquier cáncer en pacientes con HS al compararlos con la población general <sup>(63)</sup>.

## Comorbilidades psicológicas

Al usar cuestionarios como el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), se observa que las HS afectan severamente la calidad de vida, incluso más que el acné, las neoplasias y otras enfermedades <sup>(64)</sup>. Por tratarse de lesiones crónicas, inflamatorias, dolorosas y a veces malolientes, que producen un sentimiento de vergüenza y aislamiento social, se asocian con depresión <sup>(65)</sup>. También se ha asociado la inflamación con depresión <sup>(66)</sup>. En la HS, la afectación de las relaciones interpersonales y la actividad sexual son un factor adicional que contribuye al deterioro de la calidad de vida. Entrevistas cualitativas sobre relaciones íntimas reportaron angustia psicológica en los pacientes con HS por cicatrices y deformidades causadas y algunos pacientes revelaron que su vida sexual se detuvo por completo debido a la enfermedad. Un tratamiento temprano y efectivo podría disminuir el riesgo de depresión <sup>(67)</sup>.

## FISIOPATOGENIA E INMUNOGENÉTICA

Hasta 1970, la HS fue considerada una enfermedad infecciosa; sin embargo, a partir de 1980 se empezó a sugerir la influencia del sistema inmunitario alterado<sup>(68)</sup>. Hechos como el reporte en 1988 de un bajo nivel de linfocitos T en la sangre periférica en algunos pacientes con HS moderada a severa, el reporte en 2001 de neutrófilos disfuncionales en HS, la comorbilidad de enfermedades con disfunción inmunológica, como la enfermedad de Crohn y el pioderma gangrenoso, y la mejoría utilizando tratamientos con agentes como anti-factor de necrosis tumoral y otros apoyan la condición inmunológica de la HS<sup>(69-74)</sup>.

En la epidermis lesional hay infiltrado inflamatorio celular mixto y activación del inflammasoma estimulado por la presencia de filamentos ectópicos de queratina<sup>(75-77)</sup>. Los péptidos antimicrobianos, incluidas la LL-37/catelicidina, la defensina y las proteínas S100, una primera línea de defensa que activa receptores de patrón de reconocimiento contra bacterias, se encuentran alterados en la HS<sup>(37, 76, 79, 80)</sup>. Se ha observado un aumento de los TLR-2<sup>(81)</sup>, aunque los TLR-3, 4, 7 y 9 están disminuidos, en comparación con la piel sana<sup>(82)</sup>.

Los modelos patogénicos iniciales han sugerido unidades pilosebáceas-apocrinas, con oclusión folicular

subclínica y secreción apocrina, las cuales conducen a la formación del quiste perifolicular y al atrapamiento de bacterias propias de este medio, seguido de una ruptura eventual del quiste en la dermis y activación del sistema inmunitario cutáneo innato, seguida por la activación del sistema inmunitario sistémico<sup>(68, 80, 83)</sup>.

## Alteración de la $\gamma$ -secretasa/vía de señalización Notch en la HS familiar

Aproximadamente un 40% de los pacientes con HS tienen antecedentes familiares positivos<sup>(84)</sup>. En seis familias chinas con HS familiar, se identificaron mutaciones en los genes responsables de la  $\gamma$ -secretasa (GS)<sup>(85)</sup>. Esta es una proteasa transmembrana compuesta por presenilina 1 catalítica y las subunidades del cofactor nicastrina y el promotor de presenilina 2 (**Figura 1**). El sitio inicial de adherencia del sustrato de la GS se localiza cerca del sitio activo de la presenilina. La nicastrina estabiliza el complejo de la GS y esta GS rompe una variedad de proteínas transmembrana, entre ellas los receptores Notch, para regular y controlar la diferenciación de la epidermis, de los folículos pilosebáceos terminales y de los apéndices cutáneos<sup>(86, 87)</sup>.



**Figura 1.** Conformación de la  $\gamma$ -secretasa.

El complejo de multiproteínas GS corresponde a una proteasa transmembrana compuesta por la presenilina 1 catalítica y las subunidades nicastrina y el promotor de presenilina 2, fundamentales en la vía de señalización Notch.

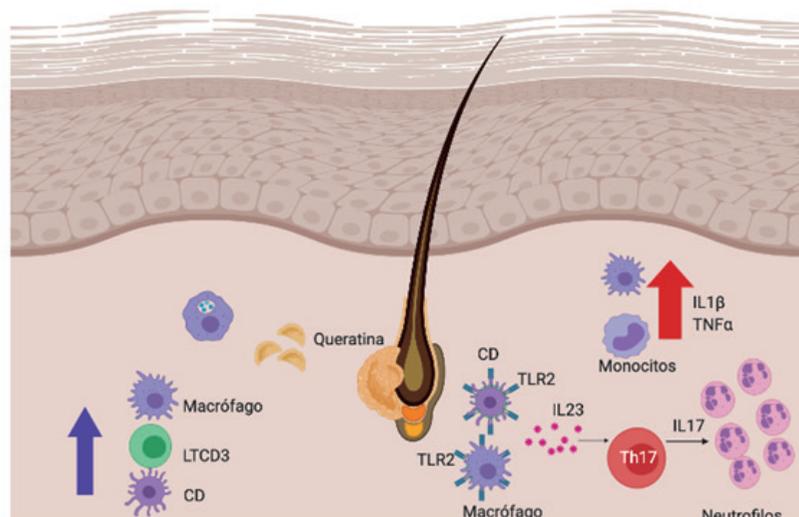
La vía de señalización Notch contribuye a regular el desarrollo celular inmunitario y sus funciones<sup>(88)</sup> y utiliza la vía de la calcineurina-factor nuclear de transcripción de células T activadas (NFAT) para controlar la diferenciación y el crecimiento de los queratinocitos y regular negativamente la respuesta inmunitaria innata mediada por los TLR<sup>(89, 90)</sup>.

## El papel de la vía de señalización Notch alterada en la inmunopatogénesis de la hidradenitis supurativa

En ratones con alteración de la vía de señalización Notch en ausencia de GS, las células de la vaina externa de la raíz del pelo activan la diferenciación, lo que conlleva a que los folículos pilosos sean reemplazados por quistes epidérmico y formación posterior de abscesos y fístulas<sup>(91-94)</sup>.

El papel de la glándula apocrina no debe ignorarse. Aunque la participación de la vía Notch en la glándula apocrina se desconoce, su activación durante la pubertad podría desempeñar un papel patogénico en la homeostasis de esta glándula. De esta manera, la “apocrinitis” de la HS representaría una estructura blanco que posteriormente activaría la inmunidad innata en las lesiones de HS, en conjunto con la queratina proveniente de los quistes epidérmicos rotos<sup>(95)</sup>.

La queratina liberada de los quistes rotos puede disparar la inflamación crónica, de manera que las células más abundantes en el infiltrado dérmico de lesiones de HS sean los macrófagos, las células dendríticas y las células T CD3+. Las células B y natural killer (NK) son escasas (**Figura 2**). Los macrófagos y las células dendríticas expresan abundantes TLR-2 y su estimulación lleva a la producción de grandes cantidades de IL-23, citocina de gran importancia en la diferenciación de las células T<sub>H</sub>17, también presentes en la dermis de las lesiones de HS, con la consecuente producción de IL-17, que promueve la quimiotaxis de neutrófilos a los tejidos periféricos<sup>(82, 96, 97)</sup> y constituyen puente con la respuesta inmunitaria adaptativa que dirige la diferenciación hacia las células T<sub>H</sub>17, especialmente a través de la vía p38-proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) de monocitos/macrófagos, que a su vez ejercen un papel regulatorio importante en la biosíntesis de citocinas proinflamatorias tales como IL-1 $\beta$  y FNT- $\alpha$ . En comparación con la piel sana, la IL-1 $\beta$  y el FNT- $\alpha$  en la piel afectada por HS están aumentados 31 y cinco veces, respectivamente<sup>(98-101)</sup>.



**Figura 2.** Participación del sistema inmunitario en la hidradenitis supurativa.

Las alteraciones en la queratinización del folículo piloso conducen a su taponamiento, inflamación y formación de quistes que se rompen. Los fragmentos de queratina liberados disparan la inflamación con la presencia de macrófagos, linfocitos T CD3+ y células dendríticas. La expresión de receptores TLR en los macrófagos y células dendríticas lleva a la producción de IL-23, que promueve la diferenciación de células T<sub>H</sub>17 con su consiguiente quimiotaxis de neutrófilos, producción de IL-17 y citocinas proinflamatorias.

FNT- $\alpha$	Van der Zee, et al. <sup>(100)</sup> Wolk, et al. <sup>(107)</sup> Mozeika, et al. <sup>(102)</sup>
IL-1 $\beta$	Van der Zee, et al. <sup>(100)</sup> Wolk, et al. <sup>(107)</sup>
IL-10	Van der Zee, et al. <sup>(100)</sup> Wolk, et al. <sup>(107)</sup> Dreno, et al. <sup>(82)</sup>
IL-17	Wolk, et al. <sup>(107)</sup> Van der Zee, et al. <sup>(100)</sup> Schlapbach, et al. <sup>(98)</sup>
IL-23	Schlapbach, et al. <sup>(98)</sup>
IL-12	Wolk, et al. <sup>(107)</sup> Schlapbach, et al. <sup>(98)</sup>
IL-22	Wolk, et al. <sup>(107)</sup>
IL-20	Wolk, et al. <sup>(107)</sup>
IL-6	Wolk, et al. <sup>(107)</sup>
IFN- $\gamma$	Wolk, et al. <sup>(107)</sup>
FNT: factor de necrosis tumoral; IFN: interferón; IL: interleucina.	

**Tabla 1.** Citocinas relevantes elevadas en la hidradenitis supurativa y estudios que lo soportan

### Puntos clave

- La hidradenitis supurativa (HS) es un trastorno autoinflamatorio crónico de la piel, que involucra una disfunción folicular.
- Es más frecuente en mujeres entre los 20 y los 40 años y tiene una prevalencia que varía según el grupo poblacional estudiado entre el 0,1% y el 7%.
- Los pacientes con HS pueden presentar concomitantemente otras enfermedades, principalmente metabólicas y cardiovasculares. También se asocian con enfermedades inflamatorias, neoplásicas y psicológicas.
- La participación inmunológica en la HS se hace cada vez más evidente, al punto que hoy las interleucinas involucradas constituyen un blanco terapéutico para su manejo.

Dado que la vía Notch se encuentra alterada, la supresión de la retroalimentación de la inmunidad innata activada, TLR-MAPK, es insuficiente y habrá autoinflamación persistente<sup>(90, 102, 103)</sup>; así, el FNT- $\alpha$ /factor nuclear kappa B (FN- $\kappa$ B) median el aumento de metaloproteinasas (MMP), lo que explicaría la remodelación tisular destructiva que ocurre en la HS, como se ha observado con la MMP-2<sup>(104)</sup>.

Por otro lado, la activación de los TLR estimula la expresión de la catelicidina y varias betadefensinas (HBD) 2 y 3, que a su vez están bajo el control de la IL-1 $\beta$  y el FNT- $\alpha$ <sup>(105, 106)</sup>.

## Participación de otras citocinas en la hidradenitis supurativa

Múltiples citocinas intervienen en la inmunopatogenia de la HS (**Tabla 1**). La IL-1 $\beta$  se correlaciona con la elevación de IL-10, lo cual sugiere un mecanismo compensatorio como respuesta secundaria al aumento de la expresión de IL-1 $\beta$ <sup>(78)</sup>. La IL-10 normalmente induce diferenciación T reguladora (Treg) (CD25), suprime patrones T<sub>h1</sub>, T<sub>h2</sub> y T<sub>h17</sub>, limita la respuesta a patógenos, previene el daño tisular y el desarrollo de autoinmunidad. La IL-10 se reporta amplificada hasta 34 veces en HS lesional y perilesional y hay correlación entre su aumento y la severidad de la HS. Tiene correlación negativa con IL-22 (inhibe selectivamente su expresión, no de IL-17) en los linfocitos T y monocitos, que contribuye a infecciones secundarias<sup>(107)</sup>.

La IL-23 es centro del desarrollo de células T<sub>h17</sub>. Esta IL-23p19 e IL-12p70 están elevadas en la piel de la HS y son abundantemente expresadas en macrófagos que infiltran la dermis de la piel lesional de la HS; sin embargo, Van der Zee y colaboradores no encontraron un aumento de la expresión de IL-12 en la piel lesional de la HS, por lo que la participación del eje IL-23/IL-12 en la patogénesis de la HS aún requiere ser evaluada<sup>(100)</sup>.

Otras citocinas expresadas por subpoblaciones de células T adaptativas e innatas (T CD4+, T CD8+, +, T $\gamma\delta$ , T NK, inductores linfoides y queratinocitos activados) producen IL-22/IL-20. La expresión de mRNA de IL-22 e IL-20 está significativamente elevada en la piel de la HS. Finalmente, la IL-6, una citocina proinflamatoria clave, disminuye su expresión en la piel de la HS, lo cual puede significar que está siendo consumida o suprimida por IL-10<sup>(82)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):18. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0149-1>
2. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):7-16. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.08.002>
3. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Dis*. 2016;17(3):343-51. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9328-5>
4. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045-58. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.090>
5. Yang JH, Moon J, Kye YC, Kim KJ, Kim MN, Ro YS, et al. Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Korea. *J Dermatol*. 2018;45(12):1389-95. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14656>
6. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguet V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):917-24. <https://doi.org/10.1111/bjd.16101>
7. Killasli H, Sartorius K, Emtestam L, Svensson Å. Hidradenitis Suppurativa in Sweden: A Registry-Based Cross-Sectional Study of 13,538 Patients. *Dermatology*. 2020;236(4):281-8. <https://doi.org/10.1159/000505545>
8. Garg A, Lavian J, Lin G, Strunk A, Alloo A. Incidence of hidradenitis suppurativa in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):118-22. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.005>

9. Zimman S, Comparatore M v., Vulcano AF, Absi ML, Mazzuocolo LD. Hidradenitis Suppurativa: Estimated Prevalence, Clinical Features, Concomitant Conditions, and Diagnostic Delay in a University Teaching Hospital in Buenos Aires, Argentina. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(4):297-302. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.01.004>
10. Fernández DG, Charry L, González L. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa in Colombia According to Data from the National Health Registry. *Skinmed.* 2021;19(5):369-73.
11. Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinflamatorias e Hidradenitis Suppurativa de la Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso Nacional. Hidradenitis suppurativa. Guía de tratamiento 2019. *Soc Argent Dermatol.* 2019;1(1):1-20. Disponible en: <https://t.ly/E4GvV>
12. Cabrera-Salom C, Sandoval L, Bulla F. Hidradenitis suppurativa. *Piel.* 2018;34(7):408-16.
13. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017;153(8):760-4. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0201>
14. Schrader AMR, 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(3):460-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.001>
15. Molina-Leyva A, Cuenca-Barrales C. Adolescent-onset hidradenitis suppurativa: prevalence, risk factors and disease features. *Dermatology.* 2018;235(1):45-50. <https://doi.org/10.1159/000493465>
16. Katoulis AC, Liakou AI, Rotsiamis N, Bonovas S, Bozi E, Rallis E, et al. Descriptive Epidemiology of Hidradenitis Suppurativa in Greece: A Study of 152 Cases. *Skin Appendage Disord.* 2017;3(4):197-201. <https://doi.org/10.1159/000475822>
17. Kimball AB, Crowley JJ, Papp K, Calimlim B, Duan Y, Fleischer AB, et al. Baseline patient-reported outcomes from UNITE: an observational, international, multicentre registry to evaluate hidradenitis suppurativa in clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1302-8. <https://doi.org/10.1111/jdv.16132>
18. Rodríguez Bandera A, de Lucas Laguna R. Aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos en situaciones especiales: hidradenitis suppurativa infantil. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(52):51-60. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(17\)30009-1](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(17)30009-1)
19. Revuz JE, Canoui-Poitaine 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(4):596-601. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.06.020>
20. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(9):703-15. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.06.004>
21. García Martínez FJ, Menchén L. Etiopatogenia: nexos en común entre la hidradenitis suppurativa y la enfermedad de Crohn. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(52):13-20. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(17\)30004-2](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(17)30004-2)
22. Schneider MR, Paus R. Deciphering the functions of the hair follicle infundibulum in skin physiology and disease. *Cell Tissue Res.* 2014;358(3):697-704. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1999-1>
23. Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflamm Res.* 2017;66(11):931-45. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1074-y>
24. Hayran Y, Alli N, Yücel, Akdoğan N, Turhan T. Serum IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , and IL-36 $\gamma$  levels in

- patients with hidradenitis suppurativa: association with disease characteristics, smoking, obesity, and metabolic syndrome. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(3):187-96. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-02012-w>
25. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Rüdell I, Bechara FG. Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):761-7. <https://doi.org/10.1111/bjd.16019>
  26. Negus D, Ahn C, Huang W. An update on the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(4):275-83. <https://doi.org/10.1080/17446666X.2018.1449647>
  27. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MDP. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):S27-35. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.055>
  28. Bettoli V, Cazzaniga S, Scuderi V, Zedde P, di Landro A, Naldi L, et al. Hidradenitis suppurativa epidemiology: from the first Italian registry in 2009 to the most recent epidemiology updates – Italian Registry Hidradenitis Suppurativa project 2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(S6):4-6. <https://doi.org/10.1111/jdv.15826>
  29. Acharya P, Mathur M. Hidradenitis suppurativa and smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):1006-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.10.044>
  30. Hidradenitis suppurativa: Patient experiences with bariatric surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):AB89. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.370>
  31. Garcovich S, de Simone C, Giovanardi G, Robustelli E, Marzano A, Peris K. Post-bariatric surgery hidradenitis suppurativa: a new patient subset associated with malabsorption and micronutritional deficiencies. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(3):283-9. <https://doi.org/10.1111/ced.13732>
  32. Boer J. Should Hidradenitis Suppurativa Be Included in Dermatoses Showing Koebnerization? Is It Friction or Fiction? *Dermatology.* 2017;233(1):47-52. <https://doi.org/10.1159/000472252>
  33. Langan EA, Recke A, Bokor-Billmann T, Billmann F, Kahle BK, Zillikens D. The role of the cutaneous microbiome in hidradenitis suppurativa—light at the end of the microbiological tunnel. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1205. <https://doi.org/10.3390/ijms21041205>
  34. Ring HC, Bay L, Kallenbach K, Miller IM, Prens E, Saunte DM, et al. Normal skin microbiota is altered in pre-clinical hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(2):208-13. <https://doi.org/10.2340/00015555-2503>
  35. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):709-14. <https://doi.org/10.1111/bjd.15939>
  36. Gronau E, Pannek J. [Diagnosis and treatment of acne inversa]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127(34-35):1761-3. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33543>
  37. Schlapbach C, Yawalkar N, Hunger RE. Human  $\beta$ -defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesions of acne inversa. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):58-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.033>
  38. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S, Kern W, Bruckner-Tuderman L, Rieg S. Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):966-74. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.020>
  39. Mikkelsen PR, Ring HC, Themstrup L, Jemec GBE. The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa-A Systematic Review. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24(4):239-49.
  40. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, et al.

- Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with Acne inversa. *PLoS One*. 2012;7(2):e31810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031810>
41. Tzellos T, Zouboulis C. Review of Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa: Implications for Daily Clinical Practice. *Dermatol Ther*. 2020;10(1):63-71. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00354-2>
  42. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):699-703. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.014>
  43. 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(12):1273-80. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1165>
  44. González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, López-Mejías R, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):329-35. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.025>
  45. Juhl CR, Miller IM, Jemec GB, Kanters JK, Ellervik C. Hidradenitis suppurativa and electrocardiographic changes: a cross-sectional population study. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):222-8. <https://doi.org/10.1111/bjd.15778>
  46. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):429-34. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.6264>
  47. Yazdanyar S, Miller M, Jemec G. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: Two cases that support an association. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat*. 2010;19(3):23-5.
  48. van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: Are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):195-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09430.x>
  49. Jemec G, Revuz J, Leyden J. Hidradenitis suppurativa. Berlín, Alemania: Springer: 2006.
  50. van der Zee HH, de Winter K, van der Woude CJ, Prens EP. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):673-5. <https://doi.org/10.1111/bjd.13002>
  51. Roussomoustakaki M, Dimoulis P, Chatzicostas C, Kritikos HD, Romanos J, Panayiotides JG, et al. Hidradenitis suppurativa associated with Crohn's disease and spondyloarthritis: Response to anti-TNF therapy. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):1000-4. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1185-9>
  52. Yu C, Cook M. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol*. 1990;122(6):763-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1990.tb06264.x>
  53. Bhalla R, Sequeira W. Arthritis associated with hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(1):64-6. <https://doi.org/10.1136/ard.53.1.64>
  54. Castellanos A, Cuellar I, Fernández DG. Hidradenitis suppurativa, un estudio descriptivo desde diferentes escenarios clínicos. *Dermatol Rev Mex*. 2021;65(6):861-70. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7148>
  55. Vasanth V, Chandrashekar B. Follicular occlusion tetrad. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):491-3. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.142517>
  56. Blok J, Jonkman M, Horváth B. The possible association of hidradenitis suppurativa and Down syndrome: Is increased amyloid precursor protein expression resulting in impaired Notch signalling the missing link? *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1375-7. <https://doi.org/10.1111/bjd.12887>

57. Garg A, Strunk A, Midura M, Papagermanos V, Pomerantz H. Prevalence of hidradenitis suppurativa among patients with Down syndrome: a population-based cross-sectional analysis. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):697-703. <https://doi.org/10.1111/bjd.15770>
58. Poizeau F, Sbidian E, Mircher C, Rebillat AS, Chosidow O, Wolkenstein P, et al. Prevalence and description of hidradenitis suppurativa in down syndrome: A cross-sectional study of 783 subjects. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(3):351-2. <https://doi.org/10.2340/00015555-3095>
59. Montgomery JR, White TW, Martin BL, Turner ML, Holland SM. A novel connexin 26 gene mutation associated with features of the keratitis-ichthyosis-deafness syndrome and the follicular occlusion triad. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):377-82. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.042>
60. Choudhary S, Jain D, Agrawal P, Singh A. Dowling-Degos disease and hidradenitis suppurativa: Co occurrence or association? *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(3):191-4. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.115514>
61. Losanoff JE, Sochaki P, Khoury N, Levi E, Salwen WA, Basson MD. Squamous Cell Carcinoma Complicating Chronic Suppurative Hidradenitis. *Am Surg.* 2011;77(11):1449-53.
62. Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer TJ, Trostle D, Cagir B. Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn's disease: A systematic review of literature. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(1):66-73. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-1061-x>
63. Lapins J, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of Cancer Among Patients With Hidradenitis Suppurativa. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):730-4.
64. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(3):264-8. <https://doi.org/10.2340/00015555-0866>
65. Esmann S, Jemec GBE. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: A qualitative study. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(3):328-32. <https://doi.org/10.2340/00015555-1082>
66. Kurek A, Johanne Peters EM, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Depression is a frequent co-morbidity in patients with acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(8):743-9. <https://doi.org/10.1111/ddg.12067>
67. Kurek A, Peters EMJ, Chanwangpong A, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):422-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.10.024>
68. Kelly G, Sweeney CM, Tobin A-M, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol.* 2014;53(10):1186-96. <https://doi.org/10.1111/ijd.12550>
69. O'Loughlin S, Woods R, Kirke P, Shanahan F, Byrne A, Drury M. Hidradenitis suppurativa. Glucose tolerance, clinical, microbiologic, and immunologic features and HLA frequencies in 27 patients. *Arch Dermatol.* 1988;124(7):1043-6. <https://doi.org/10.1001/archderm.124.7.1043>
70. Lapins J, Asman B, Gustafsson A, Bergström K, Emtestam L. Neutrophil-related Host Response in Hidradenitis Suppurativa: A Pilot Study in Patients with Inactive Disease. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(2):96-9. <https://doi.org/10.1080/00015550152384209>
71. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie K. Hidradenitis Suppurativa and Concomitant Pyoderma Gangrenosum: A Case Series and Literature Review. *Arch Dermatol.* 2010;146(11):1265-70. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.328>
72. Martínez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis Suppurativa and Crohn's Disease: Response to Treatment with Infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(4):323-6. <https://doi.org/10.1097/00054725-200111000-00008>
73. 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(2):205-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.050>
74. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GBE. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2011;165(2):391-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10339.x>
75. Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(7):911-4. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04123.x>
76. Lima AL, Karl I, Giner T, Poppe H, Schmidt M, Presser D, et al. Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2016;174(3):514-21. <https://doi.org/10.1111/bjd.14214>
77. Kelly G, Hughes R, McGarry T, van den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and non-lesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1431-9. <https://doi.org/10.1111/bjd.14075>
78. 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(1):98-106. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10643.x>
79. Bechara FG, Sand M, Skrygan M, Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Acne inversa: Evaluating antimicrobial peptides and proteins. *Ann Dermatol.* 2012;24(4):393-7. <https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.4.393>
80. Hoffman LK, Ghias MH, Lowes MA. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36(2):47-54. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2017.017>
81. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):691-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08425.x>
82. Drenó 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):182-6. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.315>
83. van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: Viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol.* 2012;21(10):735-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2012.01552.x>
84. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):539-61. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.11.911>
85. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science.* 2010;330(6007):1065. <https://doi.org/10.1126/science.1196284>
86. Aubin-Houzelstein G. Notch signalling and the developing hair follicle. *Adv Exp Med Biol.* 2012;727:142-60. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0899-4\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0899-4_11)
87. Ezratty EJ, Stokes N, Chai S, Shah AS, Williams SE, Fuchs E. A role for the primary cilium in notch signaling and epidermal differentiation during skin development. *Cell.* 2011;145(7):1129-41. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.05.030>
88. 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(3):172-7. <https://doi.org/10.1111/exd.12098>

89. Mammucari C, di Vignano AT, Sharov AA, Neilson J, Havrda MC, Roop DR, et al. Integration of notch 1 and calcineurin/NFAT signaling pathways in keratinocyte growth and differentiation control. *Dev Cell*. 2005;8(5):665-76. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.02.016>
90. Zhang Q, Wang C, Liu Z, Liu X, Han C, Cao X, et al. Notch signal suppresses toll-like receptor-triggered inflammatory responses in macrophages by inhibiting extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated nuclear factor  $\kappa$ B activation. *J Biol Chem*. 2012;287(9):6208-17. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.310375>
91. Pan Y, Lin M-H, Tian X, Cheng H-T, Gridley T, Shen J, et al. Gamma-Secretase Functions through Notch Signaling to Maintain Skin Appendages but Is Not Required for Their Patterning or Initial Morphogenesis. *Dev Cell*. 2004;7(5):7312-43. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2004.09.014>
92. Jemec G B, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(6):994-9. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90277-7](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90277-7)
93. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K, 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(5):1017-22.
94. 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(6):533-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00915.x>
95. Fismen S, Ingvarsson G, Moseng D, Dufour D, Jørgensen L. A clinical-pathological review of hidradenitis suppurativa: using immunohistochemistry one disease becomes two. *APMIS*. 2012;120(6):433-40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2011.02771.x>
96. Re F, Strominger JL. Toll-like Receptor 2 (TLR2) and TLR4 Differentially Activate Human Dendritic Cells. *J Biol Chem*. 2001;276(40):37692-9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M105927200>
97. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family members. *Immunity*. 2011;34(2):149-62. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.012>
98. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):790-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.07.010>
99. Li X, Jiang S, Tapping RI. Toll-like receptor signaling in cell proliferation and survival. *Cytokine*. 2010;49(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.08.010>
100. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1292-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10254.x>
101. Huang G, Wang Y, Vogel P, Kanneganti TD, Otsu K, Chi H. Signaling via the kinase p38 $\alpha$  programs dendritic cells to drive TH17 differentiation and autoimmune inflammation. *Nat Immunol*. 2012;13(2):152-62. <https://doi.org/10.1038/ni.2207>
102. Wang X, Liu Y. Regulation of innate immune response by MAP kinase phosphatase-1. *Cell Signal*. 2007;19(7):1372-82. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.03.013>
103. Wancket LM, Frazier WJ, Liu Y. Mitogen-activated protein kinase phosphatase (MKP)-1 in immunology, physiology, and disease. *Life Sci*. 2012;90(7-8):237-48. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.11.017>
104. Mozeika E, Pilmane M, Meinecke B, Jemec GB. Tumour Necrosis Factor-alpha and Matrix Metalloproteinase-2 are Expressed

- Strongly in Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(3):301-4. <https://doi.org/10.2340/00015555-1492>
105. Redfern RL, Reins RY, McDermott AM. Toll-like receptor activation modulates antimicrobial peptide expression by ocular surface cells. *Exp Eye Res.* 2011;92(3):209-20. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.12.005>
106. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder JM. Isolation and Characterization of Human  $\beta$ -Defensin-3, a Novel Human Inducible Peptide Antibiotic. *J Biol Chem.* 2001;276(8):5707-13. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008557200>
107. 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(2):1228-39. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903907>