



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.actasdermo.org



## Aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos en situaciones especiales: hidradenitis supurativa infantil

A. Rodríguez Bandera y R. de Lucas Laguna\*

Sección de Dermatología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Hidradenitis supurativa;  
Niños;  
Adolescentes

**Resumen** La hidradenitis supurativa suele aparecer a partir de la tercera década de la vida y es poco frecuente en niños y adolescentes. En este trabajo se revisan los escasos datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de los que se dispone en este grupo de edad. Desde el punto de vista epidemiológico se han comunicado más casos en niñas, y se ha relacionado con alteraciones hormonales y con una posible mayor carga genética que cuando aparece en adultos. Clínicamente parece que cuando aparece a edades tempranas, la extensión de la enfermedad es mayor. El abordaje terapéutico es especialmente complejo, ya que apenas existe evidencia científica que nos ayude a tomar decisiones. Ayudarles a aceptar la enfermedad, recomendarles hábitos de vida saludables y elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente son los retos a los que nos enfrentamos.

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

### KEYWORDS

Hidradenitis suppurativa;  
Children;  
Adolescents

### Epidemiological, clinical and therapeutic aspects in special situations: hidradenitis suppurativa in paediatric patients

**Abstract** Hidradenitis suppurativa usually develops in the third decade of life and is infrequent in children and adolescents. This article reviews the scant epidemiological clinical and therapeutic data that are available for this age group. From the epidemiological point of view, reports have been more numerous in children, which has been related to hormone alterations and with a possibly higher genetic load than when this disease develops in adults. Clinically, it seems that when hidradenitis suppurativa develops in young patients, there is greater disease extension. The therapeutic approach is especially complex, since there is hardly any scientific evidence to serve as a basis for decisions. The challenges posed by this disease are to help patients accept their disease, recommend them healthy lifestyle habits and choose the most appropriate treatment for each patient.

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

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rauldelucas@gmail.com (R. de Lucas Laguna).

## Introducción

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica que suele aparecer a partir de la tercera década de la vida y es poco frecuente en niños y adolescentes. Nódulos, abscesos y tractos fistulosos, dolorosos y que exudan un material maloliente se forman, de manera recurrente, en axilas, ingles, región genital, glútea y perimamaria, por lo que se considera una enfermedad debilitante, con un gran impacto psicosocial. El manejo es difícil y se han probado múltiples tratamientos que han demostrado tener una eficacia caprichosa. Al existir pocos reportes acerca de la enfermedad en menores de 18 años, poco se sabe sobre las particularidades epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de la enfermedad cuando aparece en edades tempranas. Los pocos ensayos clínicos sobre opciones terapéuticas disponibles en la bibliografía se han realizado en adultos, por lo que no hay evidencia científica sólida para orientar el tratamiento en menores de 18 años. Hoy en día, únicamente se dispone de un escueto puñado de casos aislados o series de casos de HS en infantes o adolescentes y toca extrapolar la evidencia creada en pacientes adultos, y apoyarnos en la seguridad de fármacos utilizados para el tratamiento de otras enfermedades en pacientes pediátricos.

El objetivo de este trabajo es revisar los casos descritos en la bibliografía de HS en menores de 18 años para vislumbrar, con mayor claridad, las peculiaridades de esta enfermedad en la edad pediátrica y poder ofrecer el manejo más adecuado de la enfermedad en este grupo de pacientes. Para ello el trabajo se divide en 3 grandes apartados: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos.

## Aspectos epidemiológicos

### Prevalencia

La prevalencia estimada de la HS varía en cada estudio debido a diferencias poblacionales y metodológicas<sup>1</sup> y oscila entre el 0,05<sup>2</sup> y el 1%<sup>3,4</sup>. No se han publicado estudios específicos sobre la prevalencia de la enfermedad en la edad pediátrica; sin embargo, se dispone de algunos datos que hacen intuir lo infrecuente de la enfermedad en este grupo de edad. Así, Cosmatos et al realizan un estudio de prevalencia en una población extraída de una base de datos de reclamaciones de un programa comercial de salud estadounidense, y en menores de 18 años estiman una prevalencia del 0,017%<sup>2</sup>. Danby analiza los 405 pacientes con HS valorados en su clínica privada de Nueva Inglaterra desde 1997 y encuentra que solo el 12% había comenzado con síntomas antes de los 20 años<sup>5</sup>. Palmer et al reúnen los datos de un total de 275 pacientes publicados en artículos anteriores y encuentran que la enfermedad se inició antes de los 11 años únicamente en un 2%<sup>6</sup>. De entre los 855 pacientes con HS estudiados por Deckers et al, solo el 7,7% comenzó con síntomas antes de los 13 años<sup>7</sup>. Aunque no refleja la verdadera prevalencia de la enfermedad en la edad pediátrica, Liy-Wong et al encuentran, tras realizar una búsqueda en Pub-Med desde enero de 1978 hasta mayo de 2015, únicamente 12 casos de HS en este grupo de edad<sup>8</sup>. Muy recientemente se han comunicado otros 2 casos de HS en prepúberes<sup>9</sup> y, además de alguno no detallado incluido en series de casos, se ha

comunicado otro caso en un adolescente varón de 17 años que inició la enfermedad a los 14 años<sup>10</sup>.

### Sexo

La HS es significativamente más frecuente en mujeres que en varones, con una relación de casi 3:1 en la mayoría de los estudios<sup>2,7,11,12</sup>. En la edad pediátrica, también la enfermedad parece más frecuente en niñas: de los 15 casos publicados en la literatura desde 1978, solo 3 eran varones<sup>8,10,11</sup>.

### Edad

La HS suele diagnosticarse a partir de los 18-20 años<sup>2,11</sup> y su incidencia comienza a disminuir bruscamente a partir de los 49<sup>11</sup>-55<sup>3</sup>-64<sup>2</sup> años, por lo que se considera infrecuente en los 2 extremos de la vida. Algunos autores reconocen que, aunque la enfermedad suele diagnosticarse al inicio de la edad adulta, no es infrecuente que los síntomas se inicien años antes, en la adolescencia, durante o inmediatamente después de la pubertad<sup>5</sup>. Sin embargo es rara en prepúberes<sup>6,7</sup>, y en algunos trabajos se refieren a estos casos como hidrosadenitis de inicio temprano<sup>7</sup>. El niño con HS más joven presentado en la bibliografía comenzó a tener síntomas a los 5 años de edad<sup>13</sup>.

### Antecedentes familiares/factores genéticos

Se ha descrito una forma familiar de HS que se hereda, en la mayoría de los casos, con un patrón autosómico dominante<sup>14,15</sup> (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] 142690). Se han identificado mutaciones de pérdida de función en 3 genes, *NCSTN*, *PSEN1* y *PSENEN*, que codifican componentes esenciales del complejo multiproteico de la alfa-secretasa, involucrada en la regulación de la señal Notch. La alteración de la vía Notch da lugar a problemas en la diferenciación de los folículos pilosos que podrían ser la base de la etiopatogenia de la HS<sup>15,16</sup>.

Aunque no se han descrito estas mutaciones en ninguno de los casos publicados en la edad pediátrica, parece que los pacientes con un inicio precoz de la enfermedad suelen tener familiares afectados con mayor frecuencia que los pacientes que comienzan con la enfermedad a edades habituales<sup>7</sup>.

### Obesidad y síndrome metabólico

Varios trabajos coinciden en describir una fuerte asociación entre la HS y la obesidad<sup>3,9,12,17,18</sup> y entre la HS y el síndrome metabólico<sup>19</sup>.

En la infancia, la HS también es más frecuente en obesos<sup>20</sup> y ha aparecido asociada a síndrome metabólico<sup>21</sup>. Según Danby, el verdadero factor desencadenante o exacerbante de la enfermedad en obesos no es la obesidad en sí, sino la dieta rica en hidratos de carbono y productos lácteos que suelen tener estos pacientes y que es la responsable del aumento de insulina y de IGF-1<sup>5</sup>.

Deckers et al comparan el índice de masa corporal de pacientes con hidrosadenitis de inicio temprano y de inicio normal y no encuentran diferencias significativas<sup>7</sup>.

### Factores hormonales

El hecho de que la enfermedad afecte fundamentalmente a mujeres en edad fértil, que empeore con la menstrua-

ción<sup>22</sup>, que se haya asociado al uso de anticonceptivos con gestágenos con acción androgénica<sup>23</sup> y que sea más frecuente en pacientes obesos ha hecho sospechar que la HS tenga una base etiopatogénica hormonal. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan valores normales de andrógenos en sangre<sup>17</sup> y no se ha podido demostrar una mayor expresión de receptores androgénicos o estrogénicos en las glándulas apocrinas de pacientes con HS con respecto a controles sanos<sup>24</sup>.

En adolescentes pospúberes se han descrito casos asociados a ovarios poliquísticos<sup>24</sup>, y en prepúberes a pubertad precoz<sup>6,25,26</sup>, por lo que se recomienda descartar alteraciones endocrinológicas en pacientes con HS de inicio precoz.

## Tabaco

Existe una fuerte asociación entre el tabaco y la HS y se ha llegado a considerar una enfermedad casi exclusiva de fumadores<sup>27,28</sup>. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con HS de inicio temprano no habían comenzado a fumar antes del inicio de la enfermedad<sup>7</sup>. No se ha recogido si estos pacientes podían ser considerados fumadores pasivos.

## Depresión

La HS es una enfermedad crónica que condena a los pacientes a brotes constantes de lesiones dolorosas que exudan un material maloliente y dejan, al curar, cicatrices antiestéticas. Por ello, no es difícil imaginar que se trata de una enfermedad con un importante impacto en la calidad de vida, y no es raro pensar que pueda asociarse con una mayor frecuencia de alteraciones psiquiátricas, tanto en adultos como en niños o adolescentes.

Varios estudios de casos y controles demuestran una mayor prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con HS<sup>11,29-31</sup>, pero no hay estudios específicos al respecto en niños o adolescentes y, en la mayoría de los estudios, los pacientes incluidos tienen un mínimo de 16<sup>29</sup>, 18<sup>30</sup> o 21<sup>31</sup> años.

## Otras enfermedades asociadas

Las artropatías, el acné, la enfermedad inflamatoria intestinal o las alteraciones tiroideas son algunas de las otras enfermedades que se han asociado con la HS. Deckers et al no encontraron diferencias significativas cuando compararon la prevalencia de acné, de artritis reumatoide y de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con HS de inicio precoz con la prevalencia de estas enfermedades en pacientes que comenzaron con la HS a edades habituales<sup>7</sup>.

## Aspectos clínicos

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son superponibles en adultos y niños. Aparecen comedones y nódulos que pueden ulcerarse y drenar un material purulento maloliente o transformarse en verdaderas colecciones o abscesos dolorosos. Conforme avanza la enfermedad, las lesiones inflamatorias confluyen entre sí y forman trayectos fistulosos o curan dejando cicatrices hipertróficas o retráctiles<sup>8</sup>.

La región inguinal es la localización más frecuentemente afectada, aunque pueden verse involucradas el resto de las áreas habitualmente susceptibles: las axilas, la región anogenital y la región intermamaria y submamaria<sup>8</sup>. Once de los 15 casos detallados de HS en menores de 18 años publicados en la bibliografía<sup>8,10,11</sup> presentaban lesiones en las ingles, 5 tenían afectación axilar, 5 sufrían lesiones glúteas o perianales y 2 tenían lesiones inframamarias.

Puede afectarse un área sola o varias regiones. Siete de los 15 casos pediátricos descritos tenían, al menos, 2 regiones involucradas<sup>8,10,11</sup>. El inicio precoz de la enfermedad se ha relacionado con una mayor extensión de esta<sup>7</sup>.

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de los estadios de Hurley cuando se compararon los pacientes con HS de inicio precoz con los de inicio en edades habituales<sup>7</sup>, por lo que la gravedad de la enfermedad no parece mayor cuando esta comienza antes de la pubertad.

Las complicaciones más frecuentes son la infección, la anemia y el linfedema. También se han descrito, en los pacientes con afectación del periné, fístulas uretrales, vesiculares o rectales<sup>8</sup>.

## Estadificación

Para estadificar la enfermedad en niños y adolescentes se pueden usar las mismas escalas que en adultos: la estadificación de Hurley, la puntuación de Sartorius clásica o modificada, la evaluación global efectuada por el facultativo (Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment) o el índice de severidad de la hidrosadenitis (Hidradenitis Suppurativa Severity Index)<sup>1</sup>.

Aunque todavía no está validado, Wortsman et al han propuesto un método de clasificación de la enfermedad que, además de criterios clínicos, incluye criterios ecográficos y que podría aplicarse perfectamente en la población que nos ocupa<sup>32</sup>. La ecografía permite ver pseudoquistes dérmicos, colecciones fluidas y trayectos fistulosos<sup>32</sup>, que no siempre son evidentes clínicamente, y podría enseñarnos un reflejo más fiel de la actividad de la enfermedad.

## Cribado de alteraciones hormonales

Cuando la enfermedad aparece en prepúberes se recomienda valorar si las características sexuales primarias y secundarias y el estadio Tanner concuerdan con lo esperado para la edad del paciente. Algunos autores recomiendan, también, solicitar un análisis de sangre para estudio hormonal que incluya LH, FSH, testosterona total y libre, DHEA, 17-OH-progesterona, HbA<sub>1c</sub>, insulina, IGF-1 e IGF-2, una edad ósea y una ecografía ginecológica en niñas<sup>6,33</sup>.

## Aspectos terapéuticos

La evidencia científica sobre el manejo y las opciones de tratamiento en la HS en niños y adolescentes se basa en casos clínicos aislados y series de casos o en extrapolaciones de estudios realizados en adultos.

- **Hábitos saludables.** Como los niños y los adolescentes aún están forjando su personalidad y sus costumbres, se puede intentar influir sobre ellos de la forma más positiva para

su enfermedad. Aún tienen una importante capacidad de adaptación y flexibilidad, por lo que merece la pena dedicar un tiempo a explicar los hábitos que pueden beneficiar o perjudicar su salud.

- **Dieta.** Dada la relación entre la obesidad y la HS, todos los pacientes obesos o con sobrepeso deben ser alentados a perder peso<sup>33</sup>.

Además, independientemente del índice de masa corporal, se debe recomendar siempre una dieta saludable, rica en frutas y verduras, pobre en azúcares refinados y grasas saturadas y sin exceso de productos lácteos<sup>5</sup>. Los alimentos con alto índice glucémico y la leche y sus derivados estimulan la secreción de insulina y de IGF-1 y aumentan la actividad de la vía mTOR<sup>34</sup>. La hiperactividad de la vía mTOR se traduce en un aumento de la seborrea y en la estimulación de vías proinflamatorias<sup>34</sup>, por lo que podría jugar un papel importante en la etiopatogenia de la HS.

- **Prohibición de fumar.** Se debe explicar insistentemente la importancia de no fumar<sup>27,28</sup>. Esta recomendación es especialmente importante en niños y adolescentes, ya que, en general, o aún no se han iniciado en el vicio y pueden elegir no hacerlo, o han comenzado a coquetear con él pero están a tiempo de rechazarlo.

Aunque no hay evidencia de ello, sería ideal recomendar que se evite también la situación de fumador pasivo, instruyendo a los padres para que no fumen cerca de los niños.

- **Ropa.** Aunque la evidencia científica es escasa, parece que el calor, la sudoración, la fricción y la ropa ajustada podrían favorecer el desarrollo de nuevas lesiones<sup>35</sup>. Por ello se recomienda usar ropa suave, suelta y transpirable<sup>17</sup>.

## Apoyo psicológico

Es importante ajustar a la realidad las expectativas del paciente y de sus padres. Se trata de una enfermedad crónica que acompañará al paciente a lo largo de su vida, dándole algunas treguas en el camino. Nuestro objetivo como médicos no va a ser curarlos, sino que estén lo mejor posible el mayor tiempo posible. Para ello, podemos de distintas alternativas terapéuticas, pero no podemos garantizar una verdadera mejoría con ninguna de ellas.

En una edad en la que se sufren o se avecinan muchos cambios fisiológicos, enfrentarse a una enfermedad crónica, de difícil manejo, que condena a episodios de dolor y supuración maloliente puede resultar frustrante. Los niños y los adolescentes no suelen pedir ayuda y quizás es nuestro deber ofrecérsela. Una opción es derivarlos a una unidad de adolescentes que ofrezca apoyo psicológico especializado a niños y adolescentes con enfermedades crónicas y les ayude a aceptarlas y afrontarlas.

## Tratamiento antimicrobiano

Aunque no se considera una enfermedad infecciosa parece que las bacterias puedan tener un rol importante en la etiopatogenia de la enfermedad, ya que la mayoría de los cultivos de muestras obtenidas de abscesos son positivos y las lesiones mejoran con el uso de varios antibióticos<sup>36,37</sup>, algunos de ellos, como el ertapenem<sup>38</sup>, sin ninguna actividad antiinflamatoria añadida. Se hipotetiza que las bacterias crean biofilms o producen una autoinfección (flora comensal) o

superinfección (flora oportunista) que desencadena una respuesta exagerada de la inmunidad innata<sup>36,39</sup>. Por ello, los antibióticos se consideran una herramienta terapéutica de primera línea<sup>40</sup> y se recomienda tomar muestras de las lesiones para hacer cultivos que ayuden a elegir el más adecuado<sup>36,37,40</sup>.

La recomendación de uso de antisépticos para eliminar flora comensal potencialmente patógena es habitual y exenta de complicaciones en niños<sup>33</sup>.

- **Pitirionato de zinc al 1%.** Usado en la dermatitis seborreica por su capacidad antifúngica, parece tener un poder antiséptico mayor que el gluconato de clorhexidina, además de propiedades antiproliferativas, antiinflamatorias y antiandrogénicas. Por ello, Danesh et al recomiendan, a todos sus pacientes con HS, lavar todas las áreas de piel con vello con un champú que contenga esta sustancia<sup>41</sup>.
- **Clindamicina 10 mg/ml en solución o al 1% en gel o crema de ácido azelaico al 15 o 20%.** Son 2 opciones a considerar, por su poder antimicrobiano, en el tratamiento de estadios leves. Ambas han demostrado su eficacia en adultos frente a lesiones superficiales y tienen un buen perfil de seguridad en niños<sup>33,39</sup>. La clindamicina tópica mostró su superioridad frente a placebo en el tratamiento de pústulas en un estudio doble ciego que incluía 30 adultos con HS<sup>42</sup> y, cuando se comparó con tetraciclinas orales, en otro ensayo clínico doble ciego, no se encontraron diferencias significativas entre ambas<sup>43</sup>. En niños se ha usado ampliamente en el tratamiento del acné, en monoterapia o en combinación, sin efectos adversos importantes<sup>44</sup> y, de los 15 casos de HS pediátrica comunicados en la bibliografía, 8 fueron tratados al inicio con clindamicina tópica con mejorías parciales y transitorias en la mayoría de los casos y sin efectos adversos reseñables<sup>8,11</sup>. Liy-Wong et al la proponen como tratamiento de primera línea en niños y adolescentes con HS en estadio leve o Hurley I<sup>8</sup>.
- **Ácido azelaico tópico.** Su eficacia en el tratamiento de la HS está menos demostrada, puesto que no existen ensayos clínicos al respecto. En niños se ha usado desde los 3 años, a concentraciones de hasta el 20%, 2 veces al día durante 2 meses, para el tratamiento de la dermatitis perioral. Se han comunicado efectos secundarios leves, como la sensación de ardor o el aumento de eritema durante los 5 o 10 min después de la aplicación, que solo aparecen durante las primeras aplicaciones<sup>45</sup>. En uno de los casos de hidrosadenitis pediátrica publicados en la bibliografía, el ácido azelaico al 15% en crema mejoró transitoriamente las lesiones inguinales y no se comunicaron efectos adversos atribuibles al tratamiento<sup>13</sup>. En una niña de 8 años, la combinación de isotretinoína oral y ácido azelaico al 20% consiguió la remisión completa de la enfermedad tras 3 meses de tratamiento<sup>46</sup>.
- **Tetraciclinas orales,** en particular la doxiciclina. Son los antibióticos sistémicos más comúnmente utilizados por combinar el efecto antimicrobiano y el antiinflamatorio<sup>40</sup>. Sin embargo, cuando se ha estudiado la flora que habitualmente se encuentra en el seno de las lesiones se ha encontrado una alta tasa de resistencia a este grupo de antibióticos<sup>40</sup> y, en un ensayo clínico doble ciego, no demostraron ser superiores a la clindamicina tópica al 1%<sup>43</sup>. Por ello se propone su uso como terapia de mantenimiento, para utilizarla más como antiinflamatorio que como anti-

microbiano<sup>40</sup>. En menores de 8 años, las tetraciclinas no se recomiendan, porque pueden teñir el esmalte dental de azul<sup>47</sup>. Sin embargo, cuando se revisaron 58 niños que recibieron doxiciclina antes de los 8 años para el tratamiento de la fiebre de las montañas rocosas, no se encontró, en ninguno de ellos, tinción dentaria u otro tipo de alteración del esmalte<sup>48</sup>. A partir de estos datos, se ha propuesto realizar más estudios para confirmar que la doxiciclina, a pesar de ser una tetraciclina, es un fármaco seguro en niños de cualquier edad<sup>49</sup>. De entre los casos publicados en la edad pediátrica, 3 recibieron tratamiento con tetraciclinas, con resultados variables. Una niña de 12 años, tras 2 meses de tratamiento con tetraciclina oral, que tuvo que suspenderse por molestias gastrointestinales graves, mejoró de forma notable con minociclina a dosis de 100 mg cada 12 h, que mantuvo durante, al menos, 2 años y medio, con buen control de la enfermedad y sin efectos adversos reseñables<sup>21</sup>. Una niña de 13 años recibió tratamiento con minociclina en monoterapia durante 2 meses sin mejoría, y en combinación con tratamientos hormonales durante el siguiente año con mejorías leves a moderadas<sup>25</sup>. Una niña de 13 años consiguió un buen control de su enfermedad combinando lavados con clorhexidina, clindamicina en solución, tretinoína crema y doxiciclina oral<sup>50</sup>. Liy-Wong et al proponen las tetraciclinas (doxiciclina o minociclina) como tratamiento de segunda línea en mayores de 10 años con estadios leves de la enfermedad<sup>8</sup>.

- **Combinación de rifampicina y clindamicina.** Es otra terapia ampliamente utilizada en el tratamiento de la HS. La clindamicina puede actuar, aunque cada vez es más elevada la tasa de resistencias, frente a *Staphylococcus aureus*, uno de los principales patógenos hallados en las lesiones de HS, y frente a anaerobios que, aunque no sean los patógenos más frecuentemente encontrados, parecen jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad<sup>40</sup>. La rifampicina parece tener un papel en la eliminación de bacterias ancladas en biofilms<sup>51</sup>. Se han publicado 4 series de casos en los que la combinación se muestra efectiva en un 71-93% de los 128 pacientes que completaron el tratamiento durante 10 semanas<sup>52-55</sup>. Ninguna de las series incluye pacientes pediátricos, pero ambos fármacos se han usado en niños para el tratamiento de otras infecciones, con un buen perfil de seguridad<sup>39</sup>. De entre los casos de HS pediátricos comunicados en la bibliografía, solo 1, un varón de 16 años que además presentaba un acné inflamatorio, una celulitis disecante del cuero cabelludo y un pioderma gangrenoso, fue tratado con la combinación y logró un buen control de la enfermedad<sup>56</sup>. Liy-Wong et al proponen la clindamicina oral en monoterapia o en combinación con rifampicina como tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos con HS moderadas o estadios II de Hurley<sup>8</sup>.
- **Betalactámicos.** Si se tiene en cuenta el antibiograma de los patógenos más frecuentemente encontrados en las lesiones de HS, los betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas, como la amoxicilina-clavulánico, y las fluorquinolonas, son quizás la opción más efectiva<sup>40</sup>. Ambos se han usado ampliamente en pediatría con un buen perfil de seguridad y podrían considerarse para el tratamiento de los brotes. En estadios graves de la enfermedad, el tratamiento intravenoso con betalactámicos altamente resistentes a betalactamasas, como los carbapenems, que

parece ser efectivo en pacientes adultos<sup>38,57</sup>, podría considerarse también en niños, en los que se ha usado con un buen perfil de seguridad para otras infecciones.

- **Dapsona.** Es un antibiótico ampliamente usado en dermatología, tanto en niños como en adultos, fundamentalmente por sus propiedades antiinflamatorias. En HS parece tener una eficacia moderada en estadios Hurley I y II. Yazdanyar et al presentaron una serie de 24 adultos en los que la dapsona produjo algún grado de mejoría en 9 pacientes, todos ellos con estadios leves o moderados de la enfermedad<sup>58</sup>. Aunque no se ha utilizado en ninguno de los casos pediátricos descritos en la bibliografía, Liy-Wong et al la proponen como tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con HS moderada o en estadio Hurley II<sup>8</sup>.

### Tratamiento hormonal

Teniendo en cuenta la probable influencia hormonal en la etiopatogenia de la enfermedad, ya comentada en este artículo, se han ensayado, tanto en niñas como en mujeres adultas, distintos tratamientos antiandrogénicos.

- **Espironolactona.** Clásicamente utilizada como diurético ahorrador de potasio, bloquea los receptores de andrógenos y disminuye la síntesis endógena de andrógenos. Es un fármaco barato y seguro, tanto en adultos como en niños, que puede ser útil en el tratamiento de la HS en mujeres y niñas, recordando siempre la incompatibilidad con el embarazo. Un estudio retrospectivo reciente revisa las historias clínicas de 20 pacientes femeninas con edades comprendidas entre los 14 y los 59 años, 4 de ellas menores de 18 años, con HS en estadios leves, moderados y graves tratadas con espironolactona a dosis de 100 a 150 mg/día en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Todas, salvo 2 pacientes de 32 y 16 años, ambas con estadios moderados de la enfermedad, experimentaron una mejoría significativa de la enfermedad. Solo una paciente de 33 años suspendió el tratamiento, a pesar de haber mejorado, por mareo y cambios de humor<sup>59</sup>.
- **Finasterida.** Inhibe la 5-alfa-reductasa tipo II presente en los folículos pilosos e impide el paso de testosterona a dihidroepiandrosterona. También es un fármaco seguro, cuyo efecto adverso más temido es la feminización del feto masculino en mujeres embarazadas. Se ha utilizado como tratamiento de segunda línea de 4 niñas de entre 9 y 16 años, a dosis de 5 mg/día, en combinación con otros tratamientos, consiguiendo mejoría notable y control de la enfermedad en todos los casos, sin efectos adversos reseñables<sup>60</sup>.
- **Anticonceptivos.** Aunque el uso de anticonceptivos con gestágenos derivados de la testosterona, que tienen capacidad androgénica como el levonorgestrel, se ha relacionado con el desarrollo de HS<sup>23</sup>, los anticonceptivos que contienen gestágenos con acción antiandrogénica como el acetato de ciproterona<sup>61</sup> o la drospirina pueden considerarse como una opción terapéutica válida en niñas pospúberes sin contraindicaciones para ello. Sin embargo, en un ensayo clínico doble ciego, en el que se compara la efectividad de etinilestradiol 50 µg/acetato de ciproterona 50 mg con la de etinilestradiol 50 µg/norgestrel 500 µg para el tratamiento de la HS en 24 mujeres, no se encuentran diferencias signifi-

ficativas y ambos tratamientos produjeron mejorías sustanciales en la mayoría de las pacientes<sup>62</sup>.

### Queratolíticos

- **Resorcinol tópico al 15%.** Se utiliza en adultos por sus propiedades queratolíticas, puede conseguir disminuir el dolor y la intensidad y duración de los brotes<sup>63</sup>. Sin embargo, su uso no se recomienda en pediatría puesto que se han comunicado casos mortales de envenenamiento<sup>64</sup> en bebés y en niños con aplicaciones en áreas muy extensas.
- **Isotretinoína.** Al estudiar su eficacia en el tratamiento de adultos con HS se han encontrado resultados decepcionantes. Existen 2 estudios retrospectivos que incluyen 68<sup>65</sup> y 88<sup>66</sup> pacientes, respectivamente, y en ambos, solo en torno al 16%, la mayoría con formas leves, experimentó una mejoría evidente mantenida en el tiempo. Sin embargo, en uno de los pocos casos pediátricos publicados, ya comentado anteriormente, la isotretinoína, a dosis de 0,6 mg/kg/día, en combinación con el ácido azelaico en crema, consiguió la remisión mantenida, desde los 3 meses del inicio del tratamiento, en una niña con HS de 8 años, que no había respondido a antibióticos tópicos ni sistémicos<sup>46</sup>.
- **Acitretino.** Ha mostrado resultados más esperanzadores. Boer et al estudiaron retrospectivamente la eficacia del acitretino en 12 adultos con HS tratados durante 9-12 meses y encontraron que todos habían experimentado una mejoría significativa, con una remisión duradera de los síntomas, de al menos 6 meses, hasta en 9 casos<sup>67</sup>. Matusiak et al presentan un ensayo clínico de 17 adultos con HS tratados con acitretino durante 9 meses y encuentran mejoría en un 47% de los casos<sup>68</sup>. Debido a los efectos adversos, siendo el más temido en la infancia el del cierre precoz de las epífisis, no suele considerarse como tratamiento de primera opción<sup>69</sup>. Sin embargo, las alteraciones esqueléticas se han descrito en pacientes pediátricos tratados con altas dosis de retinoides durante largos períodos, pero a dosis menores e incluso durante un tiempo prolongado no se han descrito alteraciones óseas<sup>70</sup> y, de hecho, se usa en psoriasis infantiles graves y distintos tipos de ictiosis, incluso desde el nacimiento<sup>71</sup>. Por ello, el acitretino no debe descartarse como tratamiento de la HS en la infancia, siempre y cuando se informe de los riesgos a pacientes y familiares, se monitoricen los posibles efectos adversos y se instruya sobre la teratogenicidad del fármaco.

### Inmunosupresores

- **Corticoides.** Ciclos cortos de *corticoides orales* pueden ayudar a obtener una mejoría rápida en brotes graves y generalizados. La *infiltración intralesional de corticoides* es una forma segura y rápida de mejorar el dolor de lesiones inflamatorias aisladas. Scheinfeld cree que se puede, mediante infiltraciones seriadas, por el efecto acumulado del fármaco, convertir los tractos fistulosos y los sinus en cicatrices, por lo que propone infiltraciones cada 2 semanas, que es lo que dura el efecto antiinflamatorio<sup>72</sup>.
- **Ciclosporina.** Se han comunicado casos aislados de pacientes con HS recalcitrante que han respondido a ciclospori-

na<sup>73</sup>. Anderson et al presentan una revisión de 18 pacientes con HS de 3 centros distintos tratados con ciclosporina, en la que encontraron algún beneficio en la mitad de los casos<sup>74</sup>. Aunque no se ha publicado ningún caso de HS en niños o adolescentes tratada con ciclosporina, como el fármaco ha sido muy usado para el tratamiento de otras dermatosis en ese grupo de edad puede considerarse como una opción terapéutica en casos refractarios.

- **Metotrexato.** Los pocos casos comunicados de HS tratadas con metotrexato en monoterapia muestran una eficacia muy limitada<sup>75</sup>, por lo que no se recomienda ni en adultos ni en niños.
- **Fármacos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF).** Se han publicado varios ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para evaluar la eficacia de los distintos fármacos anti-TNF en el tratamiento de HS moderadas y graves en adultos. Infliximab<sup>76</sup> y adalimumab<sup>77</sup>, a las dosis y con las pautas utilizadas habitualmente en psoriasis, se han mostrado eficaces en la disminución de la gravedad de la enfermedad y en la reducción de los síntomas, mientras que etanercept no mostró superioridad frente a placebo<sup>78</sup>. Adalimumab, a dosis dobles de las habituales para psoriasis<sup>79</sup>, se coloca como el fármaco anti-TNF más efectivo frente a HS moderadas-graves. Los estudios retrospectivos concuerdan con estos hallazgos y coinciden en que ninguno consigue la resolución del cuadro sino la disminución de la gravedad<sup>80,81</sup>. En niños y adolescentes solo hemos encontrado 2 casos publicados en los que se hayan utilizado fármacos anti-TNF para tratar la HS. Adams et al presentan el caso de un adolescente de 17 años con HS iniciada 3 años antes, grave y resistente a múltiples tratamientos, asociada a colitis ulcerosa, que experimentó una importante mejoría desde la segunda infusión de infliximab, que logró un control casi completo de la enfermedad, con la salvedad de recurrencias localizadas que respondían a nuevas infusiones. El tratamiento fue bien tolerado y no se produjeron efectos adversos significativos<sup>10</sup>. Uno de los 6 pacientes con HS grave y recalcitrante tratados con etanercept en la serie presentada por Cusack y Buckley era un adolescente de 16 años, con síndrome de Down, que había comenzado con HS desde la pubertad y no había mejorado a pesar de varios tratamientos sistémicos. El tratamiento con etanercept, a dosis de 25 mg subcutáneos bisemanales, fue bien tolerado y mejoró significativamente su enfermedad<sup>82</sup>.
- **Ustekinumab.** Siguiendo la misma línea se han publicado en adultos casos aislados<sup>83</sup>, series de casos<sup>84</sup> y un ensayo clínico prospectivo de 17 pacientes con HS moderada o grave tratados con ustekinumab<sup>85</sup> que defienden la eficacia del fármaco. Aunque no hay datos de su uso en niños o adolescentes con HS, sí hay artículos en la bibliografía que apoyan su uso en este grupo de edad para otras enfermedades<sup>86</sup>, por lo que podría contemplarse como tratamiento de HS moderadas y graves también en adolescentes.
- **Anakinra.** Recientemente, en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, que incluía 20 pacientes adultos, anakinra mostró su superioridad frente a placebo en el tratamiento de hidrosadenitis estadios II y III de Hurley<sup>87</sup>. Y de nuevo, aunque no se han hecho estudios en la edad pediátrica, dada la experiencia con este fármaco en niños, podría plantearse como opción terapéutica de formas graves de HS en este grupo de edad.

## Otros tratamientos sistémicos

- *Suplementos de cinc.* Se han utilizado como tratamiento de multitud de dermatosis, como las verrugas virales recalcitrantes, el acné, el melasma y el carcinoma basocelular. Se trata de un micronutriente esencial para el ser humano, con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiandrogénicas. Es seguro y bien tolerado, tanto en niños como en adultos<sup>88</sup>. Brocard et al presentan un estudio prospectivo de 22 adultos con HS en estadios Hurley I y II, resistentes a otros tratamientos tópicos y sistémicos, que fueron tratados con 90 mg diarios de sulfato de cinc. Todos experimentaron algún grado de mejoría y 8 de ellos, una remisión completa. Solo 4 pacientes sufrieron algún efecto adverso, fundamentalmente gastrointestinal, y 1 de ellos lo suspendió por náuseas y vómitos<sup>89</sup>.
- *Metformina.* Se ha propuesto como una alternativa de tratamiento en adultos y podría considerarse también en niños. Verdolini et al presentan un ensayo clínico prospectivo de 25 pacientes, 2 de ellos de 17 años, con HS que no habían respondido a otras terapias, en el que 18 de ellos consiguieron una mejoría considerable tras 24 semanas de tratamiento con metformina<sup>90</sup>.

## Toxina botulínica

El mecanismo por el que la inyección dérmica de toxina botulínica en áreas afectadas mejora la HS se desconoce. Se ha sugerido que pueda disminuir la secreción de las glándulas apocrinas y, por tanto, pueda reducir la congestión a nivel de los folículos pilosos afectados<sup>91</sup>. Se ha planteado también que, al disminuir la sudoración, contribuya a reducir la flora bacteriana cutánea y, por tanto, disminuya el estímulo inflamatorio<sup>92</sup>. Se han publicado varios casos aislados<sup>13,91,92</sup> en los que el tratamiento con toxina botulínica fue efectivo y exento de complicaciones. Feito et al presentaron el caso de una niña de 7 años con lesiones de HS en región inguinal en la que el tratamiento con toxina botulínica consiguió la remisión del cuadro durante 6 meses. Se inyectaron, a nivel de dermis, 40 unidades de toxina botulínica repartidas en 10-12 puntos en cada área afectada. Al hacerse bajo anestesia tópica e inhalación de óxido nítrico al 50%, el tratamiento fue muy bien tolerado y exento de complicaciones<sup>13</sup>.

## Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica es uno de los tratamientos propuestos para la HS pero su eficacia es controvertida<sup>93</sup>. Parece que actúa rompiendo biofilms y erradicando las bacterias que podrían desencadenar la reacción inflamatoria<sup>93</sup>. Silva-Feistner et al describen el caso de una niña de 10 años con lesiones de difícil control en ingles y muslos, que mejoraron tras 3 sesiones de terapia fotodinámica con ácido metil-aminolevulínico<sup>11</sup>. Uno de los casos presentados por Randhawa et al mejoró mínimamente con terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico, iniciada a los 14 años de edad<sup>25</sup>.

## Láser

Se han publicado 2 ensayos clínicos, aleatorizados y controlados con el área contralateral, que muestran, en adultos, la

eficacia del láser Nd:YAG<sup>94</sup> y de la luz intensa pulsada<sup>95</sup>. Aunque no hay estudios específicos en la edad pediátrica, se estima que, a partir del estadio 3-4 de Tanner, cuando el vello axilar y púbico ya es grueso y oscuro, los niños podrían beneficiarse del tratamiento con láser o con luz intensa pulsada enfocado a destruir los folículos pilosos<sup>39</sup>.

El láser de CO<sub>2</sub> se ha propuesto como alternativa a la cirugía en la escisión de lesiones recalcitrantes<sup>96</sup> y es una técnica apta en la edad pediátrica<sup>97</sup>. El láser CO<sub>2</sub> fraccionado puede utilizarse, también, para mejorar el aspecto de lesiones cicatriciales, como ilustra el caso de una niña de 12 años con cicatrices antiestéticas en la región intermaria<sup>50</sup>.

## Radioterapia

Aunque se haya descrito eficaz para el tratamiento de áreas con lesiones de difícil control<sup>98</sup>, no se recomienda en niños, ya que en ellos se ha descrito un incremento de neoplasias malignas en áreas radiadas por enfermedades benignas<sup>99,100</sup>.

## Cirugía

Todas las técnicas quirúrgicas descritas en adultos, como la escisión, el *peeling* electroquirúrgico o el *deroofing* o destechamiento<sup>101</sup>, pueden practicarse en niños. Sin embargo, a veces es necesario recurrir a sedaciones para procedimientos que en adultos pueden realizarse tranquilamente bajo anestesia local<sup>39</sup>.

## Conclusiones

Si el abordaje es complejo en adultos, aún lo es más en niños y adolescentes. En pleno desarrollo biológico, psicológico, sexual y social es difícil aceptar una enfermedad dolorosa, pestilente, que deja cicatrices y que no tiene cura. Es importante explicarles el curso natural de la enfermedad y los hábitos de vida que deben adoptar para evitar aumentar la gravedad del problema. Si fuera necesario, no debemos dudar en ofrecer ayuda psicológica especializada. Ante la falta de evidencia suficiente se deben elegir cuidadosamente los tratamientos, apostando por los que parecen más inocuos, y se tiene que advertir a paciente y familiares que la mejoría no está asegurada con ninguno de ellos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. 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.
2. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:819.

3. 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.
4. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:191-4.
5. Danby FW. Current concepts in the management of hidradenitis suppurativa in children. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:466-72.
6. Palmer RA, Keefe M. Early-onset hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:501-3.
7. 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.
8. Liy-Wong C, Pope E, Lara-Corrales I. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:S36-41.
9. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013;133:97-103.
10. Adams DR, Gordon KB, Devenyi AG, Ioffreda MD. Severe hidradenitis suppurativa treated with infliximab infusion. *Arch Dermatol.* 2003;139:1540-2.
11. Silva-Feistner M, Salomone C, Silva S, Vial-Letelier V. [Prepubertal Hidradenitis suppurativa: Report of 2 clinical cases]. *Rev Chil Pediatr.* 2015. doi:10.1016/j.rchipe.2015.10.001. [Epub ahead of print].
12. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1144-50.
13. Feito-Rodriguez M, Sendagorta-Cudos E, Herranz-Pinto P, De Lucas-Laguna R. Prepubertal hidradenitis suppurativa successfully treated with botulinum toxin A. *Dermatol Surg.* 2009;35:1300-2.
14. Von der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol.* 2000;142:947-53.
15. 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.
16. Melnik BC, Plewig G. Impaired notch signalling: the unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol.* 2013;168:876-8.
17. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34:7-16.
18. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis CC. Endocrinologic Aspects of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34:45-9.
19. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol.* 2015;173:464-70.
20. Mirmirani P, Carpenter DM. Skin disorders associated with obesity in children and adolescents: a population-based study. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:183-90.
21. Mengesha YM, Holcombe TC, Hansen RC. Prepubertal hidradenitis suppurativa: two case reports and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:292-6.
22. Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:389-92.
23. Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ.* 1989;298:28-9.
24. Buimer MG, Wobbes T, Klinkenbijn JH, Reijnen MM, Blokk WA. Immunohistochemical analysis of steroid hormone receptors in hidradenitis suppurativa. *Am J Dermatopathol.* 2015;37:129-32.
25. Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatol.* 2013;149:732-5.
26. Lewis F, Messenger AG, Wales JK. Hidradenitis suppurativa as a presenting feature of premature adrenarche. *Br J Dermatol.* 1993;129:447-8.
27. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 1999;198:261-4.
28. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GB. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2014;171:819-24.
29. Onderdijk AJ, Van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GB, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:473-8.
30. 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;11:743-9, 743-50.
31. Shavit E, Dreier J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:371-6.
32. Wortsman X, Moreno C, Soto R, Arellano J, Pezo C, Wortsman J. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg.* 2013;39:1835-42.
33. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa in prepubescent and pubescent children. *Clin Dermatol.* 2015;33:316-9.
34. Melnik BC. Western diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signaling promote the sebofollicular inflammasomopathy acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 2016;25:103-4.
35. Boer J, Nazary M, Riis PT. The Role of Mechanical Stress in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34:37-43.
36. Nikolakis G, Join-Lambert O, Karagiannidis I, Guet-Revillet H, Zouboulis CC, Nassif A. Bacteriology of hidradenitis suppurativa/acne inversa: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:S12-8.
37. Bettoli V, Join-Lambert O, Nassif A. Antibiotic Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34:81-9.
38. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais JP, Delage M, Guet-Revillet H, Poiree S, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:513-20.
39. Mikkelsen PR, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa in children and adolescents: a review of treatment options. *Paediatr Drugs.* 2014;16:483-9.
40. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Bacteriology of hidradenitis suppurativa - which antibiotics are the treatment of choice? *Acta Derm Venereol.* 2014;94:699-702.
41. Danesh MJ, Kimball AB. Pyrithione zinc as a general management strategy for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:e175.
42. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol.* 1983;22:325-8.
43. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:971-4.
44. Jarratt MT, Brundage T. Efficacy and safety of clindamycin-tretinoin gel versus clindamycin or tretinoin alone in acne vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:318-26.
45. Jansen T, Melnik BC, Schadendorf D. Steroid-induced periorificial dermatitis in children--clinical features and response to azelaic acid. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:137-42.
46. Stojkovic-Filipovic JM, Gajic-Veljcic MD, Nikolic M. Prepubertal onset of hidradenitis suppurativa in a girl: A case report and literature review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81:294-8.
47. Conchie JM, Munroe JD, Anderson DO. The incidence of staining of permanent teeth by the tetracyclines. *Can Med Assoc J.* 1970;103:351-6.



48. Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltran-Aguilar ED, Marianos DW, Hamilton C, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. *J Pediatr*. 2015;166:1246-51.
49. Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood - time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:367-82.
50. Krakowski AC, Admani S, Uebelhoer NS, Eichenfield LF, Shumaker PR. Residual scarring from hidradenitis suppurativa: fractionated CO2 laser as a novel and noninvasive approach. *Pediatrics*. 2014;133:e248-51.
51. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Ricci M, et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:125-6.
52. Furustrand Täfín U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1885-91.
53. Van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GB. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2009;219:143-7.
54. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology*. 2009;219:148-54.
55. Mendonca CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006;154:977-8.
56. Koshelev MV, Garrison PA, Wright TS. Concurrent hidradenitis suppurativa, inflammatory acne, dissecting cellulitis of the scalp, and pyoderma gangrenosum in a 16-year-old boy. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:e20-1.
57. Scheinfeld N. Extensive hidradenitis suppurativa (HS) Hurly stage III disease treated with intravenous (IV) linezolid and meropenem with rapid remission. *Dermatol Online J*. 2015;21.
58. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GB. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology*. 2011;222:342-6.
59. Lee A, Fischer G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australas J Dermatol*. 2015;56:192-6.
60. Joseph MA, Jayaseelan E, Ganapathi B, Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatolog Treat*. 2005;16:75-8.
61. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol*. 1986;115:269-74.
62. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1986;115:263-8.
63. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:36-40.
64. Cunningham AA. Resorcin poisoning. *Arch Dis Child*. 1956;31:173-6.
65. Boer J, Van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:73-6.
66. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Poli F, Gabison G, Pouglet F, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology*. 2009;218:134-5.
67. Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol*. 2011;164:170-5.
68. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*. 2014;171:170-4.
69. Brecher AR, Orlov SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:171-82; quiz 183-6.
70. Halverstam CP, Zeichner J, Lebwohl M. Lack of significant skeletal changes after long-term, low-dose retinoid therapy: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg*. 2006;10:291-9.
71. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmutz M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther*. 2013;26:26-38.
72. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J*. 2013;19:1.
73. Bianchi L, Hansel K, Stingeni L. Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine A. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:e278-9.
74. Anderson MD, Zauli S, Bettoli V, Boer J, Jemec GB. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa - A case series. *J Dermatolog Treat*. 2016;27:247-50.
75. Jemec GB. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:528-9.
76. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:205-17.
77. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011;165:391-8.
78. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:989-94.
79. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol*. 2010;146:501-4.
80. Sbidian E, Hotz C, Seneschal J, Maruani A, Amelot F, Aubin F, et al. Anti-TNFalpha therapy for hidradenitis suppurativa. Results from a national cohort study between 2000 and 2013. *Br J Dermatol*. 2016;174:667-70.
81. Martin-Ezquerro G, Masferrer E, Masferrer-Niubo M, Ferran M, Sanchez-Regana M, Collgros H, et al. Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:56-60.
82. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006;154:726-9.
83. Santos-Perez MI, Garcia-Rodicio S, Del Olmo-Revuelto MA, Pozo-Roman T. Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:720-2.
84. Gulliver WP, Jemec GB, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:911-4.
85. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvatovich P, Jonkman MF, Horvath B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol*. 2016;174:839-46.
86. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:594-603.
87. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2016;152:52-9.

88. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:709152.
89. Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dreno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology.* 2007;214:325-7.
90. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1101-8.
91. O'Reilly DJ, Pleat JM, Richards AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:1575-6.
92. Khoo AB, Burova EP. Hidradenitis suppurativa treated with Clostridium botulinum toxin A. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:749-50.
93. Scheinfeld N. The use of photodynamic therapy to treat hidradenitis suppurativa a review and critical analysis. *Dermatol Online J.* 2015;21.
94. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg.* 2009;35:1188-98.
95. Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JK. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:459-65.
96. Madan V, Hindle E, Hussain W, August PJ. Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br J Dermatol.* 2008;159:1309-14.
97. Kaplan I, Sarig A, Taube E, Ben-Bassat M. The CO2 laser in pediatric surgery. *J Pediatr Surg.* 1984;19:248-57.
98. Trombetta M, Werts ED, Parda D. The role of radiotherapy in the treatment of hidradenitis suppurativa: case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2010;16:16.
99. Jansen JT, Broerse JJ, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt HM. Estimation of the carcinogenic risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. *Radiother Oncol.* 2005;76:270-7.
100. Schneider AB, Shore-Freedman E, Ryo UY, Bekerman C, Favus M, Pinsky S. Radiation-induced tumors of the head and neck following childhood irradiation. Prospective studies. *Medicine (Baltimore).* 1985;64:1-15.
101. Janse I, Bieniek A, Horvath B, Matusiak L. Surgical Procedures in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34:97-109.