

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

“ESTUDIO DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA”

Realizada por: Íñigo Navarro Fernández

Dirigida por: José Luis Hernández Hernández

Marcos Antonio González López

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria
Santander, 2023



D. JOSE LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cantabria y Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

“ESTUDIO DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA”

Realizado por D. Íñigo Navarro Fernández, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad necesarios para ser presentado y defendido ante un tribunal con el fin de poder optar al título de Doctor por la Universidad de Cantabria, en el programa de doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud.

Santander, 5 de mayo de 2023

Firmado por HERNANDEZ HERNANDEZ JOSE LUIS - ***6116** el
día 05/05/2023 con un certificado emitido por AC FNMT
Usuarios



D. MARCOS ANTONIO GONZÁLEZ LÓPEZ, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo, Profesor asociado de Medicina de la Universidad de Cantabria y Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

“ESTUDIO DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA”

Realizado por D. Íñigo Navarro Fernández, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad necesarios para ser presentado y defendido ante un tribunal con el fin de poder optar al título de Doctor por la Universidad de Cantabria, en el programa de doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud.

Santander, 2 de mayo de 2023

Firmado por Marcos
González López

Agradecimientos

Gracias a los doctores Jose Luis Hernández y Marcos González López, porque en las labores de dirección me mostraron siempre la mejor disposición para llevar a buen puerto este trabajo. Su actitud y su conocimiento son responsables de gran parte de los juicios e interpretaciones vertidas en las siguientes páginas

A Estefanía Escalante e Isabel Sierra, por su amabilidad y por su inestimable ayuda en la recogida de datos.

A todos los pacientes que aceptaron ser parte de este trabajo, esperando que su contribución desinteresada pueda repercutir en otras personas con la misma enfermedad.

A mis compañeros y amigos del Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, y en especial a los que accedieron a participar como voluntarios sanos del presente estudio.

Y gracias a mi familia y, sobre todo, a Indira, que me han sufrido y apoyado en momentos de desánimo, consecuencia del sobreesfuerzo que ha supuesto llevar a buen puerto el presente trabajo.

Estudio del Metabolismo óseo en pacientes con hidradenitis supurativa

Resumen

Antecedentes

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente que afecta principalmente a la unidad pilosebácea. Está bien establecido el impacto negativo que ejerce la inflamación sistémica, mantenida en el tiempo, sobre el hueso, habiéndose demostrado previamente que existe una alteración sobre el metabolismo óseo en otras enfermedades inflamatorias.

Objetivos

Nuestro objetivo principal fue analizar si la HS, en tanto que enfermedad inflamatoria crónica, puede tener un impacto negativo sobre el metabolismo óseo. Para ello se midieron los niveles de hormonas calciotropas, los marcadores de remodelado óseo (propéptido del colágeno tipo 1 [PINP] Y telopéptido-C-terminal [CTX]), los valores de la densidad mineral ósea (DMO) areal y volumétrica y el *trabecular bone score* (TBS) en un grupo de pacientes con HS y se comparó con los resultados de un grupo control. Además, se exploró la posible asociación entre estos parámetros y la gravedad de la HS.

Sujetos y Métodos

Se llevo a cabo un estudio de casos y controles en el que se compararon un grupo de 81 pacientes con HS y otro con 79 individuos sanos, emparejados por edad y sexo. El estudio fue realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre mayo de 2014 y junio de 2019.

Se analizaron las variables demográficas y antropométricas de ambos grupos. En los pacientes con HS, la gravedad de la enfermedad se evaluó mediante la escala de Hurley, la graduación HS-PGA (*Physician's global assesement*) y el sistema de puntuación IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System).

Se realizó también una analítica general de sangre y se estudiaron asimismo los niveles de hormonas calciotropas y de marcadores de remodelado óseo. Además, se valoró la DMO y la arquitectura trabecular ósea mediante DMO areal y volumétrica y TBS.

Resultados

Los niveles de vitamina D fueron significativamente menores en los pacientes con HS, presentado un 62% una deficiencia de esta vitamina. Los niveles de PINP estaban elevados y los de CTX disminuidos entre los casos. El análisis multivariable, ajustado por los principales factores de confusión mostró una DMO areal menor en la cadera total en los pacientes con HS que en los controles. Respecto a la DMO volumétrica, se objetivó una disminución estadísticamente significativa de los valores densitométricos a nivel trabecular en los pacientes con HS, no alcanzándose significación estadística en la medición cortical ni integral. Los valores de TBS ajustados fueron menores en los pacientes con HS respecto al grupo control, con un porcentaje mayor de casos con datos compatibles con arquitectura degradada o parcialmente degradada. No se observó correlación entre los valores de vitamina D, los marcadores de remodelado óseo, la DMO y el TBS, con la gravedad de la HS.

Conclusiones

Nuestros resultados demuestran que la presencia de HS se asocia a una alteración del metabolismo mineral óseo, que es independiente del síndrome metabólico asociado a la enfermedad. Dicha perturbación se manifiesta tanto a nivel cuantitativo (DMO en cadera total), como a nivel cualitativo o microarquitectural (TBS) y probablemente esté en relación con el estado proinflamatorio que conlleva la HS. Por lo tanto, se podría considerarse la realización de un estudio de metabolismo óseo en los pacientes con HS, especialmente si presentan otros factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis o fracturas por fragilidad.

Palabras clave: Hidradenitis supurativa, metabolismo mineral óseo, densitometría ósea, TBS, vitamina D

Bone Metabolism in Patients with Hidradenitis Suppurativa

Abstract

Background

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, relapsing, inflammatory cutaneous disease that mainly affects the pilosebaceous unit. The deleterious effect of chronic, systemic inflammation on bone is well established. Previous studies have shown that patients with other inflammatory disorders present an impairment in bone metabolism.

Objectives

Our main objective was to analyze whether HS, as a chronic inflammatory disease, exerts a detrimental effect on bone metabolism. We measured calciotropic hormone levels, bone remodeling markers (collagen propeptide type 1 [PINP] and C-terminal telopeptide [CTX]), areal and volumetric bone mineral density (BMD) values, and trabecular bone score (TBS) in a patient group with HS and compared the results to those of a control group. In addition, the possible association between these parameters and the severity of HS was investigated.

Subjects and Methods

A case-control study was conducted, in which a group of 81 patients with HS was compared to a group of 79 healthy individuals, matched for age and sex. The study was carried out in Marques de Valdecilla University Hospital from May 2014 to June 2019.

The demographic and anthropometric variables of both groups were analyzed. In patients with HS, disease severity was assessed using the Hurley scale, the HS-PGA (Physician's global assessment) grading and the IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System).

A general blood test was also conducted, and the levels of calciotropic hormones and bone remodeling markers were analyzed. Additionally, bone mineral density (BMD) and bone trabecular architecture were evaluated using areal and volumetric BMD and TBS.

Results

Vitamin D levels were significantly lower in patients with HS, with 62% of them being vitamin D deficient. The levels of PINP were elevated, while the levels of CTX were decreased among the cases. Regarding volumetric BMD, there was a statistically significant decrease in trabecular bone in patients with HS, while no statistical significance was observed in the cortical or integral measurements. Adjusted TBS values were lower in the HS patient group compared to the control group. Moreover, a higher proportion of cases showed data consistent with degraded or partially degraded bone architecture. The severity of HS did not show any correlation with vitamin D values, bone remodeling markers, BMD, or TBS.

Conclusions

Our findings indicate that HS is associated with a disturbance in bone mineral metabolism that is not related to the metabolic syndrome associated with the condition. This disturbance is manifested both at a quantitative level (total hip BMD) and at a qualitative or microarchitectural level (TBS) and is probably related to the proinflammatory state associated with HS. Thus, a bone metabolism evaluation may be warranted in patients with HS, particularly if they have additional risk factors for osteoporosis or fragility fractures.

Key words: hidradenitis suppurativa, bone and mineral metabolism, dual-energy X-ray absorptiometry, TBS, vitamin D

Abreviaturas

25OHD: 25-hidroxi-vitamina D

ANOVA: análisis de la varianza de una vía

AR: artritis reumatoide

CMO: contenido mineral óseo

CTX: telopéptido-C-terminal

Dkk1: *Dickkopf-1*

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*

DM-2: diabetes mellitus tipo 2

DMO: densidad mineral ósea

DXA: densitometría osea

EA: espondilitis anquilosante

EA: enfermedad de Crohn

EHGNA: enfermedad hepática no alcohólica

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

ESH/ESC: European Society of Hypertension /European Society of Cardiology

EVA: escala visual analógica

HbA1: hemoglobina glicosilada

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

HS: hidradenitis supurativa

HS-PGA: *Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment*

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

IDIVAL: Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla

IFN-γ: Interferon-gamma

IHS4: *Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

LES: lupus eritematoso sistémico

MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1

M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos

MKP-1: *Mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase 1*

MRO: marcadores de remodelado óseo

NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Program's Adults Treatment Panel III*

NCSTN: nicastrina

NLRP3: *nodular like receptor protein 3*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPG: osteoprotegerina

PAPASH: Artritis Piógena, Pioderma gangrenoso, Acné, Hidradenitis Supurativa

PCR: proteína C reactiva

PESEN: *Presenilin Enhancer, Gamma-Secretase Subunit*

PINP: propéptido del colágeno tipo 1

PGE2: prostaglandina E2

PTH: Parathormona

PSEN1: presenilina-1

QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index

RANKL: receptor activador del ligando del factor nuclear- $\kappa\beta$

RUV: radiación ultravioleta

SAPHO: Sinovitis, Acné, Pustulosis, Hiperostosis y Osteítis

SM: síndrome metabólico

TA: tensión arterial

TBS: *T-bone score*

TCC: tomografía computerizada cuantitativa

TFG: tasa de filtración glomerular

TGF- β : factor de crecimiento tumoral Beta

TLR: *Toll-like receptors*

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

Wnt: Wingless-related integration site

Índice de tablas

Tabla 1. Escala de Hurley

Tabla 2. Score de Sartorius modificado

Tabla 3. Hidradenitis suppurativa Physician's Global Assessment

Tabla 4. Factores de riesgo definitorios del síndrome metabólico.

Tabla 5. Características basales de casos y controles.

Tabla 6. Valores de hormonas calciotropas en casos y controles.

Tabla 7. Niveles medios de marcadores de remodelado óseo entre los casos y entre los controles.

Tabla 8. Diferencias en cuanto a valores densitométricos en las distintas localizaciones entre los grupos

Tabla 9. Comparación de los datos crudos de DMOv entre ambos grupos.

Tabla 10. Valores ajustados de DMOv en los casos y en los controles.

Tabla 11. Valores de TBS en los pacientes con HS y en los controles.

Tabla 12. Valores de 25OHD entre los casos en función del HS-PGA.

Tabla 13. Valores de DMO y TBS en el grupo de pacientes en función del HS-PGA

Tabla 14. Valores medios de hormonas calciotropas, MRO y DMO en función del IHS4.

Tabla 15. Composición corporal en ambos grupos

Tabla 16. Correlación de la masa grasa con las hormonas calciotropas, los marcadores de remodelado óseo, la densitometría ósea y el TBS.

Tabla 17. Valores de DMO y TBS en los casos según la terapia con fármacos anti-TNF.

Tabla 18. Comparativa de estudios que evaluaron la vitamina D entre pacientes con HS.

Índice de figuras

Figura 1. Participación multifactorial en el desarrollo de la hidradenitis supurativa.

Figura 2. Taponamiento folicular con dilatación del lumen.

Figura 3. Formación de protuberancias (o zarcillos) desde el infundíbulo hacia la dermis.

Figura 4. Abundantes lesiones inflamatorias y fistulosas en área glútea de un paciente con HS.

Figura 5. International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)

Figura 6. Opciones de tratamiento según estadio de Hurley, propuesto por las guías norteamericanas de manejo de HS

Figura 7. Estructura tisular del hueso.

Figura 8. Interacción de las vías reguladores del remodelado óseo.

Figura 9. El metabolismo de la vitamina D.

Figura 10. Tomado de Blake et al. Imagen de tomografía de la columna lumbar (izquierda) y gráfica con la posición en edad y DMO del paciente con respecto a la población de referencia.

Figura 11. Recreación de densitometría ósea volumétrica a partir de los datos de densitometría areal

Figura 12. Concepto de trabecular bone score (TBS)

Figura 13. Diagrama de flujo del protocolo del estudio.

Figura 14. Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los casos y los controles

Figura 15. Distribución de los casos según la escala de gravedad

Figura 16. Distribución de los niveles de vitamina D en el grupo de casos y en el de controles.

Figura 17. Comparación de la DMO (g/cm^2) entre casos y controles.

Figura 18. Distribución de los valores de TBS en ambos grupos.

Figura 19. Distribución de los pacientes con HS y los controles en base a los valores de TBS

Figura 20. Comparación de la distribución del TBS entre los pacientes con HS-PGA < 3 y aquellos con HS-PGA ≥ 3 .

Figura 21. TBS medio de los pacientes en función de su IHS4.

Figura 22. Relación de los valores de 25OHD con los niveles de PCR.

Figura 23. Masa grasa, magra y total en casos y controles

Figura 24. Distribución del porcentaje de grasa en los casos y en los controles.

Figura 25. Relación del TBS con la grasa total de los pacientes con HS.

Índice

1. Introducción.....	19
1.1 Hidradenitis supurativa.....	20
1.1.1 Concepto.....	20
1.1.2 Epidemiología.....	20
1.1.3 Impacto sobre la calidad de vida.....	21
1.1.4 Etiopatogenia.....	21
1.1.4.1 Inmunopatogénesis.....	22
1.1.4.2 Genética.....	23
1.1.4.3 Factores endocrinológicos.....	23
1.1.4.4 Microbiota.....	24
1.1.4.5 Otros factores ambientales.....	25
1.1.5 Histopatología	26
1.1.6 Manifestaciones clínicas	28
1.1.7 Escalas de gravedad.....	29
1.1.8 Diagnóstico.....	31
1.1.9 Tratamiento.....	32
1.1.9.1 Medidas generales.....	32
1.1.9.2 Tratamientos tópicos	32
1.1.9.3 Tratamiento intralesional	33
1.1.9.4 Tratamiento sistémico	33
1.1.9.5 Tratamiento quirúrgico.....	34
1.1.9.6 Otros tratamientos	35
1.2 Comorbilidades de la HS	35
1.2.1 Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular	36
1.2.2 Espondiloartropatías	37
1.2.3 Enfermedad inflamatoria intestinal	38
1.2.4 Otras entidades	38
1.3 Metabolismo mineral óseo	39
1.3.1 Estructura del hueso	39
1.3.2 Concepto de metabolismo mineral óseo	39
1.3.3 Regulación del metabolismo mineral óseo	40
1.3.4 Efecto de la inflamación sobre la homeostasis del hueso	41
1.3.5 Síndrome metabólico y hueso	42
1.3.6 Hormonas calciotropas	43
1.3.7 Biomarcadores de remodelado óseo	45

1.3.8	Densidad mineral ósea	46
1.3.8.1	Densitometría ósea	46
1.3.8.2	Densitometría ósea volumétrica	48
1.3.9	Índice trabecular óseo	49
2.	Justificación, hipótesis y objetivos	51
2.1	Justificación	52
2.2	Hipótesis	53
2.3	Objetivos	54
2.3.1	Objetivos primarios	54
2.3.2	Objetivos secundarios	54
3.	Sujetos y métodos	55
3.1	Diseño y ámbito del estudio	56
3.2	Población de estudio	57
3.2.1	Criterios de exclusión	57
3.3	Protocolo de estudio y variables analizadas	57
3.3.1	Método de evaluación de la HS	60
3.4	Análisis estadístico	61
3.5	Aspectos éticos	61
4.	Resultados	63
4.1	Características de los pacientes	64
4.2	Hormonas calciotropas	66
4.3	Marcadores de remodelado óseo	67
4.4	Densitometría ósea	68
4.4.1	Densitometría areal	68
4.4.2	Densitometría volumétrica	69
4.5	TBS	70
4.6	Impacto de la gravedad de la HS sobre el metabolismo óseo	72
4.7	Composición corporal	76
4.8	Efecto del empleo de inhibidores de TNF- α sobre el metabolismo fosfocálcico	79
5.	Discusión	81
5.1	Consideraciones generales	82
5.2	Densidad mineral ósea (DMO) areal en la HS	82
5.3	Densidad mineral ósea volumétrica (DMOv) en la HS	83
5.4	TBS en la HS	83
5.5	Marcadores de remodelado óseo en la HS	84
5.6	Vitamina D en la HS	85
5.7	Hormona paratiroidea en la HS	87

ÍNDICE

5.8	Efecto de la inflamación sobre el remodelado óseo	87
5.9	Síndrome metabólico, hueso e HS	89
5.10	Limitaciones del estudio	91
6.	Conclusiones	93
7.	Bibliografía	95
8.	Anexo	113

1.Introducción

1.1 Hidradenitis supurativa

1.1.1 Concepto

La hidradenitis supurativa (HS), también conocida como *acné inversa*, es una enfermedad crónica de etiología no bien conocida que se caracteriza por la inflamación recurrente de los folículos pilosos en las zonas de grandes pliegues.¹

Las primeras descripciones de la enfermedad corresponden a los cirujanos franceses Velpeau (1833) y Verneuil (1854), siendo este último el que nos ha dejado el epónimo con el que hoy nos seguimos refiriendo a la enfermedad.^{2,3}

1.1.2 Epidemiología

La HS es una entidad tradicionalmente infradiagnosticada, probablemente por el desconocimiento de muchos de los médicos que tratan a pacientes con este trastorno. Se han realizado múltiples estudios de diferente diseño para estimar su prevalencia, encontrándose diferencias muy amplias entre ellos. Los estudios basados en registros de pacientes en los que un dermatólogo realiza el diagnóstico resultan más específicos a costa de sensibilidades más bajas, lo que infraestima su prevalencia. Por otra parte, los que se fundamentan en encuestas de autoevaluación, realizadas por los propios pacientes, son más sensibles, pero menos específicos.⁴ De forma general, la prevalencia estimada en la población general oscila entre el 0,00033% y el 4,1%.⁵

La HS aparece generalmente tras la pubertad y afecta principalmente a adultos jóvenes y, en muchos casos, se atenúa tras la menopausia. Es más frecuente en mujeres, con una razón aproximada de 2-3:1.⁶

Hay pocos estudios que analicen las diferencias raciales en pacientes con HS, pero parece haber una mayor prevalencia en los pacientes afroamericanos.⁷ No obstante, hay que tener en cuenta la mayor frecuencia de obesidad y síndrome metabólico (SM) en este grupo étnico, lo que podría condicionar estas diferencias. Son necesarios más estudios poblacionales para confirmar las diferencias de prevalencia de HS en los distintos grupos étnicos.

1.1.3 Impacto sobre la Calidad de Vida

La HS conlleva un grave impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, lo que se refleja en el efecto sobre índices como el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).⁸

Esta gran afectación es en realidad multifactorial, influyendo muchos condicionantes. En primer lugar, el propio dolor producido por los nódulos inflamatorios, que es el síntoma más frecuente de la enfermedad, puede resultar muy discapacitante.⁹ Además del malestar subjetivo que provoca, puede limitar la realización de diversos movimientos, lo que interfiere en la realización de las actividades básicas de la vida diaria y promueve una sensación de incapacidad funcional en los pacientes.¹⁰

La localización de las lesiones y las secreciones malolientes que de ellas emanan pueden causar, en las personas que la padecen, una disminución importante en la autoestima, favoreciendo el desarrollo de cierto aislamiento social, en parte por miedo a la estigmatización.¹¹ Todo esto repercute también sobre la esfera sexual y condiciona las bajas tasas de natalidad que presentan los pacientes con HS.^{12,13} Además, tiene un impacto económico importante, tanto por los costes derivados de la enfermedad,¹⁴ como por la pérdida de capacidad laboral que ocasiona.^{14,15} Todo esto conlleva tasas elevadas de cuadros depresivos, de ansiedad e, incluso, de suicidios.^{16,17}

Globalmente, se objetiva una mayor repercusión sobre la calidad de vida que en pacientes con otros trastornos dermatológicos, pudiendo equipararse a otras enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) o el ictus.^{18,19}

1.1.4 Etiopatogenia

La HS es una entidad compleja con una patogénesis aún no bien conocida. Aunque tradicionalmente se ha considerado que el mecanismo fundamental era la inflamación de las glándulas sudoríparas apocrinas, hoy se conoce que la alteración patogénica inicial es la obstrucción del folículo piloso.²⁰ Esta obstrucción es probablemente debida a una hiperqueratosis folicular, que produce un taponamiento con dilatación secundaria de la unidad pilosebácea y, finalmente, una ruptura del folículo. La destrucción folicular ocasiona una reacción inflamatoria, en la que hoy se centra gran parte de la investigación sobre esta enfermedad. (figura 1).²¹

Existen una serie de factores etiológicos bien conocidos que favorecen el desarrollo de este trastorno. Entre ellos, cabe destacar los factores genéticos, la obesidad, el hábito tabáquico, y ciertas alteraciones hormonales.²⁰

1.1.4.1 Inmunopatogénesis

El estado proinflamatorio asociado a la HS no sólo resulta evidente por la naturaleza clínica de las lesiones (que hizo que originalmente se considerase como una enfermedad de origen infeccioso), sino que también ha sido demostrado a nivel de marcadores plasmáticos. En este sentido, hay varias citoquinas proinflamatorias cuyos niveles séricos se han encontrado elevados en estos pacientes. Las más estudiadas han sido el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina (IL) IL-1 β , y la IL-17, las cuales probablemente ejerzan una acción sinérgica (figura 1).²²

La presencia de detritos celulares de queratinocitos y fibras de queratina en la dermis, tras la rotura de la unidad pilosebácea, podría activar la respuesta inmunitaria mediante el ensamblaje del inflamasoma *nodular like receptor protein 3* (NLRP3).²³ Este complejo de proteínas, presente en los macrófagos y los neutrófilos, inicia la vía de la caspasa-1 que, a su vez, activa mediante su acción proteolítica varias citoquinas proinflamatorias, entre las que destaca la IL-1 β .²⁴ De hecho, se ha demostrado un aumento de la expresión de esta citoquina, tanto a nivel lesional como perilesional en pacientes con HS.²³

Es probable que la IL-1 β ejerza parte de su efecto mediante la estimulación de la proliferación de los linfocitos Th17, creando así una disregulación del eje Th17-linfocitos/ T reguladores (LTreg), a favor de los primeros. La elevación de las células Th17 también ha sido demostrada a nivel lesional en estos pacientes, tanto al compararla con la piel sana de los propios sujetos como con la piel de voluntarios sanos.²⁵ La principal citoquina producida por este tipo de células, y cuya producción está además estimulada por la IL-1 β , es la IL-17, cuyos niveles están elevados en pacientes con HS respecto a los sujetos sanos.²⁶ Esta elevación promueve la producción de IL-1 β y de TNF- α por los macrófagos, creando un círculo vicioso que amplifica y perpetúa el mecanismo inflamatorio.²⁰

El TNF- α es otra de las citoquinas que se encuentra incrementada en la HS y que parece jugar un papel clave en su patogénesis.²³ Además, niveles circulantes más altos de TNF- α se han correlacionado con una mayor gravedad de la enfermedad.²³ Otro aspecto que indica el papel central de esta citoquina en la patogénesis de la HS, es la eficacia de los fármacos anti-TNF en el tratamiento de estos pacientes.²⁷

La principal célula productora de TNF- α es el macrófago que, además de constituir uno de los tipos celulares fundamentales de la inmunidad innata, desempeña un importante papel en la activación secundaria de la inmunidad adaptativa. Estas células son generalmente las más abundantes en los infiltrados inflamatorios de las lesiones de HS.²⁴ En este sentido, el TNF- α actúa mediante varios mecanismos. Uno de ellos es la estimulación de la proliferación de los linfocitos Th17, promoviendo su predominio sobre los LTreg.²⁵ Por otro lado, es posible que la predisposición a padecer HS que confiere el hábito tabáquico, esté en parte mediada por el TNF- α , a través de la estimulación por la nicotina de la liberación macrofágica de TNF- α e IL-1 β .²⁴

Hay otras muchas citoquinas implicadas en el proceso inflamatorio de la HS. La IL-12 y la IL-23 parecen participar en el establecimiento y mantenimiento de la inflamación crónica favoreciendo, además, la IL-23, la diferenciación de los linfocitos hacia células Th17.²⁸

Muchos de los mecanismos comentados tienen un papel central en las enfermedades denominadas autoinflamatorias por lo que algunos autores han sugerido que la HS pudiera incluirse también en este grupo de entidades.²⁹

1.1.4.2 Genética

Alrededor de un tercio de los pacientes con HS tienen algún familiar que padece esta enfermedad.³⁰ Se ha descrito su transmisión de manera autosómica dominante en algunas familias, donde parece presentar una penetrancia incompleta.^{31,32} Estos sujetos se caracterizan por presentar fenotipos más severos que, a menudo, son resistentes al tratamiento.³³

En familias con varios miembros afectados se ha descrito la mutación de los genes PSEN, PSEN1 y NCSTN. Todos estos genes codifican diferentes unidades de la proteína gamma-secretasa, conduciendo a una haploinsuficiencia de ésta. La gamma-secretasa es una proteasa intramembrana que ejerce una acción proteolítica sobre varias proteínas, entre las que destacan los receptores de tipo Notch. Estos receptores participan en la vía de señalización Notch, que interviene en la proliferación y diferenciación de las células de los folículos pilosos. Su alteración podría suponer la formación de folículos pilosos defectuosos y su subsecuente degeneración a quistes epidérmicos.³⁴ Se ha postulado, además, que la afectación de la vía Notch, que participa también en la regulación de la producción de citoquinas mediante el mecanismo de la defosfatasa 1 de la MAPK (MKP-1), podría favorecer el desarrollo de un ambiente proinflamatorio en estos pacientes.³⁵

Otras alteraciones genéticas se han relacionado también con la HS, entre las que destacan variaciones en la expresión de microRNA y polimorfismos de un solo nucleótido en la región promotora del gen del TNF- α .^{36,37}

1.1.4.3 Factores endocrinológicos

El papel de las hormonas sexuales en la HS sigue siendo incierto. En el pasado, parte del estudio sobre la HS se centró en la influencia de los andrógenos sobre la enfermedad. Las glándulas sebáceas presentan receptores de andrógenos que, tras la unión de la testosterona, inducen un aumento de la secreción de sebo que puede condicionar cierto grado de inflamación secundaria.³⁸ La espironolactona es un antiandrógeno que se ha empleado con éxito en el tratamiento de la enfermedad.³⁹ Sin embargo, no se ha demostrado un incremento de los niveles séricos de andrógenos en pacientes con HS y, además, los pacientes no suelen presentar hiperandrogenismo clínico.⁴⁰

Por otro lado, se trata de una entidad más frecuente en mujeres, que tiende a mejorar tras la menopausia y que con frecuencia empeora con la menstruación.⁴¹ Por ello, se ha sugerido que los niveles elevados de progesterona podrían condicionar una inhibición de la proliferación de células Th17 y de la liberación de TNF- α por parte los macrófagos.⁴² Sin embargo, su papel en el desarrollo de la enfermedad aún no está bien establecido.

1.1.4.4 Microbiota

El papel de la microbiota, en ésta y otras enfermedades inflamatorias, ha ido cobrando cada vez más importancia a lo largo de los últimos años. En este sentido, se han hallado diferencias notables entre la microbiota de las zonas afectas y la de la piel normal en los pacientes con HS, encontrándose claramente aumentadas las poblaciones de *Corynebacterium*, *Porphyromonas* y *Peptoniphilus*.⁴¹ Se trata de bacterias que tienden a proliferar frecuentemente en ambientes inflamatorios y en zonas de piel lesionada.⁴³

Por otro lado, las colonias de *Staphylococcus epidermidis* y *Cutibacterium acnes* están disminuidas en la piel afecta, cuando las comparamos con su prevalencia en piel sana. En este sentido, el *C. acnes* se caracteriza por presentar propiedades bactericidas, y su ausencia podría facilitar la proliferación de bacterias patógenas, que contribuyeran al desarrollo del cuadro.⁴⁴

Por último, es muy característica la presencia de bacterias formadoras de biofilm en las lesiones.⁴³ Estos biofilms se componen de bacterias que se unen mediante una matriz de polímeros extracelulares creando un refugio contra la inmunidad del huésped y los fármacos antibióticos.⁴⁵

En el tratamiento de la HS se usan antibióticos, como la rifampicina y la clindamicina, que podrían apuntar a la influencia de la microbiota en la enfermedad. Sin embargo, es probable que la función de estos fármacos se ejerza más bien mediante su acción inmunomoduladora.⁴⁶

Los péptidos antimicrobianos son moléculas peptídicas producidas de manera constitutiva como parte de la inmunidad innata. Algunos estudios han evaluado su situación en la HS, encontrándose niveles alterados de algunos de ellos. Este hecho podría contribuir a crear cierto desbalance en las poblaciones microbianas, lo que favorecería el desarrollo o la progresión de la enfermedad.⁴⁷

Los receptores tipo Toll o *Toll-like* receptors (TLR) son receptores que reconocen patrones comunes a diversos agentes infecciosos, induciendo la liberación de péptidos antimicrobianos y citoquinas proinflamatorias.⁴⁸ En estudios previos, se han encontrado niveles elevados de estos receptores en la HS, lo que podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad, al estimular una reacción inflamatoria en respuesta a determinados péptidos microbianos presentes en las lesiones cutáneas.⁴⁹

Aunque no se trate de una enfermedad infecciosa propiamente dicha, estos desequilibrios en las poblaciones bacterianas que colonizan las lesiones podrían perpetuar los mecanismos inflamatorios que en ella se producen. Es necesaria más investigación en este sentido de cara a dilucidar el papel real de la microbiota en la HS.

1.1.4.5 Otros factores ambientales

Además de lo anteriormente comentado, existen dos factores ambientales que juegan un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad: el tabaco y la obesidad.²⁰

Tabaco

Está bien establecida la alta prevalencia de fumadores entre los pacientes con HS.⁵⁰ El efecto del tabaco sobre el desarrollo y mantenimiento de esta enfermedad podría estar relacionado con varios mecanismos. Por un lado, diferentes componentes del humo del tabaco, mediante la estimulación directa de receptores presentes en los queratinocitos, podrían favorecer la obstrucción de los folículos pilosebáceos al estimular la hiperplasia epidérmica y la hiperqueratosis folicular. Además, se promovería la generación de citoquinas proinflamatorias y la quimiotaxis de neutrófilos. Por otro lado, podría afectar a la respuesta del organismo a microorganismos patógenos, favoreciendo la colonización por parte de estos. Finalmente, el tabaco podría inhibir la regulación de la vía Notch, ya de por sí deficiente en algunos pacientes con este trastorno.²¹

Obesidad

La obesidad supone otro factor de riesgo clave para el desarrollo de HS. Así, la mayoría de los pacientes con esta enfermedad tienen índices de masa corporal (IMC) elevados.⁵¹ Esta asociación probablemente sea debida a varios determinantes, incluyendo la fricción, los microtraumatismos repetidos sobre las zonas lesionales y el estado proinflamatorio que conlleva la propia obesidad.²¹

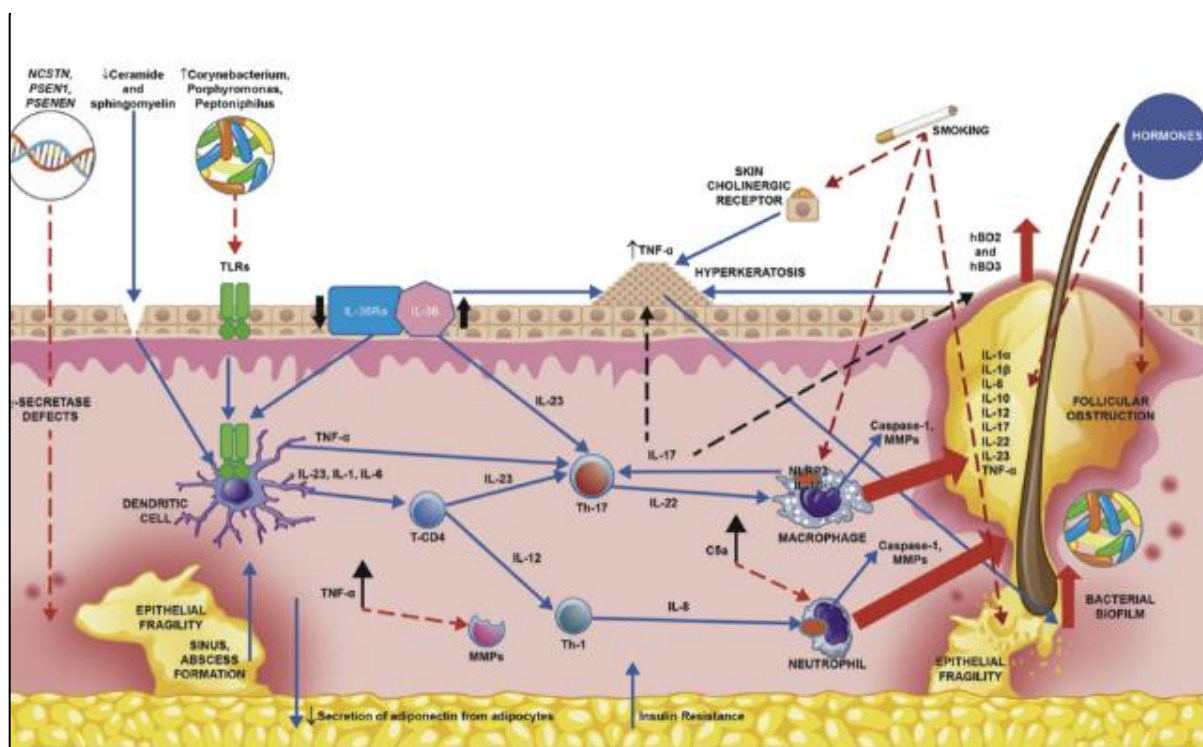
Fármacos

Aunque no es muy frecuente, hay varios fármacos que se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad, entre los que podemos destacar el litio, algunos inhibidores del TNF- α y la leflunomida.⁵²⁻⁵⁴

Ropa

La ropa ajustada puede convertirse en un factor agravante del cuadro. Esto podría ser debido a varios mecanismos, que incluyen la promoción de la fricción sobre la superficie cutánea, la oclusión de los folículos pilosebáceos y la creación de un microambiente húmedo que puede favorecer la irritación y la sobrecolonización bacteriana.⁵⁵

Figura 1. Etiopatogenia multifactorial en el desarrollo de la hidradenitis supurativa. Tomado de Goldberg et al.²⁰

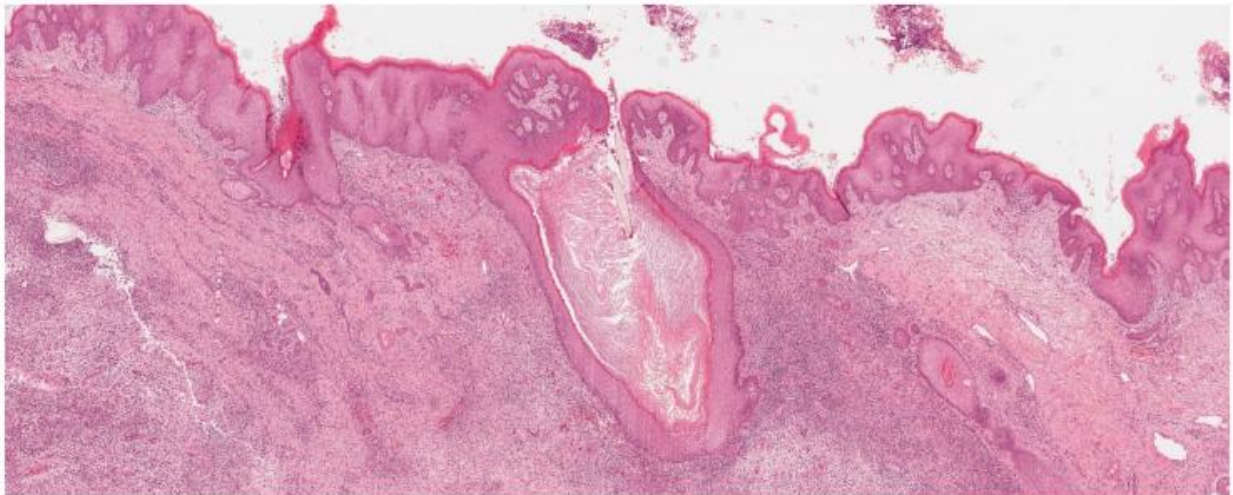


1.1.5 Histopatología

Los hallazgos histológicos en la HS son un reflejo de las alteraciones fisiopatológicas subyacentes. Parece bien establecido que la etiopatogenia de la enfermedad orbita alrededor de los folículos pilosos y no de las glándulas sudoríparas apocrinas, como se creía inicialmente.⁵⁶⁻⁵⁹

La alteración histológica más precoz de la enfermedad es una cierta hiperplasia de la vaina de los folículos pilosos asociada a una dilatación del lumen, con oclusión folicular e hiperqueratosis (fig. 2).^{56,57,59}

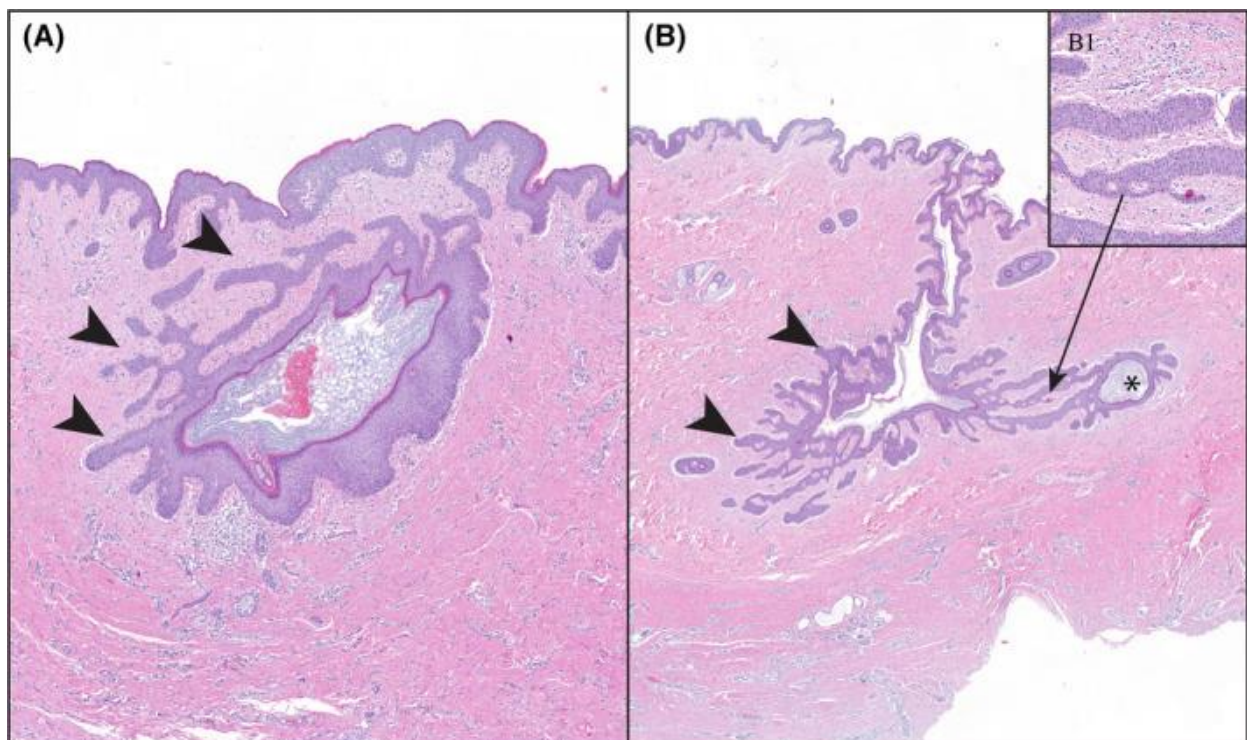
Figura 2. Taponamiento folicular con dilatación del lumen. Tomado de Smith et al.⁵⁶



A medida que avanza la enfermedad, se van desarrollando protuberancias desde el infundíbulo hacia la dermis, que algunos autores han denominado “*tendrils*” (tallo secundario o zarcillo). Estos acaban formando quistes y entrelazándose entre ellos, dando lugar a un laberinto infiltrativo de epitelio queratinizado (figura 3).⁵⁹

Todo ello está asociado con una reacción inflamatoria alrededor de las lesiones, de celularidad heterogénea, que incluye neutrófilos, linfocitos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos. Esta respuesta inflamatoria parece ser ocasionada, en gran medida, por la ruptura recurrente de quistes, con salida de su contenido hacia la dermis.^{56,59}

Figura 3. Formación de protuberancias (o zarcillos) desde el infundíbulo hacia la dermis. Flechas negras señalando los zarcillos. Tomado de Dunstan et al.⁵⁹



1.1.6 Manifestaciones clínicas

Aunque existe cierta variabilidad clínica, las lesiones más características de la HS son los nódulos inflamatorios y los abscesos, habitualmente dolorosos y que, con frecuencia, supuran. Con el tiempo, pueden aparecer trayectos fistulosos y, finalmente, fibrosis y tractos cicatriciales (fig. 4).²⁰ Los comedones de doble apertura o “en lápida” y las cicatrices queloideas “en puente”, aunque no tan frecuentes, son bastante característicos.⁶⁰

Las zonas que se afectan con mayor frecuencia son las áreas flexurales; incluyendo axilas, ingles, área submamaria y zona interglútea; pero también pueden aparecer lesiones a nivel de la espalda, el cuero cabelludo y la zona retroauricular.²⁰ Típicamente, la enfermedad se manifiesta de forma crónica, con brotes recurrentes, que duran en torno a 7-10 días y que asocian un aumento del dolor y la supuración, separados por periodos de quiescencia, más o menos prolongados.^{20,61}

Figura 4. Abundantes lesiones inflamatorias y fistulosas en área glútea de un paciente con HS.



1.1.7 Escalas de gravedad

Se han diseñado varias escalas para evaluar la gravedad en los pacientes con HS. Todas ellas poseen ciertas ventajas e inconvenientes.

La primera que se describió fue la escala de Hurley, que clasifica la enfermedad en tres estadios en función de su severidad, valorada en base a criterios clínicos (tabla 1).⁶² Se trata de un sistema de estadificación sencillo, con una buena correlación interobservador, y que tiene aún una gran vigencia en la actualidad.⁶³ Como parte negativa, destaca el hecho de que sólo tiene en cuenta criterios estáticos como son las cicatrices y trayectos fistulosos, de forma que no resulta útil en la evaluación de la evolución de la enfermedad ni de la respuesta al tratamiento.⁶¹

Tabla 1. Escala de Hurley. Modificado de Goldberg et al.²⁰

Estadio	Clínica
1	Abscesos aislados sin trayectos fistulosos ni cicatrices
2	Abscesos recurrentes con algún tracto fibroso o cicatrización, separados por piel sana.
3	Afectación difusa con abundantes abscesos interconectados por trayectos fistulosos sin piel sana entre las lesiones.

Otra escala que se usa es el Score de Sartorius modificado (tabla 2), que representa un sistema de estadiaje de la enfermedad más detallado. Tiene la ventaja de que emplea también criterios dinámicos que permiten que pueda usarse en la valoración del desarrollo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.⁶⁴ El propio Sartorius y colaboradores recomiendan que esta escala, que en sí valora únicamente parámetros objetivos, se combine con índices más subjetivos como la *escala visual analógica* (EVA) del dolor o, incluso, el DLQI.⁶⁴ Presenta la limitación de no ser fácilmente reproducible entre distintos evaluadores.⁶³

Tabla 2. Score de Sartorius modificado (Modificado de Sartorius et al⁶⁴)

Áreas anatómicas afectas	3 puntos por cada región (izquierda/derecha): axila, ingle, glútea u otras
Número y puntuación de lesiones	1 punto por nódulo, 6 por fistula
Máxima distancia entre lesiones	1 punto si < 5cm, 3 puntos si 5-10 cm, 9 puntos si >10cm.
Presencia de piel sana entre lesiones	0 puntos si la hay, 9 puntos si está ausente.

La *Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment* (HS-PGA), que ya se empleaba previamente en la valoración de otras enfermedades dermatológicas como el acné y la psoriasis, tiene también una versión adaptada para la evaluación de pacientes con HS (tabla 3).²⁰ Clasifica a los pacientes en seis subgrupos en función de su gravedad clínica. Es una herramienta sencilla y rápida de utilizar.⁶³

Tabla 3. *Hidradenitis suppurativa Physician's Global Assessment (Modificado de Goldberg et al²⁰)*

Sin lesiones (0)	Ausencia de lesiones
Mínimo (1)	Presencia de nódulos no inflamatorios
Leve (2)	1-4 nódulos no inflamatorios ó 1 absceso o fístula drenante
Moderada (3)	Más de 5 nódulos inflamatorios ó 1 absceso o fístula drenante y ≥ 1 nódulo inflamatorio ó 2-5 abscesos o fístulas drenantes y < 10 nódulos inflamatorios
Severa (4)	2-5 abscesos o fístulas drenantes y ≥ 10 nódulos inflamatorios
Muy severa (5)	> 5 abscesos o fístulas drenantes

El *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4) es una herramienta que clasifica a los pacientes en leves, moderados o graves en función del número de nódulos, abscesos y fístulas (que se multiplica por un factor diferente según el tipo de lesión). Tiene la ventaja de ser un sistema dinámico, rápido y sencillo de usar (figura 5).⁶⁵

Figura 5. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)*, modificado de Zouboulis et al.⁶⁵

IHS4 (puntuación)=		
•	Número de nódulos	x1
	+	
•	Número de abscesos	x2
	+	
•	Número de fistulas con supuración	x4

•	HS leve	≤ 3 puntos
•	HS moderada	4-10 puntos
•	HS grave	≥11 puntos

El índice *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (o respuesta clínica de hidradenitis supurativa) es un instrumento útil que evalúa la respuesta clínica de manera dicotómica. Considera como respondedores a los pacientes que alcanzan una reducción del 50% de las lesiones inflamatorias, sin que aumente el número de abscesos ni de fistulas drenantes.⁶⁶

Por último, el *Hidradenitis Suppurativa Severity Score Index* es otro índice útil en la valoración de la actividad y la gravedad de la enfermedad, que otorga a los pacientes una puntuación en función de varios parámetros, tanto objetivos como subjetivos.⁶⁷

1.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico de la HS es fundamentalmente clínico. Se realiza en base a la naturaleza de sus lesiones, a su predilección por zonas de pliegues y a su comportamiento como enfermedad crónica y recurrente. No se precisa, por tanto, ninguna prueba complementaria para su diagnóstico.⁶⁸

Con frecuencia, se producen importantes retrasos diagnósticos que repercuten gravemente sobre la evolución clínica de los pacientes. Esto es debido, por un lado, a cierta falta de familiarización de los médicos con la enfermedad y, por otro, a que los pacientes tardan mucho en consultar, al considerarlo un trastorno intratable.⁶⁹

1.1.9 Tratamiento

La HS es una enfermedad parcialmente huérfana de tratamiento, en la que el paciente con frecuencia no alcanza los objetivos terapéuticos esperados, produciéndole cierta frustración que puede repercutir sobre la relación médico-paciente. Por lo tanto, el manejo de la HS supone un gran reto terapéutico que debe ser abordado de manera multidisciplinar. Su abordaje debe adaptarse a la gravedad y al estadio evolutivo de la enfermedad (figura 6).

1.1.9.1 Medidas generales

Tanto el tabaco como la obesidad son factores claramente predisponentes y agravantes en la enfermedad.⁷⁰ Por lo tanto, se recomienda a estos pacientes mantener un peso adecuado a la talla y evitar el consumo de tabaco.⁷¹

Por otro lado, debe realizarse un correcto manejo sintomático de los pacientes, empleando analgésicos cuando sea necesario.⁷¹

Apoyo psicológico

Al ser un trastorno que produce un grave impacto psicosocial (ver sección 1.3), el apoyo psicológico de estos pacientes es fundamental.⁷¹ También puede resultar de ayuda para el paciente con HS el contacto con asociaciones de pacientes con el mismo trastorno, que les ayude a hacer frente de manera compartida a problemas comunes.¹¹

1.1.9.2 Tratamientos tópicos

Los tratamientos tópicos son especialmente útiles en formas más leves de la enfermedad, aunque también pueden emplearse, en asociación con tratamientos sistémicos, en las formas más graves.

La clindamicina al 2% es, sin duda, el tratamiento tópico más empleado en el tratamiento de la HS, habiendo demostrado claramente su utilidad con una posología de dos aplicaciones diarias para las formas leves de la enfermedad.⁷²

El resorcinol al 15% también se ha empleado con éxito en formas leves de la enfermedad.⁷³ Además, el uso de adapaleno o de ácido azelaico se ha demostrado beneficioso en casos aislados.⁷¹

1.1.9.3 Tratamiento intralesional

El uso de acetónido de triamcinolona intralesional ha demostrado eficacia en el tratamiento de las lesiones inflamatorias, objetivándose una respuesta clínica a las 48-72 horas.⁷¹

1.1.9.4 Tratamiento sistémico

Antibióticos

La combinación de clindamicina (300 mgrs/día) y rifampicina (300 mgrs/día) durante 10 semanas ha mostrado eficacia, y es la pauta terapéutica antibiótica oral más empleada en la actualidad.⁷⁴

Otros antibióticos que se han empleado con resultados variables en estos pacientes son la doxiciclina y distintas combinaciones de rifampicina, moxifloxacino, y metronidazol.⁷⁵⁻⁷⁶ Además, el ertapenem intravenoso se emplea en casos severos refractarios, incluso como puente hasta la cirugía.⁷⁷

Antiinflamatorios

Los ciclos cortos de corticoides orales han demostrado cierta utilidad en el control de los brotes de la HS.⁷¹

La dapsona, un fármaco con efecto antibacteriano y antiinflamatorio, ha sido usada con éxito a dosis de 25-200 mg al día, aunque no tiene indicación como tratamiento de primera línea.^{71,78}

La ciclosporina, un potente inmunosupresor que ejerce su efecto fundamentalmente sobre los linfocitos T, también se ha empleado con éxito en algunos casos como fármaco de segunda o tercera línea.⁷¹

Fármacos biológicos

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con gran afinidad y especificidad al TNF- α , y cuya eficacia en la HS ha sido demostrada en varios ensayos clínicos aleatorizados.^{79,80} Es el tratamiento médico fundamental en las formas graves o refractarias a otros tratamientos, empleándose dosis superiores a las que se usan en psoriasis.⁷¹ El infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico también dirigido contra el TNF- α , se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la enfermedad, empleando igualmente dosis intensificadas.⁸¹ El etanercept, otro inhibidor del TNF- α , también se ha usado para tratar la HS aunque la evidencia que apoya su uso es mucho menor.⁸²

Recientemente el secukinumab, fármaco anti-IL17, ha sido aprobado para el tratamiento de la HS moderada-severa.⁸³

El anakinra es un fármaco antagonista del receptor de la IL-1, que ha demostrado ser útil en el tratamiento de la HS, y algunas guías recomiendan su uso en el caso del fracaso del tratamiento con anti-TNF.^{84,85}

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad p40 de la IL-12 y la IL-23. Aunque su uso en HS es prometedor, la evidencia científica que apoya su uso hasta el momento no es muy sólida.⁸⁶

Fármacos con mecanismo hormonal

Se han publicado series de pacientes y casos aislados que muestran una mejoría clínica tras tratamientos con efecto antiandrogénico como el finasteride y la combinación de acetato de ciproterona y etinil estradiol.^{40,87}

Retinoides

El acitretino ha demostrado tener cierta eficacia en el tratamiento de este trastorno, aunque se precisan dosis altas que limitan su uso debido a sus efectos secundarios.⁸⁸ La alitretinoína, con una vida media más corta que el acitretino (y, por tanto, menos potencial teratogénico a largo plazo), también ha mostrado cierta eficacia en la HS.⁸⁹ Por el contrario, la isotretinoína no ha demostrado ninguna eficacia en esta enfermedad.⁹⁰

Otros tratamientos farmacológicos

La metformina también se ha usado con éxito en la HS.⁹¹ Su efecto beneficioso podría estar en relación con las propiedades antiinflamatorias del fármaco o, quizás, con la mejora de la resistencia a insulina, que frecuentemente presentan estos pacientes.⁹²

1.1.9.5 Tratamiento quirúrgico

Se han empleado con éxito varias intervenciones quirúrgicas en el manejo de la HS.

La incisión y drenaje es un proceso sencillo que permite aliviar el dolor de los nódulos inflamatorios aislados, con la desventaja de que la recidiva de la enfermedad es la norma.⁹³

La técnica de “*deroofing*” o “*marsupialización*” es una técnica muy útil en el tratamiento de los trayectos fistulosos. Consiste en la extirpación del “techo” de éstos, sin intervenir sobre la parte inferior, y dejando que cierren por segunda intención. Se trata de un método sencillo con pocas complicaciones, aunque también presenta una alta tasa de recidivas.⁹⁴

La extirpación localizada de las lesiones individuales es útil de cara a un manejo sintomático de los pacientes y puede servir de ayuda en lesiones particularmente dolorosas. Sin embargo, es una técnica sin intención curativa con una gran tendencia a la recurrencia.⁹⁵

La extirpación de todo el tejido afecto, con márgenes quirúrgicos amplios, es la técnica con más probabilidades de obtener resultados positivos a largo plazo. El defecto resultante puede repararse mediante cierre directo, colgajos, injertos o, incluso, cierre por segunda intención.⁷¹ En estudios previos, se han observado tasas similares de curación y recurrencia con los distintos métodos de reconstrucción.⁹⁶

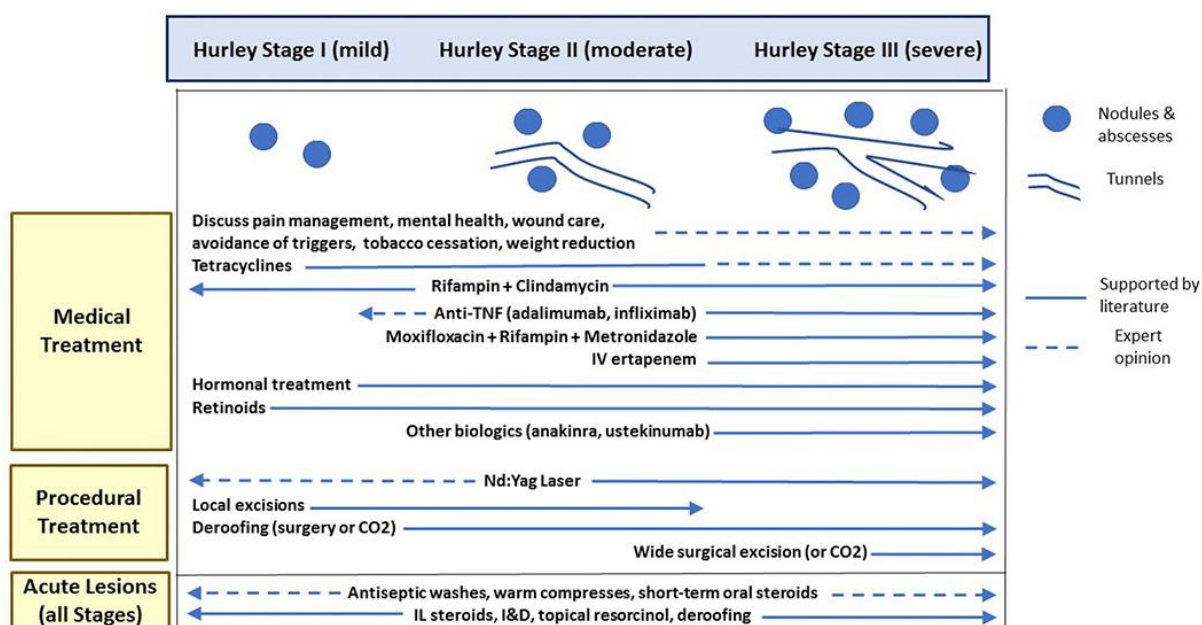
1.1.9.6 Otros tratamientos

El láser de CO₂, asistido por técnicas de imagen, permite la vaporización de todas las lesiones, sin afectar al tejido sano interlesional. Por lo tanto, se presenta como una técnica selectiva, pero con intención radical. Generalmente, se favorece el cierre por segunda intención.⁹⁵ Las tasas de recurrencia publicadas en estudios previos lo posicionan como una técnica muy ventajosa.⁹⁷

Con base en la premisa de que la HS es un trastorno cuya patogénesis se centra en el folículo piloso, se han empleado en su manejo varios tratamientos para la eliminación del pelo, como el láser Nd:YAG o la terapia de luz pulsada intensa, obteniéndose buenos resultados en algunos casos.^{98,99}

El empleo de terapia fotodinámica se ha investigado en varios estudios, con resultados variables.^{100,101}

Figura 6. Opciones de tratamiento según estadio de Hurley, propuesto por las guías norteamericanas de manejo de HS (tomado de Alikhan et al.)⁸⁵



1.2 Comorbilidades de la HS

La HS se ha asociado con un gran número de comorbilidades, entre las que destacan el SM, las espondiloartropatías y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

1.2.1 Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

El SM engloba una serie de factores que predisponen al desarrollo de DM2 y de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Según las recomendaciones del panel de expertos *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), queda definido por la presencia de tres de las siguientes características: nivel elevado de triglicéridos, disminución del colesterol de alta densidad (HDL), elevación de la glucemia, aumento del perímetro abdominal e hipertensión arterial (HTA), como puede observarse en la tabla 4.^{102,103}

Tabla 4. Factores de riesgo definitorios del síndrome metabólico. Modificado a partir del *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*¹⁰³

Factores de riesgo	Niveles definitorios
Perímetro abdominal	
Hombres	>102cm
Mujeres	>88cm
Triglicéridos	>150mg/dl
Colesterol HDL	
Hombres	<40mg/dl
Mujeres	<50mg/dl
Tensión arterial	≥130/85mmHg
Glucemia en ayunas	≥110mg/dl

La naturaleza inflamatoria del SM ha sido bien estudiada. Las alteraciones en los mecanismos regulatorios del tejido celular subcutáneo parecen jugar un papel fundamental. El tejido adiposo, además de actuar como depósito de energía, produce un gran número de factores proinflamatorios y antiinflamatorios, entre los que se encuentran las adipoquinas. En estados de obesidad, se producen cambios en el microambiente del tejido adiposo que ocasionan un desequilibrio a favor de las adipoquinas proinflamatorias, entre las que la leptina ha sido la más estudiada.^{104,105} Los niveles de ésta se encuentran en relación con la masa total de tejido adiposo. Se ha demostrado su implicación en varias vías inflamatorias y, además, podría favorecer el desarrollo de complicaciones aterotrombóticas a medio-largo plazo.^{105,106}

En el otro extremo, la adiponectina es una adipoquina que se produce primariamente por adipocitos sanos de pacientes delgados, y cuya producción se inhibe en ambientes proinflamatorios.¹⁰⁵ Por estos motivos, sus niveles se encuentran disminuidos en pacientes obesos.^{105,107} Esta molécula parece aumentar la sensibilidad a insulina, actuando como factor protector del desarrollo de DM2 y, además, podría tener cierto papel en la prevención de eventos cardiovasculares.^{104,105,107}

El papel de las adipoquinas ha sido estudiado previamente en la HS, encontrándose alteraciones de adiponectina, resistina y visfatina respecto a un grupo control emparejado por edad, sexo e IMC.¹⁰⁸ Esto podría sugerir que, además de ejercer un papel en el SM de estos pacientes, algunas de estas citoquinas quizás se comporten como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.^{108,109}

La hipertrofia adipocitaria que aparece en la obesidad avanzada acaba desencadenando la apoptosis de dichas células. La presencia de adipocitos necróticos estimula el reclutamiento de células inflamatorias para su eliminación.¹⁰⁵ Entre éstas destacan los macrófagos, que se encuentran aumentados en el tejido adiposo de individuos con SM, en los que además muestran un predominio de su forma activada.¹¹⁰⁻¹¹² Éstos, a su vez, producen citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α .¹⁰⁷ Éstas moléculas, además de amplificar y perpetuar en el tiempo determinadas vías inflamatorias, se encuentran implicadas en mecanismos que favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina y de complicaciones cardiovasculares.^{105,107}

La proteína C reactiva, prototipo de reactante de fase aguda, se encuentra elevada en pacientes con SM.¹¹³ El aumento de esta proteína está asociado además a un aumento de las complicaciones a largo plazo, incluyendo la DM2 y los eventos aterotrombóticos.¹⁰⁷

Se ha demostrado una mayor prevalencia de SM y enfermedad cardiovascular en otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) y la espondilitis anquilosante (EA).¹¹⁴ La HS no es una excepción, habiéndose demostrado una clara asociación con el SM, independientemente de la obesidad.¹¹⁵ En esta línea, se ha demostrado un aumento de la aterosclerosis subclínica, un aumento de la patología de origen cardiovascular y un aumento de la resistencia a insulina en estos pacientes.^{90,116,117}

1.2.2 Espondiloatropatías

La naturaleza inflamatoria de la HS se hace patente en su asociación con varias enfermedades autoinflamatorias. Así, podemos destacar el síndrome PAPASH (Artritis Piógena, Pioderma gangrenoso, Acné, Hidradenitis Supurativa) o su asociación con el síndrome SAPHO (Sinovitis, Acné, Pustulosis, Hiperostosis y Osteítis).¹

Otras enfermedades caracterizadas por alteraciones en la inmunidad innata, como son la espondiloartritis o la psoriasis, también muestra asociaciones estadísticamente significativas con esta entidad.^{118,119}

1.2.3 Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La HS comparte ciertos factores etiológicos y clínicos con la EII. Ambas se asocian con alteraciones en la regulación del sistema inmune y presentan lesiones similares, como abscesos estériles y tractos fibrosos.¹²⁰

Además, ambas enfermedades se asocian con el hábito tabáquico y responden al tratamiento con anti-TNFα.^{82,121-}

123

Se ha demostrado la asociación estadísticamente significativa de ambas entidades, especialmente con la enfermedad de Crohn (EC), que probablemente se deba a alteraciones inmunológicas comunes a ambos cuadros.¹²⁴

1.2.4 Otras entidades

La tétrada de oclusión folicular

La asociación de la HS con otros trastornos caracterizados por la oclusión de los folículos pilosos fue descrita hace ya muchas décadas.¹²⁵

La tétrada de oclusión folicular incluye la hidradenitis supurativa, el acné conglobata, la celulitis decalvante del cuero cabelludo y el sinus pilonidal.¹²⁶ Esta asociación resalta el papel de la oclusión de la unidad pilosebácea en la etiopatogenia de la enfermedad.

Tumores cutáneos

Existe cierta tendencia al desarrollo de carcinomas espinocelulares sobre las lesiones de larga evolución de estos pacientes, que probablemente sea debido al proceso inflamatorio e irritativo crónico local.¹²⁷

Hígado Graso no Alcohólico

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es el trastorno hepático más frecuente en el mundo y su relación con otras enfermedades inflamatorias cutáneas como la psoriasis está bien establecida.^{128,129} Más recientemente, se ha demostrado también un aumento de prevalencia de EHGNA en los pacientes con HS.¹³⁰ Este incremento probablemente esté en relación tanto con el SM como con el estado de inflamación crónica que presentan.¹³⁰

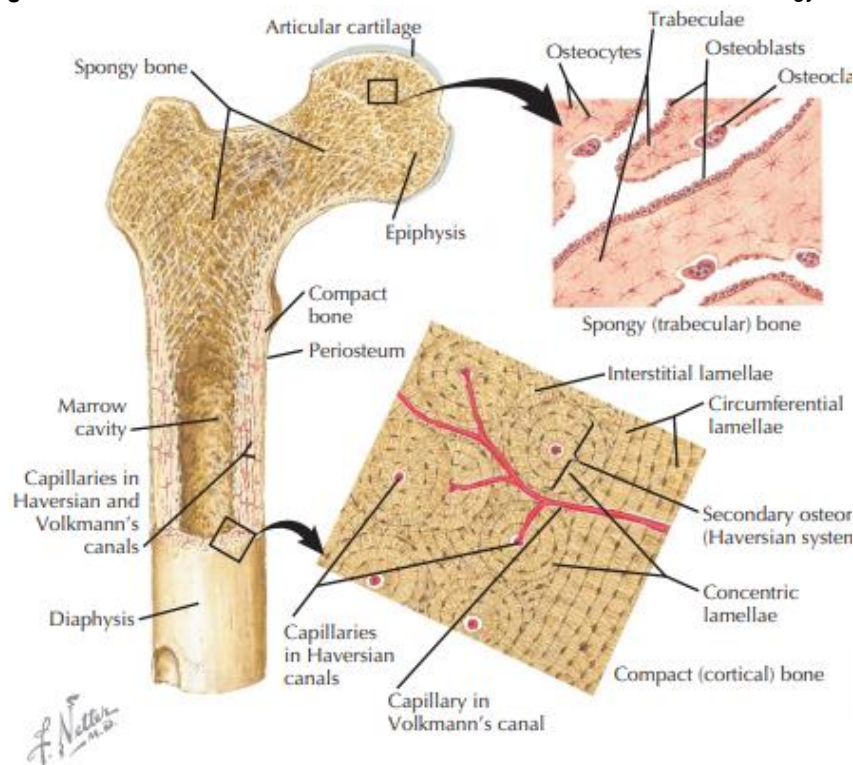
1.3 Metabolismo mineral óseo

1.3.1 Estructura del hueso

El tejido óseo es una estructura porosa mineralizada compuesta por una matriz mineralizada y células especializadas metabólicamente activas (osteocitos, osteoblastos y osteoclastos).¹³¹

El hueso maduro se distribuye en dos compartimentos, el cortical y el trabecular (figura 7). El hueso cortical o compacto, que supone el 80% de la masa ósea, es el más denso. Constituye la parte externa de la mayor parte de las estructuras óseas y su función principal es el aporte de resistencia mecánica. Su tasa de recambio es relativamente baja. Por su parte, el hueso trabecular está constituido por una red tridimensional de espículas ramificadas. Es menos denso, y más elástico y tiene una tasa de recambio mayor, participando de forma más activa en los procesos metabólicos. Es particularmente abundante a nivel vertebral. (^{131,132})

Figura 7. Estructura tisular del hueso. Tomado de *Netter's Essential Histology*¹³³



1.3.2 Concepto de metabolismo mineral óseo

Además de tener sus funciones de soporte y protección, los huesos son estructuras muy activas desde el punto de vista endocrino-metabólico.¹³⁴ El remodelado óseo es un proceso dinámico basado en la homeostasis entre la formación y la resorción ósea, a través de la acción coordinada de los osteoblastos y de los osteoclastos, mediante su organización en unidades multicelulares básicas.^{135,136}

Los osteoclastos son células grandes multinucleadas que derivan de precursores hematopoyéticos de la médula ósea, que también dan origen a células de la estirpe de monocitos-macrófagos.¹³⁷ Su función fundamental es la resorción de la matriz ósea y cuando la concluyen entran en fase de apoptosis.^{138,139}

Los osteoblastos, derivados de células mesenquimales de la médula ósea, son las células responsables de la osteosíntesis. Trabajan en grupos de varias células para secretar y, posteriormente, mineralizar la matriz ósea. Finalmente, quedan embebidos en la matriz ósea, al mineralizarse ésta, y dan lugar a los osteocitos.^{136,138,140} Una de las propiedades clave de éstos es la mecanotransducción de las señales de fuerza y tensión ejercidas sobre el hueso, contribuyendo a la regulación del metabolismo óseo.

Entre las funciones principales del remodelado óseo se encuentra la reparación de pequeñas alteraciones y la sustitución de hueso envejecido, así como el mantenimiento del equilibrio fosfocálcico. Esta última función la ejerce mediante la liberación o la fijación del calcio, en función de las necesidades de cada momento.¹³⁹

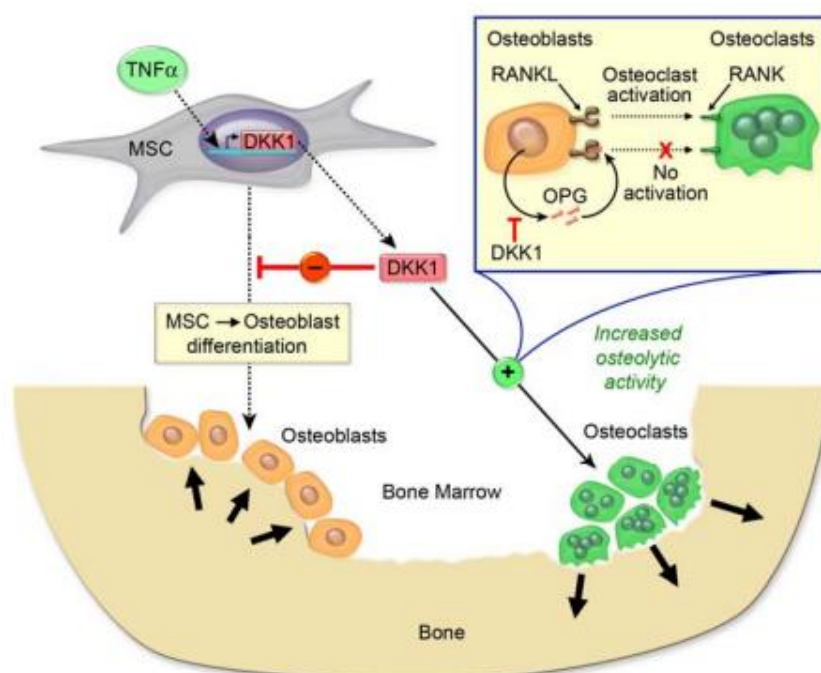
1.3.3 Regulación del metabolismo mineral óseo

El sistema esquelético debe adaptarse a las exigencias mecánicas y metabólicas cambiantes, teniendo en cuenta la disponibilidad de fósforo, de calcio y de otros nutrientes; y evitando aumentar su masa de forma innecesaria. Este proceso está orquestado por diferentes vías metabólicas que interaccionan entre sí, algunas de las cuales aún no han sido completamente dilucidadas. Comentaremos varios sistemas que han sido ampliamente estudiados, y sobre los que se ha publicado una gran cantidad de literatura.

Probablemente, el sistema mejor conocido es el de la osteoprotegerina (OPG) / receptor activador del ligando del factor nuclear- $\kappa\beta$ (RANKL). El RANKL, cuya expresión está regulada por múltiples factores endocrinos y metabólicos, se sitúa en la superficie externa de los osteoblastos (fig. 8). Ejerce su acción uniéndose al receptor RANK, que se encuentra en la superficie de los precursores osteoclásticos, induciendo su diferenciación y activación, lo que promueve la resorción ósea. Simultáneamente, los osteoblastos (y algunos otros tipos celulares), también secretan OPG, que actúa como receptor señuelo de RANKL, inhibiendo la resorción ósea. Por tanto, parece que el balance OPG:RANKL es lo que determina el efecto neto sobre los osteoclastos.¹⁴⁰

Íntimamente ligada con la vía anterior está la vía de señalización Wnt y su antagonista Dickkopf 1 (Dkk1). Así, este sistema también regula el equilibrio mineral óseo a través de varios mecanismos. Uno de ellos es el control de la diferenciación de las células pluripotenciales mesenquimales derivadas de la médula ósea hacia otros tipos celulares. De esta forma, la señalización Wnt favorece la diferenciación hacia osteoblastos e inhibe la diferenciación hacia adipocitos. Además, la señalización Wnt estimula la expresión de OPG, disminuyendo la unión de RANKL a RANK, frenando así este mecanismo de estimulación osteoclástica. Por su parte, Dkk1, una proteína expresada en gran número de tejidos y que participa en varios procesos biológicos esenciales, parece contrarrestar en cierta medida el efecto de Wnt. Uno de los mecanismos a través de los que ejerce dicho efecto es precisamente neutralizando el efecto de Wnt sobre la OPG y estimulando la activación de RANKL.^{141,142}

Figura 8. Interacción de las vías reguladores del remodelado óseo. Tomado de Pinzone et al. ¹⁴²



1.3.4 Efecto de la inflamación sobre la homeostasis del hueso

La alteración sobre el metabolismo óseo que ejerce la inflamación crónica sistémica está bien establecida. Las alteraciones fisiopatológicas subyacentes son tremendamente complejas y afectan a todas las fases del remodelado óseo.

Así, la expresión de RANKL, que pertenece a la superfamilia de los factores de necrosis tumoral, se ve inducida por varias citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α , la IL-1 y la IL-6 (ésta última parece actuar a través de la prostaglandina E2 -PGE2-).^{143,144} A su vez, la expresión de OPG está inhibida por mediadores proinflamatorios, de manera que estos ocasionan una disminución neta de la ratio OPG:RANKL, conduciendo al hueso a un estado catabólico.¹⁴³

El Dkk1 se considera hoy en día un inmunomodulador proinflamatorio.¹⁴³ Así, se ha demostrado que varias citoquinas proinflamatorias, como el IFN- γ y el TNF- α favorecen su síntesis, mientras que se ha visto que el uso de anti-TNF- α en pacientes con AR puede reducir su concentración sérica.^{142,145,146} Al mismo tiempo, estas mismas citoquinas proinflamatorias parecen inhibir la expresión de Wnt, que ejerce el efecto contrario que Dkk1.¹⁴⁶ Además, se ha establecido que Dkk1 es un mediador de la inflamación aguda pulmonar en modelos murinos de forma que su inhibición disminuye la inflamación y la hiperreactividad bronquial.¹⁴⁷

Por otra parte, se ha publicado previamente que la liberación de las citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 inducen la secreción del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y de la proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1), lo que atraería precursores osteoclasticos al área de inflamación.¹⁴⁸

Se ha demostrado que, incluso la inflamación sistémica de bajo grado, puede tener un efecto deletéreo sobre el metabolismo mineral óseo.¹⁴⁹ En este sentido, estudios previos han confirmado que la densidad mineral ósea y la microarquitectura están alteradas en los pacientes con varias enfermedades inflamatorias crónicas, entre las que se incluyen la esclerosis sistémica, la AR y el LES.¹⁵⁰⁻¹⁵³ Además, se ha demostrado que el uso de la combinación de fármacos antiinflamatorios, etanercept (inhibidor de TNF- α) y metotrexato, puede reducir la progresión de la enfermedad objetivada desde el punto de vista radiológico en pacientes con AR.¹⁵⁴

1.3.5 Síndrome metabólico y hueso

La interacción entre la grasa y el hueso constituye, en parte, el reflejo de la adaptación del esqueleto para soportar pesos elevados en individuos con mayor masa adiposa.¹⁵⁵ Tradicionalmente, se ha considerado que la obesidad tenía un papel protector sobre el desarrollo de osteoporosis y fracturas.¹⁵⁶ Sin embargo, en la actualidad existen varios trabajos que parecen contradecir dicho efecto.^{157,158} Probablemente, la relación entre el IMC alto, la osteoporosis y la predisposición a fracturas dependa de otros factores, como el tipo de obesidad, y pueda condicionar una protección contra fracturas en algunas localizaciones, al tiempo que predispone a fracturas en otras.¹⁵⁷

La carga y la presión ejercen un efecto beneficioso sobre la masa mineral ósea, en parte a través de la vía Wnt. Por lo tanto, aunque un mayor peso pueda aumentar la densidad mineral ósea (DMO), el sedentarismo, frecuentemente asociado tanto al SM como de forma específica a la HS, tendría un efecto negativo sobre el hueso.¹⁵⁹

En contra del concepto tradicional del tejido adiposo como tejido inerte con la única función de almacenar energía, hoy en día se conoce que el tejido adiposo es activo desde el punto de vista endocrinológico, pudiendo influir en el metabolismo óseo mediante varias vías moleculares.¹⁶⁰ Las adipocinas, comentadas anteriormente, constituyen una de estas vías endocrinas a partir de las cuales se produce la interacción entre los tejidos óseo y adiposo. Sin embargo, la complejidad y los resultados dispares de estudios previos dificultan que pueda establecerse, en muchos casos, si el efecto que ejerce cada una de ellas sobre el hueso es un efecto protector o deletéreo.¹⁶¹

El tejido adiposo es además una de las principales fuentes de aromatasa, enzima que sintetiza estrógenos a partir de sus precursores androgénicos. Por este motivo, las mujeres menopáusicas obesas parecen tener niveles más elevados que las no obesas.¹⁶² Los estrógenos juegan un papel importante en el metabolismo óseo a través de la estimulación de la osteosíntesis e inhibiendo la resorción ósea, de forma que también podrían justificar una menor prevalencia de osteoporosis entre las personas obesas.¹⁵⁷

La resistencia a la insulina que asocia el SM supone en la práctica un aumento de la liberación de insulina por parte de las células beta-pancreáticas. Este aumento de insulina sérica podría actuar estimulando la proliferación osteoblástica.¹⁶³ Los otros componentes del SM (dislipidemia e HTA) también parecen actuar sobre el metabolismo óseo a distintos niveles. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha ofrecen resultados dispares, dificultando el establecimiento de una relación de causalidad en uno u otro sentido.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷

Finalmente, cabe señalar que el SM constituye por sí mismo un estado proinflamatorio, asociado al aumento de algunas citoquinas como el TNF- α y la IL-6, que, como se ha comentado previamente, pueden ejercer un efecto perjudicial sobre la masa ósea.¹⁵⁷

1.3.6 Hormonas calciotropas

Las hormonas con un papel más reconocido en el metabolismo fosfo-cálcico son la vitamina D y la parathormona (PTH).

- Vitamina D:

La vitamina D tiene la particularidad de ser obtenida, además de a través de la dieta, mediante la acción de la radiación ultravioleta (RUV) sobre sus precursores a nivel cutáneo. Posteriormente, la vitamina D experimenta dos hidroxilaciones, en el hígado y en el riñón, antes de pasar a su forma metabólicamente activa, la 1,25-dihidroxitamina D (fig.9).¹⁶⁸

El papel de la vitamina D en el metabolismo óseo se conoce desde la primera mitad del siglo XX. Esta hormona favorece la absorción intestinal de calcio y fósforo, promueve la mineralización de la matriz ósea y estimula la expresión de RANKL en los osteoblastos, lo que favorece la diferenciación de los osteoclastos y la resorción del hueso. Su déficit lleva a una disminución de la DMO, favoreciendo el desarrollo de osteoporosis y provoca defectos en la mineralización que pueden resultar en osteomalacia.^{168,169}

En la actualidad, se ha demostrado la presencia de receptores para esta hormona en un gran número de tejidos y se está llevando a cabo una extensa investigación sobre sus funciones endocrinológicas extraóseas.¹⁶⁹ Así, su déficit ha sido ligado a diversos trastornos, como la HTA y la esclerosis múltiple, y parece tener un papel preventivo en cuadros como la AR, la DM e, incluso, algunos procesos oncológicos.¹⁶⁹

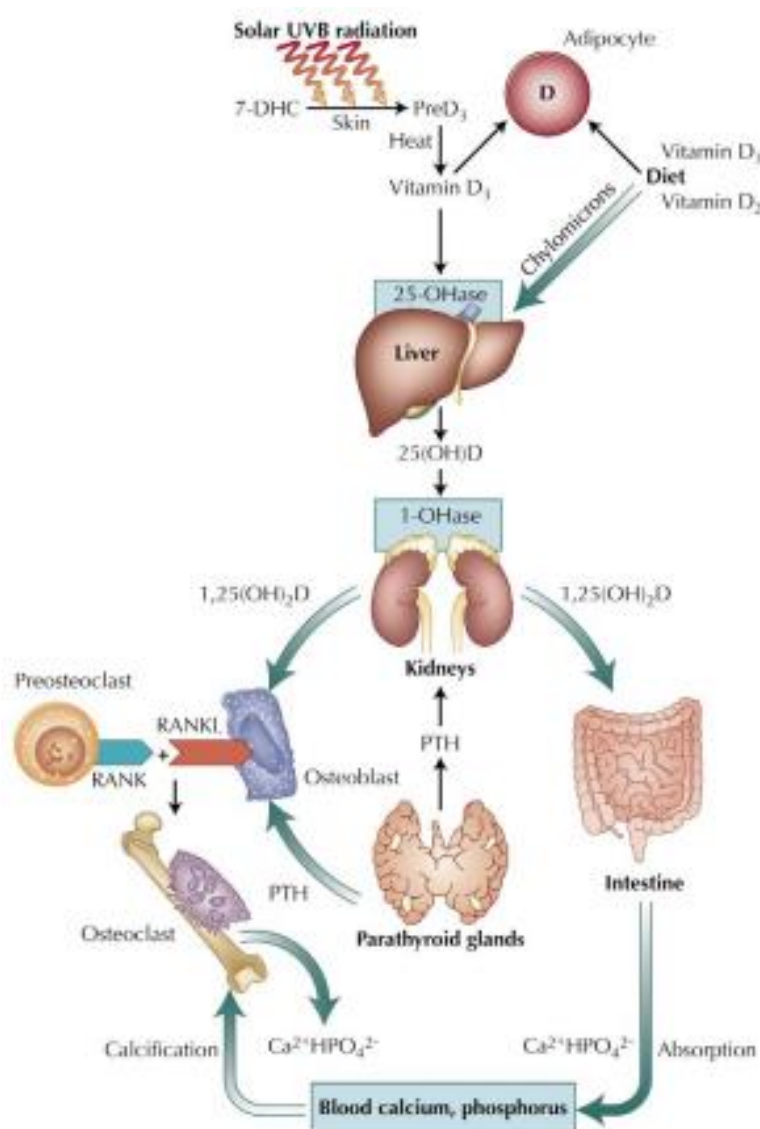
Se ha propuesto que la vitamina D probablemente tenga un papel importante sobre la inflamación.^{170;171} Podría actuar como un potenciador de la inmunidad innata y, de hecho, parece tener una función importante en procesos de defensa del organismo frente a varios microorganismos patógenos, incluyendo el *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁷⁰ A su vez, parece tener cierto efecto inhibitor sobre citoquinas inflamatorias como la IL-6, y actuar sobre otras vías de la inflamación como las prostaglandinas o la fosfatasa MAP quinasa 5.¹⁷¹

INTRODUCCIÓN

Sobre la respuesta adaptativa, estudios recientes sugieren que pueda tener cierto efecto inhibitor y antiproliferativo sobre células T y B, favoreciendo estados de mayor tolerancia a estímulos y comportándose, quizás, como elemento protector en la etiopatogenia de determinadas enfermedades autoinmunes.^{170,171}

Se ha demostrado cierto déficit de vitamina D en las personas obesas. Esto quizás sea debido a un fenómeno de secuestro de la hormona en el tejido adiposo, disminuyendo su biodisponibilidad.¹⁷² Sin embargo, su relación con el SM no ha quedado claramente demostrada, existiendo estudios contradictorios en cuanto a su asociación con factores como la dislipemia o la resistencia a insulina.¹⁷³

Figura 9. El metabolismo de la vitamina D. Tomado de Holick et al.¹⁶⁸



En personas con HS, los niveles de vitamina D y el efecto de su suplementación ha sido investigado en estudios con un número reducido de pacientes.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ En ellos, parece existir una correlación entre los niveles bajos de la vitamina y la severidad de la enfermedad e, incluso, parece haber cierta respuesta clínica al aportar suplementos de vitamina D a estos pacientes.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

La relación entre la vitamina D y la enfermedad podría producirse por varios mecanismos, incluyendo vías inmunológicas o, quizás, podría estar ligada a factores de confusión como la obesidad o el tabaquismo.^{172,177}

-Paratohormona (PTH):

La hormona paratiroidea es el principal producto secretado por las células principales paratiroideas. Su secreción está regulada principalmente por los niveles séricos de calcio iónico, aunque también depende de otros estímulos como los niveles de vitamina D activa, del litio o del factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β).¹⁷⁸

La PTH ejerce un papel fundamental en la regulación de la homeostasis fosfo-cálcica. Esta hormona favorece la reabsorción de calcio y la eliminación de fósforo a nivel renal. Además, favorece la conversión de 25-hidroxivitamina D en su metabolito activo, 1,25-dihidroxivitamina D y aumenta la resorción ósea, estimulando la liberación de calcio y fósforo al torrente sanguíneo.¹⁷⁸ Uno de los mecanismos a través del cual ejerce este efecto es precisamente la estimulación de la expresión de RANKL.¹⁷⁹ Sin embargo, también presenta cierto efecto anabólico a nivel esquelético, fundamentalmente sobre el hueso trabecular, y su forma activa (teriparatida) es uno de los tratamientos actuales de la osteoporosis.¹⁷⁸

En algunos estudios también se han relacionado los niveles de hormona paratiroidea con el SM; especialmente con el IMC y la circunferencia abdominal. Esto podría ser debido a que la PTH induciría un aumento del tejido adiposo al favorecer el paso de calcio al interior de los adipocitos.¹⁸⁰ De hecho, niveles elevados de esta hormona se han asociado con un aumento del riesgo cardiovascular.¹⁸¹

Por otro lado, la PTH favorece también la liberación de la IL-6 que, a su vez, induce la liberación de otras citoquinas inflamatorias. Este mecanismo proinflamatorio podría justificar cierta contribución a la mayor mortalidad por causas aterotrombóticas que presentan estos pacientes con HS.¹⁸²

1.3.7 Biomarcadores de remodelado óseo (MRO)

Los MRO son marcadores bioquímicos que se elevan o disminuyen en respuesta a desequilibrios en el metabolismo óseo. En función de la fase metabólica que reflejan, pueden ser clasificados en marcadores de formación, que indican la actividad de los osteoblastos (como el propéptido del colágeno tipo 1 o PINP) y marcadores de resorción, que evalúan la función osteoclástica (como el telopéptido- β -C-terminal o CTX).¹⁸³

Se trata de marcadores que resultan de utilidad en la evaluación del estado metabólico óseo, en la estimación del riesgo de fractura y en la monitorización de los efectos de un determinado tratamiento.^{184,185}

En el caso de la osteoporosis primaria, se trata de un proceso en el que se produce un predominio de la fase resortiva del hueso, lo que se refleja en un aumento de los marcadores de resorción.¹⁸⁵

1.3.8 Densidad mineral ósea (DMO)

La masa mineral ósea (resultado del producto de la densidad y el volumen) es uno de los principales determinantes de la resistencia del hueso a las fracturas. La técnica habitual para estimarla es la densitometría ósea.¹⁸⁶

1.3.8.1 Densitometría ósea

La densitometría ósea (DXA) es una técnica sencilla, fiable, reproducible, barata y que emite poca radiación. La DXA ha demostrado ser útil para estimar la DMO.¹⁸⁷ Se basa en el estudio de la atenuación del paso de rayos X a través de los tejidos, que será mayor a medida que aumente la densidad ósea. Su valor se expresa, no en valor absoluto, sino como desviaciones estándar de una población de referencia (índices T y Z), a partir de cuyo resultado podemos estimar el riesgo de osteoporosis (figura 10).^{187,188}

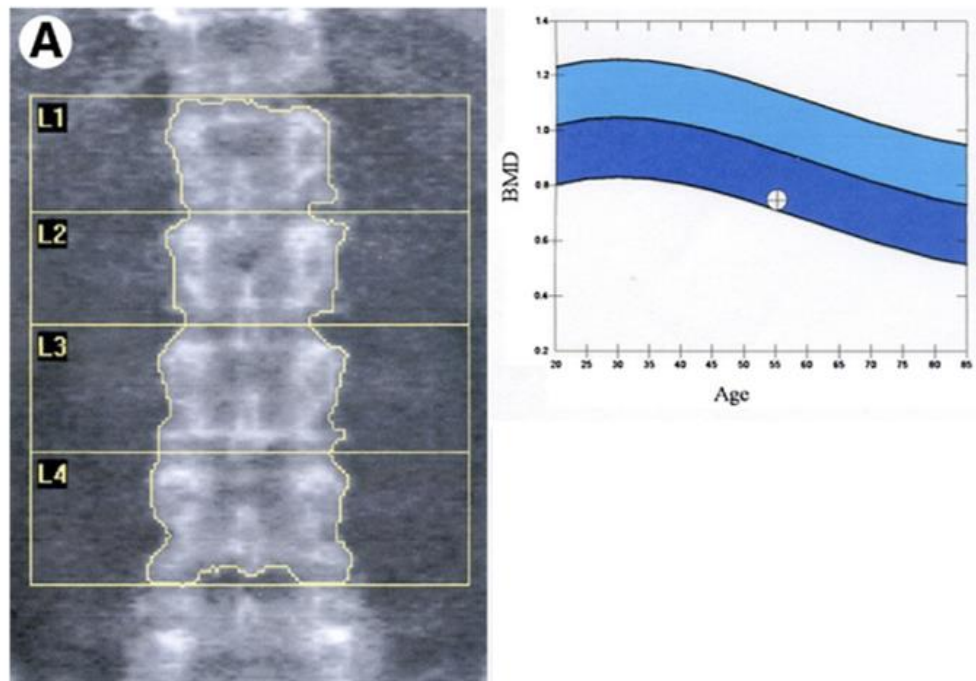
Por consenso, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece el diagnóstico de osteoporosis cuando el índice T (número de desviaciones estándar que se desvía la masa ósea del paciente respecto a un sujeto joven, emparejado por sexo y raza, en pico de masa ósea) es menor de -2,5.¹⁸⁸ El índice Z es similar al T, pero emplea sujetos sanos emparejados por edad, además de por raza y sexo.¹⁸⁷

$$t - score = \frac{DMO \text{ paciente} - DMO \text{ media en población joven}}{Desviaciones \text{ estándar de población joven}}$$

$$z - score = \frac{DMO \text{ paciente} - DMO \text{ media en población emparejada por edad}}{Desviaciones \text{ estándar de población emparejada por edad}}$$

Por lo tanto, se trata de una técnica que nos informa acerca de la masa total de hueso que posee un individuo concreto. Ha demostrado ser de utilidad en el estudio del riesgo de fracturas y en la evaluación de la respuesta al tratamiento de la osteoporosis.^{189,190}

Figura 10. Tomado de Blake et al. Imagen de tomografía de la columna lumbar (izquierda) y gráfica con la posición en edad y DMO del paciente con respecto a la población de referencia.¹⁸⁹



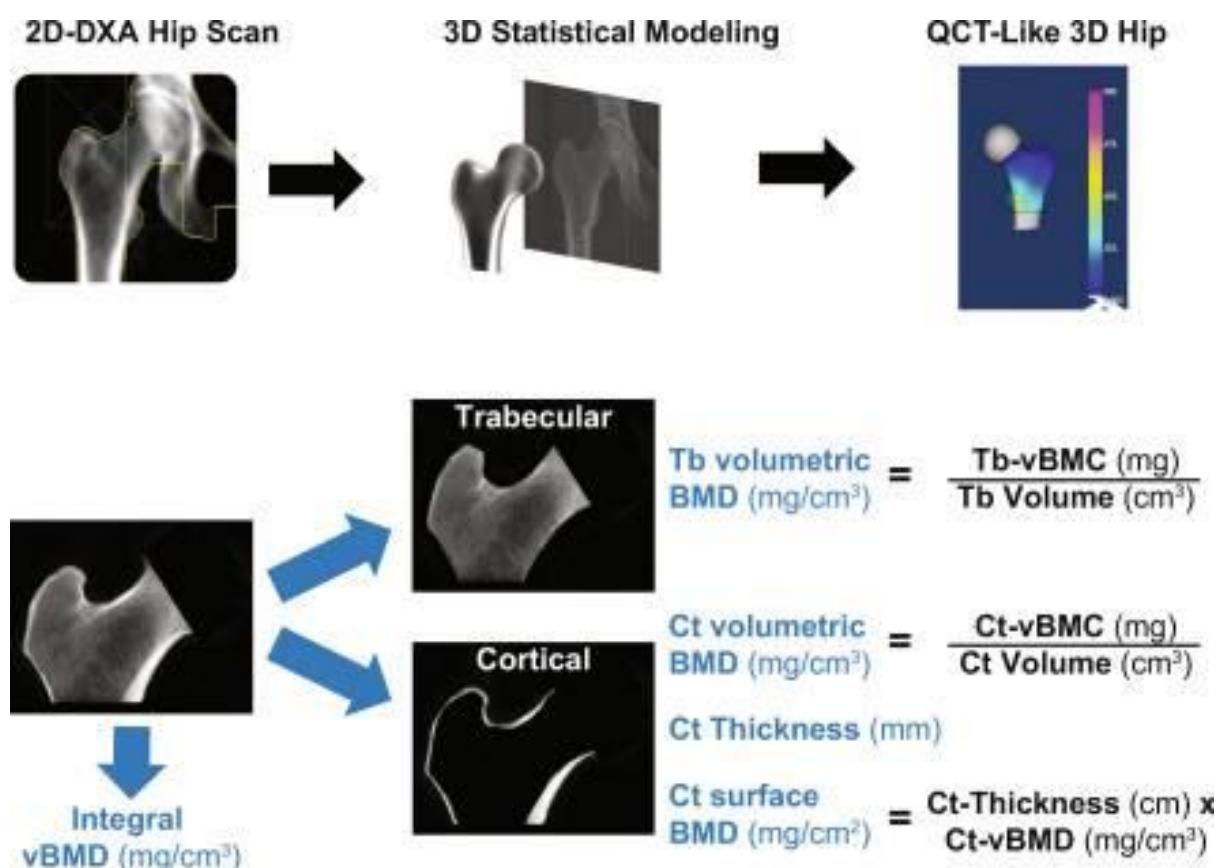
Sin embargo, esta herramienta presenta también importantes limitaciones y, de hecho, solo el 40-50% de los pacientes con fracturas de cadera presentan osteoporosis de acuerdo a criterios densitométricos.¹⁹¹ Por un lado, evalúa una estructura tridimensional (el hueso), a través de una proyección bidimensional, de forma que sólo hace una valoración parcial del hueso, lo que aporta una información limitada acerca de su geometría y estructura. Esto implica que los resultados puedan variar en función del tamaño del hueso, justificando las diferencias que existen en función de la edad, la etnia o el sexo. Por otro lado, la DXA distingue el hueso de los tejidos blandos, pero no diferencia entre distintas densidades de tejidos blandos (grasa, masa magra). Por lo tanto, podrán producirse pequeñas variaciones en función de la composición corporal de los pacientes, que pueden conducir a errores si no son previstas con anterioridad.¹⁸⁹ Así, esta técnica puede verse afectada por la superposición del tejido celular subcutáneo, lo cual resulta particularmente problemático en poblaciones con IMC altos, como es el caso de nuestros pacientes.

1.3.8.2 Densitometría ósea volumétrica (DMOV)

El estudio mediante tomografía computarizada cuantitativa (TCC) permite el estudio tridimensional del hueso y permite valorar los distintos compartimentos. Sin embargo, somete a los pacientes a altos niveles de irradiación y tiene un coste elevado.^{192,193} Afortunadamente, disponemos en la actualidad de un software específico que, a partir de la creación de modelos empleando bases de datos de TCC, nos permite el estudio de ambos compartimentos a partir de los datos de la propia densitometría ósea (fig. 11).¹⁹⁴ Los valores han demostrado presentar una buena correlación con los resultados de la TCC.^{195,196}

Otras enfermedades inflamatorias parecen tener cierta predilección por el compartimento trabecular, siendo interesante valorar si la HS presenta el mismo patrón de afectación.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

Figura 11. *Recreación de densitometría ósea volumétrica a partir de los datos de densitometría areal. Tomado de Winzenrieth et al.¹⁹⁶*



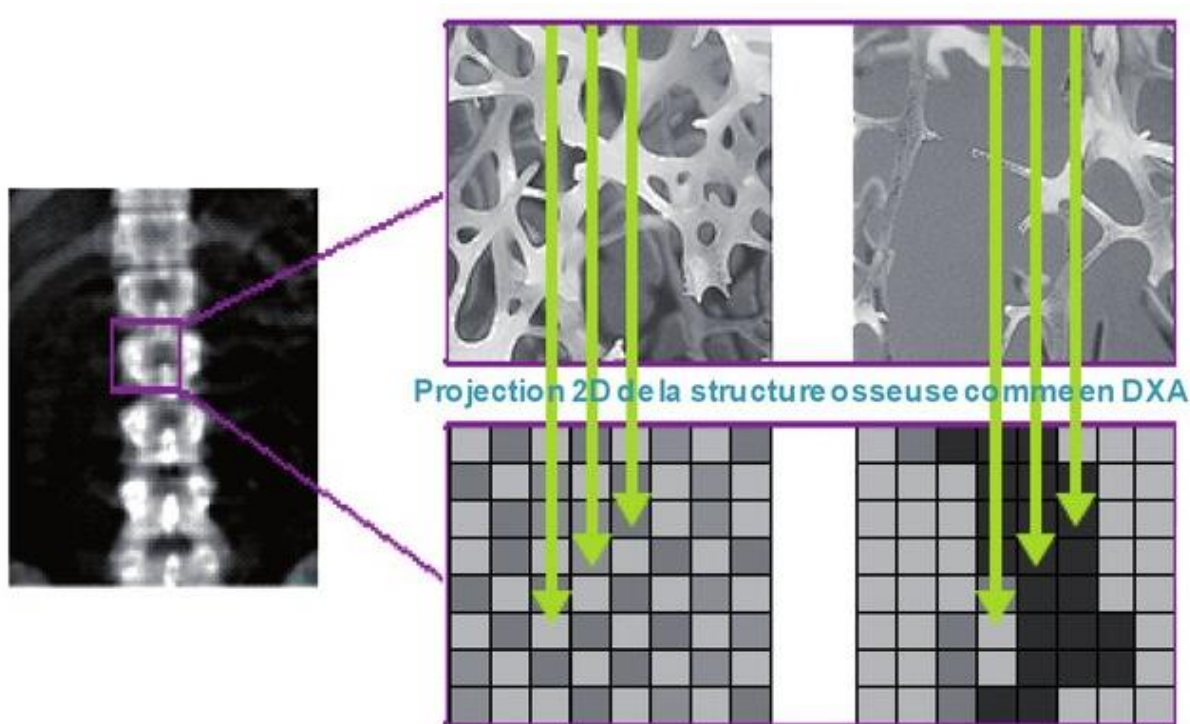
1.3.9 Índice Trabecular Óseo

La fragilidad de los huesos no depende exclusivamente de parámetros cuantitativos, como los que mide la DXA, sino que también influyen en ella la propia disposición arquitectural del hueso. Para evaluarla, podemos emplear el Índice Trabecular óseo o T-Bone Score (TBS).²⁰⁰

El TBS se trata de una técnica que, mediante el procesamiento informático de la DXA empleando un variograma experimental de proyecciones en dos dimensiones, evalúa las diferencias de grises entre píxeles contiguos, obteniendo un reflejo de la microarquitectura tridimensional del hueso (fig.12).²⁰⁰

Las alteraciones microarquitecturales detectadas mediante el TBS también han demostrado estar asociadas a un mayor riesgo de fractura y pueden ser empleadas como guía en el manejo terapéutico.^{201,202}

Figura 12. Concepto de trabecular bone score (TBS), tomado de Lamy et al.²⁰³



2. Justificación, hipótesis y objetivos

2.1 Justificación

Es un hecho bien conocido que los estados inflamatorios crónicos pueden ocasionar alteraciones en el metabolismo óseo, dando lugar a una pérdida de densidad y a un riesgo incrementado de fracturas. La disminución de la DMO que acontece en los estados proinflamatorios es secundaria a complejas interacciones entre el sistema inmunitario y el remodelado óseo.²⁰⁴ En este sentido, cabe señalar que los osteoclastos forman parte de la línea celular monocito-macrófago y, por tanto, comparten ciertos receptores y citoquinas con este tipo de células.²⁰⁵ Así, determinadas citoquinas proinflamatorias (como el TNF- α , la IL1 y la IL6) parece que pueden desempeñar un efecto directo sobre la actividad y proliferación osteoclástica.²⁰⁴ Como se ha comentado en apartados previos, estas citoquinas también se encuentran elevadas en la HS y están implicadas directamente en su patogenia.

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que los linfocitos T y B juegan un papel importante en el metabolismo óseo.²⁰⁴ En este sentido, debe señalarse que la disregulación del eje Th17-Treg, que se encuentra alterado en la HS, juega un papel particularmente importante en el desarrollo de la osteoporosis.^{18,204}

La alteración de la mineralización ósea ha sido demostrada previamente en diversas enfermedades inflamatorias crónicas, como la psoriasis, el LES, la AR, la EPOC y la EII.²⁰⁴ Sin embargo, la HS, a diferencia de otras enfermedades inflamatorias cutáneas como la psoriasis, no ha recibido apenas atención hasta los últimos años. De hecho, no existe ningún estudio del metabolismo óseo realizado en este trastorno.

2.2 Hipótesis

Consideramos que la HS, como enfermedad inflamatoria crónica, puede ejercer un efecto negativo sobre el metabolismo óseo. Así, nuestra hipótesis principal es que encontraremos una alteración de la DMO areal y volumétrica y de la microarquitectura ósea medida por el TBS, en los pacientes con HS respecto a los controles poblacionales, que será además independiente del SM asociado.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivos primarios

- a) Determinar la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total, mediante DXA en pacientes con HS, comparándola con la de sujetos control, emparejados por edad y sexo.
- b) Estudiar la DMO volumétrica en ambos grupos, empleando modelos matemáticos basados en los datos de la DXA.
- c) Evaluar la microarquitectura ósea mediante el TBS en los pacientes con HS y en el grupo control.
- d) Valorar los marcadores de remodelado óseo y las hormonas calciotropas en el grupo de pacientes con HS y en el grupo control.

2.3.2 Objetivos secundarios

- a) Analizar la composición corporal de los pacientes con HS y compararla con los controles poblacionales.
- b) Evaluar si existen diferencias en los parámetros de metabolismo óseo (DMO, TBS, MRO y hormonas calciotropas) en los pacientes con HS naïve comparados con aquellos tratados con fármacos biológicos.

3. Sujetos y Métodos

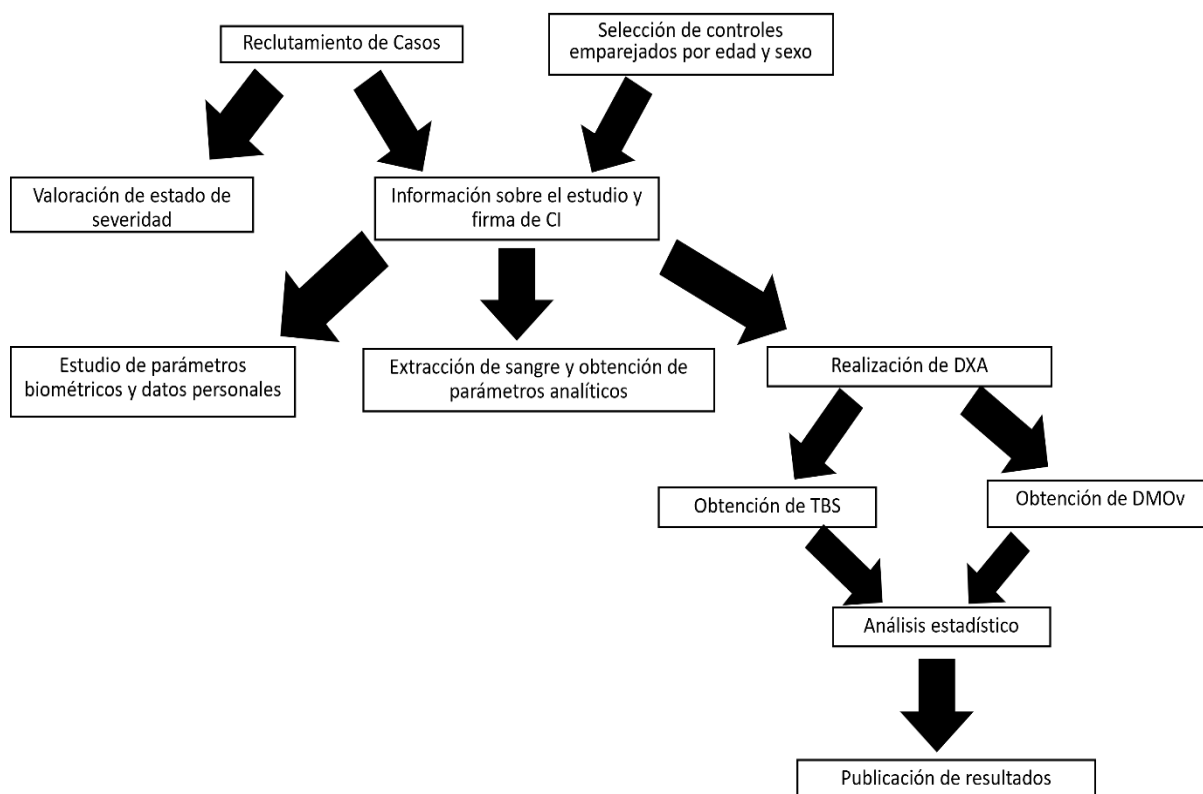
3.1 Diseño y ámbito del estudio

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles, en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de HS en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Los casos fueron reclutados entre mayo de 2014 y junio de 2019 (fig.13)

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de Cantabria (código interno: 2019.039), siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki de 1964. Todos los participantes dieron su consentimiento expreso por escrito para participar en el estudio.

En la figura 13 se muestra el flujograma del estudio.

Figura 13. Diagrama de flujo del protocolo del estudio.



3.2 Población de estudio

Se incluyeron un total de 81 pacientes mayores de 18 años con un diagnóstico de HS establecido por un dermatólogo. Todos los pacientes cumplían los siguientes tres criterios:

1. Presencia de lesiones típicas: nódulos inflamatorios, abscesos, trayectos fistulosos o cicatrices.
2. Afectación de zonas típicas: área inguinal, axilar, inframamaria, glútea o genital.
3. Curso crónico y recurrente.

Como grupo control se incluyeron 79 sujetos de similar edad y sexo seleccionados aleatoriamente pertenecientes a la Cohorte Camargo (un estudio de cohortes de base poblacional para el estudio del metabolismo mineral óseo) y de la base de datos de la Unidad de Metabolismo Óseo del HUMV.

3.2.1 Criterios de exclusión

Los pacientes con HS y los controles que presentaban cualquiera de los siguientes criterios fueron excluidos del estudio

1. Mujeres embarazadas en las que no puedan realizarse la DXA a la inclusión.
2. Tratamiento con fármacos con influencia en el metabolismo óseo.
3. Enfermedades que afecten el metabolismo óseo.

3.3 Protocolo de estudio y variables analizadas

Tras el proceso de selección de los casos, se procedió a informar a los pacientes de la naturaleza y los objetivos del estudio y de los beneficios y riesgos que conllevaba. Se aclararon las dudas pertinentes y, finalmente, los pacientes firmaron un consentimiento informado y se les entregó un documento informativo.

En todos los pacientes y sujetos del grupo control se recogió la siguiente información:

a) Parámetros demográficos y biométricos

1. Edad.
2. Sexo.
3. Índice de masa corporal (kg/m^2).
4. Tensión arterial (TA). La TA tomada en la consulta fue registrada de acuerdo con las recomendaciones de las guías ESH/ESC: dos determinaciones realizadas en la posición sentada después de un periodo de 5 minutos de descanso con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado o un dispositivo oscilométrico automático validado.²⁰⁵ El valor de referencia es el promedio de las dos mediciones.
5. Frecuencia cardíaca
6. Factores de riesgo vascular: HTA, diabetes, dislipemia.
7. Síndrome metabólico, según los criterios de la ATP III.¹⁰³
8. Tipo y dosis de medicación en el momento de la inclusión.

b) Variables generales y del metabolismo mineral óseo

1. Tabaquismo: ex-fumador, fumador activo y no fumador
2. Consumo de alcohol: exbebedor, activo si >20 g/día y no bebedor.
3. Fracturas por fragilidad previas.
4. Antecedentes de fracturas en familiares de primer grado.

c) Variables de laboratorio.

Se realizó una analítica sanguínea a cada paciente. Las muestras fueron tomadas con los pacientes en ayunas entre las 09:00 y las 10:30 de la mañana. Se les indicó la necesidad de ayunar durante al menos 8 horas antes de tomar la muestra a todos los pacientes. Se midieron la creatinina sérica, la tasa de filtración glomerular (TFG) según la fórmula de 4 variables del estudio *modification of diet in renal disease* (MDRD), el calcio, el fosfato, la glucosa y la proteína C-reactiva mediante métodos automatizados con un sistema ADVIA 2400 (Siemens, Alemania). Además, se determinaron las concentraciones de 25- hidroxivitamina D (25OHD), de PTH intacta, de telopéptido C-terminal del colágeno I (CTX) y de telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (PINP) mediante un sistema automatizado de electroquimioluminiscencia Roche (Eclesys 2010, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Alemania). El límite de detección de la 25OHD sérica fue de 4nm/ml. Su coeficiente de variación (CV) intraensayo fue del 5% y su CV interensayo fue de 7.5%. Se estableció el déficit de vitamina D los niveles de 25OHD sérica < 20nm/ml. En la PTH intacta, el límite de detección fue de 6pg/ml, con un rango normal de 15-65 pg/ml. Los CV intra- e interensayo fueron del 3.4% y del 5.9%, respectivamente. El límite de detección del PINP fue de 5ng/ml, encontrándose su rango de referencia entre 15-78 ng/ml. Sus CV intra- e interensayo fueron del 3.9% y del 4.1%, respectivamente. Los CV intraensayo e interensayo del CTX fueron del 4.2% y del 4.7% respectivamente. Su límite de detección fue 0.01ng/ml y su rango de referencia estaba fue de 0.112-1.018 ng/ml.

d) Variables relacionadas con la HS

1. Edad de inicio de la HS.
2. Edad en el momento del diagnóstico de la HS.
3. Duración de la HS.
4. Escala de Hurley
5. HS-PGA
6. IHS4
7. Índice de Sartorius
8. Cuestionario DLQI.

e) Estudio densitométrico y TBS

1. Se realizaron mediciones de la DMO en cuello femoral, lumbar y a nivel de cadera total; empleando un sistema de DXA de tipo Hologic® QDR 4500, (Bedford, MA, USA). La precisión *in vivo* fue de 0.4-1.5% en las diferentes localizaciones. Se realizó un control de calidad con los estándares habituales. El porcentaje de grasa también se determinó mediante DXA.
2. Se utilizó el software 3D-Shaper® (version 2.8, Galgo Medical, Barcelona, Spain) para el cálculo de la DMOv a partir de las imágenes de DXA. Los valores de TBS se obtuvieron a partir de las imágenes densitométricas lumbares almacenadas empleando el software TBS iNsight® v2.1 (Medimaps, Pessac, France).
3. El TBS se calculó a partir de los datos crudos adquiridos en el sistema de densitometría, estudiando la misma vértebra en la que se había evaluado la densitometría lumbar. Como norma, la medida de la DMO lumbar se realizó en L1–L4, salvo en aquellos casos que se excluyeron por la morfología vertebral. Todas las medidas de DMO y de TBS fueron realizadas por el mismo operador.
4. Composición corporal por DXA.

3.3.1 Método de evaluación de la HS

I. Evaluación dermatológica del paciente con HS

En todos los pacientes se recogió la presencia y número de las siguientes lesiones elementales cutáneas: nódulos subcutáneos (inflamatorios o no), abscesos/fístulas y cicatrices. Asimismo, se especificaron las áreas anatómicas afectadas. Se recogió la extensión de la afectación en las respectivas áreas.

II. Evaluación del grado de severidad de la HS:

Se aplicaron las siguientes escalas clínicas de severidad:

- a. **Hidradenitis suppurativa (HS) Physician's Global Assessment (PGA) scale [HS-PGA score.** Clasifica a los pacientes en 6 categorías ordinales:
 - 1) Sin lesiones
 - 2) Afectación mínima
 - 3) Afectación leve
 - 4) Afectación moderada
 - 5) Afectación severa
 - 6) Afectación muy severa

- b. **Escala de severidad de Hurley.** Escala clásica de clasificación de los pacientes con HS en función de su severidad. Distingue 3 estadios:
- 1) El estadio I se caracteriza por la presencia de uno o más abscesos, sin trayectos fistulosos ni cicatrices
 - 2) El estadio II presenta abscesos separados los unos de los otros de forma recurrente con escasos trayectos fistulosos y cicatrices
 - 3) El estadio III se define por la existencia de múltiples abscesos, trayectos fistulosos y cicatrices distróficas.
- c. **IHS4.** Clasifica a los pacientes en leves, moderados o graves según el número de nódulos inflamados, abscesos y fistulas drenantes que presenten.

3.4 Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media $\pm$ desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, según corresponda. Se realizó el test t de Student o U de Mann-Whitney para comparar las variables cuantitativas y test de Chi cuadrado para las categóricas. Se empleó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) o la prueba de Kruskal-Wallis con comparaciones post-hoc de Bonferroni, según correspondiese para manejar las variables relacionadas con la escala IHS4. Se elaboraron modelos lineales generales multivariantes, ajustados por las variables de confusión potenciales para investigar las diferencias en la DMO, TBS, hormonas calicotropas y MRO entre los pacientes con HS y los controles. Se empleó una prueba de hipótesis dos colas considerando como resultados significativos aquellos en los que el nivel de p fue $<0,05$.

El estudio se realizó empleando el software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 28.0 (IBM Corporation, Nueva York, EEUU).

3.5 Aspectos éticos

El estudio cuenta con la aprobación por el Comité de Ética de Cantabria para la realización de este estudio de investigación (código interno: 2019.039).

4. Resultados

4. Resultados

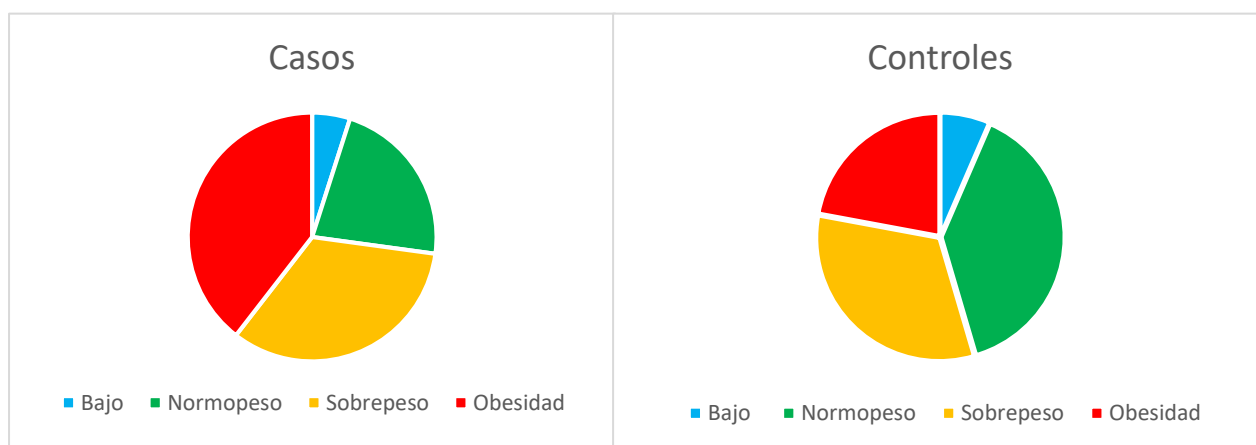
4.1 Características generales de los participantes

Se incluyeron en el estudio 160 sujetos, 81 pacientes con HS y 79 controles emparejados por edad y sexo. Las características basales de ambos grupos se muestran en la tabla 5 y su distribución en función de su IMC se refleja en la figura 14.

Tabla 5. Características basales de casos y controles.

Variable	Pacientes con HS (n=81)	Controles (n=79)	p
Edad, años	45.6±12.0	46.34±14.1	0.71
Sexo (M/F), n (%)	41 (50.6) / 40 (49.4)	39 (49.4) / 40 (50.6)	0.87
Altura, m	167.2±8.6	166.6±8.6	0.64
Peso, kg	81.4±19.4	73.4±14.0	0.003
IMC, kg/m ²	29±6.1	26.4±4.6	0.003
TAS, mmHg	131.5±17.2	125.7±16.7	0.03
TAD, mmHg	80.1 (±10.3)	89.2±19.3	0.14
Hipertensión, n (%)	28 (34.6)	18 (22.8)	0.14
Dislipemia, n (%)	24 (29.6)	27 (34.2)	0.54
Diabetes mellitus, n (%)	7 (8.6)	5 (6.3)	0.58
Síndrome metabólico, n (%)	31 (38.3)	23 (29.1)	0.22
Fumadores, n (%)	59 (72.8)	23 (29.1)	0.001
Glucosa, mg/dl	92.8±17.4	89.2±13.1	0.36
Colesterol total, mg/dL	190.1±35.6	189.5±37.6	0.93
LDL-colesterol, mg/dL	116.9 ± (36.3)	108.2±35.9	0.13
HDL-colesterol, mg/dL	54.5 ± (21.0)	57.5±17.7	0.025
Proteína C reactiva (mg/dL)	0.5 [0.2-1.2]	0.1 [0.1-0.4]	<0.0001
Calcio, mg/dL	9.1±0.3	9.1±0.3	0.87
Fosfato, mg/dL	3.4 [3.1-3.9]	3.8 [3.5-4.0]	0.003

Figura 14. Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los casos y los controles.



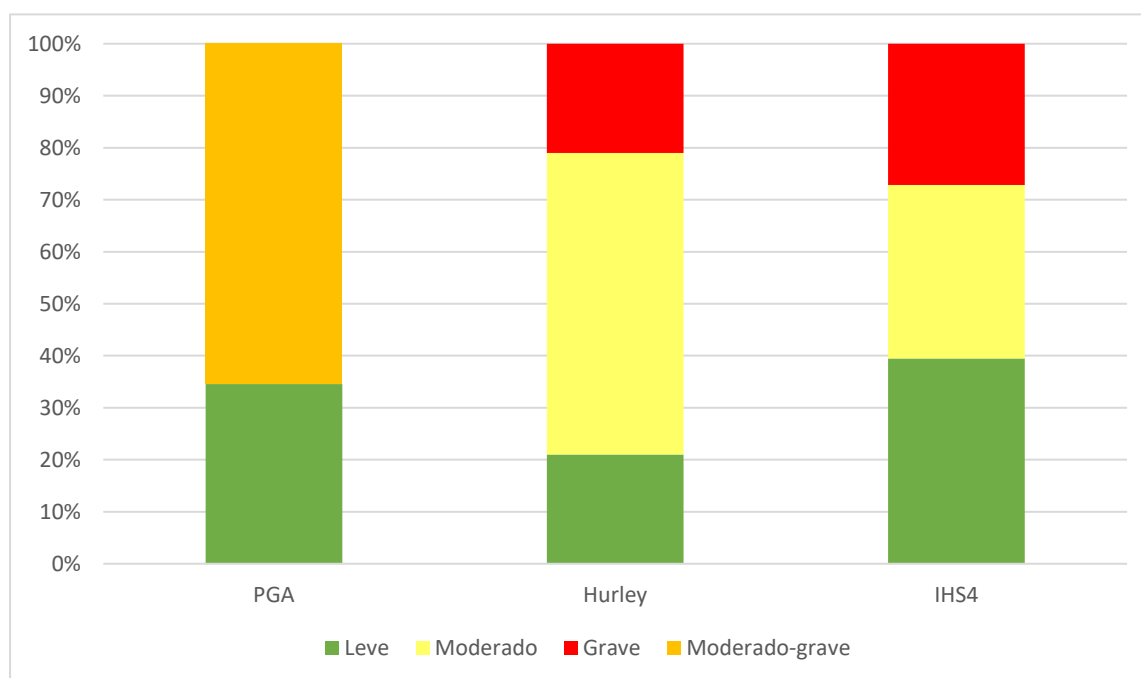
Un total de 28 pacientes (34.6%) padecían una HS de mínima a leve ($PGA < 3$) y 53 (65.4%) de moderada a grave ($PGA \geq 3$). Respecto a la escala de Hurley, de los 81 pacientes, 17 (21%) se clasificaron como Hurley I, 47 (58%) como Hurley II y 17 (21%) como Hurley III. Al evaluar el IHS4, 32 (39.5%) fueron etiquetados como leves, 27 (33.3%) como moderados y 22 (27.2%) como graves (figura 15). Veintiocho pacientes con HS habían sido tratados con algún fármaco anti-TNF (27 con Adalimumab y 1 con Etanercept) durante una mediana de 35 [8-71] meses previamente a su inclusión en el estudio. La mediana de duración de la enfermedad fue de 18 [9.5-25.5] años.

En el grupo de HS, la media de la edad fue de 45.6 ± 12.0 , mientras que los controles presentaron una media de 46 ± 14.1 años. Los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad o el sexo.

Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas en el consumo de alcohol, la presencia de diabetes y dislipemia, los niveles séricos de LDL colesterol, colesterol total o calcio. Sin embargo, los porcentajes de obesidad y de tabaquismo fueron significativamente superiores en los casos ($p < 0.05$). Asimismo, la presencia de HS se asoció de forma significativa con niveles plasmáticos más elevados de proteína C reactiva (PCR) y más bajos de fosfato y de colesterol HDL.

Con base en los criterios de la NCAP-ATPIII¹⁰³, hubo una prevalencia mayor de individuos con SM entre los casos (31, 38.3%), que entre los controles (23, 29.1%). Sin embargo, no llegó a alcanzarse la significación estadística.

Figura 15. Distribución de los casos según la escala de gravedad.



4.2 Hormonas calciotropas

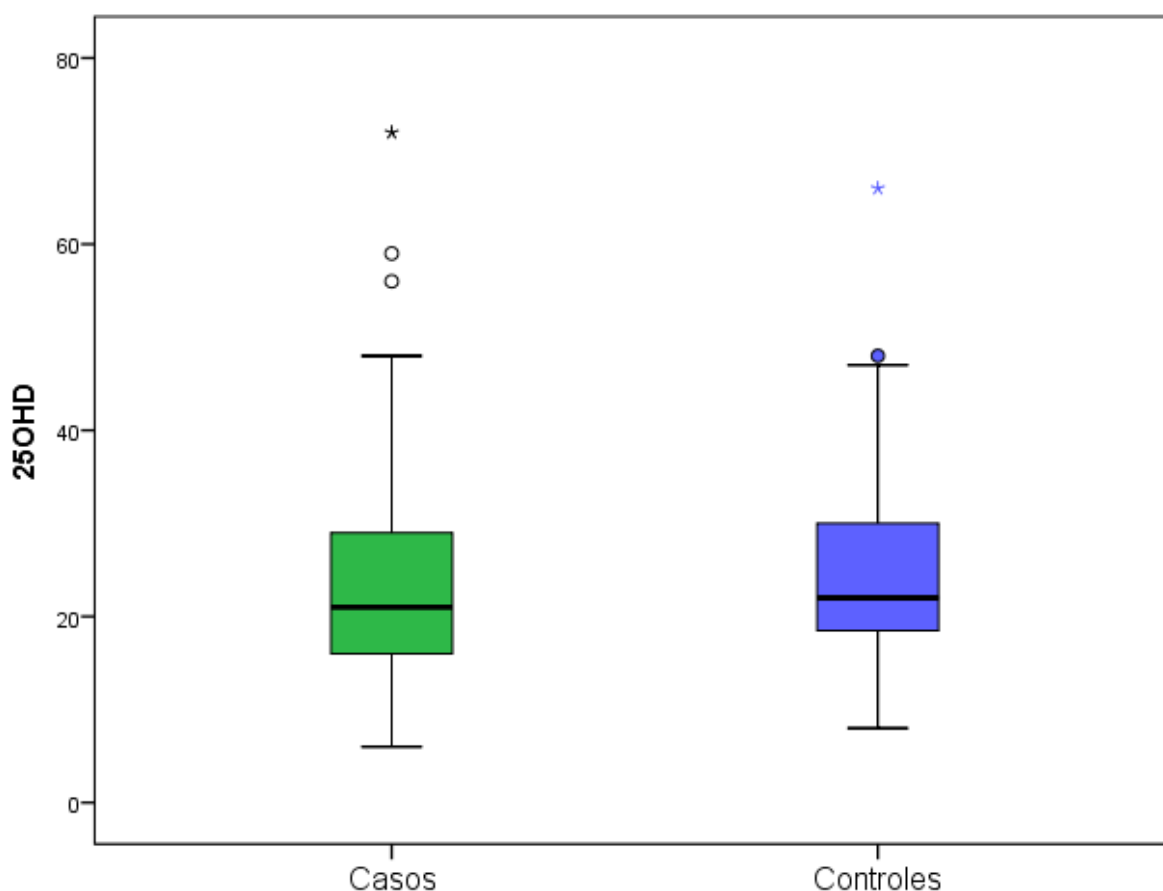
Los niveles séricos de las hormonas calciotropas se muestran en la tabla 6. Los niveles de Vitamina D fueron significativamente menores entre los casos (18.9 vs 24.9 ng/mL; $p=0.001$), como queda reflejado en la figura 16. Esta diferencia se mantuvo significativa tras su ajuste por la edad, el sexo, el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la diabetes, TFG estimada, los niveles de PCR sérica y el mes del año de la determinación ($p=0.025$). En cuanto al déficit de vitamina D, un 61.7% de los pacientes y un 35.4% de los controles presentó niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml ($p=0.001$).

Los niveles de PTH fueron ligeramente inferiores en el grupo de casos (32 vs 34 pg/ml) sin que se alcanzase la significación estadística ($p=0.85$).

Tabla 6. Valores de hormonas calciotropas en casos y controles.

Variable	HS	Controles	p
PTH, pg/mL	32.0 [24.0-42.0]	34.0 [25.0-43.0]	0.85
25OHD, ng/mL	18.9±11.1	24.9±10.6	0.001
Déficit de Vitamina D, n (%)	50 (61.7%)	28 (35.4%)	0.001

Figura 16. Distribución de los niveles de vitamina D en el grupo de casos y en el de controles.



4.3 Marcadores de remodelado óseo

Como se expone en la tabla 7, los niveles de PINP séricos fueron superiores y los de CTX inferiores en el grupo de pacientes con HS respecto a los controles ($p < 0.0001$ para ambos marcadores). Nuevamente, la significación estadística se mantuvo tras su ajuste por la edad, el sexo, el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la diabetes mellitus, la TFG estimada y los niveles de PCR sérica ($p = 0.01$ y $p < 0.0001$, respectivamente).

La ratio PINP/CTX sérico fue de 268.8 [188.0-408.4] entre los pacientes frente a 126.6 [103.4-174.0] en el grupo control ($p < 0.0001$).

RESULTADOS

Tabla 7. Niveles medios de marcadores de remodelado óseo en los casos y en los controles.

Variable	HS	Controles	p
CTX, ng/mL	0.180 [0.08-0.267]	0.283 [0.147-0.458]	<0.0001
PINP, ng/mL	47.0 [35.6-58.3]	33.1 [21.2-51.6]	<0.0001
Ratio PINP/CTX	268.8 [188.0-408.4]	126.6 [103.4-174.0]	<0.0001

4.4 Densitometría ósea

4.4.1 Densitometría areal

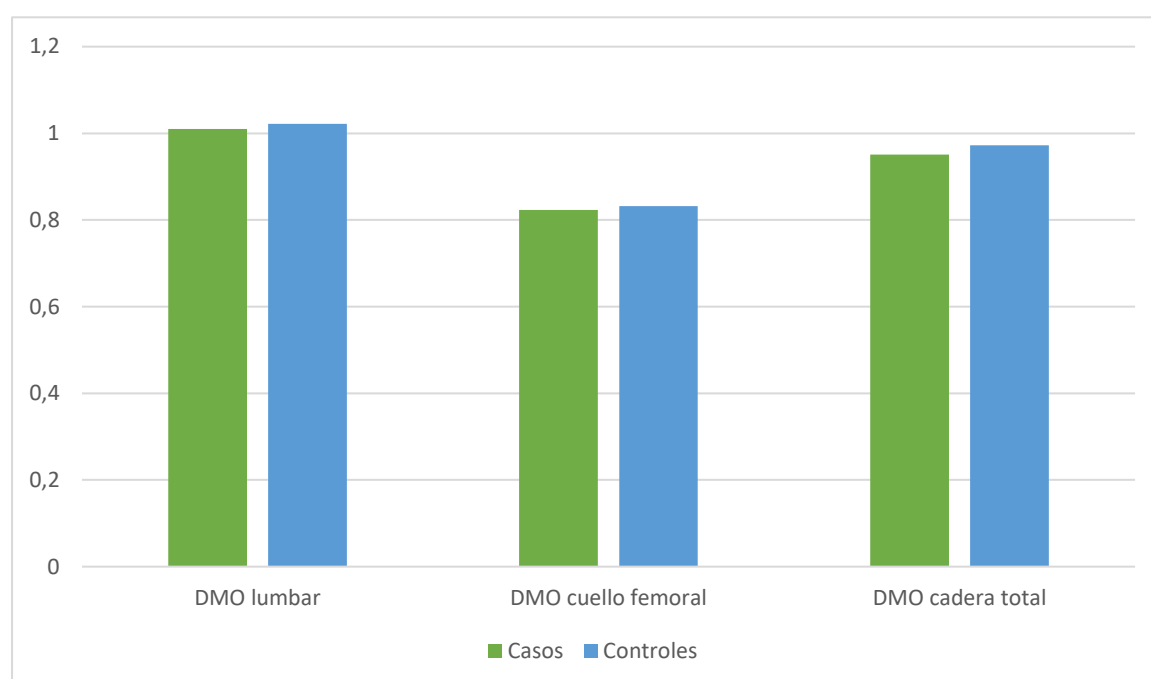
Los valores medios de densidad mineral ósea fueron menores entre los pacientes con HS a nivel lumbar, a nivel de cuello femoral y en el total de la cadera. (tabla 8, fig. 17). Sin embargo, al comparar los datos crudos, no se alcanzó significación estadística.

Tabla 8. DMO en las distintas localizaciones en casos y controles.

	HS (n=81)	Controles (n=79)	p
DMO lumbar, g/cm²			
Sin ajustar, <i>media</i> ± <i>DE</i>	1.010±0.143	1.022±0.143	0.62
Modelo 1	1.013 (0.02)	1.019 (0.02)	0.81
Modelo 2	1.012 (0.02)	1.020 (0.02)	0.79
DMO Cuello femoral, g/cm²			
Sin ajustar, <i>media</i> ± <i>DE</i>	0.823±0.141	0.832±0.110	0.65
Modelo 1	0.808 (0.02)	0.849 (0.02)	0.09
Modelo 2	0.804 (0.02)	0.852 (0.02)	0.08
DMO Cadera total, g/cm²			
Sin ajustar, <i>media</i> ± <i>DE</i>	0.951±0.144	0.972±0.133	0.33
Modelo 1	0.932 (0.02)	0.991 (0.02)	0.013
Modelo 2	0.934 (0.02)	0.988 (0.02)	0.047

Sin embargo, en el modelo lineal general multivariable en el que se ajustaron los resultados por la edad, el sexo, el IMC, el tabaquismo, la diabetes, la HTA, la TFG glomerular, los niveles de PCR sérica, la ratio PINP/CTX, los niveles de vitamina D y el porcentaje de grasa, el grupo de pacientes con HS presentó valores más bajos de DMO tanto en cuello femoral ($p=0.09$) como en la cadera total ($p=0.013$) respecto al grupo control. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas a nivel de la columna lumbar. La inclusión en el modelo del uso de agentes anti-TNF no canceló la significación estadística en los resultados a nivel de cadera total ($p=0.047$). En el cuello femoral se mantuvo la tendencia, no significativa, de una menor DMO en los casos ($p=0.08$).

Figura 17. Comparación de la DMO (g/cm^2) entre casos y controles.



4.4.2 Densitometría volumétrica

Al comparar datos crudos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las densitometrías volumétricas de ambos grupos ni a nivel cortical, ni trabecular ni en la valoración global (tabla 9).

En cambio, al ajustar por los mismos confusores mencionados previamente, se obtuvieron valores significativamente menores entre los pacientes con HS a nivel del hueso trabecular ($p=0.044$). Las diferencias entre la DMOv ajustada quedan reflejadas en la tabla 10.

RESULTADOS

Tabla 9. Comparación de los datos crudos de DMOv entre ambos grupos.

Variables densitométricas	HS	Controles	p
DMOv cortical (mg/cm ³)	164.582 (24.750)	161.689 (36.836)	0.56
DMOv trabecular (mg/cm ³)	196.096 (45.534)	201.333 (32.123)	0.41
DMOv integral (mg/cm ³)	328.519 (61.955)	327.195 (62.736)	0.89

Tabla 10. Valores ajustados de DMOv en los casos y en los controles.

	HS	Controles	p
DMOv cortical (mg/cm ³)	162.163 (3.6)	164.639 (3.6)	0.66
DMOv trabecular (mg/cm ³)	192.340 (4.4)	206.323 (4.4)	0.044
DMOv integral (mg/cm ³)	320.451 (6.7)	337.372 (6.7)	0.11

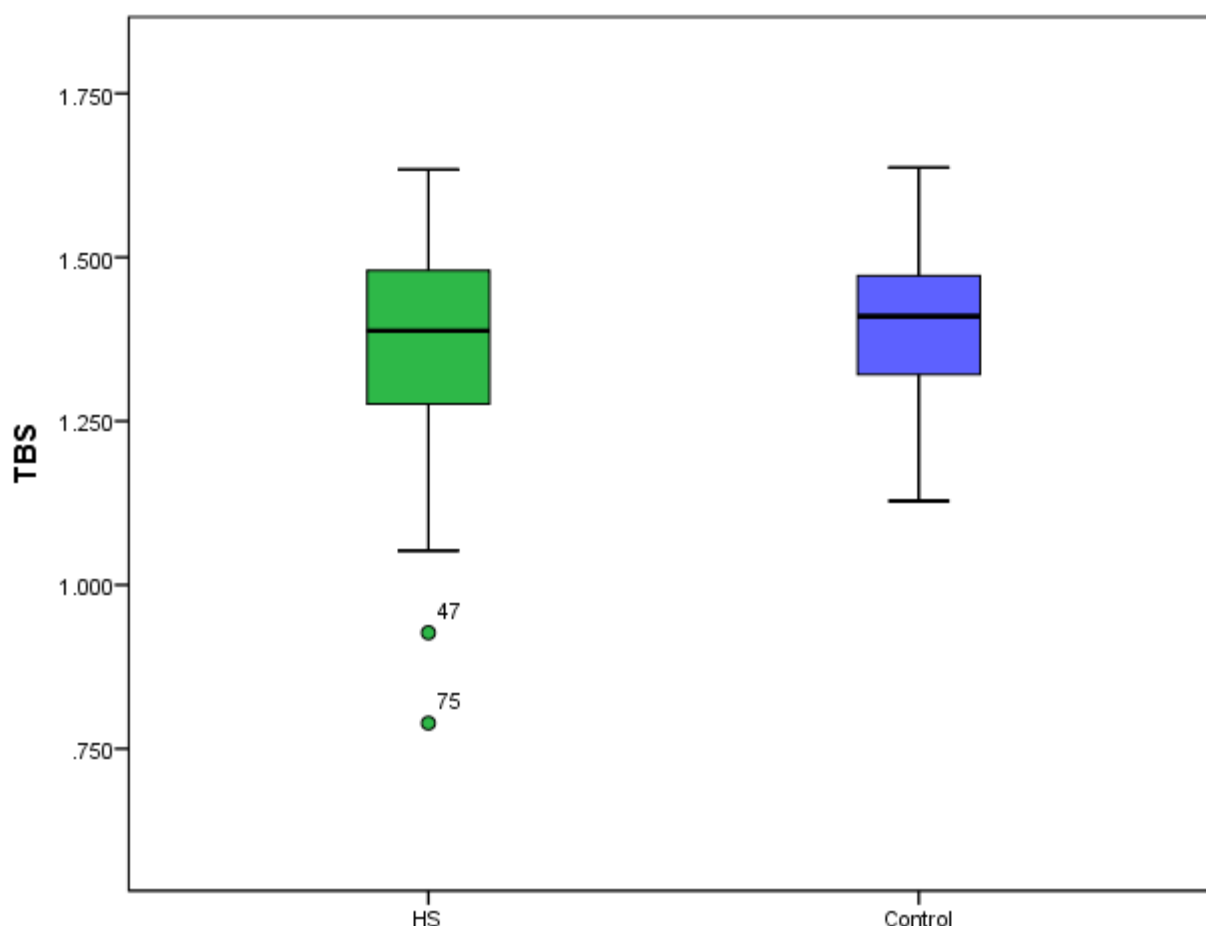
4.5 TBS

El valor medio de TBS fue menor en el grupo de pacientes (1.367 ± 0.150) que en el grupo control (1.396 ± 0.107) aunque no se alcanzó significación estadística al comparar los datos crudos (tabla 11). La distribución de los valores de TBS se muestra en la figura 18.

Tabla 11. Valores de TBS en los pacientes con HS y en los controles.

TBS	HS	Controles	p
Sin ajuste, media $\pm$ DE	1.367 ± 0.150	1.396 ± 0.107	0.17
Modelo 1	1.359 (0.01)	1.403 (0.01)	0.007
Modelo 2	1.360 (0.01)	1.402 (0.01)	0.02

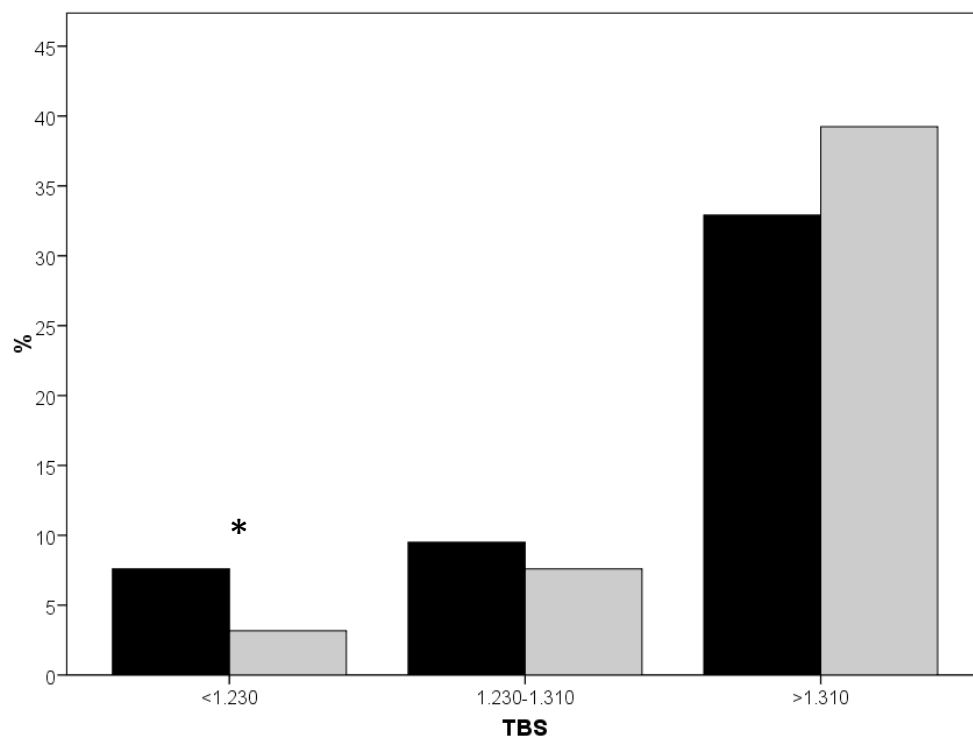
Figura 18. Distribución de los valores de TBS en ambos grupos.



En el modelo multivariable, ajustado por la edad, el sexo, el IMC, el tabaquismo, la diabetes, la HTA, la TFG estimada, los niveles de PCR sérica, la ratio PINP/CTX, los niveles de 25OHD, el porcentaje de grasa y la DMO lumbar; el TBS fue significativamente más bajo en los pacientes con HS que en los controles ($p=0.007$). La inclusión en el modelo del uso de inhibidores del TNF- α no modificó la significación estadística ($p=0.02$)

La figura 19 muestra la distribución de los valores de TBS en los casos y en los controles, según los criterios propuestos por McCloskey et al.²⁰⁷ Cabe resaltar el mayor porcentaje de individuos con microarquitectura ósea degradada o parcialmente degradada entre los casos respecto a los controles ($p=0.045$). En total, 17 participantes presentaron resultados concordantes con una microarquitectura ósea degradada, entre los que se incluían 12 pacientes con HS y 6 controles. ($p=0.039$).

Figura 19. Distribución de los pacientes con HS y los controles en base a los valores de TBS



* $p=0.039$

Las barras negras representan a los casos y las grises a los controles.

4.6 Impacto de la gravedad de la HS sobre el metabolismo óseo

Para valorar el impacto que la gravedad de la enfermedad pudo tener sobre el metabolismo mineral óseo de los participantes, los casos fueron divididos en dos subgrupos en función de su valor de HS-PGA (<3 o ≥ 3).

Los niveles de 25OHD fueron ligeramente inferiores entre los pacientes con enfermedad grave que en aquellos con HS leve/moderada, sin alcanzarse significación estadística (18.0 VS 20.8 ng/ml; $p=0.29$), (tabla 12). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de pacientes con déficit de vitamina D (valores de 25OH séricos <20ng/ml) entre ambos grupos (60.7% VS 62.3% en pacientes con $\text{PGA}<3$ VS $\text{PGA}\geq 3$, respectivamente; $p=0.89$).

RESULTADOS

Tabla 12. Valores de 25OHD entre los casos en función del HS-PGA.

	HS-PGA <3	HS-PGA ≥3	P
25OHD (ng/ml)	18	20.8	0.29
25OHD <20ng/ml	17 (60.7%)	33 (62.3%)	0.89

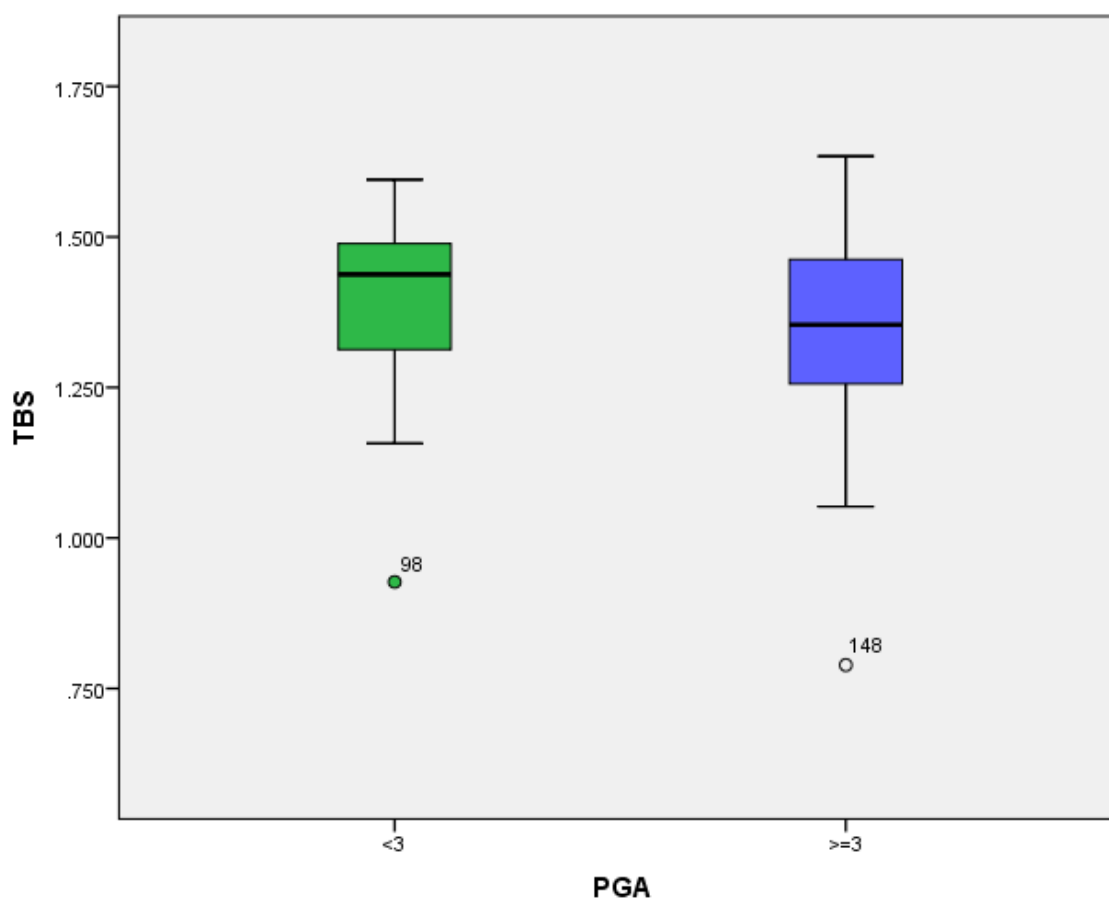
No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de remodelado óseo en función de la gravedad de la HS ni al comparar los datos crudos ni tras el ajuste por los factores de confusión anteriormente mencionados.

Los valores del TBS, de la DMO lumbar y del cuello femoral, así como los resultados de la densitometría volumétrica fueron inferiores entre los pacientes con PGA ≥3 (tabla 13 y fig. 20). En el caso de la cadera total, los resultados son prácticamente idénticos en ambos grupos. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos ni al comparar datos crudos ni ajustados mediante modelos lineales generales multivariantes.

Tabla 13. Valores de DMO y TBS en el grupo de pacientes en función del HS-PGA

	PGA	N	Media (DS)	p
DMO lumbar (g/cm ²)	<3	27	1.020 (0.125)	0.42
	≥3	52	1.001 (0.152)	
DMO cuello (g/cm ²)	<3	27	0.831 (0.151)	0.75
	≥3	53	0.819 (0.137)	
DMO cadera total (g/cm ²)	<3	27	0.949 (0.152)	0.96
	≥3	53	0.951 (0.142)	
DMOv cortical (mg/cm ³)	<3	28	162.221 (25.935)	0.54
	≥3	53	165.830 (24.260)	
DMOv trabecular (mg/cm ³)	<3	28	199.171 (52.220)	0.66
	≥3	53	194.472 (42.025)	
DMOv integral (mg/cm ³)	<3	28	329.5 (68.810)	0.88
	≥3	51	327.294 (59.215)	
TBS	<3	27	1.399 (0.147)	0.17
	≥3	52	1.350 (0.151)	

Figura 20. Comparación de la distribución del TBS entre los pacientes con HS-PGA < 3 y aquellos con HS-PGA ≥ 3.



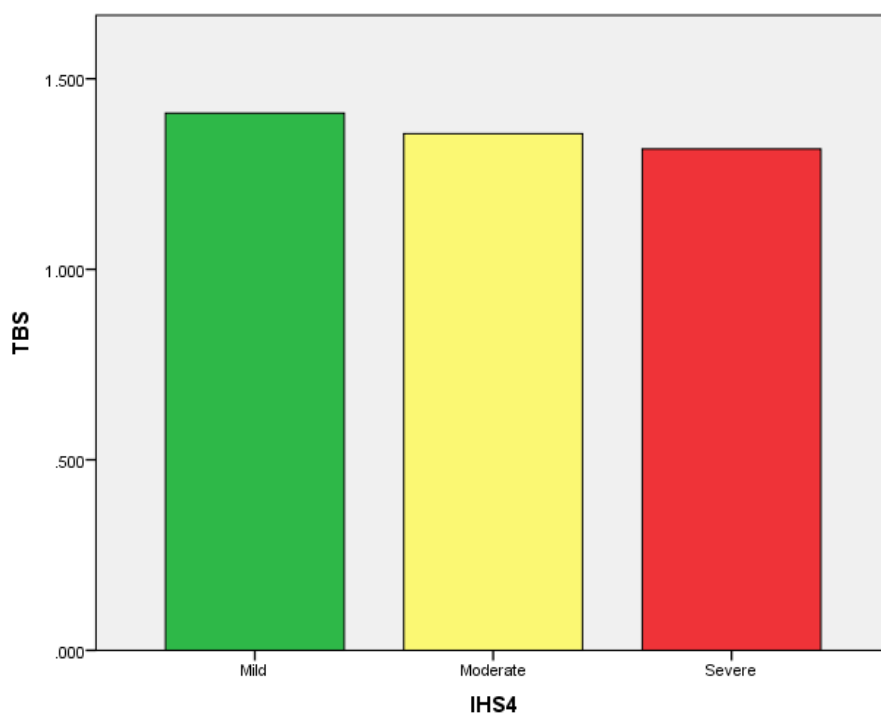
Al emplear el ISH4 como escala de estratificación de la gravedad de la HS, se observó un patrón similar en la DMO, el TBS, los marcadores de remodelado óseo y las hormonas calciotropas (tabla 14, fig. 21). Así, los valores medios de 25OHD fueron de 21.1 ng/ml entre los pacientes con enfermedad leve, de 19.3 ng/ml en aquellos con enfermedad moderada y de 15.6 ng/ml entre aquellos casos con enfermedad grave (enfermedad leve vs. enfermedad grave; $p=0.07$). Los niveles séricos de PTH fueron de 27.2, 38.9 y 40.0 pg/ml en pacientes con HS leve, moderada y severa, respectivamente. Se obtuvieron valores de $p=0.023$ para la comparación del grupo con enfermedad leve frente al grupo con enfermedad moderada y de $p=0.025$ al comparar los grupos de enfermedad leve y de enfermedad grave.

RESULTADOS

Tabla 14. Valores medios de hormonas calciotropas, MRO y DMO en función del IHS4.

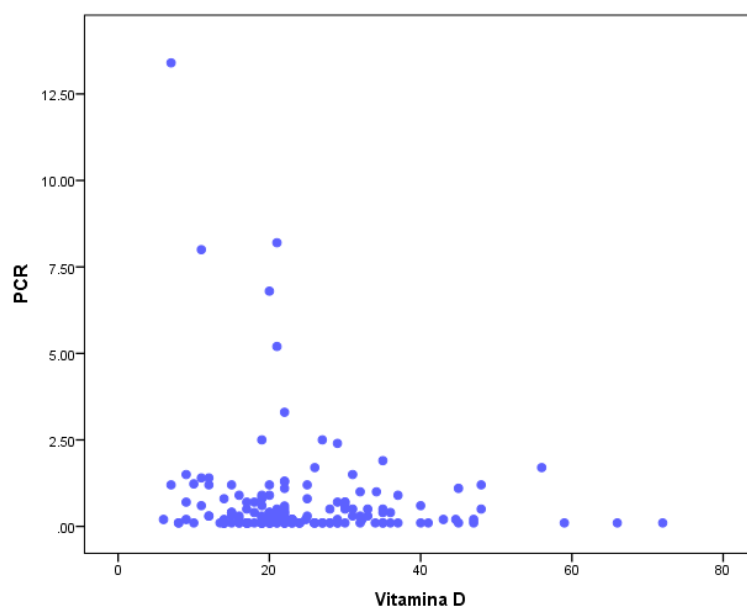
Variable	IHS4≤3	IHS4: 4-10	IHS4≥11
25OHD (ng/mL)	21.1	19.3	15.6
Pth (pg/mL)	27.2±14.2	38.2±14.7	40.9±20.2
PINP (ng/mL)	46.8±18.1	54.0±25.8	40.8±20.2
CTX (ng/mL)	0.18±0.14	0.21±0.14	0.21±0.11
DMO lumbar (g/cm ²)	1.05±0.16	1.01±0.14	0.95±0.08
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0.86±0.17	0.82±0.11	0.77±0.11
DMO cadera total (g/cm ²)	0.97±0.17	0.96±0.13	0.92±0.10
DMOv cortical (mg/cm ³)	167.7±26.6	168.0±26.2	157.1±19.3
DMOv trabecular (mg/cm ³)	210.2±46.2	198.9±43.4	173.4±35.5
DMOv total (mg/cm ³)	343.3±58.0	337±66.3	298.5±53.7

Figura 21. TBS medio de los pacientes en función de su IHS4.



La duración de la enfermedad presentó una correlación estadísticamente significativa con los niveles séricos de PINP ($r=-0.22$; $p=0.049$) pero no con el CTX ni con las hormonas calciotropas. Los niveles de PCR presentaron una correlación inversa significativa con los valores de 25OHD ($r=-0.167$, $p=0.034$), como ilustra la fig. 22.

Figura 22. Relación de los valores de 25OHD con los niveles de PCR.



4.7 Composición corporal

Los pacientes con HS tenían una mayor cantidad de grasa total, de masa magra, de masa total y de porcentaje de grasa que los controles (tabla 15).

Tabla 15. Composición corporal en ambos grupos

C. corporal	Casos	Controles	p
CMO (g)	1895.5 (385.4)	1907.8 (427.7)	0.85
Grasa Total (g)	25795.2 (11485.5)	20594.8 (7472.6)	0.001
Magra Total (g)	47516.4 (10239.9)	41312.7 (9738.3)	0.001
Masa Total (g)	75212.1 (17794.5)	66349.8 (13565.3)	0.001
Porcentaje grasa (%)	33.3 (9.5)	30.3 (8.3)	0.037

C. corporal: composición corporal, CMO: contenido mineral óseo

Figura 23. Masa grasa, magra y total en casos y controles.

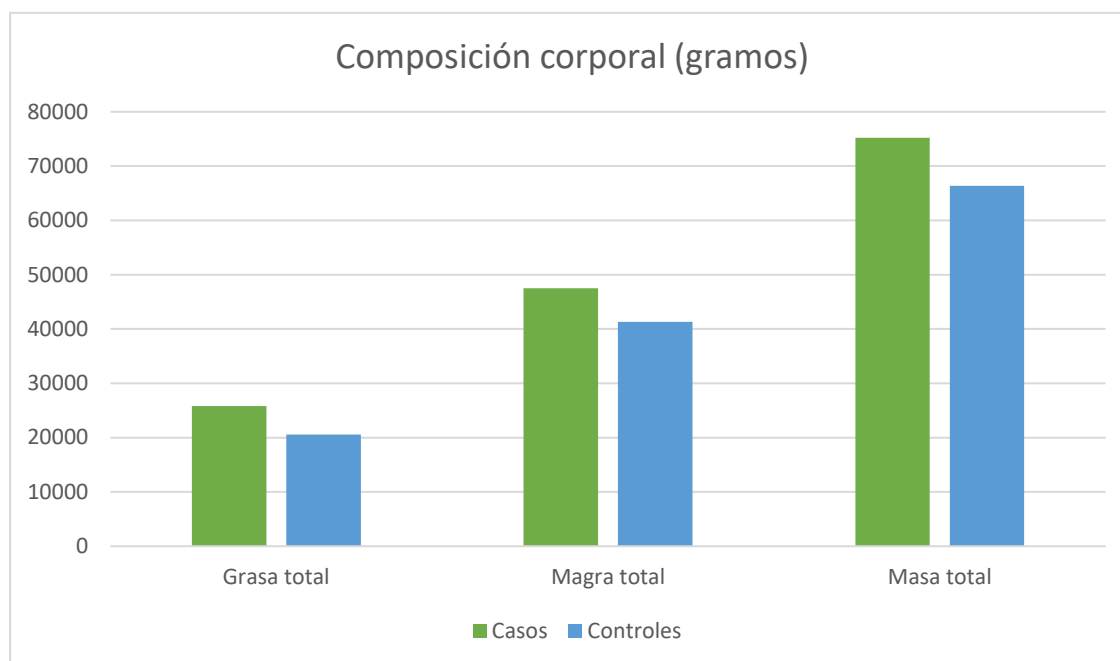
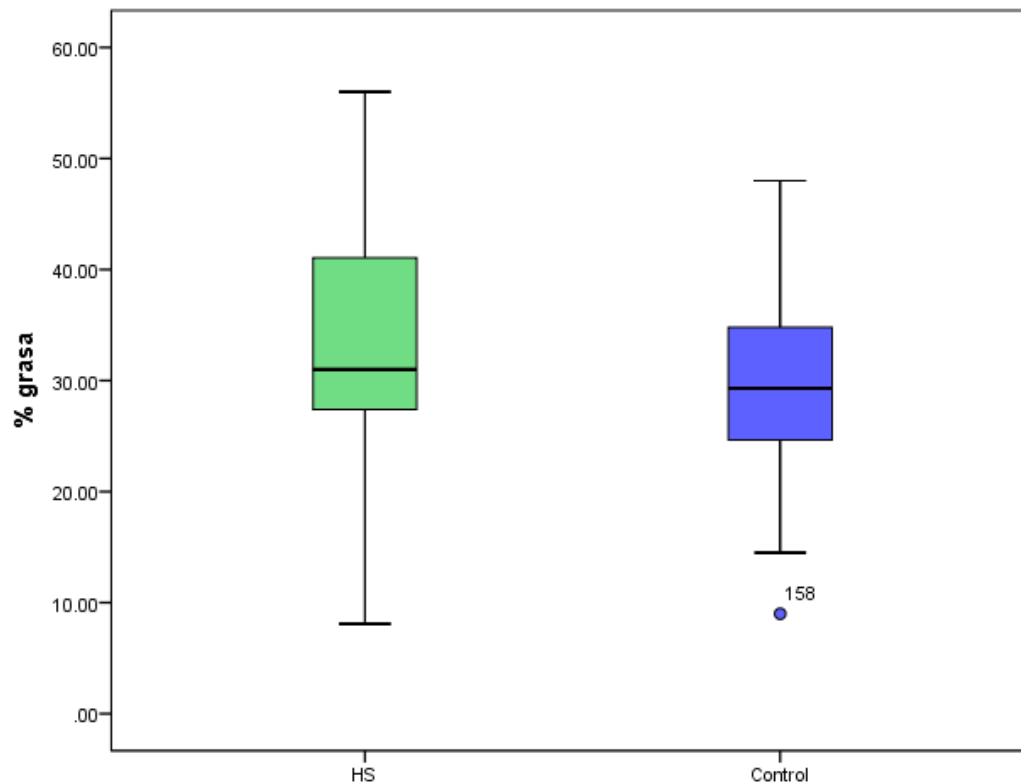


Figura 24. Distribución del porcentaje de grasa en los casos y en los controles.



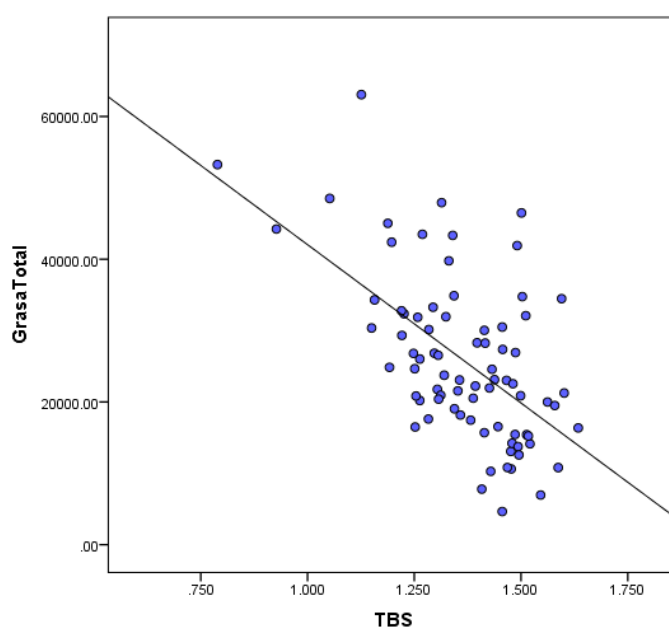
RESULTADOS

Cuando se analiza la correlación entre la masa de grasa de los pacientes con HS y las distintas variables del metabolismo mineral óseo, llama la atención que existe una relación directa, estadísticamente significativa, entre la cantidad de grasa y la densidad areal del cuello femoral. También existe una correlación positiva con las densidades volumétricas cortical, trabecular e integral (tabla 16.) Sin embargo, la correlación con el TBS ocurre en sentido negativo (figura 25.)

Tabla 16. Correlación de la masa grasa con las hormonas calciotropas, los marcadores de remodelado óseo, la densitometría ósea y el TBS.

Variable	r	p
PTH	-0.11	0.33
25OHD	-0.01	0.92
PINP	-0.09	0.428
CTX	0.09	0.46
DMO lumbar	0.04	0.74
DMO cuello femoral	0.31	0.005
DMO cadera total	0.214	0.057
DMOv cortical	0.383	<0.001
DMOv trabecular	0.323	0.003
DMOv integral	0.414	<0.001
TBS	-0.578	<0.001

Figura 25. Relación del TBS con la grasa total de los pacientes con HS.



4.8 Efecto del empleo de inhibidores de TNF sobre el metabolismo fosfocálcico

Al comparar los datos crudos, no encontramos diferencias significativas en cuanto a densitometrías areal, volumétrica y TBS en los pacientes con HS en función del uso o no de inhibidores de TNF (tabla 17).

Tabla 17. Valores de DMO y TBS en los casos según la terapia con fármacos anti-TNF.

	Anti-TNF	No anti-TNF	p
DMO lumbar (g/cm ²)	1.01 (0.13)	1.01 (0.15)	0.89
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0.82 (0.15)	0.82 (0.14)	0.82
DMO cadera total (g/cm ²)	0.94 (0.16)	0.95 (0.14)	0.21
DMOv cortical (mg/cm ³)	162.0 (26.7)	166.5 (24.0)	0.18
DMOv trabecular (mg/cm ³)	196.7 (44.2)	196.3 (47.0)	0.99
DMOv integral (mg/cm ³)	328.1 (11.8)	329.5 (8.6)	0.70
TBS	1.36 (0.16)	1.37 (0.16)	0.61

5. Discusión

5.1 Consideraciones generales

Como ha sido previamente expuesto, los objetivos principales de esta tesis estaban dirigidos al estudio del metabolismo mineral óseo en pacientes con HS. De forma general, los resultados del presente estudio muestran que los pacientes con HS tienen niveles más bajos de vitamina D, así como valores menores de DMO y TBS que los sujetos de un grupo control de similar edad y sexo. La obesidad, el tabaquismo o el propio déficit de vitamina D, muy frecuentes en este grupo de pacientes, pudieron haber influido en los resultados obtenidos. Sin embargo, debe señalarse que los valores de DMO y de TBS permanecieron siendo significativamente menores en el grupo de pacientes, tras ajustar por IMC, tabaco y el resto de los factores de confusión. Ello sugiere que la HS “per se” podría favorecer de forma independiente el desarrollo de la enfermedad ósea en estos pacientes. El mecanismo responsable de dicha asociación no ha sido previamente dilucidado. Sin embargo, es probable que esté relacionado, al menos parcialmente, con la naturaleza inflamatoria de la enfermedad. Esto estaría en consonancia con trabajos previos que han estudiado el TBS y la DMO en pacientes con otros cuadros inflamatorios, como la AR, la psoriasis y el LES.^{152,208,209}

5.2 Densidad mineral ósea areal en la HS

Los valores de DMO fueron menores en el grupo de pacientes con HS con respecto a los controles, tanto a nivel de cuello femoral como a nivel de cadera total, alcanzándose significación estadística en este último caso. Sin embargo, a nivel lumbar, los resultados obtenidos fueron similares entre ambos grupos. Estas diferencias observadas entre las distintas localizaciones podrían ser debidas, al menos en parte, a un mayor efecto protector del ejercicio físico sobre la DMO a nivel del hueso femoral con respecto al hueso vertebral.²¹⁰ Así, un mayor sedentarismo en los pacientes con HS se vería reflejado antes sobre el hueso femoral que sobre el vertebral. En este sentido, es conocido que la actividad física reducida en las personas afectas de HS está motivada por distintas razones, entre ellas, cierta alteración de la movilidad asociada al SM, el tabaquismo o la propia enfermedad, así como las conductas de evitación y aislamiento social que con frecuencia presentan.^{10,211}

La disminución de los valores de DMO en los pacientes con HS encontrados en nuestro estudio, está en concordancia con lo que se ha publicado previamente en otras enfermedades inflamatorias crónicas, como el LES, la AR o la EA.²¹²⁻²¹⁴

5.3 Densidad mineral ósea volumétrica en la HS

En lo que respecta a la DMOv, se evidenció que los pacientes con HS presentan valores más bajos a nivel trabecular que los controles, tras el ajuste por factores de confusión; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente entre ambos grupos en lo que se refiere al hueso cortical ni al estudio integral. Por tanto, podemos deducir que el cuadro inflamatorio crónico asociado a la HS produce una pérdida de masa ósea predominantemente trabecular. En el mismo sentido, trabajos previos han demostrado que otras enfermedades de naturaleza inflamatoria crónica, como la AR, la artritis psoriásica o la EC, parecen mostrar cierta predilección por la afectación del mismo compartimento.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸

Es importante señalar que el hueso trabecular tiene una mayor superficie expuesta a la médula ósea y al flujo sanguíneo, siendo su velocidad de recambio mucho mayor^{133,215}. Estas propiedades, probablemente, lo hagan más susceptible que el compartimento cortical al proceso inflamatorio sistémico presente en la HS.

5.4 TBS en la HS

Nuestro trabajo también demuestra que los pacientes con HS presentan niveles de TBS significativamente menores que un grupo control emparejado por edad y sexo, incluso después de realizar el ajuste por factores de confusión. El TBS ha sido evaluado previamente en otras enfermedades inflamatorias, incluyendo la EA, la esclerosis sistémica, el LES, la EC o la AR, habiéndose hallado valores sugestivos de una microarquitectura degradada en todas ellas.^{150-152,216-218} Esta alteración en la microarquitectura se ha relacionado, además, con la actividad de la enfermedad en pacientes con EC o con espondiloartritis, entre otras.^{218,219}

En un estudio recientemente publicado, se detectaron valores disminuidos de TBS en un grupo de 97 pacientes con AR que no recibían tratamiento biológico frente a un grupo de 45 controles.²²⁰ Por otra parte, Killinger et al. encontraron que los pacientes con AR activa que recibían tratamiento biológico presentaban valores de TBS más elevados respecto a aquellos en tratamiento con metrotexato, especialmente en el grupo de mujeres postmenopáusicas.²²¹ Aunque nuestros resultados confirman que los pacientes con HS tienen valores de TBS disminuidos respecto a los controles, no hemos encontrado relación con la gravedad de la enfermedad. Asimismo, los inhibidores de TNF- α tampoco tuvieron un impacto significativo sobre el TBS en nuestro grupo de pacientes con HS.

5.5 Marcadores de remodelado óseo en la HS

Respecto a los marcadores bioquímicos del metabolismo mineral óseo, nuestro estudio muestra que los pacientes con HS tienen valores reducidos de CTX, pero valores mayores de PINP que los hallados en el grupo control. Éste es un resultado inesperado que podría, quizás, guardar relación con el efecto de los fármacos anti-TNF- α sobre el metabolismo óseo de nuestros pacientes.^{222,223} Así, debe señalarse que 28 (34.6%) de nuestros pacientes recibían tratamiento con inhibidores del TNF- α . El empleo de fármacos antagonistas del TNF- α se ha asociado a un aumento significativo de la fosfatasa alcalina ósea, un marcador de formación ósea, y, también, al descenso de los niveles de CTX tras 3 meses de tratamiento en pacientes con EA.²²⁴ Otro estudio que exploraba el efecto del infliximab (inhibidor del TNF- α), en pacientes con AR, demostró un incremento en los valores de PINP, así como una reducción en los niveles de CTX tras 6 semanas de tratamiento.²²⁵ Este patrón de MRO se ha ligado también al efecto de los inhibidores del TNF- α sobre la vía Wnt y los niveles de cathepsina K. En este sentido, Gulyás et al. encontraron que, en los pacientes con AR y EA, el tratamiento durante un año con inhibidores del TNF- α redujo significativamente los niveles de PINP séricos y el ratio PINP/CTX; y, además, también produjo una disminución de los niveles de DKK-1 y de cathepsina K.²²⁶ El efecto global fue un incremento en la formación ósea y una disminución en la resorción ósea, el mismo efecto que apreciamos entre nuestros pacientes con HS.

En relación con lo anteriormente comentado, es importante indicar que el uso de tratamiento anti-TNF- α en un porcentaje de nuestros pacientes podría haber infraestimado el impacto real de la inflamación crónica de la HS sobre los marcadores de remodelado óseo.^{222,223} En este sentido, debe señalarse que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, como la AR o la EA, los inhibidores del TNF α demostraron tener un efecto protector sobre el hueso.²²⁶ Sin embargo, en nuestro estudio, los valores de TBS y la DMO de cadera total no cambiaron de forma relevante tras el ajuste por el uso de bloqueantes del TNF- α . A este respecto, es probable que ésto haya sido debido al hecho de que estos tratamientos se suelen usar en los casos más graves de la enfermedad.

Los niveles reducidos de CTX también podrían guardar relación con la mayor proporción de fumadores existente en el grupo de casos.^{227,228} No obstante, el CTX permaneció significativamente más bajo tras el ajuste por el tabaquismo activo.

El aumento en los niveles de PINP y la disminución en los niveles de CTX en los pacientes con HS podrían estar también en relación con la resistencia a la insulina (y el consiguiente aumento reactivo de insulina que presentan estos pacientes).⁹² En este sentido, es bien conocido el papel que desempeña esta hormona en la estimulación de la proliferación osteoblástica.¹⁶¹ Así, los osteoblastos presentan receptores de insulina y de IGF-1, que podrían responder con un aumento de la secreción de PINP en respuesta a las concentraciones elevadas de insulina.¹⁶³ Simultáneamente, la amilina, que se secreta de forma concomitante a la insulina, parece tener cierto efecto inhibitorio de la osteoclastogénesis. De esta forma, concentraciones elevadas de esta proteína en estos pacientes, podrían favorecer la existencia de niveles reducidos de CTX.²²⁹

5.6 Vitamina D en la HS

Los niveles reducidos de 25OHD sérica en los pacientes con HS que encontramos en nuestro trabajo están en consonancia con publicaciones previas (tabla 18).^{174-176,230} Algunos trabajos identificaron, además, una correlación inversa entre los fenotipos más graves de la enfermedad y niveles más bajos de la vitamina D.^{174,175,231} En nuestro trabajo, al emplear la escala de gravedad IHS4, observamos una tendencia a observar valores más bajos de 25OHD en aquellos pacientes con formas más graves de la enfermedad; sin embargo, no se llegó a alcanzar significación estadística (enfermedad leve vs enfermedad grave; $p=0.07$).

Resulta también interesante resaltar que estudios previos han demostrado que la suplementación de vitamina D podría ser útil en el tratamiento de la HS.^{174,175}

El déficit de Vitamina D observado en los pacientes con HS podría estar relacionado con varios factores de confusión. Entre ellos, cabe destacar el IMC elevado que frecuentemente presentan estos pacientes. Además, ciertas conductas sociales asociadas a la enfermedad podrían también ser en parte responsables de esta deficiencia. Así, los pacientes tienden a presentar un mayor sedentarismo que la población general y a tener conductas de evitación, muchas veces con el uso de vestimenta que pueda cubrir sus lesiones, presentando niveles más bajos de fotoexposición.²¹⁰ Otra explicación plausible para esta hipovitaminosis sería un origen genético. Así, varias mutaciones de genes que participan en el metabolismo de la vitamina D han sido identificadas entre los pacientes con HS sindrómica (síndromes PASH Y PAPASH).²³²

En lo que respecta al papel que podrían desempeñar los niveles descendidos de vitamina D en el desarrollo de la HS, se han considerado diversos mecanismos. En primer lugar, la vitamina D sérica juega un papel fundamental en la proliferación y diferenciación de la epidermis y sus anejos (particularmente el folículo piloso), las cuales están significativamente alteradas en la enfermedad.²³³ De hecho, en modelos murinos se ha comprobado que el déficit en el receptor de la vitamina D induce alteraciones foliculares, con desarrollo de quistes dérmicos de forma similar a lo que encontramos en la HS.²³⁴ Por otra parte, hay que señalar que la vitamina D también participa de forma activa en el sistema inmune cutáneo: regula la síntesis de péptidos antimicrobianos y péptidos catiónicos con actividad biocida que juegan un papel importante en la inmunidad innata.²³⁵ Estas moléculas ejercen un efecto importante sobre el microbioma cutáneo, que con frecuencia se halla alterado en los pacientes con HS.^{233,236} Por último, la 25OHD también ejerce cierto efecto inmunomodulador, inhibiendo la expresión de receptores de tipo Toll en los monocitos. Estos receptores reconocen patrones de microorganismos extraños, desencadenando una respuesta inflamatoria; por tanto, su inhibición podría ejercer cierto efecto protector contra la HS y el estado proinflamatorio asociado.^{237,238}

DISCUSIÓN

La existencia en nuestro estudio de una cierta tendencia hacia la asociación entre valores de IHS4 más elevados y niveles más bajos de 25OHD, podría también sugerir la implicación de esta hormona en la alteración metabólica ósea que se observa en los estadios más avanzados de la enfermedad

Tabla 18. Comparativa de estudios que evaluaron la vitamina D entre pacientes con HS.

Autor (año)	N	25OHD (ng/ml)	p	Déficit (%)	P'
Kelly et al. (2014) ¹⁷⁵	16	11.5	NP	(< 30 nmol/ L86) 63%	NP
Guillet et al. (2015) ¹⁷⁴	22	Mediana 12.7 [95% IC (6.3-21.5)]	0.058	(<30 ng/mL) 100%	0.1623
	22	Mediana 15.4 7 [95% IC (8.4-30.0)]		(<30 ng/mL) 91%	
Fabroccini et al. (2021) ¹⁷³	40	NP	NP	77.5% (<20 ng/mL)	NP
Moltrasio et al. ²³⁰	250	16.51	NP	NP	NP
Seetan et al. (2022) ²²⁹	Casos: 110	8.4±3	<0.001	(<20 ng/mL) 100%	<0.001
	Controles: 110	17.6±10.4		(<20 ng/mL) 65.5%	
Navarro et al. (2022)	Casos: 81	18.9±11.1	0.001	(<20 ng/mL) 61.7%	0.001
	Controles: 79	24.9±10.6		(<20 ng/mL) 35.4%	

NP: no precisado en el estudio.

Es llamativo que, en general, detectamos valores séricos algo más elevados de 25OHD de los que se habían hallado en trabajos previos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta el gran número de factores que pueden haber influido en este sentido. Entre estos podemos destacar la época del año en la que se toma la muestra, la situación geográfica y el índice de radiación ultravioleta más bajo de otros países donde se han realizado estudios (Irlanda, Francia) o la vestimenta tradicional de otros lugares que pueda disminuir considerablemente la fotoexposición (Jordania).

5.7 Hormona paratiroidea en la HS

La diferencia en los niveles séricos de Pth fue muy pequeña entre ambos grupos, no alcanzándose significación estadística. Sin embargo, al comparar los niveles de esta hormona entre casos con distinta gravedad, se observaron valores significativamente más elevados de esta hormona en los fenotipos más severos. Este hecho podría deberse a la existencia de un relativo hiperparatiroidismo secundario, en respuesta a valores más bajos de vitamina D en estos pacientes.²³⁹ Otra posible explicación sería el propio estado proinflamatorio crónico que presentan los pacientes con HS, que se ha relacionado en otros estudios con el aumento de los valores de la Pth.¹⁸²

Como ha sido comentado previamente, la Pth actúa a distintos niveles, pudiendo ejercer efectos anabólicos o catabólicos sobre el hueso, según el contexto.¹⁷⁸ En otras enfermedades inflamatorias, como la AR, se ha observado una correlación negativa entre los niveles de Pth y la masa ósea.²⁴⁰ Quizás podría ejercer un efecto similar en los casos más evolucionados de HS, condicionando la alteración del tejido óseo que presentan estos pacientes. Además, estudios previos han demostrado un aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares en aquellos individuos que presentaban niveles elevados de esta hormona.²⁴¹ Esto tiene especial importancia, teniendo en cuenta que los pacientes con HS ya tienen un riesgo elevado de morbilidad cardiovascular asociada al SM que presentan.

5.8 Efecto de la inflamación sobre el remodelado óseo

La naturaleza inflamatoria de la HS es bien conocida²²⁻²⁸. De acuerdo con esto, encontramos que el grupo de pacientes con HS presentaba niveles significativamente elevados de PCR, cuya asociación con alteraciones en la homeostasis ósea está bien establecida.¹⁴⁹

La ausencia de publicaciones sobre el metabolismo óseo en la HS contrasta con el gran número de trabajos que han sido realizados en otras enfermedades inflamatorias crónicas.^{150-152,216-219} Asimismo, cabe destacar que las alteraciones del equilibrio óseo también han sido identificadas en otros trastornos, como la EHGNA, la aterosclerosis, y la resistencia a la insulina.²⁴²⁻²⁴⁴ Es interesante señalar que estos cuadros han sido también asociados con la HS y, probablemente, se desarrollen en el contexto del cuadro inflamatorio sistémico que asocia la enfermedad.^{90,116,130} En este sentido, hay que tener en cuenta la fuerte asociación que existe entre estas condiciones y el SM, que podría actuar como factor de confusión. En el caso de la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, como se ha comentado previamente, al fenómeno proinflamatorio se añade una interacción compleja en la que la propia hormona podría ejercer un efecto directo sobre el remodelado óseo.^{161,163,229}

El mecanismo fisiopatológico a través del cual la inflamación crónica actúa sobre el remodelado óseo es muy complejo, y no ha sido completamente esclarecido. Uno de los mecanismos principales podría ser la estimulación de la osteoclastogénesis y la resorción ósea que acontecerían en el contexto de un ambiente proinflamatorio.^{245,246} Así, debe señalarse que niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (como el TNF- α) pueden bloquear la diferenciación y la función osteoblástica e, incluso, estimular su apoptosis.^{222,245,246} Como se ha expuesto previamente, uno de los mecanismos más estudiados es la regulación del sistema RANKL/RANK/OPG, de forma que un microambiente proinflamatorio disminuiría el ratio OPG:RANKL, decantando el metabolismo óseo hacia fases catabólicas.^{141,143,144,245}

Los pacientes con HS presentan alteraciones a nivel de varias adipocinas, independientemente del IMC.¹⁰⁸ Este hecho parece indicar que dichas alteraciones no estarían sólo en relación con el aumento del tejido adiposo que habitualmente presentan estos pacientes, sino que podrían estar relacionados más directamente con la propia enfermedad y el estado inflamatorio que en ella acontece. De hecho, alteraciones en los niveles de adipocinas han sido descritos previamente en otras enfermedades inflamatorias crónicas.²⁴⁷

En la actualidad está cobrando cada vez más importancia el papel que estas moléculas pueden ejercer sobre el remodelado óseo. La adiponectina, cuya secreción está inhibida por moléculas proinflamatorias como el TNF- α , se encuentra significativamente reducida en los pacientes con HS.²⁴⁸ Esta adipocina parece ejercer un efecto protector sobre el tejido óseo de individuos sanos.²⁴⁹ Por otra parte, los niveles de resistina se hayan aumentados en pacientes con HS. La secreción de resistina puede ser inducida por varias citoquinas proinflamatorias implicadas en la patogenia de la HS (entre ellas el TNF- α) y, a su vez, puede inducir la liberación de otras moléculas señalizadoras de la inflamación (como la IL-6 o el propio TNF- α).^{250,251} Como se ha comentado previamente, estas citoquinas inducen la expresión de RANKL, que estimula la proliferación y activación osteoclástica.^{143,144} La leptina, que se encuentra igualmente elevada en esta población, también estimula la proliferación osteoclástica mediante la inducción de la expresión de RANKL.²⁵² Por lo tanto, las alteraciones en la secreción de las adipocinas que presentan estos pacientes podrían estar ejerciendo un efecto negativo sobre el hueso de los sujetos con HS.

En el presente estudio, curiosamente, la gravedad de la HS no se correlacionó con una mayor alteración de los niveles de los marcadores de remodelado óseo, de la DMO ni del TBS. En este contexto, es interesante destacar que tampoco se ha encontrado una relación entre la gravedad de la HS y otras entidades que se han asociado hasta el momento con esta enfermedad, como la EHGA o la resistencia a la insulina.^{90,130} Todo ello podría sugerir que, incluso cuadros leves de HS podrían ser suficientes para desencadenar la aparición de un cuadro inflamatorio sistémico, que podría alterar el remodelado óseo. Así, trabajos previos han demostrado que incluso la inflamación sistémica leve puede causar trastornos sobre el equilibrio mineral óseo.¹⁴⁹

La disminución en los valores densitométricos y del TBS es progresiva con los años, siendo más prevalente en los individuos de más edad.²⁵³ Es interesante señalar que en nuestro estudio se encontraron alteraciones estadísticamente significativas en estos valores pese a tratarse de una población relativamente joven (la edad media entre los pacientes fue de 45.6 años). Por lo tanto, parece que las pérdidas de masa y calidad óseas asociadas a la HS se inician a una edad temprana, resaltando aún más la necesidad de efectuar un estudio y control en estos pacientes.

5.9 Síndrome metabólico, hueso e HS

Los efectos potenciales del SM sobre el metabolismo óseo son controvertidos. Por un lado, ante una mayor cantidad de masa grasa, el organismo suele responder con un aumento de la masa mineral ósea, para hacer frente al mayor estrés mecánico que supone un incremento de peso. Así, un IMC elevado suele asociarse a un aumento de la DMO, aunque ello no siempre implique una reducción en el riesgo de fractura.^{156,158} Por otro lado, está bien establecido en la actualidad el componente proinflamatorio inherente al propio SM, con su consiguiente efecto nocivo sobre el hueso.^{105,107} Los mecanismos por los que aparecen estas alteraciones serían el reflejo de la adaptación a situaciones con escasez de nutrientes, en las que la inversión metabólica en el sistema inmunitario se adapta a los recursos disponibles del medio. Sin embargo, estas vías no están adaptadas para funcionar en medios en los que el acceso a la reserva calórica es prácticamente ilimitado, y en los que se produce una derivación hacia cierta hiperfunción de los sistemas inflamatorios.²⁵⁴ Así, el sobrepeso y la obesidad ejercen un cambio fenotípico sobre el tejido adiposo, con hipertrofia adipocitaria, infiltración de macrófagos, y producción de citoquinas proinflamatorias. Ente éstas, se incluyen la IL-6 o el TNF- α que, como se ha explicado previamente, ejercen un efecto catabólico sobre el tejido óseo.^{143,144,254,255}

Asimismo, los receptores tipo Toll, que han sido comentados con anterioridad, también podrían contribuir a la relación entre el exceso de nutrientes y la inflamación.⁴⁸ Así, un exceso de ácidos grasos saturados podría promover la inflamación mediante vías mediadas por TLR4.²⁵⁶ En este sentido, estudios previos han demostrado que la activación de esta vía podría ejercer un efecto negativo sobre el hueso, tanto mediante la estimulación directa de la proliferación y supervivencia de los osteoclastos, como a través de la inducción de la expresión de RANKL.²⁵⁴

En otras enfermedades inflamatorias crónicas, como la AR, la psoriasis o la EA, se ha visto que el uso de inhibidores del TNF- α podría aumentar la sensibilidad a la insulina en estos pacientes.²⁵⁸ Del mismo modo, determinados fármacos que se usan en el tratamiento de la diabetes, como la metformina, ejercen un efecto antiinflamatorio y, de hecho, se han llegado a usar como alternativa terapéutica o tratamiento coadyuvante en la propia HS.⁹¹ Todo esto apoya, aún más, la relación bidireccional que existe entre las vías inflamatorias y el SM.

En nuestro trabajo, no encontramos una asociación estadísticamente significativa en los pacientes con HS entre la presencia o no de SM, y los valores de hormonas calciotropas, MRO, valores densitométricos y TBS. Aunque sí se observó cierta tendencia a presentar niveles algo más bajos de Vitamina D en los pacientes que asociaban SM, no llegó a alcanzarse significación estadística ($p=0.082$). Esto quizás guarde relación con un mayor sedentarismo y menor fotoexposición entre aquellos pacientes que presentan además SM. Otra posible explicación sería la correlación inversa que suele existir entre la adiposidad y los niveles de la vitamina D, relacionada con el secuestro de esta hormona lipofílica en los compartimentos adiposos del cuerpo.²⁵⁹

Al investigar la relación entre la cantidad de tejido adiposo y los diferentes parámetros óseos, hallamos una correlación positiva entre la masa grasa y algunas variables densitométricas pero una correlación negativa con el TBS. Esto hecho es interesante porque parece reflejar que, pese a que un aumento de la masa grasa en estos pacientes se ve correspondido con un aumento de la masa ósea para hacer frente a dicha sobrecarga, la microarquitectura del hueso no se adapta de manera adecuada, de forma que el excedente de tejido óseo que se forma es de peor calidad. Esto se ha identificado en trabajos previos realizados en población sana, y contribuye a desmentir la idea tradicional de que el sobrepeso ejerce un efecto beneficioso sobre el hueso.²⁶⁰ Teniendo en cuenta esta discrepancia entre densitometría y TBS, quizás sea interesante y conveniente recomendar el estudio de ambos parámetros cuando se decida realizar una evaluación del hueso en estos pacientes, particularmente en aquellos con sobrepeso.

De cara a valorar si la HS podría tener un efecto sobre el metabolismo óseo independientemente del SM asociado, se incluyeron en el ajuste posterior la diabetes, el IMC y el porcentaje de grasa corporal que presentaban los pacientes, manteniéndose la significación estadística en los casos comentados previamente. Sin embargo, como hemos referido, la estrecha relación que existe entre la inflamación y el SM hacen muy difícil esta separación. Es probable que ambos factores hayan actuado de forma sinérgica sobre la homeostasis ósea de nuestros pacientes.

5.10 Limitaciones del estudio

En primer lugar, debe señalarse que el estudio realizado es de tipo casos y controles. Por lo tanto, nuestros resultados nos permiten inferir asociación, pero no causalidad. No obstante, se realizaron estudios de regresión logística para intentar paliar en la medida de lo posible esta limitación.

En segundo lugar, el hecho de que nuestros pacientes fueran reclutados a partir de los pacientes de un servicio de dermatología de un hospital terciario podría implicar que los pacientes con cuadros más leves, que no hayan sido derivados desde Atención Primaria, no estén adecuadamente representados en nuestro trabajo.

Asimismo, aunque es el primer estudio de estas características que se realiza, es posible que el tamaño limitado de la muestra nos haya impedido obtener más resultados significativos en otros apartados como la densidad volumétrica integral o la densitometría areal femoral total.

Por otra parte, en nuestro trabajo evaluamos la microarquitectura lumbar a partir del TBS. Hubiera sido interesante haber empleado un método equivalente (como la herramienta "*hip structural análisis*") para estudiar también la microarquitectura a nivel de la cadera, que es donde mayores alteraciones se encuentra en la DMO.²⁶¹ Del mismo modo, también hubiera sido interesante haber podido estudiar la DMOv en hueso vertebral, que es el que tiene mayor componente de hueso cortical. Sin embargo, no disponíamos del software necesario para realizar dicho estudio.

Finalmente, para obtener más información de lo que ocurre a nivel molecular en el metabolismo óseo de estos pacientes, nuestro estudio podría haberse también beneficiado de la evaluación de otras moléculas de señalización ósea, particularmente de la OPG y de RANKL.

En resumen, en este estudio, el primero según nuestro conocimiento que evalúa el metabolismo mineral y óseo en pacientes con HS, hemos estudiado el estado del hueso en pacientes con HS desde varias perspectivas, evaluando tanto estudios analíticos que nos puedan informar sobre su metabolismo activo (hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo), como mediante herramientas que estudian su masa (DMO) y su microarquitectura (TBS).

Los médicos que traten pacientes con HS deben ser conscientes de que se trata de una entidad predisponente a padecer enfermedad ósea prematura. Por ello, debe hacerse en estos pacientes hincapié en la modificación de otros factores favorecedores de la pérdida de masa ósea, como el sedentarismo, los niveles bajos de vitamina D o el hábito tabáquico; teniendo en cuenta, además, que se trata de factores muy prevalentes en las personas con HS.

DISCUSIÓN

Por los motivos comentados anteriormente, un alto grado de sospecha de osteoporosis y de riesgo de fractura debe de ser tenido en cuenta en estos pacientes, debiendo hacerse anamnesis dirigida a enfermedad ósea y realizarse densitometrías óseas cuando corresponda.

Se necesitan más estudios para saber si, como ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas, el empleo de fármacos antiinflamatorios en la HS pueda tener un efecto beneficioso sobre el hueso.

6. Conclusiones

Conclusiones

1. Los pacientes con HS presentaron valores significativamente más bajos de DMO areal en cadera total respecto a un grupo control de similar edad y sexo, tras ajustar por los factores de confusión.
2. Los valores ajustados de TBS fueron menores en los pacientes con HS con un porcentaje mayor de pacientes con microarquitectura ósea degradada o parcialmente degradada respecto a los controles.
3. Los valores de DMO volumétrica trabecular fueron significativamente menores en los pacientes con HS que en los controles, independientemente de la edad, el sexo y el IMC.
4. Los pacientes con HS presentaron niveles más bajos de vitamina D que los controles, presentando un 62% de ellos cifras compatibles con una deficiencia de esta vitamina.
5. Los niveles séricos de PINP estaban elevados y los de CTX disminuídos en los pacientes con HS.
6. No se observó correlación entre los valores de vitamina D, los marcadores de remodelado óseo, la DMO areal o volumétrica y el TBS, con la gravedad de la HS.
7. Los datos expuestos sugieren que la HS, como enfermedad inflamatoria sistémica, condiciona una alteración del metabolismo mineral óseo que es independiente del síndrome metabólico que frecuentemente asocian estos pacientes.

7. Bibliografía

Bibliografía

1. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539–61; quiz 562–563.
2. Velpeau A. Aisselle, phlegmons, abcès. *Dictionnaire de Medecine ou repertoire general des sciences medicales* (2nd ed). Bechet, Paris: Librairie de la Faculte de Medecine. 1833:91-101.
3. Verneuil A. Etudes sur les tumeurs de la peau; de quelques maladies des glandes sudoripares. *Arch Gen Med*. 1854;4:447–468
4. Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S4-7.
5. Posso-De Los Rios CJ, Sarfo A, Ghias M, Alhusayen R, Hamzavi I, Lowes MA, et al. Proceeding report of the third symposium on Hidradenitis Suppurativa advances (SHSA) 2018. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):769–775.
6. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):596–601.
7. Vaidya T, Vangipuram R, Alikhan A. Examining the race-specific prevalence of hidradenitis suppurativa at a large academic center; results from a retrospective chart review. *Dermatol Online J*. 2017;23(6):13030
8. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(1):61–65.
9. Matusiak Ł, Szczęch J, Kaaz K, Lelonek E, Szepietowski JC. Clinical Characteristics of Pruritus and Pain in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):191–194.
10. Esmann S, Jemec GBE. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):328–332.
11. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of Life and Psychosocial Implications in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology (Basel)*. 2016;232(6):687–691.
12. Kurek A, Peters EMJ, Chanwangpong A, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):422–428
13. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Hidradenitis suppurativa--characteristics and consequences. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21(6):419–423.
14. Kirby JS, Miller JJ, Adams DR, Leslie D. Health care utilization patterns and costs for patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):937–944.
15. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):706–708
16. Shavit E, Dreiherr J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):371–376.

17. Thorlacius L, Cohen AD, Gislasen GH, Jemec GBE, Egeberg A. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(1):52–57.
18. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GBE, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(4):473–478.
19. Matusiak Ł. Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):e171-e177
20. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045–1058.
21. Kelly G, Prens EP. Inflammatory Mechanisms in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):51–58.
22. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res*. 2018;7:1930.
23. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1292–1298.
24. Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflamm Res*. 2017;66(11):931–945.
25. Moran B, Sweeney CM, Hughes R, Malara A, Kirthi S, Tobin AM, et al. Hidradenitis Suppurativa Is Characterized by Dysregulation of the Th17:Treg Cell Axis, Which Is Corrected by Anti-TNF Therapy. *J Invest Dermatol*. 2017;137(11):2389–2395.
26. Jiménez-Gallo D, de la Varga-Martínez R, Ossorio-García L, Collantes-Rodríguez C, Rodríguez C, Linares-Barrios M. Effects of adalimumab on T-helper-17 lymphocyte- and neutrophil-related inflammatory serum markers in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Cytokine*. 2018;103:20–24.
27. Savage KT, Flood KS, Porter ML, Kimball AB. TNF- α inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319851640.
28. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):790–798.
29. Mills KHG, Dungan LS, Jones SA, Harris J. The role of inflammasome-derived IL-1 in driving IL-17 responses. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013;93(4):489–497.
30. Canoui-Poitaine 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(6):1506–1511.
31. Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):947–953.
32. Nomura Y, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Mizuno O, Ohguchi Y, et al. A novel NCSTN mutation alone may be insufficient for the development of familial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci*. 2014;74(2):180–182.

33. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D, Hills A, Mortimer P, et al. Mutations in the γ -secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol*. 2012;132(10):2459–2461.
34. Ingram JR. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):23–28.
35. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol*. 2013;22(3):172–177.
36. Hessam S, Sand M, Skrygan M, Gambichler T, Bechara FG. Expression of miRNA-155, miRNA-223, miRNA-31, miRNA-21, miRNA-125b, and miRNA-146a in the Inflammatory Pathway of Hidradenitis Suppurativa. *Inflammation*. 2017;40(2):464–472.
37. Savva A, Kanni T, Damoraki G, Kotsaki A, Giatrakou S, Grech I, et al. Impact of Toll-like receptor-4 and tumour necrosis factor gene polymorphisms in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):311–317.
38. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(7):499–510.
39. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):114
40. Khandalavala BN, Do MV. Finasteride in Hidradenitis Suppurativa: A “Male” Therapy for a Predominantly “Female” Disease. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(6):44–50.
41. Vossen ARJV, van Straalen KR, Prens EP, van der Zee HH. Menses and pregnancy affect symptoms in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):155–156.
42. Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6–7):A502-514.
43. Ring HC, Bay L, Nilsson M, Kallenbach K, Miller IM, Saunte DM, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):993–1000.
44. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, Lilje B, Bay L, Riis PT, et al. The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol*. 2017 01;153(9):897–905.
45. Percival SL, Emanuel C, Cutting KF, Williams DW. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J*. 2012;9(1):14–32.
46. Ziglam HM, Daniels I, Finch RG. Immunomodulating Activity of Rifampicin. *Journal of Chemotherapy*. 2004;16(4):357–61.
47. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S, Kern WV, Bruckner-Tuderman L, Rieg S. Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):966–974.
48. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:335–376.
49. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):691–697.
50. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):709–714.

51. Schrader AMR, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):460–467.
52. Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, Jaunkalns R, Shear NH. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa: case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(2 Pt 2):382-386.
53. Machan A, Azendour H, Toufik H, Achemlal L, Boui M, Hjira N. Leflunomide-Induced Hidradenitis Suppurativa. *Case Rep Rheumatol*. 2020;3549491.
54. Frew JW, Vekic DA, Woods JA, Cains GD. Drug-associated hidradenitis suppurativa: A systematic review of case reports. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):217-219.e2.
55. Loh TY, Hendricks AJ, Hsiao JL, Shi VY. Undergarment and Fabric Selection in the Management of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2021;237(1):119-124.
56. Smith SDB, Okoye GA, Sokumbi O. Histopathology of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Dermatopathology (Basel)*. 2022;9(3):251-257.
57. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):994-999.
58. Sellheyer K., Krahel D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (Finally) abandon a misnomer. *Int. J. Dermatol*. 2005;44:535–540.
59. Dunstan RW, Salte KM, Todorović V, Lowe M, Wetter JB, Harms PW, Burney RE, Scott VE, Smith KM, Rosenblum MD, Gudjonsson JE, Honore P. Histologic progression of acne inversa/hidradenitis suppurativa: Implications for future investigations and therapeutic intervention. *Exp Dermatol*. 2021;30(6):820-830.
60. Scheinfeld N. An atlas of the morphological manifestations of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J*. 2014;20(4):22373.
61. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Actualización en hidradenitis suppurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015;106(9):703–715.
62. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus. Surgical approach. In: Roenigk, R RH, eds. *Dermatologic Surgery, Principles and Practice*. second Edi. New York: Marcel Dekker; 1989:623-646
63. Thorlacius L, Garg A, Riis PT, Nielsen SM, Bettoli V, Ingram JR, et al. Inter-rater agreement and reliability of outcome measurement instruments and staging systems used in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):483–491.
64. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):211–213.
65. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al; European Hidradenitis Suppurativa Foundation Investigator Group. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol* 2017;177: 1401-1409.

66. 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(6):989–994.
67. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2010;49(8):950–955.
68. Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):1–5.
69. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szebietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1546–1549.
70. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol*. 2010;2(1):9–16.
71. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619–644.
72. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325–328.
73. Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):36–40.
74. Mendonça CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):977–978.
75. Gratton D, Raymond G, Guertin-Larochelle S, Maddin S, Leneck C, Warner J, et al. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982;7(1):50–53.
76. Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, Guet-Revillet H, Poirée S, Fraitag S, et al. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel)*. 2011;222(1):49–58.
77. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais JP, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):513–520.
78. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szebietowski JC, Jemec GBE. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology (Basel)*. 2011;222(4):342–346.
79. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):846–855.
80. Efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results from PIONEER II, a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(5):AB45.
81. Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):986–987.

82. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):726–729.
83. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023;401(10378):747–761.
84. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea M et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):52–59
85. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):91-101.
86. Romaní J, Vilarrasa E, Martorell A, Fuertes I, Ciudad C, Molina-Leyva A. Ustekinumab with Intravenous Infusion: Results in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology (Basel)*. 2020;236(1):21–24.
87. 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(3):269–274.
88. Matusiak L, Bieniek A, Szepletowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):170–174.
89. Verdolini R, Simonacci F, Menon S, Pavlou P, Mannello B. Alitretinoin: a useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child-bearing age. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(2):155–162.
90. 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(1):73–76.
91. Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(3):261-263.
92. Vilanova I, Hernández JL, Mata C, Durán C, García-Unzueta MT, Portilla V et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):820-824
93. Menderes A, Sunay O, Vayvada H, Yilmaz M. Surgical management of hidradenitis suppurativa. *Int J Med Sci*. 2010;7(4):240–247.
94. van Hattem S, Spoo JR, Horváth B, Jonkman MF, Leeman FWJ. Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2012;38(3):494–497.
95. Mandal A, Watson J. Experience with different treatment modules in hidradenitis suppurativa: a study of 106 cases. *Surgeon*. 2005;3(1):23–26.
96. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2000;26(7):638–643.
97. Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(3):465–469.

98. 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(8):1188–1198.
99. Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JKG. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(2):459–465
100. Schweiger ES, Riddle CC, Aires DJ. Treatment of hidradenitis suppurativa by photodynamic therapy with aminolevulinic acid: preliminary results. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):381–386.
101. Strauss RM, Pollock B, Stables GI, Goulden V, Cunliffe WJ. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid does not lead to clinical improvement in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2005;152(4):803–804.
102. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645.
103. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–3421.
104. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther.* 2016;5:47–56.
105. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63(4):250–259.
106. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest.* 2001;108(10):1533–1540.
107. Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clin Chim Acta.* 2019;496:35–44.
108. González-López MA, Vilanova I, Ocejo-Viñals G, Arlegui R, Navarro I, Guiral S, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, resistin and visfatin in non-diabetics patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(8): 595-600
109. Akdogan N, Alli N, Uysal PI, Topcuoglu C, Candar T, Turhan T. Visfatin and insulin levels and cigarette smoking are independent risk factors for hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(10):785–793.
110. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347–2355.
111. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796–1808.

112. Natal C, Restituto P, Iñigo C, Colina I, Díez J, Varo N. The proinflammatory mediator CD40 ligand is increased in the metabolic syndrome and modulated by adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2319–2327.
113. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(3):182–189.
114. Braun J, Krüger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe HJ. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(12):197–203.
115. 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(2):464–470.
116. González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, López-Mejías R, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):329–335.
117. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):429–434.
118. 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(3):490–494.
119. Kridin K, Shani M, Schonmann Y, Fisher S, Shalom G, Comaneshter D, et al. Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa: A Large-scale Population-based Study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;S0190-9622(18)32962-1.
120. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007;369(9573):1641–1657.
121. Rosenfeld G, Bressler B. The truth about cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1407–1408.
122. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):831–839.
123. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1716–1730.
124. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(9):1022.
125. Kierland RR. Unusual pyodermas (hidrosadenitis suppurativa, acne conglobata, dissecting cellulitis of the scalp). *Minn Med.* 1951;34(4):319–325.
126. Plewig G, Kligman AM (Eds). *Acne: Morphogenesis and Treatment.* Springer-Verlag, Berlin, 1975: 192–193
127. Chapman S, Delgadillo D, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27(1):25–28.
128. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(47):8263–8276.

129. van der Voort EAM, Koehler EM, Dowlathshahi EA, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):517–524.
130. Durán-Vian C, Arias-Loste MT, Hernández JL, Fernández V, González M, Iruzubieta P, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(11):2131–2136.
131. Adler CP. Bones and bone tissue; normal anatomy and histology. In: Adler, editor. *Bone Diseases*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. p. 13-29
132. Ott SM. Cortical or Trabecular Bone: What's the Difference? *Am J Nephrol*. 2018;47(6):373-375.
133. Ovalle WK, Nahirney PC, Netter FH. *Netter's Essential Histology*. Saunders/Elsevier; 2008.
134. Sarko J. Bone and mineral metabolism. *Emerg Med Clin North Am*. 2005;23(3):703–721
135. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone Remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1092(1):385–396.
136. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(3):182–185.
137. Bar-Shavit Z. The osteoclast: a multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. *J Cell Biochem*. 2007;102(5):1130-1139.
138. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev*. 2001;81(1):419-447.
139. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6): e12740
140. Dallas SL, Bonewald LF. Dynamics of the transition from osteoblast to osteocyte. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:437-443
141. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res*. 2018;59(2):99-107.
142. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M, Qiang YW, Rosol TJ et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*. 2009;113(3):517-525.
143. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinol* 2009;201: 309–320.
144. Wong PKK, Quinn JMW, Sims NA, van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):158–168.
145. Li W, Henderson LJ, Major EO, Al-Harhi. IFN-gamma mediates enhancement of HIV replication in astrocytes by inducing an antagonist of the beta-catenin pathway (DKK1) in a STAT 3-dependent manner. *J Immunol* 2011;186: 6771–6778.
146. Choi Y, Arron JR, Townsend MJ. Promising bone-related therapeutic targets for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(10):543-548.
147. Guo Y, Mishra A, Howland E, Zhao C, Shukla D, Weng T. Platelet-derived Wnt antagonist Dickkopf-1 is implicated in ICAM-1/VCAM-1-mediated neutrophilic acute lung inflammation. *Blood*. 2015;126(19):2220-2229

- 148.Graves DT, Jiang Y, Valente AJ. The expression of monocyte chemoattractant protein-1 and other chemokines by osteoblasts. *Front Biosci.* 1999;4:D571-580.
- 149.Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2495–2501.
- 150.Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, Serio C, et al. Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology.* 2018;57(9):1548–1554.
- 151.Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Alessandri E, Patané M, Gotelli E, et al. Trabecular bone score and bone quality in systemic lupus erythematosus patients. *Front Med (Lausanne)* 2020;7: 574842.
- 152.Toussiot E, Mourot L, Wendling D, Dumoulin G. Trabecular bone score in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and changes during long term treatment with TNF a blocking agents. *J Bone Miner Res.* 2012;27:381.
- 153.Casabella A, Paolino S, Alessandri E, Smith V, Ruaro B, Pizzorni C, et al. SAT0484 Trabecular bone score in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):1198.
- 154.Landewé R, van der Heijde D, Klareskog L, van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3119–3125.
- 155.Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):20-27.
- 156.Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA.* 2001;286(22):2815-2822.
- 157.Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis AD, Kapetanios G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020;20(3):372-381.
- 158.Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011;124(11):1043–1050.
- 159.Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone.* 2008;42(4):606–615.
- 160.Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548–2556.
- 161.Naot D, Cornish J. Cytokines and Hormones That Contribute to the Positive Association between Fat and Bone. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:70.
- 162.Leeners B, Geary N, Tobler P, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Human Reproduction Update.* 2017;23(3):300–321.
- 163.Hickman J, McElduff A. Insulin promotes growth of the cultured rat osteosarcoma cell line UMR-106-01: an osteoblast-like cell. *Endocrinology.* 1989;124(2):701–706.
- 164.Hernández Hernández JL, Riancho Moral JA, González Macías J. Síndrome metabólico, ¿también del hueso? *Medicina Clínica.* 2008;130(19):745–750.
- 165.Abbasi M, Farzam SA, Mamaghani Z, Yazdi Z. Relationship between metabolic syndrome and its components with bone densitometry in postmenopausal women. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S73-S76.

166. Bagherzadeh M, Sajjadi-Jazi SM, Sharifi F, Ebrahimpur M, Amininezhad F, Ostovar A et al. Effects of metabolic syndrome on bone health in older adults: the Bushehr Elderly Health (BEH) program. *Osteoporos Int.* 2020;31(10):1975-1984.
167. Nóbrega da Silva V, Goldberg TBL, Silva CC, Kurokawa CS, Fiorelli LNM, Rizzo ADCB et al. Impact of metabolic syndrome and its components on bone remodeling in adolescents. *PLoS One.* 2021;16(7):e0253892.
168. Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep.* 2006;4(3):96–102.
169. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J.* 2010;9:65.
170. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502–2521.
171. Liu W, Zhang L, Xu HJ, Li Y, Hu CM, Yang JY, et al. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
172. Koszowska AU, Nowak J, Dittfeld A, Brończyk-Puzoń A, Kulpok A, Zubelewicz-Szkodzińska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39(2):260–264.
173. González-Molero I, Rojo G, Morcillo S, Pérez-Valero V, Rubio-Martín E, Gutierrez-Repiso C, et al. Relación entre déficit de vitamina D y síndrome metabólico. *Med Clin (Barc).* 2014;142(11):473–477.
174. Fabbrocini G, Marasca C, Luciano MA, Guarino M, Poggi S, Fontanella G, et al. Vitamin D deficiency and hidradenitis suppurativa: the impact on clinical severity and therapeutic responsivity. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(7):843–844.
175. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, Graveline N, Leloup AG, Ali D, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(7):1347–1353.
176. Kelly G, Sweeney CM, Fitzgerald R, O'Keane MP, Kilbane M, Lally A, et al. Vitamin D status in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1379–1380.
177. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(12):920–926.
178. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):743–758.
179. Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res.* 2000;2(6):451–456.
180. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome - the PORMETS study. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):71.
181. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765–2771.
182. Cheng SP, Liu CL, Liu TP, Hsu YC, Lee JJ. Association between Parathyroid Hormone Levels and Inflammatory Markers among US Adults. *Mediators of Inflammation.* 2014;2014:1–8.
183. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta.* 2001;313(1–2):95–105.
184. Garner P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11(10):1531–1538.
185. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(7):379–389.

- 186.Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int.* 2003;14 Suppl 3:S13-18.
- 187.Bonnick SL. Dual-energy x-ray absorptiometry: interpreting reports and serial measurements. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):677–685.
- 188.Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368–381.
- 189.Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.* 2010;40(1):62–73.
- 190.Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at Multiple Sites and Risk of Fracture of Multiple Types: Long-Term Results From the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2003;18(11):1947–1954.
- 191.Brance ML, Pons-Estel BA, Quagliato NJ, Jorfen M, Berbotto G, Cortese N et al. Trabecular and cortical bone involvement in rheumatoid arthritis by DXA and DXA-based 3D modelling. *Osteoporos Int.* 2021;32(4):705-714.
- 192.Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol.* 2009;71(3):415-424.
- 193.Ahmad O, Ramamurthi K, Wilson KE, Engelke K, Prince RL, Taylor RH. Volumetric DXA (VXA): A new method to extract 3D information from multiple in vivo DXA images. *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2744-51. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):439.
- 194.Humbert L, Martelli Y, Fonolla R, Steghofer M, Di Gregorio S, Malouf J, et al. 3D-DXA: Assessing the Femoral Shape, the Trabecular Macrostructure and the Cortex in 3D from DXA images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2017;36(1):27–39.
- 195.Clotet J, Martelli Y, Di Gregorio S, Del Río Barquero LM, Humbert L. Structural Parameters of the Proximal Femur by 3-Dimensional Dual-Energy X-ray Absorptiometry Software: Comparison With Quantitative Computed Tomography. *J Clin Densitom.* 2018;21(4):550–562.
- 196.Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom.* 2013;16(3):287–296.
- 197.Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J, Simon D, Kleyer A, Finzel S et al. Quantitative and Qualitative Changes of Bone in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1775-1783.
- 198.Oostlander AE, Bravenboer N, Sohl E, Holzmans PJ, van der Woude CJ, Dijkstra G. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Histomorphometric analysis reveals reduced bone mass and bone formation in patients with quiescent Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2011;140(1):116-123.
- 199.Kong S, Locrelle H, Amouzougan A, Denarie D, Collet P, Pallot-Prades B. Remaining local subclinical joint inflammation is associated with deteriorated metacarpal head bone microarchitecture in rheumatoid arthritis patients low disease activity. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):569-572.
- 200.Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* 2008;42(4):775–787.
- 201.Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(6):521–531.

202. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453–471.
203. Lamy O, Metzger M, Krieg MA, Aubry-Rozier B, Stoll D, Hans D. La cohorte OstéoLaus: évaluation des outils de routine clinique pour la prédiction de la fracture ostéoporotique. *Rev Med Suisse.* 2011;7(315):2130, 2132-2134, 2136.
204. Briot K, Geusens P, Em Bultink I, Lems WF, Roux C. Inflammatory diseases and bone fragility. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3301–3314.
205. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000;289(5484):1504–1508.
206. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019;40(5):475.
207. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of Trabecular Bone Score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 940–948.
208. Hernández JL, López-Mejías R, Blanco R, Pina T, Ruiz S, Sierra I, et al. Association of trabecular bone score with inflammation and adiposity in patients with psoriasis: effect of adalimumab therapy. *J Osteoporos* 2016;2016: 5747852.
209. Richards C, Leslie WD. Trabecular bone score in rheumatic disease. *Curr Rheumatol Rep* 2022;24: 81-87
210. Greendale GA, Barrett-Connor E, Edelstein S, Ingles S, Haile R. Lifetime leisure exercise and osteoporosis. The Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol.* 1995;141(10):951-959
211. Lorite-Fuentes I, Montero-Vilchez T, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Potential Benefits of the Mediterranean Diet and Physical Activity in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study in a Spanish Population. *Nutrients.* 2022 27;14(3):551.
212. Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, Jiménez-Herrera EA, León-Vázquez ML, Montiel-Jarquín Á et al. Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2018;13(6):e0196113.
213. Makhdoom A, Rahopoto MQ, Awan S, Tahir SM, Memon S, Siddiqui KA. Bone mineral density level by dual energy X-ray absorptiometry in rheumatoid arthritis. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(1):15-19.
214. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(2):117-121.
215. Parfitt AM. Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous than in cortical bone. *Bone.* 2002;30(6):807–809.
216. Nam SW, Sung YK, Kim D, Cho SK, Song Y, Choi YY, Sim Y, Kim TH. The usefulness of trabecular bone score in patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med.* 2021;36(5):1211-1220.

217. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Ghio M, Serio C, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) serum levels in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis patients: correlation with the Trabecular Bone Score (TBS). *Clin Rheumatol*. 2018;37(11):3057–3062.
218. Krajcovicova A, Kuzma M, Hlavaty T, Hans D, Koller T, Jackuliak P. Decrease of trabecular bone score reflects severity of Crohn's disease: results of a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(1):101-106.
219. Boussoualim K, Amouzougan A, Pallot-Prades B, Denarié D, Collet P, Marotte H, et al. Evaluation of bone quality with trabecular bone score in active spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85:727–731.
220. Senosi MR, Fathi HM, Baki NMA, Zaki O, Magdy AM, Gheita TA. Bone mineral density, vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms, fracture risk assessment (FRAX), and trabecular bone score (TBS) in rheumatoid arthritis patients: connecting pieces of the puzzle. *Clin Rheumatol* 2022; 41:1333-1342.
221. Killinger Z, Gajdarova L, Kuzma M, Krajcovicova A, Brazdilova K, Jackuliak P, et al. Biologic treatment in comparison to methotrexate has a positive effect on trabecular bone score in rheumatoid arthritis patients: 1-year follow-up. *Acta Clin Belg* 2019;74: 121-125.
222. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- α . *Endocrinology* 2000; 141:3956–3964.
223. Wang H, Young SR, Gerard-O'Riley R, Hum JM, Yang Z, Joseph P Bidwell JP, et al. Blockade of TNFR1 signaling: a role of oscillatory fluid shear stress in osteoblasts. *J Cell Physiol* 2011; 226:1044–1051.
224. Arends S, Spoorenberg A, Houtman PM, Leijnsma MK, Bos R, Kallenberger CG, et al. The effect of three years of TNF α blocking therapy on markers of bone turnover and their predictive value for treatment discontinuation in patients with ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012;14: R98.
225. Vis M, Wolbink GJ, Lodder MC, Kostense PJ, Kostense PJ, van de Stadt RJ, de Koning M HMT, et al. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2003;48: 2996–2997.
226. Gulyás K, Horváth Á, Végh E, Pusztai A, Szentpétery A, Pethő Z, et al. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2020;39: 167-175.
227. Jorde R, Stunes AK, Kubiak J, Grimnes G, Thorsby PM, Syversen U. Smoking and other determinants of bone turnover. *PLoS One* 2019;14: e0225539.
228. Al-Bashaireh AM, Alqudah O. Comparison of Bone Turnover Markers between Young Adult Male Smokers and Nonsmokers. *Cureus* 2020 27;12: e6782.
229. Dacquin R, Davey RA, Laplace C, Levasseur R, Morris HA, Goldring SR. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol*. 2004;164(4):509-514.
230. Seetan K, Eldos B, Saraireh M, Omari R, Rubbai Y, Jayyusi A. Prevalence of low vitamin D levels in patients with Hidradenitis suppurativa in Jordan: A comparative cross-sectional study. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265672.

231. Moltrasio C, Tricarico PM, Genovese G, Gratton R, Marzano AV, Crovella S. 25-Hydroxyvitamin D serum levels inversely correlate to disease severity and serum C-reactive protein levels in patients with hidradenitis suppurativa. *J Dermatol*. 2021;48(5):715-717.
232. Brandao L, Moura R, Tricarico PM, Gratton R, Genovese G, Moltrasio C et al. Altered keratinization and vitamin D metabolism may be key pathogenetic pathways in syndromic hidradenitis suppurativa: a novel whole exome sequencing approach. *J Dermatol Sci*. 2020;99(1):17-22.
233. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol* 2018;31: 74–86
234. Z. Xie, L. Komuves, QC. Yu, H. Elalieh, DC. Ng, C. Leary, et al. Lack of the Vitamin D Receptor Is Associated with Reduced Epidermal Differentiation and Hair Follicle Growth. *J Invest Dermatol*. 2002;118 (1):11–16
235. Braff MH, Gallo RL. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;306: 91–110.
236. Antal AS, Dombrowski Y, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol*. 2011; 3: 18–22.
237. Opal SM, Huber CE. Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock. *Crit Care*. 2002;6(2):125–136.
238. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006;36: 361–370.
239. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L, Minisola S. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroid States. *Front Horm Res*. 2018;50:138-148.
240. Rossini M, Bagnato G, Frediani B, Iagnocco A, LA Montagna G, Minisola G. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(6):997-1002.
241. Van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CDA, et al. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E638-645.
242. Ye C, Xu M, Wang S, Jiang S, Chen X, Zhou X et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154740.
243. Eshraghian A. Bone metabolism in non-alcoholic fatty liver disease: vitamin D status and bone mineral density. *Minerva Endocrinol*. 2017;42(2):164-172.
244. De Araújo IM, Parreiras-E-Silva LT, Carvalho AL, Elias J, Salmon CEG, de Paula FJA. Insulin resistance negatively affects bone quality not quantity: the relationship between bone and adipose tissue. *Osteoporos Int*. 2020;31(6):1125–1133.
245. Baker-LePain JC, Nakamura MC, Lane NE. Effects of inflammation on bone: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23: 389–95.

246. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13:156–163.
247. Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(9):528–536.
248. He Y, Lu L, Wei X, Jin D, Qian T, Yu A, et al. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF-alpha. *Endocrine*. 2016;51(3):456–468.
249. Neumann E, Junker S, Schett G, Frommer K, Müller-Ladner U. Adipokines in bone disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):296-302.
250. Forsblad d'Elia H, Pullerits R, Carlsten H, Bokarewa M. Resistin in serum is associated with higher levels of IL-1Ra in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1082–1087.
251. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*. 2005;174(9):5789–5795.
252. Liu GY, Liang QH, Cui RR, Liu Y, Wu SS, Shan PF, et al. Leptin promotes the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells from female mice by increasing RANKL expression. *Endocrinology*. 2014;155(2):558–567.
253. Sambrook P, Kelly P, Eisman J. Bone mass and ageing. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1993;7(3):445-57.
254. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177–185.
255. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-C391.
256. Huang S, Rutkowski JM, Snodgrass RG, Ono-Moore KD, Schneider DA, Newman JW, et al. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J Lipid Res*. 2012;53(9):2002–2013.
257. Bar-Shavit Z. Taking a toll on the bones: regulation of bone metabolism by innate immune regulators. *Autoimmunity*. 2008;41(3):195-203.
258. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128889.
259. Patriota P, Rezzi S, Guessous I, Marques-Vidal P. Association between anthropometric markers of adiposity, adipokines and vitamin D levels. *Sci Rep*. 2022;12(1):15435.
260. Lv S, Zhang A, Di W, Sheng Y, Cheng P, Qi H et al. Assessment of Fat distribution and Bone quality with Trabecular Bone Score (TBS) in Healthy Chinese Men. *Sci Rep*. 2016;6: 24935.
261. Beck TJ. Extending DXA beyond bone mineral density: understanding hip structure analysis. *Curr Osteoporos Rep*. 2007;5(2):49-55.
262. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int*. 2012;23(8):2081–2092.

8. Anexo

Bone Metabolism in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Case-control Study

Iñigo NAVARRO¹, Marcos A. GONZÁLEZ-LÓPEZ¹⁻³, Isabel SIERRA³, José Manuel OLMOS²⁻⁴, Ricardo BLANCO^{3,5} and José Luis HERNÁNDEZ²⁻⁴

¹Division of Dermatology, ²Division of Internal Medicine and ³Division of Rheumatology, Hospital University Marqués de Valdecilla, ⁴Department of Medicine and Psychiatry, University of Cantabria and ⁵Valdecilla Biomedical Research Institute (IDIVAL), Santander, Spain

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease of the hair follicles. The aim of this case-control study was to assess whether HS is associated with disturbances in trabecular bone score, bone mineral density, bone remodelling markers, and calcitropic hormones. A total of 81 patients and 79 controls of similar age and sex were included. Demographic, anthropometric, laboratory data, trabecular bone score, bone mineral density, serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD), serum amino-terminal pro-peptide of type 1 collagen (PINP), and C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) concentrations were assessed in both groups. Patients with HS had lower serum 25OHD levels than controls, and approximately 62% of them had vitamin D deficiency. Serum PINP was increased and CTX was decreased in patients with HS. Fully adjusted trabecular bone score values were lower in patients with HS compared with controls. Adjusted lumbar bone mineral density was similar in HS and controls, whilst total hip bone mineral density was lower in patients with HS. There were no statistical differences regarding disease severity in terms of 25OHD, serum turnover markers, bone mineral density, or trabecular bone score values. This study shows that patients with HS have lower trabecular bone score and total hip bone mineral density values than population-based controls. In addition, the prevalence of vitamin D deficiency is high in subjects with HS.

Key words: hidradenitis suppurativa; metabolic bone diseases; bone density; 25-hydroxyvitamin D.

Accepted Nov 8, 2022; Published Nov 29, 2022

Acta Derm Venereol 2022; 102: adv00825.

DOI: 10.2340/actadv.v102.3504

Corr: Marcos A. González-López, Division of Dermatology, Hospital University Marqués de Valdecilla, Avda Valdecilla s/n., ES-39008 Santander, Spain. E-mail: marcosg@aedv.es

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, relapsing, inflammatory cutaneous disease that primarily affects the pilosebaceous unit (1). It is clinically characterized by painful nodules, abscesses, fistulae, and scarring in apocrine gland-bearing areas of the body (1, 2). HS affects approximately 1% of the general population of Western countries and is more common in women than in men (1). Although the aetiopathogenesis of HS is not completely understood; genetic, endocrinological, and microbiologi-

SIGNIFICANCE

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory cutaneous disorder that affects approximately 1% of the population of Western countries. This study found, for the first time, that patients with hidradenitis suppurativa have also several disturbances of bone metabolism, such as impaired bone trabecular architecture, and lower total hip bone mineral density than population-based controls. Moreover, they have a greater prevalence of vitamin D deficiency. Thus, assessment of bone metabolism should be considered, at least in patients with hidradenitis suppurativa with risk factors for osteoporosis or fragility fractures.

cal factors have been involved. In addition, obesity and smoking are well-defined risk factors for the development of HS (1). Recent research suggests that the formation of protuberances of follicular infundibulum (also known as tendrils) is a defining feature of HS. These tendrils lead to the formation of cysts, which rupture continuously, leading to an inflammatory response driven by the release of keratin debris into the dermis (3). Current knowledge indicates that a dysregulation of the immune response plays a major role in the pathophysiology of HS. In this regard, patients with HS have increased serum levels of several proinflammatory cytokines, including tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , and -17 (4). Furthermore, macrophages, which are the main TNF- α -producing cells, are usually very abundant in the inflammatory infiltrate present in HS biopsies (5). Moreover, an increase in Th17 cells, which are characterized by the production of the proinflammatory cytokine IL-17, has been found in HS lesions (6). In addition, HS has been linked to other chronic inflammatory conditions, including inflammatory bowel disease, psoriasis, pyoderma gangrenosum, spondyloarthritis, and pyogenic arthritis (7, 8).

The effect of chronic inflammation on bone mineral metabolism is well-known. Nevertheless, the pathogenic mechanisms underlying the interplay between inflammation and bone disease are extraordinarily complex and may affect all phases of the bone remodelling process (9). Thus, even low-grade, subclinical inflammation can have deleterious effects on bone metabolism (10). In this respect, several studies have proved that bone mineral density (BMD) and microarchitecture are impaired in patients with several chronic inflammatory disorders,

including systemic sclerosis, rheumatoid arthritis (RA), and systemic lupus erythematosus (11–13).

Bone strength is determined by bone mass (density and volume), bone tissue quality (microarchitecture), and bone geometry (14). BMD can be estimated by dual X-ray absorptiometry (DXA), a simple, reproducible, low radiation-emitting technique that is commonly used in clinical practice for identifying osteoporosis and assessing the risk of fracture (15). Trabecular bone score (TBS) is an index that complements DXA by indirectly exploring bone microarchitecture. It evaluates pixel grey variations obtained from lumbar spine (LS) DXA images and has proven to be an independent predictor of bone fracture risk (16).

Taking these considerations into account, the aim of this study was to assess bone involvement in patients with HS compared with controls of similar age and sex. To the best of our knowledge, bone and mineral metabolism has not been investigated previously in patients with HS.

MATERIALS AND METHODS

Study design and participants

A prospective case-control study was conducted that included 81 patients with HS and 79 controls of similar age and sex. Patients were recruited between May 2014 and June 2019 from the dermatology outpatient clinic in a tertiary-care hospital that serves as a reference centre for a population of 350,000 inhabitants in Santander, northern Spain. The clinical diagnosis of HS was always established by an experienced dermatologist.

The control group includes subjects who were taking part in a prospective population-based cohort, the Camargo cohort, as well as hospital staff members who agreed to participate in the current study. The Camargo cohort was set up with postmenopausal women and men aged 50 years or older who attended a primary care centre in northern Spain for medical reasons or for their regular health examination, whichever occurred first. Full details of this cohort have been reported previously (17, 18).

Exclusion criteria included pregnancy, as well as the presence of medical conditions or therapies known to affect bone metabolism, such as primary hyperparathyroidism, hyperthyroidism, hypothyroidism, chronic renal failure, or treatment with bisphosphonates, testosterone, teriparatide, L-thyroxine, calcium, vitamin D supplements, or glucocorticoids. The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Cantabria (code 2019.039). Written informed consent was obtained from all participants.

Clinical and laboratory variables

Demographic data (age, sex, weight, height) was obtained from all participants. Height and weight were measured with participants wearing light underwear and no shoes. Body mass index (BMI) was defined as weight divided by squared height (kg/m^2). Smoking status was recorded as current smoker, former smoker, or never smoker. Alcohol consumption was defined as >20 g of alcohol per day. Personal history of cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidaemia) was also collected. Metabolic syndrome was defined following National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) criteria (19).

The severity of HS was evaluated using the HS-Physician Global Assessment (HS-PGA) and Hurley clinical staging (20, 21). Disease severity was classified as minimal-mild when HS-PGA <3 and as moderate-very severe when PGA ≥ 3 . In addition, the Inter-

national Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) was calculated, considering IHS4 ≤ 3 mild HS, 4–10 moderate HS, and ≥ 11 severe HS (22).

For each participant, fasting blood samples were collected between 09:00 h and 10:30 h in the morning. All subjects were asked to fast for at least 8 h before the samples were taken. Lipid profile, serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR) according to the 4-variable modification of diet in renal disease formula (MDRD), calcium, phosphate, glucose, and C-reactive protein (CRP) levels were measured by standard automated methods in an ADVIA 2400 Chemistry System autoanalyzer (Siemens, Germany). In addition, serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25OHD), intact parathyroid hormone (PTH), C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX), and amino-terminal pro-peptide of type 1 collagen (PINP) were also determined by a fully automated Roche electrochemoluminescence system (Eleclys 2010, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany). The detection limit of serum 25OHD was 4 ng/ml, its intra-assay coefficient of variation (CV) was 5%, and its interassay CV was 7.5%. Vitamin D deficiency was defined as serum 25OHD levels <20 ng/ml. Regarding intact PTH, the detection limit is 6 pg/ml, with a normal range of 15–65 pg/ml. Intra-assay and interassay CV are 3.4% and 5.9%, respectively. The PINP limit of detection is 5 ng/ml, its reference range is 15–78 ng/ml, and its intra-assay and interassay CV are 3.9% and 4.1%, respectively. Intra-assay and interassay CV for CTX are 4.2% and 4.7%, also respectively, the detection limit is 0.01 ng/ml, and its reference range is 0.112–1.018 ng/ml.

Bone mineral density and trabecular bone score assessment

BMD was measured by DXA (Hologic® QDR 4500, Bedford, MA, USA) at the LS, femoral neck, and total hip. Results were expressed as g/cm^2 . *In vivo* precision was 0.4–1.5% at the different sites. Quality control was performed according to the usual standards. Fat percentage was also determined by DXA.

TBS measurements were obtained from stored DXA images of the LS scans using TBS iNsight® software v2.1 (Medimaps, Pessac, France). TBS was calculated based on the raw data acquired in the DXA scan, assessing the same vertebrae on which the LS-BMD was measured (23). As a rule, the measurement of BMD in LS was performed in L1–L4, except in those cases in which the morphology of a vertebra advised its exclusion. All DXA and TBS measurements were performed by the same operator.

Statistical analysis

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), median (interquartile range), and numbers and percentages, as appropriate. Correlation analysis was assessed with the Pearson or Spearman rho tests, as appropriate. Student *t*-test or Mann-Whitney *U* test were used to compare quantitative values and Pearson's χ^2 test when comparing categorical variables. One-way analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis tests with *post-hoc* Bonferroni comparisons were used, as appropriate, to assess the variables related to the IHS4 score. Multivariable linear general models, adjusted for potential confounders, were built to assess the differences in BMD, TBS, and calciotropic hormones and bone turnover markers between patients with HS and controls. All tests were 2-tailed and significance was set at $p < 0.05$. Analyses were conducted using SPSS 28.0 statistical package (IBM Corporation, New York, USA).

RESULTS

A total of 81 patients with HS and 79 controls were recruited for the study. Their main demographic and laboratory characteristics are summarized in Table I. Twenty-eight patients (34.6%) were classified as having minimal to mild

Table I. Baseline characteristics of the study population

Variable	Patients with HS (n = 81)	Controls (n = 79)	p-value
Age, years, mean $\pm$ SD	45.6 $\pm$ 12.0	46.34 $\pm$ 14.1	0.71
Sex (M/F), n (%)	41 (50.6)/40 (49.4)	39 (49.4)/40 (50.6)	0.87
Height, m, mean $\pm$ SD	167.2 $\pm$ 8.6	166.6 $\pm$ 8.6	0.64
Weight, kg, mean $\pm$ SD	81.4 $\pm$ 19.4	73.4 $\pm$ 14.0	0.003
BMI, kg/m ² , mean $\pm$ SD	29 $\pm$ 6.1	26.4 $\pm$ 4.6	0.003
Fat, %	33.3	30.3	0.03
SBP, mmHg, mean $\pm$ SD	131.5 $\pm$ 17.2	125.7 $\pm$ 16.7	0.03
DBP, mmHg, mean $\pm$ SD	80.1 $\pm$ 10.3	89.2 $\pm$ 19.3	0.14
Hypertension, n (%)	28 (34.6)	18 (22.8)	0.14
Dyslipidaemia, n (%)	24 (29.6)	27 (34.2)	0.54
Diabetes mellitus, n (%)	7 (8.6)	5 (6.3)	0.58
Metabolic syndrome, n (%)	31 (38.3)	23 (29.1)	0.22
Active smokers, n (%)	59 (72.8)	23 (29.1)	0.001
Creatinine, mg/dl, mean $\pm$ SD	0.71 $\pm$ 0.14	0.78 $\pm$ 0.14	0.002
GFR, ml/min/1.73 m ² , mean $\pm$ SD	107.9 $\pm$ 22.3	95.9 $\pm$ 8.8	0.0001
Glucose, mg/dl, mean $\pm$ SD	92.8 $\pm$ 17.4	89.2 $\pm$ 13.1	0.36
Total cholesterol, mg/dl, mean $\pm$ SD	190.1 $\pm$ 35.6	189.5 $\pm$ 37.6	0.93
LDL-cholesterol, mg/dl, mean $\pm$ SD	116.9 $\pm$ 36.3	108.2 $\pm$ 35.9	0.13
HDL-cholesterol, mg/dl, mean $\pm$ SD	54.5 $\pm$ 21.0	57.5 $\pm$ 17.7	0.025
CRP (mg/dl), median (IQR)	0.5 (0.2–1.2)	0.1 (0.1–0.4)	<0.0001
Calcium, mg/dl, mean $\pm$ SD	9.1 $\pm$ 0.3	9.1 $\pm$ 0.3	0.87
Phosphate, mg/dl, median (IQR)	3.4 (3.1–3.9)	3.8 (3.5–4.0)	0.003
PTH, pg/ml, median (IQR)	32.0 (24.0–42.0)	34.0 (25.0–43.0)	0.85
25OHD, ng/ml, mean $\pm$ SD	18.9 $\pm$ 11.1	24.9 $\pm$ 10.6	0.001
CTX, ng/ml, median (IQR)	0.180 (0.08–0.267)	0.283 (0.147–0.458)	<0.0001
PINP, ng/ml, median (IQR)	47.0 (35.6–58.3)	33.1 (21.2–51.6)	<0.0001

HS: hidradenitis suppurativa; SD: standard deviation; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; GFR: glomerular filtration rate; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; CRP: C-reactive protein; 25OHD: 25-dihydroxyvitamin D; PTH: intact parathyroid hormone; CTX: C-terminal telopeptide of type 1 collagen; PINP: amino-terminal pro-peptide of type 1 collagen; IQR: interquartile range.

disease (PGA < 3) and 53 (65.4%) as having moderate to very severe HS (PGA $\geq$ 3). Twenty-eight patients were on anti-TNF- α agents (27 on adalimumab and 1 on etanercept) during a median of 35 (8–71) months before inclusion. The median disease duration was 18.0 (9.5–25.5) years. Disease duration was correlated with serum PINP levels ($r = -0.220$; $p = 0.049$), but not to CTX or calcitropic hormones. Serum CRP was inversely associated with 25OHD levels ($r = -0.167$; $p = 0.034$).

HS patients and controls were similar in terms of age and sex distribution. There were no significant differences in the personal history of alcohol use, diabetes, hypertension, or dyslipidaemia between both groups. The rates of obesity and smoking were higher in the HS group than in the control group ($p < 0.05$). HS was associated with higher fat mass percentage and serum CRP concentrations and lower phosphate and HDL cholesterol levels than controls.

Vitamin D and bone remodelling markers

Patients with HS had lower serum 25OHD levels than controls (18.9 vs 24.9 ng/ml; $p = 0.001$). These differences remained significant once adjusted by age, sex, BMI, fat percentage, diabetes mellitus, estimated GFR, serum CRP levels, and month of the year ($p = 0.025$). Considering vitamin D deficiency, 61.7% of patients with HS and 35.4% of controls had serum 25OHD levels < 20 ng/ml ($p = 0.001$).

Serum PINP was higher and CTX concentrations were lower in patients with HS compared with controls ($p < 0.0001$ for both bone remodelling markers). Again,

these differences remained significant after adjustment for age, sex, BMI, fat percentage, diabetes mellitus, estimated GFR, and serum CRP ($p = 0.01$ and $p < 0.0001$, respectively). Serum PINP/CTX ratio was 268.8 (188.0–408.4) in patients with HS vs 126.6 (103.4–174.0) in the control group ($p < 0.0001$).

Bone mineral density and trabecular bone score values

Overall, mean BMD and TBS values were lower in patients with HS than in controls, although they did not reach a significant difference when unadjusted data were compared (Table II). Nevertheless, in the multivariable linear general models adjusted by age, sex, BMI, smoking, diabetes, hypertension, estimated GFR, serum CRP, PINP/CTX ratio, 25OHD levels, and fat percentage (and lumbar BMD in the case of TBS), patients with HS had lower BMD at the femoral neck and total hip than the control group ($p = 0.09$ and $p = 0.013$, respectively). No significant difference was found at the LS. Adjusted TBS values were also lower in patients with HS compared with the control group ($p = 0.007$) (Table II). In addition, further adjustment for the current use of anti-TNF- α agents did not virtually change the TBS and total hip BMD results ($p = 0.02$ and $p = 0.047$, respectively), and the non-significant trend for a lower femoral neck BMD in patients with HS was maintained (Table II).

Fig. 1 shows the distribution of TBS values in cases and controls, according to the criteria proposed by McCloskey et al. (24). It is noteworthy that patients with HS

Table II. Crude values and multivariable linear general models for bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS) in patients with hidradenitis suppurativa (HS) and controls

	Patients with HS (n = 81)	Controls (n = 79)	p-value
Lumbar BMD, g/cm ³			
Unadjusted, mean $\pm$ SD	1.010 $\pm$ 0.143	1.022 $\pm$ 0.143	0.62
Model 1 ^a	1.013 (0.02)	1.019 (0.02)	0.81
Model 2 ^b	1.012 (0.02)	1.020 (0.02)	0.79
Femoral neck BMD, g/cm ³			
Unadjusted, mean $\pm$ SD	0.823 $\pm$ 0.141	0.832 $\pm$ 0.110	0.65
Model 1 ^a	0.808 (0.02)	0.849 (0.02)	0.09
Model 2 ^b	0.804 (0.02)	0.852 (0.02)	0.08
Total hip BMD, g/cm ³			
Unadjusted, mean $\pm$ SD	0.951 $\pm$ 0.144	0.972 $\pm$ 0.133	0.33
Model 1 ^a	0.932 (0.02)	0.991 (0.02)	0.013
Model 2 ^b	0.934 (0.02)	0.988 (0.02)	0.047
TBS			
Unadjusted, mean $\pm$ SD	1.367 $\pm$ 0.150	1.396 $\pm$ 0.107	0.17
Model 1 ^a	1.359 (0.01)	1.403 (0.01)	0.007
Model 2 ^b	1.360 (0.01)	1.402 (0.01)	0.02

Standard errors in parentheses.

^aAdjusted for age, sex, body mass index (BMI), fat percentage, estimated glomerular filtration rate (GFR), serum amino-terminal pro-peptide of type 1 collagen (PINP)/C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) ratio, 25-dihydroxyvitamin D (25OHD) and C-reactive protein (CRP) levels, active smoking, hypertension, and diabetes mellitus. ^bAdjusted for Model 1 variables and anti-tumour necrosis factor- α (TNF- α) therapy. ^cAdjusted for age, sex, BMI, fat percentage, estimated GFR, serum PINP/CTX ratio, 25OHD and CRP levels, active smoking, hypertension, diabetes mellitus, and lumbar BMD. ^dAdjusted for Model 1 variables and anti-TNF- α therapy.

4/6 I. Navarro et al. "Bone metabolism in hidradenitis suppurativa"

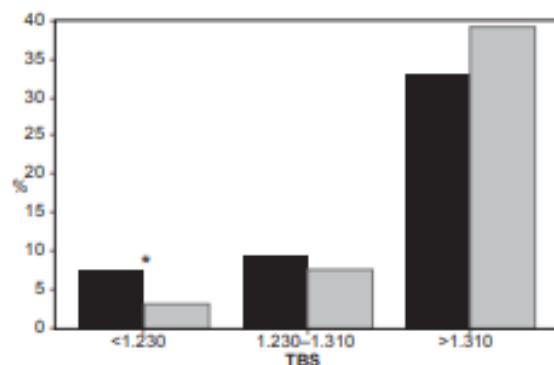


Fig. 1. Distribution of patients with hidradenitis suppurativa (HS) and controls according to the trabecular bone score (TBS) values. * $p=0.039$. Black bars: patients with HS; grey bars: control subjects.

had a higher percentage of degraded and partially degraded bone microarchitecture than the control group (p for trend = 0.045). Seventeen participants had TBS values consistent with degraded microarchitecture (12 patients with HS and 5 controls; $p=0.039$).

Hidradenitis suppurativa severity and bone metabolism

To determine whether disease severity had an impact on BMD and TBS values, patients with HS were divided into 2 subgroups according to their HS-PGA score (<3 or ≥ 3). Serum 25OHD levels were slightly lower, albeit non-significant, in the group of patients with severe disease compared with those with mild-moderate HS (18.0 vs 20.8 ng/ml; $p=0.29$). No differences were found in terms of vitamin D deficiency (serum 25OH levels <20 ng/ml) between both groups (60.7% vs 62.3% in patients with PGA <3 vs PGA ≥ 3 , respectively; $p=0.89$). No significant difference were found concerning bone remodelling markers according to HS severity, either in crude or in adjusted analyses.

Moreover, although TBS and BMD values at the 3 sites were lower in patients with HS-PGA scores ≥ 3 than those with values <3 , no significant difference was found between both severity groups in crude or in adjusted linear general models.

A similar pattern was observed regarding BMD, TBS, bone remodelling markers, and calciotropic hormones, when ISH4 was considered as a score for HS severity. Thus, mean 25OHD levels were 21.1 ng/ml in patients with mild disease, 19.3 ng/ml in those with moderate disease, and 15.6 ng/ml in those with severe disease (mild vs severe disease; $p=0.07$). The corresponding figures for serum PTH levels were 27.2, 38.0, and 40.9 pg/ml ($p=0.023$ and $p=0.025$, for mild vs moderate and mild vs severe disease, respectively).

DISCUSSION

This study found that patients with HS have lower serum vitamin D as well as hip BMD and TBS values than

controls of similar age and sex. This disturbance in bone metabolism could be associated with the main risk factors for HS: obesity and smoking. However, total hip BMD and TBS remained significantly lower in patients with HS after adjustment by BMI and tobacco use among other potential confounders. This suggests that HS might be an independent risk factor for bone disease. The mechanism underlying this association has not previously been elucidated, but might be related, at least in part, to the inflammatory nature of HS. This would be in line with previous research assessing TBS and BMD in patients with other inflammatory conditions, such as RA, psoriasis, and systemic lupus erythematosus (12, 25, 26). Thus, TBS has been assessed in several rheumatic diseases and values consistent with degraded microarchitecture have been related to disease activity in patients with ankylosing spondylitis, systemic sclerosis, and RA (13). Recently, lower TBS values have been reported in 97 patients with RA not on biologic therapy compared with 45 matched controls (27). Therefore, the concurrent presence of HS and chronic inflammatory arthritis could influence the TBS values. Although the incidence of inflammatory arthritis in patients with HS is low, the disease has been associated with an increased risk of developing mainly ankylosing spondylitis and RA (28). Nevertheless, in the current study, neither patients with HS nor controls had chronic inflammatory arthritis.

These results confirm that TBS values were lower in patients with HS, although the study did not find any correlation with the severity of the disease. Anti-TNF- α agents did not have a significant influence on TBS in our patients with HS. In this sense, Killinger et al. found that patients with active RA treated with biologic agents have increased TBS values compared with those on methotrexate, especially premenopausal women (29).

Decreased serum 25OHD levels in patients with HS are in keeping with previously published studies (30–33). Some have even found oral supplementation of vitamin D to be useful in the treatment of this condition (32, 33). This vitamin D deficiency could be related to the limited time they tend to spend outdoors, as well as to their lack of physical exercise. Another possible explanation is the genetic basis for this hypovitaminosis. In this regard, several mutations in genes related to vitamin D metabolism have been identified in patients with HS (34). Low vitamin D levels could trigger the development of HS via several mechanisms. Firstly, serum 25OHD plays a major role in epidermal proliferation and differentiation, which are altered in HS (35). In addition, it also plays an important role in skin immunity regulating the synthesis of antimicrobial peptides, which, in turn, impact the skin microbiome, frequently disturbed in patients with HS (35, 36). Finally, 25OHD also prevents the progression toward chronic inflammation by downregulating the expression of toll-like receptors in monocytes and could therefore act as a protective factor against HS and its associated proinflammatory state (37). Moreover, a trend was found toward an association between higher IHS4 scores and

lower serum 25OHD and significantly higher PTH levels, indicating that these calcitropic hormones could play a role in the disturbance of bone metabolism in more severe stages of HS.

The underlying pathophysiology by which inflammation influences bone remodelling is complex and has not been completely clarified. One of the main mechanisms is probably the promotion of osteoclastogenesis and bone resorption in the setting of a proinflammatory environment (38, 39). In addition, increased levels of proinflammatory cytokines, such as TNF- α can block osteoblast differentiation and function and may even promote their apoptosis (38–40).

Regarding biochemical markers of bone metabolism, the current study shows that patients with HS have lower serum CTX and higher PINP values than controls. This is an unexpected result that could represent the effect of anti-TNF- α agents on bone turnover (41). It should be noted that 28 (34.6%) of our patients with HS were on TNF- α inhibitors. Thus, TNF- α blocking therapy has been linked to a significant increase in bone-specific alkaline phosphatase, a marker of bone formation, and decreased serum CTX levels after 3 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis (42). Another study, which assessed the effect of infliximab (a TNF- α inhibitor) in patients with RA, revealed an increase in PINP and a reduction in CTX levels after 6 weeks of treatment (43). Moreover, this pattern of bone turnover markers has also been related to an effect of anti-TNF- α agents on the Wnt pathway and cathepsin K levels. In this sense, Gulyás et al. (44) found that, in patients with RA and ankylosing spondylitis, 1 year of treatment with TNF- α inhibitors significantly increased serum PINP and PINP/CTX ratio and decreased DKK-1 and cathepsin K levels. The overall effect was an increase in bone formation and a decrease in bone resorption, the same result as observed in the patients with HS in the current study.

The current study found that patients with HS on anti-TNF- α had increased concentrations of PINP and lower CTX levels than both HS subjects who were not on these drugs, and controls (data not shown). Low levels of serum CTX could be also associated with a greater proportion of smokers among patients with HS (45, 46). However, CTX remained significantly low even after adjustment for active smoking. Therefore, anti-TNF- α therapy may have underestimated the real impact of chronic inflammation of HS on bone turnover markers (40, 41). Nevertheless, TBS and total hip BMD values did not substantially change after adjusting for the current use of TNF- α blockers.

Finally, several adipokines are dysregulated in HS, even after adjustment for BMI. This imbalance could influence bone metabolism, although the role of these adipokines in patients with HS has not been assessed (47–49). Surprisingly, disease severity did not have a significant effect on bone turnover markers, BMD, or TBS. In this regard, previous studies have also failed to demonstrate an association between HS severity and serum adipokine

levels disturbances, suggesting that even mild disease is sufficient to trigger systemic inflammation and impair bone homeostasis (47–49).

The current study is, to the best of our knowledge, the first to address bone metabolism in patients with HS. However, the study has some limitations. Firstly, due to its design, association, but no causality, can be inferred from the results. Secondly, the cases were recruited from a dermatology outpatient clinic of a tertiary-care centre. This probably implies that some of the less severe patients, who are usually not referred to the hospital, could be under-represented.

In summary, this study highlights the impact of HS on bone metabolism. Patients with HS have lower TBS and total hip BMD values than population-based controls of a similar age and sex. Furthermore, the results provide further evidence that the prevalence of vitamin D deficiency is high amongst patients with HS. These patients should be encouraged to avoid factors that can have a deleterious effect on bone metabolism, including tobacco use and overweight, both of which are particularly prevalent in this condition. Moreover, assessment of BMD and bone quality by DXA and TBS might be considered, at least in subjects with risk factors for osteoporosis.

ACKNOWLEDGEMENT

The Camargo Cohort study is supported by a grant from Instituto de Salud Carlos III (PI21/00532) which included FEDER funds from the European Union co-funded by European Union FEDER funds.

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Alkhan A, Lynch P, Eisen D. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 539–561.
2. Alavi A, Anoshirvani N, Kim W, Coutts P, Sibbald R. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 61–65.
3. Dunstan RW, Salte KM, Todorović V, Lowe M, Wetter JB, Harms PW, et al. Histologic progression of acne inversa/hidradenitis suppurativa: implications for future investigations and therapeutic intervention. *Exp Dermatol* 2021; 30: 820–830.
4. Frew J, Hawkes J, Krueger J. A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F100Res* 2018; 7: 1930.
5. Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflamm Res* 2017; 66: 931–945.
6. Moran B, Sweeney CM, Hughes R, Malara A, Kirithi S, Tobin AM, et al. Hidradenitis suppurativa is characterized by dysregulation of the Th17: Treg cell axis, which is corrected by anti-TNF therapy. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 2389–2395.
7. Salgado-Boquete L, Román J, Carrión L, Marín-Jiménez I. Epidemiology of hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are these two diseases associated? *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107: 8–12.
8. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol* 2017; 56: 811–818.
9. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinol* 2009; 201: 309–320.
10. Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontrau-

- matic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2495-2501.
11. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, Serio C, et al. Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2018; 57: 1548-1554.
 12. Toussiot E, Mourat L, Wendling D, Dumoulin G. Trabecular bone score in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and changes during long-term treatment with TNF- α blocking agents. *Ann Rheum Dis* 2013 72: A1008-A1009.
 13. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Alessandri E, Patané M, Gotelli E, et al. Trabecular bone score and bone quality in systemic lupus erythematosus patients. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 574842.
 14. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003; 14: S13-S18.
 15. Bonnick SL. Dual-energy x-ray absorptiometry: interpreting reports and serial measurements. *Clin Obstet Gynecol* 2013; 56: 677-685.
 16. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 518-530.
 17. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez P, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 2016; 27: 105-113.
 18. Martínez J, Olmos JM, Hernández JL, Pinedo G, Llorca J, Obregon E, et al. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta* 2009; 409: 70-74.
 19. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
 20. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157: 846-855.
 21. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus. Surgical approach. In: Roenigk and Roenigk's Dermatologic Surgery, Principles and Practice, 2nd edn. New York: Marcel Dekker, 1989; p. 623-646.
 22. Zouboulis CC, Tzello T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al; European Hidradenitis Suppurativa Foundation Investigator Group. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHSS), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1401-1409.
 23. Del Rio LM, Wirzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 991-998.
 24. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 940-948.
 25. Hernández JL, López-Mejías R, Blanco R, Pina T, Ruiz S, Sierra I, et al. Association of trabecular bone score with inflammation and adiposity in patients with psoriasis: effect of adalimumab therapy. *J Osteoporos* 2016; 2016: 5747852.
 26. Richards C, Leslie WD. Trabecular bone score in rheumatic disease. *Curr Rheumatol Rep* 2022; 24: 81-87.
 27. Senosi MR, Fathi HM, Baki MMA, Zaki O, Magdy AM, Gheita TA. Bone mineral density, vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms, fracture risk assessment (FRAX), and trabecular bone score (TBS) in rheumatoid arthritis patients: connecting pieces of the puzzle. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 1333-1342.
 28. Almuhan N, Finstad A, Alhusayen R. Association between hidradenitis suppurativa and inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2021; 237: 740-747.
 29. Killing Z, Gajdarova L, Kuzma M, Krajcovicova A, Brazdilova K, Jackuliak P, et al. Biologic treatment in comparison to methotrexate has a positive effect on trabecular bone score in rheumatoid arthritis patients: 1-year follow-up. *Acta Clin Belg* 2019; 74: 121-125.
 30. Kelly G, Sweeney CM, Fitzgerald R, O'Keane MP, Kilbane M, Lally A, et al. Vitamin D status in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1379-1380.
 31. Karagiannis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17: 335-341.
 32. Guillet A, Brocard A, Bach Nghou K, Graveline N, A-G, Ali D, et al. Verneuil's disease, innate immunity, and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1347-1353.
 33. Fabbrocini G, Marasca C, Luciano MA, Guarino M, Poggi S, Fontanella G, et al. Vitamin D deficiency and hidradenitis suppurativa: the impact on clinical severity and therapeutic responsiveness. *J Dermatolog Treat* 2021; 32: 843-844.
 34. Brandao L, Moura R, Tricarico PM, Gratton R, Genovese G, Moltrasio C, et al. Altered keratinization and vitamin D metabolism may be key pathogenetic pathways in syndromic hidradenitis suppurativa: a novel whole-exome sequencing approach. *J Dermatol Sci* 2020; 99: 17-22.
 35. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol* 2018; 31: 74-86.
 36. Antal AS, Dombrowski Y, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 18-22.
 37. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006; 36: 361-370.
 38. Baker-LePain JC, Nakamura MC, Lane NE. Effects of inflammation on bone: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 389-395.
 39. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156-163.
 40. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, Nanes MS. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- α . *Endocrinology* 2000; 141: 3956-3964.
 41. Wang H, Young SR, Gerard-O'Leary R, JM, Yang Z, Joseph P Bidwell JP, et al. Blockade of TNF α signaling: a role of oscillatory fluid shear stress in osteoblasts. *J Cell Physiol* 2011; 226: 1044-1051.
 42. Arends S, Spoorenberg A, Houtman PM, Leijssma MK, Bos R, et al. The effect of three years of TNF- α blocking therapy on markers of bone turnover and their predictive value for treatment discontinuation in patients with ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R98.
 43. Vis M, Wolbink GJ, Lodder MC, Kostense PJ, van de Stadt RJ, de Koning MH, et al. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2996-2997.
 44. Gulyás K, Horváth Á, Végh E, Pusztai A, Szentpétery Á, Pethő Z, et al. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 167-175.
 45. Jorde R, Stunes AK, Kubiak J, Grimnes G, Thorsby PM, Syversen U. Smoking and other determinants of bone turnover. *PLoS One* 2019; 14: e0225539.
 46. Al-Bashair AM, Alqudah O. Comparison of bone turnover markers between young adult male smokers and nonsmokers. *Cureus* 2020 27; 12: e6782.
 47. González-López MA, Vilanova I, Ojejo-Viñals G, Arlegui R, Navarro I, Guiral S, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, resistin and visfatin in non-diabetic patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res* 2020; 312: 595-600.
 48. Neumann E, Junker S, Schett G, Frommer K, Müller-Ladner U. Adipokines in bone disease. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 296-302.
 49. González-López MA, Ojejo-Viñals JG, Mata C, Diaz S, Guiral S, Portilla V, et al. Evaluation of serum omentin-1 and apelin concentrations in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38: 450-454.