



ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.actasdermo.org



Aspectos clínicos de la hidradenitis supurativa y de la enfermedad de Crohn: ¿qué hay en común?

E. Vilarrasa Rull^a y Y. González Lama^b

^aUnidad de Hidradenitis Supurativa, Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^bUnidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Hidradenitis supurativa;
Enfermedad de Crohn;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Prevalencia;
Asociación;
Evolución

KEYWORDS

Hidradenitis suppurativa;
Crohn disease;
Inflammatory bowel disease;
Prevalence;
Association;
Outcome

Resumen La hidradenitis supurativa (HS) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias crónicas y recurrentes que cursan a brotes y que presentan características clínicas en común. Ambas entidades suelen diagnosticarse entre la segunda y tercera décadas de la vida, y comparten factores de riesgo como el tabaco y el sobrepeso. En la EC, como ocurre en la HS, los episodios de inflamación aguda no tratados pueden desarrollar secuelas como abscesos, fístulas y estenosis, lo que determina la importancia de un abordaje precoz. Asimismo, algunos pacientes presentan ambas entidades. La prevalencia estimada de HS en los pacientes con EC es del 12,4-17,9%, mientras que la prevalencia de EC en pacientes con HS se sitúa alrededor del 3%. La presencia de HS en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia a un inicio de la EII más temprano, con mayor requerimiento de terapia anti-TNF-alfa y de resección quirúrgica.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Clinical features of hidradenitis suppurativa and Crohn disease: what do these two entities have in common?

Abstract Hidradenitis suppurativa (HS) and Crohn disease (CD) are chronic, recurrent inflammatory diseases. They share certain clinical characteristics and flares are common in both. Both entities are usually diagnosed between the second and third decades of life and share risk factors such as smoking and overweight. In CD, as in HS, acute untreated episodes of inflammation can lead to sequelae such as abscesses, fistulas and stenosis. Consequently, early management is of the utmost importance. Some patients have both diseases. The estimated prevalence of HS in CD patients is 12.4%-17.9%, while the prevalence of CD in HS patients is around 3%. The presence of HS in patients with inflammatory bowel disease (IBD) is associated with an earlier onset of IBD and with more frequent need for anti-TNF-alpha therapy and surgical resection.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Correo electrónico: evavrull@gmail.com (E. Vilarrasa Rull);
ygonzalezlama@telefonica.net (Y. González Lama).

Introducción

La hidradenitis (o hidrosadenitis) supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente del folículo piloso que afecta las zonas cutáneas que albergan glándulas apocrinas, como axilas, área submamaria, área anogenital, ingles, periné y glúteos¹⁻⁴.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy heterogéneas, pero habitualmente se desarrolla a partir de la pubertad, en forma de lesiones inflamatorias subcutáneas recidivantes, dolorosas, purulentas y malolientes (nódulos y abscesos), que pueden progresar a fístulas y tractos sinuosos que, posteriormente, generan cicatrices aberrantes (hipertróficas, retráctiles, criviformes) (definición modificada de 1st International Conference on Hidradenitis suppurativa/ Acne inversa, March 30-April 1, 2006, Dessau, Germany)¹⁻⁴.

La enfermedad de Crohn (EC), también es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, pero en este caso de la pared intestinal.

La EC puede afectar cualquier porción del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, y puede incluir uno o varios segmentos del tracto digestivo. Sin embargo, las zonas más frecuentemente afectadas son el ileon terminal y el colon derecho, seguidas de la región perianal⁵.

Los tramos entre zonas afectadas histológicamente por EC son normales, como sucede en las formas iniciales o menos graves de la HS⁵.

En la EC, la inflamación de la mucosa intestinal es típicamente transmural y afecta a todas las capas del intestino formando úlceras profundas y fisuras en la mucosa, de distribución parcheada. Si la inflamación progresa pueden formarse fístulas espontáneas (10-20%) y estenosis fibrosas, como sucede en fases avanzadas de la HS⁶.

Las manifestaciones clínicas de la EC dependerán de la zona del tracto gastrointestinal afectado y del momento evolutivo en que se encuentre la enfermedad. Pero, habitualmente, las manifestaciones más constantes son el dolor abdominal crónico/recurrente, la pérdida de peso y las alteraciones del ritmo deposicional.

Entre los principales síntomas de la EC se encuentran también las rectorragias, la febrícula, la malabsorción (y alteraciones derivadas), la astenia, la anorexia, la pérdida de peso y, en algunos casos, el estreñimiento.

Un tercio de los afectados de EC presenta afectación del último tramo del intestino grueso, el recto y el ano y la zona perianal, en algún momento de su vida. En estos casos, las lesiones más frecuentes son las fisuras anales, los abscesos y las fístulas perianales, que clínicamente pueden suponer un reto diagnóstico con la HS.

Así pues, el dolor y la supuración son síntomas habituales y recurrentes, tanto en la EC como en la HS, que limitan la calidad de vida de los pacientes.

Manifestaciones clínicas iniciales

Ambas entidades suelen diagnosticarse entre la segunda y la tercera década de la vida, aunque también existen casos de comienzo temprano diagnosticados antes de la pubertad^{5,7-11}.

Los casos de HS de comienzo precoz son más frecuentes en niñas y suelen presentar más alteraciones hormonales subyacentes (pubertad precoz)⁹ que los adultos, una mayor ten-

dencia a la asociación familiar (55,6%) que los casos pospuberales (34,2%)¹² y un mayor número de localizaciones corporales afectadas por la enfermedad, aunque no una mayor gravedad global¹². Los dobles comedones son característicos de la HS y se han descrito en los pliegues de algunos niños como posibles precursores de HS^{13,14}.

Los casos de EC que se diagnostican antes de la pubertad suelen manifestarse en forma de retraso en el crecimiento y tienen un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo (malignización, cirugía, enfermedad hepatobiliar y efectos secundarios con la medicación)^{5,15-17}.

Factores de riesgo

Tanto en la HS como en la EC, el tabaco¹⁸⁻²¹ y un índice de masa corporal (IMC) alto son factores de riesgo demostrados para el desarrollo de ambas entidades^{10,11,18,22-24}.

Fenotipos

En la HS, la distribución de las lesiones presenta variabilidad según el sexo: en mujeres son más frecuentes las afectaciones inframamaria, axilar e inguinal, mientras que en los varones las zonas más afectadas son la glútea, la perianal y las localizaciones atípicas (como la nuca y la zona retroauricular)^{10,25,26}.

Estas diferencias han hecho surgir algunos modelos de clasificación de la HS que proponen la categorización de la enfermedad en subtipos clínicos, con distinta tendencia a la progresión de la enfermedad.

En concreto, Canoui-Poittrine et al proponen una categorización en 3 clases derivada del análisis fenotípico de una serie de 618 pacientes²⁷. El modelo propuesto por Canoui-Poittrine et al es el siguiente²⁷:

- Pacientes de la clase latente (*latent class*, LC) 1, “axilar-mamaria” (48%), presentan lesiones en mamas y axilas preferentemente, aunque también en ingles, y tienden a desarrollar cicatrices hipertróficas en las zonas afectadas. La mayoría de los pacientes de este grupo suelen ser mujeres, con un IMC alto, no fumadoras y sin antecedentes familiares de HS.
- Pacientes de la LC2, “folicular” (26%), tienen una alta probabilidad de presentar lesiones no solo en mamas y axilas, sino también en las orejas, tórax, espalda y piernas. Presentan lesiones foliculares (sinus pilonidal, comedones, acné grave actual o pasado) y tienen historia familiar de HS. Comparados con los pacientes de la LC1, los de la LC2 son más frecuentemente varones, fumadores activos, tienen un IMC inferior a los de las LC1 y 3 y presentan mayor gravedad de la enfermedad, con un inicio más precoz y mayor duración.
- Pacientes de la LC3, “glútea” (26%), se caracterizan por tener afectación glútea, en forma de pápulas y foliculitis. Suelen ser fumadores, menos obesos (menor IMC) y muestran menor gravedad de la enfermedad que los de la LC1, a pesar de presentar una larga evolución.

Algunos autores subrayan la existencia de esta heterogeneidad fenotípica y su importancia frente a la respuesta al

tratamiento. Según Ingram et al^{28,29}, la LC1 se correspondería con el “típico” fenotipo de HS en Europa, que afecta axilas e ingles, y en mujeres, la zona inframamaria, mientras que las LC2 y 3 serían formas “atípicas” de HS.

En concreto, los pacientes de la LC2, que presentan mayor asociación familiar y peor pronóstico, se asociarían a mutaciones del gen de la γ -secretasa^{26,27,29-32}.

Recientemente se ha sugerido un nuevo fenotipo, la HS fulminante³³, más habitual en varones de origen afrocaribeño, jóvenes (26,5 años de media), fumadores activos, con acné, IMC normal y una HS muy grave de inicio explosivo (nódulos, abscesos, sinus, cicatrices hipertróficas, comedones), con afectación inguinosa y glútea, en ocasiones con fístulas anales y linfedema genital asociado³³. Estos pacientes muestran inflamación multisistémica (fiebre, sudores), pérdida de peso, queratitis reactiva, aumento de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG], anemia) y también afectación reumatológica (artritis axial y/o periférica). Este fenotipo podría incluirse dentro de la LC2 de Canoui-Poitrine³³. Sería una forma aguda y grave de la enfermedad, con afectación multisistémica y mala respuesta al tratamiento clásico inicial y que requiere tratamiento biológico precoz y drenaje³³.

Las clasificaciones clínicas de la EC tienen fundamentalmente un valor pronóstico y, al igual que en la HS, existen características fenotípicas que identifican a los pacientes cuya enfermedad suele tener un comportamiento más agresivo.

Así, la clasificación de Montreal evalúa 3 aspectos: la edad al diagnóstico, la localización de la enfermedad y el patrón de comportamiento, ya sea este fundamentalmente inflamatorio, estenosante o penetrante.

En los pacientes diagnosticados en edades más tempranas, o cuya afectación incluye al intestino delgado, tienen habitualmente un comportamiento más agresivo.

El comportamiento de la enfermedad se considera una característica progresiva, de tal forma que las fases iniciales son predominantemente inflamatorias, mientras que las formas más complejas, como la estenosante o incluso la penetrante, se van instaurando a medida que la enfermedad sigue su historia natural³⁴.

La EC también presenta gran variabilidad en cuanto a sus manifestaciones clínicas dependiendo de la zona o zonas del tracto gastrointestinal afectadas (íleo, colon derecho/izquierdo, recto –con o sin afectación perianal–) y del patrón fenotípico, ya sea inflamatorio, estenosante o penetrante⁵.

Curso clínico

Tanto la HS como la EC son enfermedades crónicas recurrentes, cuyo curso clínico se describe clásicamente en brotes, alternando períodos de mayor actividad clínica con otros libres de síntomas.

En la HS, los brotes (aparición de lesiones nuevas o empeoramiento de lesiones preexistentes) suelen acompañarse de un incremento de inflamación, dolor y supuración en las zonas afectadas. Aunque algunos brotes mejoran espontáneamente en 7-10 días¹¹, en la mayoría de casos se requiere tratamiento temprano para evitar el dolor, la abscesificación, los sinus, las fístulas y las secuelas derivadas (cicatrices hipertróficas, retracciones, desfiguración y problemas de movilidad, entre otras).

Los factores que contribuyen a la aparición de estos brotes son el estrés, el tabaco y, en mujeres, la menstruación (40%)^{10,11}.

Como ocurre en la HS, el curso de la EC es crónico y suele cursar en brotes, alternando períodos de inflamación con otros de inactividad. Durante los períodos de actividad aparecen también el dolor, las diarreas y los demás síntomas característicos de la enfermedad. La evolución, el número y gravedad de los brotes, la duración de estos y los períodos de remisión, muestran, como en la HS, una gran variabilidad individual^{34,35}.

En la EC, los episodios de inflamación aguda no tratados pueden desarrollar secuelas en forma de abscesos, fístulas y estenosis, entre otras, como en la HS⁵.

Además, hoy en día se sabe que existe una disociación importante entre las manifestaciones clínicas de la EC y la presencia de lesiones o, dicho de otra manera, la ausencia de síntomas no es sinónimo de un adecuado control de la EC. La presencia de lesiones en la mucosa, y de inflamación subclínica mantenida, predice la aparición de síntomas y secuelas (estenosis, fístulas, perforaciones o neoplasias), y determina el pronóstico de la enfermedad (fig. 1)³⁵. Dicha disociación es compartida por la HS, en la que la ausencia de dolor o supuración no es sinónimo de control de la enfermedad, como se ha demostrado en estudios de imagen ecográfica³⁶. Así, el control de la inflamación resulta clave para evitar la posible progresión de la enfermedad.

Se ha comprobado, además, que ciertos factores, como el tabaco y el estrés, podrían jugar un papel negativo sobre la evolución de la EC⁶.

Asociación de hidradenitis supurativa y enfermedad de Crohn

Se han descrito múltiples casos de pacientes que presentan ambas entidades, HS y EC³⁷⁻⁴⁰. La mayoría en adultos, pero también en prepúberes^{41,42}.

Los estudios de prevalencia realizados apuntan hacia una prevalencia significativamente más alta de HS en los pacien-

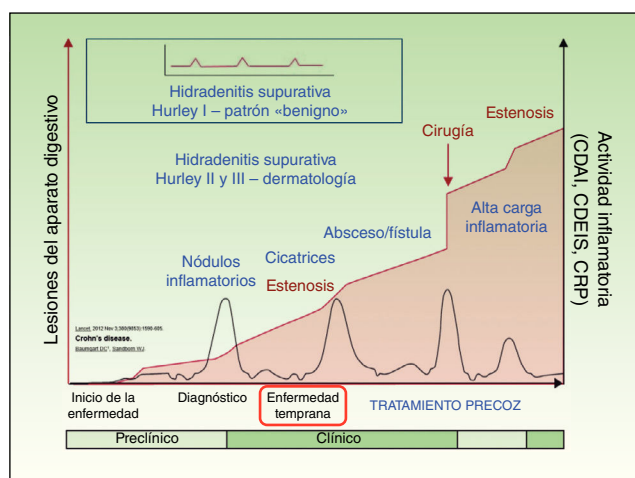


Figura 1 Evolución clínica de la hidradenitis supurativa (HS) y la enfermedad de Crohn (EC). CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; CDEIS: índice de severidad para la enfermedad de Crohn. Modificada de referencia 35.

Tabla 1 Similitudes entre enfermedad de Crohn (EC) e hidradenitis supurativa (HS)

	EC	HS
Localización	Tracto gastrointestinal	Pliegues
Plano de inflamación	Transmural	Dérmico profundo
Cicatrización	Sí	Sí
Fístulas	Sí	Sí
Tabaco	Puede agravar	Agrava
Cronicidad	Sí	Sí
Predisposición genética	Sí	Sí
Respuesta a anti-TNF	Sí	Sí

TNF: factor de necrosis tumoral.
Adaptada de referencia 45.

tes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (entre el 6,8 y el 23%) que en la población normal (1-2%)^{18,43,44}, con ciertas variaciones según los estudios de cohorte publicados (6,8%¹⁸, 8,9%⁴³, 16%⁴⁵, 23%⁴⁵). En concreto, los pacientes con EC muestran mayor predisposición a presentar HS que los pacientes con colitis ulcerosa (*odds ratio*: 2,112; $p < 0,001$), con una prevalencia estimada de HS en los pacientes con EC de alrededor del 12,4-17,9%¹⁸. No obstante, este valor podría estar sobreestimado, ya que la mayoría de estudios publicados hasta la fecha se basan en encuestas epidemiológicas telefónicas^{45,46}.

Por otro lado, la prevalencia de EC en pacientes con HS parece ser menor, alrededor del 3%⁴⁶. En estos casos, el diagnóstico de EC generalmente precede al de HS (media de 3,5 años)⁴⁶.

Los pacientes con EII afectados de HS presentan un inicio de la EII más temprano, con mayor requerimiento de terapia anti-TNF α y de resección quirúrgica que los pacientes con EII sin HS^{18,45,46}.

El sexo femenino, la edad joven, el tabaco y un IMC elevado parecen ser parámetros independientes asociados al desarrollo de HS en los pacientes con EII^{18,45,46}.

Janse et al realizaron un análisis genético de 59 de los casos con EII y HS concomitante (total 134) y de 293 controles (con EII sin HS) de su cohorte de 1.290 participantes con EII. Los autores detectaron 2 nuevas posibles asociaciones genéticas entre la HS y la EII en los cromosomas 4 y 5: una asociación protectora con la región genómica ELOVL7 (cromosoma 5) y una de riesgo con los genes *SULT1B1* y *SULT1E1* (en la región intergénica entre ambos, cromosoma 4)¹⁸.

Manifestaciones sistémicas

Tanto la HS como la EC pueden mostrar manifestaciones sistémicas del proceso inflamatorio como fiebre, malestar general, artromialgias o uveítis, que acompañan a los brotes de la enfermedad^{5,10,33,47-49}.

En las agudizaciones también se pueden observar alteraciones analíticas, como leucocitosis o aumentos en los reactantes de fase aguda (de la proteína C reactiva y de la VSG).

Estos síntomas sistémicos y las alteraciones analíticas son más frecuentes en la EC que en la HS, pero también se pue-

den observar en las formas agudas, graves y extensas de HS, como la HS fulminante³³, y en las formas sindrómicas (PASH [pioderma gangrenoso, acné, HS], PAPASH [artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné, HS], SAPHO [sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis])⁵⁰⁻⁵².

Asimismo, la HS puede aparecer asociada a otras alteraciones cutáneas y extracutáneas de características neutrofílicas en el contexto de síndromes autoinflamatorios poco frecuentes, pero bien definidos, que se caracterizan por episodios de inflamación estéril recurrente sin anticuerpos circulantes ni células T autorreactivas.

Estos síndromes son: el síndrome PASH^{51,53}; el síndrome PAPASH^{50,54,55}, o el síndrome SAPHO^{44,48,56-58}. En el síndrome SAPHO, la osteoartropatía se asocia a manifestaciones dermatológicas distintas, como acné, pustulosis palmoplantar, más raramente pioderma gangrenoso, HS y síndrome de Sweet^{52,59,60}.

Estos síndromes muestran distintas mutaciones en el gen *PSTPIP1*, el mismo gen implicado en el pioderma gangrenoso^{50,53,54,61}, y se caracterizan por presentar unos valores elevados de IL-1b e IL-8 (entre otras) en los tejidos afectados⁶². Además, algunos de los casos publicados comparten mutaciones genéticas conocidas asociadas con la EC (gen *NOD2*) o bien presentan EC clínicamente evidente⁵¹.

En los pacientes con EC, las manifestaciones extradiagísticas pueden coincidir o preceder a los síntomas digestivos. Se estima que alrededor de un 25-30% de los pacientes con EII presentará alguna manifestación extraintestinal a lo largo de su evolución. Algunas de estas siguen un curso paralelo a la actividad inflamatoria del intestino, mientras que otras siguen un curso independiente^{5,7}. Las más frecuentes son las manifestaciones mucocutáneas, las oculares, las articulares, las óseas y las hepáticas⁵.

Entre las manifestaciones mucocutáneas se encuentran: el eritema nudoso (el 15% de los pacientes con EC y que sigue un curso paralelo a la actividad inflamatoria intestinal), la estomatitis aftosa de repetición y el pioderma gangrenoso (menos frecuente que el eritema nudoso, con una prevalencia de entre el 1-3% de los pacientes con EII, más frecuente en colitis ulcerosa que en EC, y que sigue un curso independiente de los brotes)^{49,62-64}.

En concreto, el pioderma gangrenoso es especialmente interesante por su asociación con la EC y con la HS en algunas formas sindrómicas graves como el PAPASH, el PASH y el SAPHO, comentados anteriormente.

Otras manifestaciones extraintestinales que pueden aparecer en el contexto de la EC son: las osteoarticulares (son las más frecuentes en la EII, y aparecen en el 5-20% de los pacientes con EC), las oculares (fundamentalmente uveítis anterior), las hepatobiliares (como la colangeitis esclerosante primaria), las urológicas y las pulmonares (las 2 últimas muy poco frecuentes).

Complicaciones a largo plazo

La HS y la EC son procesos inflamatorios crónicos que destruyen el tejido. Por lo tanto, la enfermedad mal controlada comportará complicaciones a largo plazo relacionadas con el desarrollo de daño estructural, alterando la función del órgano, ya sea este la piel y el tejido celular subcutáneo o el intestino.

En el caso de la EC, la inflamación persistente y no controlada (incluso en ausencia de síntomas, como se ha mencionado previamente) se asocia al desarrollo de estenosis intestinales y cuadros obstructivos, fístulas entre asas, fístulas cutáneas, o a otras estructuras abdominales (fístulas enterovesicales, rectovaginales, etc.), o incluso perforación y absceso abdominal o perianal. Muchas de estas circunstancias precisan de un abordaje quirúrgico que implica resección de asas intestinales (fig. 1).

Además, la inflamación crónicamente mantenida lleva consigo otro tipo de problemas: los pacientes con formas más evolucionadas de la HS, especialmente las no tratadas o con mala respuesta al tratamiento, pueden llegar a desarrollar amiloidosis sistémicas y carcinomas epidermoides sobre las lesiones inflamatorias crónicas de HS, sobre todo en la zona glútea y perineal²⁵. Estos carcinomas, aunque poco agresivos desde el punto de vista histopatológico, suelen asociar infección por virus del papiloma humano de alto riesgo y presentan un comportamiento muy agresivo (el 61% de supervivencia a los 5 años)⁶⁵. Lo mismo puede suceder en los casos de EC recalcitrantes no tratadas o con insuficiente respuesta al tratamiento. Los pacientes con EI corren mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal y linfoma intestinal. En concreto, en la EC el factor de riesgo más importante es la afectación del colon⁵.

Conflicto de intereses

E.V. ha participado en ensayos clínicos, *advisors*, conferencias y simposios patrocinados por AbbVie, Amgen, Janssen, Lilly, MSD, Novartis y Pfizer.

Y.G.L. ha participado como *advisory board member*, ha recibido becas y apoyo en la investigación y ha participado en ensayos clínicos y conferencias remuneradas de las siguientes compañías farmacéuticas: AbbVie, MSD, Shire Pharmaceuticals, Ferring y Takeda.

Bibliografía

- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29:619-44.
- Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Hidradenitis suppurativa—characteristics and consequences. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21:419-23.
- Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:539-61; quiz 562-3.
- Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus. Surgical approach. En: Roenigk R, Roenigk HJ, editors. *Dermatologic Surgery Principles and Practice*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 623-45.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417-29.
- Giudici F, Maggi L, Santi R, Cosmi L, Annunziato F, Nesi G, et al. Perianal Crohn's disease and hidradenitis suppurativa: a possible common immunological scenario. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:12.
- Ortigosa L. Concepto actual y aspectos clínicos de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Colomb Med*. 2005;36(2 Suppl 1):16-24.
- Deckers IE, Van Der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:485-8.
- Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa in prepubescent and pubescent children. *Clin Dermatol*. 2015;33:316-9.
- Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366:158-64.
- Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2000;14:389-92.
- Deckers IE, Van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:485-8.
- Larralde M, Abad ME, Muñoz AS, Luna P. Childhood flexural comedones: a new entity. *Arch Dermatol*. 2007;143:909-11.
- Palmer RA, Keefe M. Early-onset hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:501-3.
- Buller H, Chin S, Kirschner B, Kohn J, Markowitz J, Moore D, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35 Suppl 2:S151-8.
- Moyer MS. A collaborative effort to define the epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: what can we learn from children with early-onset disease? *J Pediatr*. 2005;146:7-8.
- Pappa HM, Semrin G, Walker TR, Grand RJ. Pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20:333-40.
- Janse IC, Koldijk MJ, Spekhorst LM, Vila AV, Weersma RK, Dijkstra G, et al. Identification of clinical and genetic parameters associated with hidradenitis suppurativa in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:106-13.
- Rosenfeld G, Bressler B. The truth about cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1407-8.
- Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1399-406.
- Van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, Van der Logt EMJ, Faber KN, et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1199-207.
- Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:596-601.
- Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjonneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:575-82.
- Von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2001;144:809-13.
- 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;106:703-15.
- Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:51-7.
- Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1506-11.

28. Ingram JR, Abbott R, Ghazavi M, Alexandroff AB, McPhee M, Burton T, et al. The Hidradenitis Suppurativa Priority Setting Partnership. *Br J Dermatol*. 2014;171:1422-7.
29. Ingram JR, Piguat V. Phenotypic heterogeneity in hidradenitis suppurativa (acne inversa): classification is an essential step toward personalized therapy. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1453-6.
30. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*. 2010; 330:1065.
31. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. γ -Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2013;133:601-7.
32. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. Phenotypic heterogeneity implies heterogeneous pathogenic pathways in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol*. 2015;24:338-9.
33. Moriarty B, Pink A, Creamer D, Desai N. Hidradenitis suppurativa fulminans; a clinically distinct phenotype? *Br J Dermatol*. 2014;171:1576-8.
34. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:7-27.
35. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1415-22.
36. Martorell A, Segura Palacios JM. Ecografía de la hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106 Supl 1:49-59.
37. Yazdanyar S, Miller IM, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: two cases that support an association. *Acta Dermatovenerol Alpina Pannonica Adriat*. 2010;19:23-5.
38. Blazquez I, Gonzalez-Lama Y, Roustan G. Crohn's disease and hidradenitis suppurativa. An uncommon association that responds to infliximab. *J Crohns Colitis*. 2013;7:e717-8.
39. Rosi YL, Lowe L, Kang S. Treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab in a patient with Crohn's disease. *J Dermatolog Treat*. 2005;16:58-61.
40. Martínez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:323-6.
41. Savaşan S, El-Baba M. First episode of axillary acne inversa in a teenager on infliximab therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:e2-3.
42. Natarajan B, Sauer C, Shehata B, Kugathasan S. Hidradenitis suppurativa and pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:e29-30.
43. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, et al. Hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:65-70.
44. Scheinfeld N. Diseases associated with hidranitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J*. 2013;19:18558.
45. 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; 162:195-7.
46. 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;171:673-5.
47. Scheinfeld N. Dissecting cellulitis (Perifolliculitis Capitis Abscedens et Suffodiens): a comprehensive review focusing on new treatments and findings of the last decade with commentary comparing the therapies and causes of dissecting cellulitis to hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J*. 2014;20:22692.
48. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014; 32:397-408.
49. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2010;42:97-114.
50. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol*. 2013;149:762-4.
51. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e187.
52. Kahn MF, Chamot AM. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:225-46.
53. Braun-Falco M, Kovnerysty O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)—a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:409-15.
54. Garzorz N, Papanagioutou V, Atenhan A, Andres C, Eyerrich S, Eyerrich K, et al. Pyoderma gangrenosum, acne, psoriasis, arthritis and suppurative hidradenitis (PAPASH)-syndrome: a new entity within the spectrum of autoinflammatory syndromes? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:141-3.
55. Gönül M, Cevirgen Cemil B, Keseroglu HO, Kaya Akis H. New described dermatological disorders. *Biomed Res Int*. 2014;2014: 616973.
56. Claudepierre P, Clerc D, Cariou D, Lavabre C, Venencie PY, Bisson M. SAPHO syndrome and pyoderma gangrenosum: is it fortuitous? *J Rheumatol*. 1996;23:400-2.
57. Pazyar N, Feily A, Yaghoobi R. An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharmacol*. 2012;7:271-5.
58. Richette P, Molto A, Viguier M, Dawidowicz K, Hayem G, Nassif A, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis — results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol*. 2014;41:490-4.
59. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong J-B, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:637-46.
60. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1987;54:187-96.
61. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, Aksentijevich I, Gallin JI, Turner ML, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum*. 2012;64:2022-7.
62. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:213-27.
63. Tromm A, May D, Almus E, Voigt E, Greving I, Schwegler U, et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol*. 2001;39:137-44.
64. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:202-10.
65. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, Martin De Lassalle E, Castillo C, Mirabel X, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2010;220:147-53.