

Monografia SIDeMaST

IPERIDROSI:

RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE

Anna Campanati¹, Elena Campione², Elisabetta Fulgione³,
Helena Gioacchini⁴, Nevena Skroza⁵, Aurora Tedeschi⁶, Stefano Veraldi⁷

¹ Clinica Dermatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari,
Università Politecnica delle Marche, Ancona;

² Clinica Dermatologica, Dipartimento Medicina dei Sistemi,
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma;

³ Clinica Dermatologica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli;

⁴ Clinica Dermatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari,
Università Politecnica delle Marche, Ancona;

⁵ UOC Dermatologia "Daniele Innocenzi", ASL di Latina, Dipartimento di Scienze e Biotecnologie
Medico-Chirurgiche, Sapienza Università di Roma, Polo Pontino;

⁶ Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Catania, Catania;

⁷ Corso di Clinica Dermatologica, Università di Milano Bicocca e Ospedale San Raffaele, Milano

Indice

- Definizione 3
- Epidemiologia 3
 - Incidenza e prevalenza 3
 - Sedi interessate 3
 - Età di insorgenza 4
 - Familiarità 4
 - Impatto sulla qualità di vita 5
 - Ritardo nella diagnosi 5
- Fisiopatologia..... 6
 - Fisiologia della sudorazione 6
 - Fisiopatologia dell'iperidrosi primaria 6
- Diagnosi..... 7
 - Diagnosi differenziale con le forme secondarie 7
 - Test di valutazione quantitativa della produzione di sudore 10
 - Test sulla qualità di vita dei pazienti e sulle misure di outcome riferite dai pazienti
(*Patient Reported Outcomes*, PRO)..... 11
- Terapia 12
 - Terapie topiche 12
 - Terapie orali 13
 - Ionoforesi 14
 - Terapie iniettive 14
 - Terapie chirurgiche 15
 - Approccio terapeutico 15
- Bibliografia 19



© Copyright 2025 by Pacini Editore Srl – Pisa

Redazione Editoriale e Grafica
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa
www.pacinieditore.it – info@pacinieditore.it

Stampa
IGP Industrie Grafiche Pacini - Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa
www.pacinieditore.it – info@pacinieditore.it

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
La presente monografia è destinata solo alla consultazione. Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.
Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org>.

Definizione

L'iperidrosi è un disturbo caratterizzato dalla secrezione di una quantità di sudore superiore a quella fisiologicamente necessaria per la termoregolazione ¹. Nella maggior parte dei casi si tratta di una condizione idiopatica cronica e viene definita iperidrosi primaria; tuttavia, è necessario escludere cause riconosciute, come condizioni mediche o farmaci, in grado di determinare una sovrapproduzione di sudore che dà luogo a una iperidrosi che viene definita secondaria ¹.

L'iperidrosi primaria, che rappresenta circa il 93% dei casi di iperidrosi, è di solito focale, bilaterale e con distribuzione simmetrica a livello delle ascelle, dei palmi delle mani, delle piante dei piedi o della regione cranio-facciale ².

Nell'ambito dell'iperidrosi primaria si distinguono forme monofocali, con coinvolgimento di un'unica sede corporea, e forme multifocali con coinvolgimento simultaneo di più sedi corporee.

Epidemiologia

Incidenza e prevalenza

Studi epidemiologici condotti circa 20 anni fa su un'ampia popolazione negli Stati Uniti e in Canada hanno stimato che la prevalenza globale dell'iperidrosi primaria sia pari a circa il 2,0-3,0% senza predilezione di sesso; tuttavia, si ritiene che questi dati siano gravati da sottostima, a causa del notevole disagio emotivo e della riluttanza dei pazienti a informare i medici della propria condizione ³.

Una recente revisione della letteratura ha raccolto le principali evidenze disponibili sull'epidemiologia e sul *burden* umano ed economico associato all'iperidrosi ⁴. L'incidenza annuale dell'iperidrosi variava dallo 0,13% nel Regno Unito allo 0,28% negli Stati Uniti ⁵. A livello globale, la prevalenza dell'iperidrosi variava tra il 4,8% negli Stati Uniti (campione rappresentativo a livello nazionale della popolazione generale) ⁶ e il 16,3% in Germania (dipendenti di 52 aziende) ⁷.

In studi condotti su popolazioni asiatiche, la prevalenza dell'iperidrosi primaria è stata stimata al 13,95% in Giappone (dipendenti/studenti di 20 aziende o scuole) ⁸ e al 18,4% in Cina (pazienti di un ospedale) ⁹.

Uno studio ha dimostrato che in Svezia la prevalenza dell'iperidrosi primaria era del 5,5% e che l'iperidrosi primaria grave interessava l'1,4% della popolazione; l'iperidrosi secondaria è stata osservata nel 14,8% dei partecipanti allo studio ¹⁰. Mancano dati nazionali circa la prevalenza dell'iperidrosi in Italia.

Sedi interessate

Nell'iperidrosi ad esordio prepuberale, le sedi più comunemente coinvolte sono le regioni plantari o palmari (88,9%), mentre risultano meno frequentemente interessate le ascelle (15,5%), il viso (6,6%) e le regioni dorsali e addominali (4,4%) ¹¹.

Dopo la pubertà, l'insorgenza è più comunemente associata al coinvolgimento della sede ascellare. Le sedi anatomiche più comunemente coinvolte nell'iperidrosi, in termini di distribuzione complessiva, sono: ascelle (51%), pianta dei piedi (30%), palmo delle mani (24%) e volto e cranio (10%) ¹¹. Tra i pazienti affetti da iperidrosi, il 18% ha manifestazioni ascellari e palmari simultanee, mentre il 15% ha manifestazioni palmari e plantari concomitanti. Le aree meno comunemente colpite includono il tronco (3%) e le pieghe inguinali (1,3%). Altre sedi poco comuni, che interessano ciascuna meno dell'1% dei pazienti con iperidrosi, sono i glutei, il collo, i polsi, le gambe e le pieghe sottomammarie ¹¹.

La distribuzione delle sedi coinvolte nell'iperidrosi potrebbe variare in funzione dell'etnia di appartenenza dei pazienti. In Cina, la forma più comune è quella generalizzata e nelle forme monofocali la sede più frequentemente coinvolta è quella cranio-facciale, con una prevalenza del 6,1% ⁹, mentre in Giappone la sede maggiormente coinvolta è la regione ascellare, con una prevalenza del 5,75% ⁸.

La prevalenza della forma ascellare varia considerevolmente: dall'1,4% nella popolazione generale statunitense ¹², al 5,75% tra impiegati e studenti giapponesi provenienti da 20 aziende o scuole ⁸.

In uno studio epidemiologico promosso dall'*International Hyperhidrosis Society*, l'iperidrosi primaria multifocale è risultata più comune di quanto ritenuto in precedenza (l'81% dei pazienti ha riferito la presenza di 3 o più siti di iperidrosi focale) ¹³.

Età di insorgenza

L'iperidrosi primaria può presentarsi a qualsiasi età ¹⁴. L'età media di insorgenza dell'iperidrosi primaria va dai 14 ai 25 anni. La prevalenza dell'iperidrosi è maggiore tra i soggetti di età compresa tra i 18 e i 39 anni rispetto agli adulti di età superiore ai 65 anni e ai pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Familiarità

L'iperidrosi primaria presenta spesso caratteri di familiarità. In effetti, dati recenti hanno rilevato che il 18% dei soggetti affetti da iperidrosi primaria riferiva di avere un familiare di primo grado con anamnesi positiva per sudorazione eccessiva ¹⁵. Una serie di studi condotti su pazienti trattati con simpaticectomia toracica endoscopica (ETS) ha riportato una storia familiare positiva per iperidrosi in una percentuale variabile tra il 35 e il 56% dei casi ¹⁶⁻¹⁸.

I dati disponibili in letteratura supportano l'ipotesi che l'iperidrosi primaria possa rappresentare un disordine su base genetica caratterizzato da trasmissione autosomica dominante, penetranza incompleta e variabilità fenotipica ¹⁶⁻¹⁸. Sulla base di questi risultati, l'allele della malattia è presente nel 5% della popolazione, con una penetranza osservata del 25%. È stata anche proposta un'ereditarietà complessa con coinvolgimento di più geni per giustificare i diversi gradi di gravità e il modello di trasmissione incoerente spesso osservato nelle famiglie. Due loci per l'iperidrosi primaria sono stati mappati sui cromosomi 2q31.182 e 14q11.2-q13,87, implicando l'eterogeneità del locus per questa condizione.

Impatto sulla qualità di vita

L'iperidrosi esercita un impatto significativo sulla qualità della vita, con ripercussioni sul piano fisico, psicologico, relazionale e professionale ^{4,19}. Le attività quotidiane di un individuo possono essere gravemente compromesse dalla sudorazione eccessiva, con implicazioni sulle relazioni personali, sull'istruzione e sulle attività lavorative. In effetti, la maggior parte dei pazienti riferisce che la sudorazione influisce negativamente sulla vita quotidiana ^{5,11}. Il 16,5% degli individui statunitensi, estrapolati dalla popolazione generale degli Stati Uniti, affetti da iperidrosi ascellare, ha riferito di essere moderatamente o estremamente limitato dalla sudorazione sul lavoro, mentre il 33,5% ha riportato un senso di infelicità correlato alla condizione ¹¹.

L'impatto dell'iperidrosi sulla qualità della vita è stato riportato come pari o persino superiore a quello osservato in altre condizioni dermatologiche croniche, quali psoriasi, acne grave, vitiligine e prurito cronico ¹³. Le implicazioni psicosociali possono essere significative a causa dell'imbarazzo e dello stigma associati alla sudorazione. I pazienti affetti da questa condizione riferiscono frequentemente una diminuzione della fiducia in sé stessi, sensazioni di infelicità e sintomi depressivi. Inoltre, molti pazienti descrivono anche un notevole disagio fisico derivante dal contatto con abiti bagnati ¹¹. L'eccessiva sudorazione può danneggiare permanentemente gli indumenti e le calzature, che devono essere sostituiti frequentemente comportando significativi costi personali. È stato infatti osservato che i pazienti possono spendere migliaia di dollari su base annua per il lavaggio a secco e l'acquisto di nuovi capi ¹³.

I costi in termini economici, diretti o indiretti, dell'iperidrosi sono stati analizzati in una recente revisione ⁴. I fattori analizzati per i costi diretti comprendevano i costi diretti totali, legati alle procedure chirurgiche, ai trattamenti farmacologici e alle visite specialistiche o ambulatoriali. È emerso che i costi relativi al trattamento con tossina botulinica e all'intervento chirurgico sono particolarmente rilevanti. La percentuale di pazienti che hanno richiesto un consulto medico variava dal 6,3% per i pazienti giapponesi con iperidrosi focale primaria al 51% per la popolazione generale statunitense con qualsiasi tipo di iperidrosi. Sono stati analizzati anche i costi correlati alla perdita di produttività ⁴.

Ritardo nella diagnosi

Studi recenti hanno ampliato dati precedenti relativi ai significativi ritardi con cui i pazienti affrontano il problema dell'iperidrosi con un professionista sanitario e accedono al trattamento necessario ^{6,15}:

- l'85% dei pazienti attende almeno 3 anni per discutere di sudorazione eccessiva con un operatore sanitario e il 50% attende almeno 10 anni per farlo;
- il 27% dei pazienti non ha mai ricevuto una diagnosi;
- tra le persone affette da iperidrosi che non hanno ricevuto alcun tipo di trattamento, il 38,5% ha dichiarato di non essere "sicuro del motivo".

Fisiologia della sudorazione

Il sudore è prodotto dalle ghiandole eccrine e apocrine della cute ^{18,20}. Le ghiandole sudoripare apocrine si attivano dopo l'inizio della pubertà e rilasciano feromoni e altre sostanze nella porzione infundibolare del follicolo pilifero, che vengono convertite in odori dal sebo e dai batteri. Le ghiandole eccrine costituiscono la maggior parte delle ghiandole sudoripare e sono principalmente responsabili della regolazione termica. Producono una secrezione sottile e ipotonica. Le ghiandole sudoripare eccrine sono distribuite in modo non uniforme nel corpo, con una densità maggiore nelle regioni ascellare, palmare e plantare ^{18,20}.

Oltre a generare calore come reazione al freddo esterno, la regolazione termica comporta principalmente la dissipazione del calore corporeo. Il corpo dissipa il calore attraverso la radiazione, la conduzione, la convezione e l'evaporazione. L'evaporazione è il metodo più efficace di dissipazione del calore; 1 litro di liquido evaporato rimuove 580 kcal di calore dal corpo. Con l'aumento della temperatura ambientale, il trasferimento di energia per irraggiamento, conduzione e convezione diventa meno significativo e l'evaporazione del sudore e dell'acqua dalle vie respiratorie sono gli unici meccanismi efficaci.

Lo scopo della sudorazione è quello di ripristinare la normale temperatura corporea o di mantenere l'equilibrio tra apporto e dissipazione di calore. Idealmente, il riscaldamento e il raffreddamento del corpo dovrebbero essere reciprocamente proporzionati. Pertanto quando la temperatura ambientale si eleva l'aumento di sudorazione è considerato fisiologico, ma nei soggetti affetti da iperidrosi, la reazione di sudorazione è molto più pronunciata e non avviene in proporzione alla temperatura.

La termoregolazione, e quindi la produzione di sudore, è regolata dalle strutture corticali cerebrali, dalla regione preottica dell'ipotalamo anteriore e dal sistema nervoso simpatico ²¹. I recettori termici sono distribuiti in tutto il corpo, localizzandosi negli organi interni, nell'ipotalamo, nel tronco encefalico, nel midollo spinale e nella cute. Le fibre nervose afferenti portano i segnali all'ipotalamo attraverso il midollo spinale laterale. La via efferente simpatica sudomotoria per la termoregolazione si snoda dalla corteccia cerebrale all'ipotalamo, al midollo allungato (dove le fibre si incrociano), al corno laterale del midollo spinale, ai nuclei cellulari intermedio-laterali dei gangli simpatici paravertebrali del midollo spinale; le fibre nervose simpatiche postgangliari non mielinizzate di tipo C stimolano i recettori muscarinici postsinaptici della ghiandola sudoripara eccrina ²¹.

Fisiopatologia dell'iperidrosi primaria

La natura acquosa del sudore prodotto nell'iperidrosi e la presenza esclusiva di ghiandole sudoripare eccrine a livello del palmo delle mani contribuiscono entrambi alla teoria che le ghiandole sudoripare eccrine siano la fonte di ipersecrezione

nell'iperidrosi ^{11,22}. Le dimensioni o il numero di ghiandole eccrine nei pazienti con iperidrosi primaria non sono aumentate e non presentano alcuna anomalia istopatologica microscopica o macroscopica. Pertanto, è stato ipotizzato che l'eziologia dell'iperidrosi primaria possa derivare da un complessa disregolazione del sistema nervoso autonomo che coinvolge sia il sistema simpatico che parasimpatico, causando un'ipereccitabilità neurogena dei circuiti riflessi, che porta all'iperstimolazione di ghiandole sudoripare eccrine altrimenti normali ^{11,18}.

Va anche segnalato che sono state osservate modificazioni strutturali e istochimiche nei gangli simpatici dei soggetti con iperidrosi ²³. In questi pazienti è stato documentato anche un aumento delle risposte simpatiche sudomotorie della cute, suggerendo una disfunzione regolatoria ^{11,24}. Inoltre, studi su pazienti con iperidrosi palmare hanno riportato differenze nella funzione autonoma cardiaca ²⁴. Questi risultati potrebbero indicare che l'iperidrosi focale faccia parte di un quadro di disfunzione autonoma più complesso ²⁵.

Un'altra teoria ipotizza che l'iperidrosi primaria sia il risultato di un controllo centrale aberrante delle emozioni ¹¹. Sia la sudorazione emotiva che quella termoregolatoria sono attivate dai nervi colinergici simpatici. Si ipotizza che in questi pazienti il centro sudoriparo nell'ipotalamo che regola la sudorazione su palmi delle mani, piante dei piedi e ascelle sia diverso dagli altri centri sudoripari ipotalamici in quanto è esclusivamente sotto l'influenza della corteccia, senza alcun input dalle componenti termoregolarie. L'iperidrosi potrebbe quindi essere determinata da un anomalo controllo centrale delle emozioni ^{11,26}.

Nell'introduzione è stato già menzionato il carattere familiare dell'iperidrosi primaria, nonché l'ipotesi che questa condizione possa essere associata a un disturbo genetico con fenotipo variabile, trasmissione autosomica dominante e penetranza incompleta ¹⁶⁻¹⁸.

Diagnosi

Diagnosi differenziale con le forme secondarie

La corretta diagnosi di iperidrosi primaria implica l'esclusione di cause organiche ^{1,11,27}.

Le principali cause di iperidrosi secondaria comprendono malattie cardiopolmonari, infezioni, neoplasie, malattie endocrine, malattie neurologiche, farmaci e abuso di sostanze ^{1,11,27} (Tab. I). Le cause regionali o focali di iperidrosi secondaria comprendono ictus, tumori neurologici e lesioni dei nervi periferici.

L'anamnesi deve concentrarsi sui criteri diagnostici dell'iperidrosi focale primaria (Tab. II) ^{1,11} e sull'esclusione di cause di iperidrosi secondaria, compresi i farmaci. Le domande generali devono riguardare il pattern di sudorazione, l'età di insorgenza, le cause scatenanti, la durata, la frequenza, la quantità, la distribuzione, la sudorazione notturna, l'anamnesi familiare e qualsiasi sintomo correlabile a una causa secondaria ^{1,11}. Sintomi associati, come perdita di peso, febbre o linfoade-

TABELLA I. Cause secondarie di iperidrosi ¹¹.

ESEMPI DI CAUSE SECONDARIE DI IPERIDROSI		
Iperidrosi generalizzata secondaria		
Fisiologiche		• Calore • Febbre • Gravidanza • Menopausa
Patologiche	Neoplasie	• Linfoma • Malattie mieloproliferative
	Infezioni	• Infezioni virali o batteriche • Tubercolosi • Malaria • Brucellosi • HIV
	Endocrine/ Metaboliche	• Diabete mellito/ipoglicemia • Diabete insipido • Iperitiroidismo • Tireotossicosi • Feocromocitoma • Acromegalia • Iperpituitarismo • Sindrome del carcinoide
	Cardiovascolari	• Endocardite • Scompenso cardiaco congestizio • Shock cardiovascolare
	Respiratorie	• Insufficienza respiratoria
	Neurologiche	• Ictus • Morbo di Parkinson • Malattie psichiatriche
	Farmaci	• Antidepressivi (antidepressivi triciclici, ansiolitici, antipsicotici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) • Antibiotici (ciprofloxacina) • Antivirali (acyclovir) • Farmaci ipoglicemizzanti (insulina, gliburide) • Triptani • Antipiretici • Farmaci antinfiammatori non steroidei • Antiemetici • Farmaci adrenergici o colinergici • Alcool • Cocaina • Eroina
Iperidrosi focale simmetrica secondaria		
		• Sudorazione compensatoria • Gustatoria fisiologica/patologica
Iperidrosi focale asimmetrica secondaria		
		• Lesione neurologica focale • Tumori • Nevo eccrino • Sindrome di Frey
Iperidrosi regionale secondaria		
		• Neoplasie • Neuropatie periferiche • Lesioni del midollo spinale • Ictus

TABELLA II. Criteri diagnostici di iperidrosi focale primaria ¹.

Sudorazione focale, visibile ed eccessiva per ≥ 6 mesi in assenza di un'eziologia riconosciuta con ≥ 2 dei seguenti:
Sudorazione bilaterale e simmetrica
Compromissione delle attività quotidiane
Si verifica almeno una volta la settimana
Insorgenza < 25 anni di età
Anamnesi familiare positiva
Cessazione durante il sonno

nopatia, sollevano il sospetto di cause secondarie. In particolare, la sudorazione generalizzata, la sudorazione predominante di notte (che può essere indicativa di neoplasie ematologiche o infezioni come la tubercolosi), la perdita di peso (indicativa di neoplasie), le palpitazioni (che possono suggerire tireotossicosi) sono segni che richiedono ulteriori approfondimenti ²⁸.

L'esame obiettivo deve concentrarsi sui segni oggettivi di sudorazione e sui segni di malattie che possono causare iperidrosi secondaria.

Gli esami diagnostici di laboratorio non sono in genere necessari per la diagnosi di iperidrosi idiopatica localizzata. Tuttavia, sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, è necessario ottenere esami diagnostici di laboratorio specifici se si sospettano cause secondarie ¹¹. Ad esempio, può essere utile eseguire un emocromo completo, gli esami di funzionalità renale ed epatica, la VES, i test di funzionalità tiroidea e una glicemia a digiuno per escludere altre patologie correlate ²⁸.

Se si sospetta una delle cause secondarie di iperidrosi, i pazienti devono essere sottoposti a ulteriori indagini e indirizzati in modo appropriato in ambito specialistico.

TABELLA III. Criteri di classificazione della gravità dell'iperidrosi ²⁹.

Gravità di malattia	Iperidrosi ascellare	Iperidrosi palmare	Iperidrosi ascellare e palmare
Lieve	Diametro macchia di sudore 5-10 cm	NA	Notevole aumento umidità cutanea
Moderata	Diametro macchia di sudore 10-20 cm	Sudorazione limitata a palme e piante	Formazione di perle di sudore
Grave	Diametro macchia di sudore > 20 cm	Sudorazione anche sul lato dorsale di dita di mani e piedi e sul lato di mani e piedi	Sudore che gocciola

NA: informazione non disponibile.

Un gruppo di esperti ha proposto un metodo globale per la valutazione della gravità dell'iperidrosi. L'iperidrosi ascellare, palmare e plantare è stata classificata come lieve, moderata o grave in base alle dimensioni delle chiazze di sudore e ai sintomi (Tab. III) ^{27,29}.

Test di valutazione quantitativa della produzione di sudore

I principali metodi di misurazione del sudore focale comprendono la gravimetria, la perdita di acqua transepidermica (TEWL), il test dell'amido-iodio di Minor e l'indice di area e gravità dell'iperidrosi (HASI) ²⁷.

La **gravimetria** è un metodo che misura quantitativamente la produzione di sudore ³⁰. Innanzitutto, il paziente viene lasciato riposare per circa 15 minuti in posizione seduta a temperatura ambiente. Quindi, la cute dell'ascella viene pulita prima di posizionare nell'ascella per 1-5 minuti un filtro di carta, che assorbe il sudore. La differenza di peso della carta da filtro prima e dopo la gravimetria, misurata su una bilancia ad alta precisione, equivale alla quantità di sudore prodotto. La registrazione gravimetrica può essere eseguita tre volte per trovare il valore mediano. Oltre alle ascelle, una sede anatomica comune per la gravimetria sono i palmi delle mani e raramente altri siti anatomici.

La **perdita d'acqua transepidermica** misura l'evaporazione localizzata dell'acqua dalla superficie cutanea, che include sia l'evaporazione del sudore che la traspirazione insensibile attraverso l'epitelio ³¹. In primo luogo, il paziente viene lasciato riposare per 10-30 minuti a temperatura ambiente. Quindi, il dispositivo di misurazione della TEWL viene posizionato sulla superficie cutanea e le misurazioni vengono continuate fino al raggiungimento di uno stato stazionario della TEWL, che di solito richiede meno di 90 secondi. Sono disponibili diversi strumenti di misura: evaporimetro a camera aperta, a camera di condensazione, a camera non ventilata. Dodici ore prima della TEWL, i pazienti non possono svolgere attività fisica o applicare prodotti per l'igiene sulla cute da esaminare con la TEWL.

Il **test di Minor** consente di ottenere una stima approssimativa e qualitativa del volume di sudore prodotto, con un'utile mappa delle regioni interessate dalla sudorazione prima dell'inizio del trattamento ³². In primo luogo, l'area cutanea viene pulita e asciugata e poi ricoperta con una soluzione di iodio all'1-5%. Dopo che la soluzione di iodio è evaporata, la porzione di cute ricoperta di iodio viene cosparsa di amido in polvere. Quando il sudore inizia a reagire con la miscela di iodio e amido, diventa gradualmente scuro. Dopo 10-15 minuti, l'ispezione della cute consente di determinare l'area interessata dalla sudorazione.

L'**Hyperhidrosis Area and Severity Index (HASI)** è una metodica mista che permette una quantificazione dinamica della produzione di sudore. Nell'HASI si esegue una registrazione gravimetrica, come descritto sopra, per 10 minuti ³³. Quindi si esegue il test di Minor. L'area cutanea colorata dalla reazione tra sudore, iodio e amido viene coperta con una griglia di carta. Combinando il tasso di sudorazione della gravimetria e l'area colorata dal test di Minor come definito dalla griglia di carta è possibile calcolare la produzione complessiva di sudore in mg/cm² al minuto.

TABELLA IV. Punti di forza e limiti dei principali metodi di misurazione del sudore ²⁷.

Metodo	Punti di forza	Limiti
Gravimetria	Quantifica la produzione di sudore Moderata affidabilità complessiva re-tetest Eccellente correlazione intraclasse	Nessun valore di cutoff diagnostico internazionalmente riconosciuto
TEWL	Quantifica la produzione di sudore	Nessun valore di cutoff diagnostico internazionalmente riconosciuto
Test dell'amido-iodio di Minor	Qualifica l'area di produzione di sudore Stretta correlazione con DLQI una settimana dopo l'iniezione di Botox	Metodo diagnostico internazionalmente non riconosciuto per l'iperidrosi Discreta correlazione con DLQI prima e 9 mesi dopo l'iniezione di Botox
HASI	Quantifica la produzione di sudore Stretta correlazione con l'area di superficie corporea	Nessun valore di cutoff diagnostico internazionalmente riconosciuto

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; HASI: *Hyperhidrosis Area Severity Index*; TEWL: *Transepidermal Water Loss*.

I punti di forza e i limiti della gravimetria, della TEWL, del test di Minor e dell'HASI sono riassunti nella Tabella IV ²⁷.

Test sulla qualità di vita dei pazienti e sulle misure di outcome riferite dai pazienti (*Patient Reported Outcomes, PRO*)

Sono numerosi i test sulla qualità di vita e le misure di outcome utilizzati nella valutazione dell'iperidrosi ^{11,27}. Di seguito sono citati solo i principali.

L'*Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)* (range 1-4) è un questionario specifico per l'iperidrosi con il quale i pazienti classificano l'influenza della sudorazione sulle attività quotidiane su una scala a 4 gradi. I punteggi di 3 e 4 indicano una iperidrosi grave, un punteggio di 2 indica un'iperidrosi moderata e un punteggio di 1 indica assenza di iperidrosi. Il successo del trattamento è definito da una variazione del punteggio HDSS da 4 o 3 a 2 o 1, o da una variazione del punteggio da 2 a 1 ^{11,27}. Il fallimento del trattamento è definito dalla mancanza di miglioramento del punteggio HDSS dopo 1 mese di trattamento o da una terapia non tollerabile. È stato dimostrato che un miglioramento di 1 punto del punteggio HDSS è correlato a una riduzione del sudore del 50% ¹¹. Un miglioramento di 2 punti corrisponde a una riduzione del sudore dell'80%.

L'*Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQOL®)* (range 0-30) è una misura della qualità della vita progettata per ambienti clinici e di ricerca ²⁷. L'HidroQOL® è composto da 18 item suddivisi tra i due domini di attività della vita quotidiana e vita psicosociale. Le risposte di ciascun item possono essere sommate per generare

i punteggi di ciascuno dei due domini e un punteggio complessivo di HidroQOL®. Il **Dermatology Life Quality Index (DLQI)** (range 0-30) viene utilizzato per una serie di condizioni dermatologiche per misurare sia l'effetto del disturbo sulla qualità della vita, sia il miglioramento della qualità della vita dopo il trattamento ¹¹. Si tratta di un'analisi autocondotta che comprende 10 domande che valutano 10 diversi domini.

Terapia

Le terapie per l'iperidrosi si possono classificare in terapie topiche, terapie orali, ionoforesi, terapie iniettive, terapie chirurgiche ³⁴⁻³⁶.

Terapie topiche

Il **glicopirronio bromuro (GPB)** è un farmaco anticolinergico per uso topico che blocca l'azione dell'acetilcolina e, quindi, inibisce localmente la sudorazione.

Due RCT hanno studiato l'effetto e la sicurezza del GPB nell'iperidrosi ascellare. Nel primo RCT su 30 pazienti, il GPB 1 o 2% somministrato giornalmente ha ridotto la sudorazione di tre quarti nell'87,5% dei pazienti dopo 8 giorni, un risultato superiore a quello del gruppo trattato con placebo e già rilevabile al secondo giorno ³⁷. Nell'altro RCT su 171 pazienti, il GPB all'1% ha ridotto la sudorazione ascellare di una mediana di 197,1 mg/5 minuti rispetto a 83,5 mg/5 minuti nel gruppo trattato con placebo dopo 4 settimane ³⁸. Considerando le misure di outcome riferite dai pazienti (PRO), il GPB 1% è risultato migliore del placebo nel migliorare l'HDSS, il DLQI e l'HidroQoL® dopo 4 settimane ³⁸.

Per quanto riguarda l'iperidrosi craniofaciale, in un RCT su 39 pazienti, l'applicazione giornaliera di GPB 2% ha ridotto la sudorazione rispetto al placebo già dopo 1 giorno, con una percentuale del 25%, che è ulteriormente aumentata al 37% al decimo giorno ³⁹. Non è stata rilevata alcuna differenza nell'HDSS tra GPB e placebo. Complessivamente gli effetti collaterali rilevati in questi studi sono stati di grado lieve e moderato e hanno incluso cefalea, stipsi, secchezza degli occhi, della bocca e del naso e reazioni cutanee locali ³⁷⁻³⁹.

In una recente *review* sistematica e metanalisi sugli RCT condotti con GPB nell'iperidrosi, per un totale di 1401 pazienti, il GPB ha aumentato significativamente le risposte all'*Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS) (RR = 2,33, 95% intervallo di confidenza [IC] [da 1,99 a 2,74], $p < 0,00001$ e all'*Axillary Sweating Daily Diary* (ASDD/ASDD-C) (MD = 3,07, 95% IC [da 2,32 a 4,06], $p < 0,002$), senza causare eventi avversi significativi, tra cui secchezza delle fauci, effetti anticolinergici e reazioni cutanee locali ⁴⁰. Anche il *Dermatology Life Quality Index* è migliorato significativamente nel gruppo GPB (MD = -2,32, 95% IC [-3,09, -1,55], $p < 0,00001$). Lo studio conclude che il GPB si è dimostrato efficace nel ridurre la produzione di sudore, migliorando al contempo i punteggi HDSS e DLQI. L'efficacia e la scarsa rilevanza degli eventi avversi rende il GPB promettente nella gestione dell'iperidrosi primaria, offrendo un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita ⁴⁰.

Il GBP è stato utilizzato off-label con successo anche in alcuni pazienti con iperidrosi sottomammaria ⁴¹ e plantare ⁴².

Il **glicopirronio tosilato** è un farmaco anticolinergico con un meccanismo d'azione identico a quello del glicopirronio bromuro, ma è disponibile come salvietta preumidificata monouso da applicare sulla cute ^{35,36}. Negli studi ATMOS-1 e -2, 651 pazienti sono stati randomizzati al glicopirronio tosilato 3,75% o al veicolo ⁴³. Dopo 4 settimane, il glicopirronio tosilato aveva ridotto, meglio del veicolo, la sudorazione (108 mg vs 92 mg/5 min), il DLQI (8,1-8,6 vs 4,3-5,0 e il Children-DLQI (CDLQI) (7,5-8,4 vs 1,6-2,1). Allo stesso modo, un maggior numero di pazienti nel braccio del glicopirronio tosilato aveva raggiunto una riduzione di 2 punti nell'HDSS rispetto al braccio del veicolo (56,5-61,6% vs 23,7-27,8%). Al momento, in Italia non risulta disponibile una formulazione topica a base di glicopirronio tosilato per il trattamento dell'iperidrosi.

I **sali di alluminio** funzionano bloccando la porzione distale della ghiandola sudoripara, causando la degenerazione delle cellule epiteliali e secretorie e inibendo così la sudorazione locale ^{35,36}. Il sale di alluminio più comunemente utilizzato è il cloruro di alluminio. Un RCT e tre studi non randomizzati hanno studiato l'effetto dei sali di alluminio topici sull'iperidrosi ascellare. Nell'RCT, 20 pazienti sono stati trattati con una lozione di cloruro di alluminio al 20% al giorno in un'ascella e con una lozione di alluminio sesquicloridrato al 20% al giorno nell'altra ascella. Entrambi i trattamenti hanno ridotto l'HDSS da una media di 3,5 punti a una media di 1,25 punti dopo 2 settimane ³⁶.

Per l'iperidrosi plantare, un RCT ha valutato l'effetto del cloruro di alluminio topico per 6 settimane in 20 pazienti. L'applicazione quotidiana di cloruro di alluminio al 12,5 e al 30% per 14 giorni e poi al bisogno ha ridotto l'area di sudorazione di quasi la metà per entrambe le concentrazioni ³⁶.

Non sono stati segnalati effetti collaterali per l'antitranspirante commerciale contenente alluminio triclorigrato in gel. Per il cloruro di alluminio, gli effetti collaterali comprendevano un lieve prurito e irritazione cutanea. Per il cloruro di alluminio in gel di acido salicilico, gli effetti collaterali comprendevano arrossamento e dolore moderati e prurito da moderato a grave.

Terapie orali

L'**ossibutinina** agisce inibendo il recettore muscarinico e impedendo la funzione dell'acetilcolina ⁴⁴. Due RCT hanno valutato l'effetto dell'ossibutinina orale per 6 settimane. Nel primo RCT condotto su 50 pazienti, l'ossibutinina a dosi variabili da 2,5 a 10 mg al giorno ha migliorato la qualità della vita nel 74,6% dei pazienti con iperidrosi ascellare o palmare rispetto al 27,0% del gruppo placebo ⁴⁴. Nell'altro RCT su 62 pazienti, l'ossibutinina 7,5 mg al giorno ha ridotto il DLQI di 6,9 punti rispetto ai 2,3 del placebo e il 60,0% ha ottenuto una riduzione dell'HDSS rispetto al 27,0% del placebo ⁴⁵. L'effetto collaterale più comune è stato la secchezza delle fauci, presente nel 30-43% degli adulti e nel 53% dei bambini. Tra gli effetti collaterali segnalati sono stati descritti anche altri sintomi riconducibili all'azione anticolinergica del farmaco, tra cui nausea, diarrea, reflusso gastroeso-

fageo, cefalea, vertigini, vampate di calore, visione offuscata, ritenzione urinaria, stanchezza e stipsi.

Ionoforesi

Nella **ionoforesi**, la cute viene esposta a una debole corrente elettrica che provoca il passaggio di ioni sulla superficie cutanea, che si ritiene alterino il pH locale, blocchino i dotti sudoripari o inibiscano il sistema nervoso simpatico che innerva la ghiandola sudoripara.

Una revisione sistematica basata su quattro studi RCT e cinque studi non RCT ha valutato l'effetto della ionoforesi ⁴⁶. La ionoforesi con acqua riduce la sudorazione palmare misurata con un test di misurazione del sudore e con il test di Minor dopo 4 settimane. In particolare, una revisione della letteratura ha identificato 10 studi (4 RCT, 5 non-RCT e una serie di casi), che sia pure con differenze di metodologia utilizzata nel trattamento, suggeriscono un effetto benefico a breve termine della ionoforesi nell'iperidrosi palmare; viene tuttavia segnalata la bassa qualità degli studi presi in esame. Inoltre, la ionoforesi in monoterapia non risulta inferiore alla combinazione di ionoforesi e ossibutina orale, mentre la ionoforesi con glicopirronio topico mostra un effetto anidrotico più lungo rispetto alla sola ionoforesi (11 contro 5 giorni). Infine, la ionoforesi risulta meno efficace della somministrazione di tossina botulinica per via iniettiva, (effetto misurato come riduzione dell'HDSS o modifica gravimetrica). Tuttavia, l'effetto della tossina botulinica si attenua nell'arco di 6-12 mesi ⁴⁷. Gli effetti collaterali possono comprendere xerostomia, secchezza orofaringea, disestesia, sensazione di scossa elettrica, dermatite, asteatosi e vescicolazione ³⁵.

Terapie iniettive

La **tossina botulinica** (BTX) viene iniettata per via intradermica, dove blocca il rilascio di acetilcolina dalle terminazioni nervose che innervano le ghiandole sudoripare.

La sede per la quale esistono le maggiori evidenze cliniche è quella ascellare, dove il trattamento consente una marcata riduzione della sudorazione. Anche la regione palmare risponde favorevolmente, sebbene il dolore durante le iniezioni ⁴⁸ e il rischio di transitoria ipostenia muscolare rappresentino limiti alla tollerabilità. Nella regione plantare l'efficacia è minore rispetto alle altre sedi e il trattamento risulta spesso più doloroso ⁴⁹. Le sedi facciali, come fronte e cuoio capelluto, possono essere trattate con successo, ma richiedono particolare attenzione per evitare effetti collaterali come la ptosi palpebrale o l'asimmetria del volto ⁵⁰.

Una recente metanalisi basata su otto studi pubblicati tra il 2001 e il 2019 ha concluso che la BTX può ridurre la sudorazione negli adulti meglio del placebo e migliorare tutti gli indici di gravità di malattia riportati dai pazienti ⁵¹. A 2-6 settimane, la BTX ha ridotto la sudorazione di almeno la metà rispetto al placebo [differenza di rischio 0,63; IC 95% 0,51-0,76], l'HDSS di 2 punti (differenza di rischio 0,56; IC 95% 0,42-0,69 e il DLQI (differenza media -5,55; IC 95% -7,11, -3,98).

Terapie chirurgiche

La chirurgia rappresenta un'opzione terapeutica da considerare nei casi in cui i trattamenti conservativi si siano dimostrati inefficaci. Le tecniche chirurgiche locali per l'iperidrosi ascellare mirano alla rimozione o alla distruzione delle ghiandole sudoripare eccrine responsabili della sudorazione eccessiva. Tra queste, si annoverano l'escissione diretta del tessuto contenente le ghiandole sudoripare, il curettage, la liposuzione e una combinazione di queste tecniche ³⁴.

La **simpatectomia** è il trattamento di ultima istanza nell'iperidrosi ^{34,52}. L'intervento ha lo scopo di interrompere la trasmissione degli impulsi simpatici diretti alle ghiandole sudoripare eccrine, mediante resezione (simpaticectomia) o ablazione (ganglionectomia) bilaterale dei gangli del sistema nervoso simpatico responsabili dell'iperattività sudomotoria.

La simpatectomia toracica endoscopica è indicata per l'iperidrosi palmare (gangli T2 e T3) ⁵³, cranio-facciale (sopra la terza costa) ⁵⁴ e ascellare (gangli T3 e T4) ⁵⁵. La simpatectomia endoscopica lombare (a livello L3-L è utilizzata per l'iperidrosi plantare ⁵⁶. La simpatectomia endoscopica ha mostrato un'efficacia che varia dal 68 al 100% dei casi, con risultati particolarmente positivi nei pazienti trattati per iperidrosi palmare, ascellare e cranio-facciale. Le complicanze postoperatorie comprendono pneumotorace, emotorace, enfisema sottocutaneo, emorragia intratoracica, parestesia, compromissione neurologica degli arti superiori, lesione del ganglio stellato con conseguente sindrome di Horner (ptosi, miosi e anidrosi), ipertermia, lesione del nervo frenico e bradicardia. Le complicanze a lungo termine includono l'iperidrosi focale primaria ricorrente (0-65% dei pazienti) e l'iperidrosi compensatoria (98% dei pazienti), che solitamente non si presenta dopo trattamento con BTX, come documentato in uno studio che ha confrontato, in due gruppi di pazienti, quest'ultima con la simpatectomia ⁵⁷. I siti comuni di iperidrosi compensatoria includono l'addome, la schiena, le gambe e la regione glutea. Le iniezioni locali di tossina botulinica, i farmaci anticolinergici orali e l'innesto di nervi possono contribuire a migliorare l'iperidrosi compensatoria ⁵⁸.

Approccio terapeutico

La scelta del trattamento per l'iperidrosi dipende da diversi fattori, come la gravità dei sintomi, l'area interessata dalla sudorazione e l'efficacia di eventuali terapie precedenti.

In generale, per l'iperidrosi localizzata a una singola zona anatomica, si preferiscono soluzioni mirate a trattare specificamente l'area coinvolta. Al contrario, nel caso di iperidrosi che interessa più aree del corpo (due o più distretti), si tende a orientarsi direttamente verso terapie sistemiche. Tuttavia, se ci sono controindicazioni o il paziente non desidera ricorrere a trattamenti sistemici, è possibile combinare terapie focalizzate sulle zone colpite, offrendo così un approccio personalizzato ed efficace.

L'impiego di antitraspiranti contenenti sali di alluminio, come il cloruro di alluminio,

è frequentemente associato a effetti collaterali come prurito e irritazione cutanea. Secondo la nostra esperienza, questi prodotti offrono un'efficacia limitata, spesso accompagnata da effetti indesiderati e da una bassa adesione da parte dei pazienti. Riteniamo che siano indicati come trattamento di prima linea solo in caso di iperidrosi molto lieve, localizzata principalmente nelle aree ascellari e, in misura minore, nelle zone palmari e plantari, soprattutto quando i pazienti non tollerano o rifiutano terapie topiche farmacologiche come il glicopirronio bromuro o la tossina botulinica. Inoltre, possono essere utili in caso di iperidrosi lieve residua successiva a trattamenti sistemici o iniezioni di tossina botulinica, oppure come supporto temporaneo per pazienti con iperidrosi compensatoria refrattaria, offrendo un sollievo limitato.

Studi clinici hanno evidenziato che il glicopirronio bromuro topico ha una notevole efficacia nel diminuire la sudorazione in pazienti affetti da iperidrosi ascellare e cranio-facciale. Nella nostra esperienza clinica, rappresenta la terapia di prima scelta per tutte le forme di iperidrosi ascellare, indipendentemente dal grado di severità. Spesso la sua efficacia consente di utilizzarlo come monoterapia. È inoltre valido per trattare l'iperidrosi palmare e cranio-facciale, in particolare nei casi in cui non siano indicate o praticabili terapie sistemiche o il trattamento con tossina botulinica. Può essere impiegato come complemento a queste terapie per gestire l'iperidrosi residua o come soluzione temporanea (terapia ponte) per prolungare l'intervallo tra due cicli di tossina botulinica. Si è dimostrato utile anche nell'iperidrosi compensatoria post-simpatectomia, soprattutto in pazienti non responsivi ad altre terapie sistemiche. L'impiego off label con applicazione in zone diverse dall'ascella (volto) può associarsi alla comparsa di effetti collaterali oculari come midriasi e offuscamento visivo, dovuti a un possibile contatto accidentale con gli occhi. Per ridurre questi rischi, si consiglia di indossare guanti durante l'applicazione o di lavare accuratamente le mani subito dopo. Nel caso dell'iperidrosi palmare, è preferibile applicare il prodotto prima di coricarsi e utilizzare guanti durante la notte. Inoltre, l'uso del farmaco può indurre iperidrosi compensatoria nelle zone vicine al punto di applicazione, ad esempio al collo nei pazienti che lo applicano sul viso. Per quanto riguarda il dosaggio, nei casi di iperidrosi grave può rendersi necessario prolungare la terapia quotidiana per oltre un mese, mantenendo una frequenza di applicazione maggiore rispetto all'applicazione bisettimanale di mantenimento.

La ionoforesi è impiegata in particolare nel trattamento dell'iperidrosi palmo-plantare. Nella nostra esperienza, riteniamo la ionoforesi una terapia dall'efficacia limitata dai costi relativamente elevati e impegnativa in termini di tempo impiegato dal paziente, motivi per cui non la consideriamo un'opzione di prima linea nel trattamento dell'iperidrosi. Tuttavia, può trovare indicazione come trattamento di supporto, in particolare nella gestione dell'iperidrosi, al fine di prolungare l'intervallo tra le sedute di tossina botulinica.

Riteniamo che la tossina botulinica rappresenti una delle opzioni terapeutiche più efficaci nel trattamento dell'iperidrosi, in particolare per le forme ascellari e palmari⁵⁹. Tuttavia, i costi elevati, il dolore associato alle iniezioni e la possibile comparsa

di ipostenia muscolare transitoria possono rappresentare dei limiti all'adozione di questa terapia da parte di alcuni pazienti ^{60,61}.

L'ossibutinina orale costituisce, nella nostra pratica, la terapia di prima scelta per l'iperidrosi generalizzata e multidistrettuale ⁶². È indicata nei pazienti con coinvolgimento simultaneo di due o più aree corporee, così come nei casi di iperidrosi compensatoria post-simpatectomia, nei quali spesso rappresenta una delle poche opzioni terapeutiche efficaci. La sua efficacia è documentata in tutti i distretti comunemente colpiti, inclusi quelli ascellari, palmari, plantari e cranio-facciali. Inoltre, il favorevole rapporto costo-efficacia ne favorisce l'accessibilità a una vasta popolazione di pazienti. Pur riservando l'utilizzo prevalente ai casi di iperidrosi estesa, in selezionati pazienti con interessamento localizzato e non responsivi alle terapie topiche, l'ossibutinina può rappresentare un'alternativa valida. Dal punto di vista degli effetti indesiderati, la secchezza delle fauci è il più frequente, ma raramente porta alla sospensione della terapia, potendo essere gestita efficacemente con un'adeguata idratazione. Altri eventi avversi, come l'esitazione minzionale, la stipsi e il reflusso gastroesofageo, richiedono cautela in pazienti con comorbidità. Nei soggetti più giovani, talvolta si osservano cefalea e confusione, generalmente risolvibili con una riduzione del dosaggio. La secchezza oculare, infine, è tipicamente lieve e ben controllata mediante l'uso di lacrime artificiali. Il nostro schema terapeutico prevede l'inizio con 5 mg al giorno per la prima settimana, seguiti da un incremento a 10 mg giornalieri, monitorando efficacia e tollerabilità. Se ben tollerata e clinicamente efficace, la posologia di 10 mg può essere mantenuta nel tempo. In assenza di risposta, è opportuno valutare un'ulteriore titolazione fino a un massimo di 15 mg al giorno. In caso di effetti collaterali, invece, è indicata la riduzione del dosaggio a 5-7,5 mg, ricercando il miglior equilibrio tra beneficio clinico e tollerabilità.

Infine, la simpatectomia toracica endoscopica rappresenta una procedura chirurgica indicata per il trattamento dell'iperidrosi severa, in particolare nelle forme palmari, cranio-facciali e ascellari. I dati disponibili in letteratura riportano generalmente esiti clinici favorevoli in termini di efficacia, con una riduzione significativa della sudorazione. Tuttavia, si tratta di un intervento invasivo, gravato da potenziali complicanze intraoperatorie, anche severe.

La principale complicanza post-chirurgica a lungo termine è rappresentata dall'iperidrosi compensatoria, condizione che può risultare più invalidante della patologia originaria, compromettendo in maniera significativa la qualità della vita. Per tali ragioni, la simpatectomia toracica endoscopica è una procedura che deve essere presa in considerazione esclusivamente in casi selezionati, quando tutte le altre opzioni terapeutiche si sono rivelate inefficaci o hanno provocato effetti collaterali significativi, rendendola così una soluzione da riservare come ultima risorsa.

Le raccomandazioni terapeutiche dell'iperidrosi primaria, a seconda delle sedi colpite, con i livelli di evidenza e i gradi di raccomandazione, sono contenute nella Tabella V.

TABELLA V. Raccomandazioni terapeutiche dell'iperidrosi primaria.

	Singola sede	Due o più sedi	Diffusa	Compensatoria
Primo livello	<u>Ascelle:</u> GP (LOE IA, GR A) <u>Mani/piedi:</u> GP* (LOE II, GR B) <u>Cranio-facciale:</u> GP* (LOE V, GR C) <u>Compensatoria:</u> GP* (LOE V, GR C)	Ascelle e/o mani e/o piedi: BTX-a (LOE II, GR A) ± GP (LOE II, GR A)	Ach (LOE III, GR B)	GP (LOE III, GR B)
Secondo livello	<u>Ascelle:</u> BTX-a (LOE II, GR A) <u>Mani:</u> BTX-a (LOE II, GR B) <u>Cranio-facciale:</u> BTX-a (LOE II, GR B) <u>Piedi:</u> Ach (LOE III, GR C)	Ascelle e/o mani e/o piedi: Ach e GP (LOE III, GR B)	Ascelle, mani: Ach ± GP e/o BTX-a (nelle sedi adatte) (LOE III, GR B)	GP ± Ach (LOE III, GR B)
Terzo livello	<u>Ascelle:</u> Ach (± GP) (LOE III, GR B) <u>Mani:</u> Ach (LOE II, GR B) <u>Cranio-facciale:</u> Ach (LOE III, GR B)	Ascelle e mani: Simpaticectomia (LOE III, GR B)		
Quarto livello	Ascelle o mani: Simpaticectomia (LOE III, GR B)			

*Off-label. GP: glicopirronio bromuro crema; Ach: anticolinergici orali; LOE: *level of evidence*; BTX-a: tossina botulinica; GR: *grade of recommendation*.

Bibliografia

- ¹ Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, Ahn S, Stolman LP; Multi-Specialty Working Group on the Recognition, Diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:274-8.
- ² Walling HW. Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:690-5.
- ³ Kisielnicka A, Szczerkowska-Dobosz A, Purzycka-Bohdan D, Nowicki RJ. Hyperhidrosis: disease aetiology, classification and management in the light of modern treatment modalities. *Postepy Dermatol Alergol* 2022;39:251-257.
- ⁴ Oshima Y, Fujimoto T, Nomoto M, Fukui J, Ikoma A. Hyperhidrosis: a targeted literature review of the disease burden. *J Dermatol* 2023;50:1227-1236.
- ⁵ Ricchetti-Masterson K, Symons JM, Aldridge M, Patel A, Maskell J, Logie J, Yamaguchi Y, Cook SF. Epidemiology of hyperhidrosis in 2 population-based health care databases. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:358-362.
- ⁶ Doolittle J, Walker P, Mills T, Thurston J. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. *Arch Dermatol Res* 2016;308:743-749.
- ⁷ Augustin M, Radtke MA, Herberger K, Kornek T, Heigel H, Schaefer I. Prevalence and disease burden of hyperhidrosis in the adult population. *Dermatology* 2013;227:10-13.
- ⁸ Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis. *J Dermatol* 2013;40:886-890.
- ⁹ Liu Y, Bahar R, Kalia S, Huang RY, Phillips A, Su M, Yang S, Zhang X, Zhou P, Zhou Y. Hyperhidrosis prevalence and demographical characteristics in dermatology outpatients in Shanghai and Vancouver. *PLoS One* 2016;11:e0153719.
- ¹⁰ Shayesteh A, Janlert U, Brulin C, Boman J, Nylander E. Prevalence and characteristics of hyperhidrosis in Sweden: a cross-sectional study in the general population. *Dermatology* 2016;232:586-591.
- ¹¹ Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: a comprehensive review: Etiology and clinical work-up. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:657-666.
- ¹² Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-248.
- ¹³ Glaser DA, Ballard AM, Hunt NL, Pieretti LJ, Pariser DM. Prevalence of Multifocal Primary Hyperhidrosis and Symptom Severity Over Time: Results of a Targeted Survey. *Dermatol Surg* 2016;42:1347-1353.
- ¹⁴ Hexsel D, Camozzato FO. Hyperhidrosis. In: *Dermatology in Public Health Environments*. Springer 2018, pp. 1379-1393.
- ¹⁵ Glaser DA, Hebert A, Pieretti L, Pariser D. Understanding patient experience with hyperhidrosis: a national survey of 1,985 patients. *J Drugs Dermatol* 2018;17:392-396.
- ¹⁶ Moraites E, Vaughn OA, Hill S. Incidence and prevalence of hyperhidrosis. *Dermatol Clin* 2014;32:457-465.
- ¹⁷ Hashmonai M, Cameron AEP, Connery CP, Perin N, Licht PB. The etiology of primary hyperhidrosis: a systematic review. *Clin Auton Res* 2017;27:379-383.
- ¹⁸ Schick CH. Pathophysiology of Hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin* 2016;26:389-393.
- ¹⁹ Campanati A, Penna L, Guzzo T, Menotta L, Silvestri B, Lagalla G, Gesuita R, Offidani A. Quality-

of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: results of an open-label study. *Clin Ther* 2003;25:298-308.

- 20 Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:537-563.
- 21 Shibasaki M, Crandall CG. Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010;2:685-696.
- 22 Bovell DL, Clunes MT, Elder HY, Milsom J, Jenkinson DM. Ultrastructure of the hyperhidrotic eccrine sweat gland. *Br J Dermatol* 2001;145:298-301.
- 23 de Oliveira FR, Moura NB Jr, de Campos JR, Wolosker N, Parra ER, Capelozzi VL, Pêgo-Fernandes P. Morphometric analysis of thoracic ganglion neurons in subjects with and without primary palmar hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1023-1029.
- 24 Shih CJ, Wu JJ, Lin MT. Autonomic dysfunction in palmar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1983;8:33-43.
- 25 Birner P, Heinzl H, Schindl M, Pumprla J, Schnider P. Cardiac autonomic function in patients suffering from primary focal hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2000;44:112-116.
- 26 Hashmonai M, Cameron AEP, Connery CP, Perin N, Licht PB. The etiology of primary hyperhidrosis: a systematic review. *Clin Auton Res* 2017;27:379-383.
- 27 Henning MAS, Thorlacius L, Ibler KS, Jemec GBE. How to diagnose and measure primary hyperhidrosis: a systematic review of the literature. *Clin Auton Res* 2021;31:511-528.
- 28 Benson RA, Palin R, Holt PJ, Loftus IM. Diagnosis and management of hyperhidrosis. *BMJ* 2013;347:f6800.
- 29 Wohlrab J, Kreft B. [Hyperhidrosis-aetiopathogenesis, diagnosis, clinical symptoms and treatment]. *Hautarzt* 2018;69:857-869.
- 30 Hund M, Kinkelin I, Naumann M, Hamm H. Definition of axillary hyperhidrosis by gravimetric assessment. *Arch Dermatol* 2002;138:539-541.
- 31 Miotto A, Honda PAA, Bachichi TG, Holanda CS, Evangelista Neto E, Perfeito JAJ, Leão LEV, Costa ADS Jr. Comparative study of transepidermal water loss in patients with and without hyperhidrosis by closed-chamber measurer in an air-conditioned environment. *Einstein (Sao Paulo)* 2018;16:eAO4312.
- 32 Minor V. Ein neues Verfahren zu der klinischen Untersuchung der Schweißabsonderung. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1927;101:302-308.
- 33 Bahmer FA, Sachse MM. Hyperhidrosis area and severity index. *Dermatol Surg* 2008;34:1744-1745.
- 34 Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:669-680.
- 35 Henning MAS, Bouazzzi D, Jemec GBE. Treatment of hyperhidrosis: an update. *Am J Clin Dermatol* 2022;23:635-646.
- 36 Campanati A, Gregoriou S, Milia-Argyti A, Kontochristopoulos G, Radi G, Diotallevi F, Martina E, Offidani A. The pharmacological treatment and management of hyperhidrosis. *Expert Opin Pharmacother* 2022;23:1217-1231.
- 37 Masur C, Soeberdt M, Kilic A, Knie U, Abels C. Safety and efficacy of topical formulations containing 0.5, 1 and 2% glycopyrronium bromide in patients with primary axillary hyperhidrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2020;182:229-231.
- 38 Abels C, Soeberdt M, Kilic A, Reich H, Knie U, Jourdan C, Schramm K, Heimstaedt-Muskett S, Masur C, Szeimies RM. A glycopyrronium bromide 1% cream for topical treatment of primary

- axillary hyperhidrosis: efficacy and safety results from a phase IIIa randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2021;185:315-322.
- 39 Hyun MY, Son IP, Lee Y, Choi HG, Park KY, Li K, Kim BJ, Seo SJ, Kim MN, Hong CK. Efficacy and safety of topical glycopyrrolate in patients with facial hyperhidrosis: a randomized, multicentre, double-blinded, placebo-controlled, split-face study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:278-282.
 - 40 Elrosasy A, Zeid MA, Samha R, Alkousheh H, Cadri S, Cadri N, Mashaly D, Ehab A, Abdullah L, AlEdani EM. Efficacy and safety of topical glycopyrronium bromide in treating axillary hyperhidrosis: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2024;14:24537.
 - 41 Veraldi S, Schianchi R, Nazzaro G. Glycopyrronium bromide cream for prevention of chronic-relapsing candidiasis of submammary folds: preliminary results of a sponsor-free study. *J Dermatolog Treat* 2023;34:2287403.
 - 42 Veraldi S, Schianchi R, Aromolo IF, Nazzaro G. Treatment of chronic-relapsing pitted keratolysis with glycopyrronium bromide cream: case report. *Case Rep Dermatol* 2024;17:9-13.
 - 43 Glaser DA, Hebert AA, Nast A, Werschler WP, Green L, Mamelok R, Drew J, Quiring J, Pariser DM. Topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: Results from the ATMOS-1 and ATMOS-2 phase 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:128-138.e2.
 - 44 Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg* 2012;55:1696-1700.
 - 45 Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, Pillette-Delarue M, Zagnoli A, Chassain-Le Lay M, Sassolas B, Jouan N, Le Ru Y, Abasq-Thomas C, Greco M, Penven K, Roguedas-Contios AM, Dupré-Goetghebeur D, Gouedard C, Misery L, Le Gal G. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;173:1163-1168.
 - 46 Wade R, Llewellyn A, Jones-Diette J, Wright K, Rice S, Layton AM, Levell NJ, Craig D, Woolcott N. Interventional management of hyperhidrosis in secondary care: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018;179:599-608.
 - 47 Campanati A, Sandroni L, Gesuita R, Giuliano A, Giuliadori K, Marconi B, Ganzetti G, Offidani A. Treatment of focal idiopathic hyperhidrosis with Botulinum Toxin Type A: clinical predictive factors of relapse-free survival. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:917-921.
 - 48 Marani A, Gioacchini H, Paolinelli M, Bobyr I, Martina E, Radi G, Diotallevi F, Campanati A. Pain control during the treatment of primary palmar hyperhidrosis with botulinum toxin A by a topical application of liposomal lidocaine: clinical effectiveness. *Toxins (Basel)* 2024;16:28.
 - 49 Campanati A, Bernardini ML, Gesuita R, Offidani A. Plantar focal idiopathic hyperhidrosis and botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Dermatol* 2007;17:52-54.
 - 50 Campanati A, Martina E, Gregoriou S, Kontochristopoulos G, Paolinelli M, Diotallevi F, Radi G, Bobyr I, Marconi B, Gualdi G, Amerio P, Offidani A. Botulinum toxin type a for treatment of forehead hyperhidrosis: multicenter clinical experience and review from literature. *Toxins (Basel)* 2022;14:372.
 - 51 Obed D, Salim M, Bingoel AS, Hofmann TR, Vogt PM, Krezdorn N. Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of treatment and quality-of-life outcomes for hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg* 2021;45:1783-1791.
 - 52 Moraites E, Vaughn OA, Hill S. Endoscopic thoracic sympathectomy. *Dermatol Clin* 2014;32:541-548.
 - 53 Zhang W, Yu D, Wei Y, Xu J, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of T2, T3 or T4, to evaluate the best denervation level for palmar hyperhidrosis. *Sci Rep* 2017;7:129.

- ⁵⁴ Nicholas R, Quddus A, Baker DM. Treatment of primary craniofacial hyperhidrosis: a systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:361-370.
- ⁵⁵ Felisberto G Jr, Maria Cataneo AJ, Cristina Cataneo D. Thoracic sympathectomy for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: systematic review and proportional meta-analysis. *Ann Med* 2021;53:1216-1226.
- ⁵⁶ Lima SO, Santos RS, Moura AMM, de O Neto EG, de Andrade RLB, Valido AD, Dos Santos VF, Mendonça AKRH. A systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy of lumbar sympathectomy for plantar hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 2019;58:982-998.
- ⁵⁷ Ambrogi V, Campione E, Mineo D, Paternò EJ, Pompeo E, Mineo TC. Bilateral thoracoscopic T2 to T3 sympathectomy versus botulinum injection in palmar hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2009;88:238-245.
- ⁵⁸ Raveglia F, Orlandi R, Guttadauro A, Cioffi U, Cardillo G, Cioffi G, Scarci M. How to prevent, reduce, and treat severe post sympathetic chain compensatory hyperhidrosis: 2021 state of the art. *Front Surg* 2022;8:814916.
- ⁵⁹ Campanati A, Giuliadori K, Giuliano A, Martina E, Ganzetti G, Marconi B, Chiarici A, Offidani A. Treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A: results of a pilot study based on a novel injective approach. *Arch Dermatol Res* 2013;305:691-697.
- ⁶⁰ Campanati A, Gregoriou S, Consales V, Rizzetto G, Bobyr I, Diotallevi F, Martina E, Kontochristopoulos G, Platsidaki E, Offidani A. Combined treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A and oxybutynin chloride: Results of a clinical, multicenter, prospective study. *Dermatol Ther* 2020;33:e14039.
- ⁶¹ Campanati A, Lagalla G, Penna L, Gesuita R, Offidani A. Local neural block at the wrist for treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin: technical improvements. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:345-348.
- ⁶² Campanati A, Gregoriou S, Kontochristopoulos G, Offidani A. Oxybutynin for the treatment of primary hyperhidrosis: current state of the art. *Skin Appendage Disord* 2015;1:6-13.

Finito di stampare nel mese di Luglio 2025
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

