



MANIFESTAZIONI ACNEICHE NELLE MALATTIE RARE

Dott.ssa Oriana Simonetti
Clinica Dermatologica
Università Politecnica delle
Marche

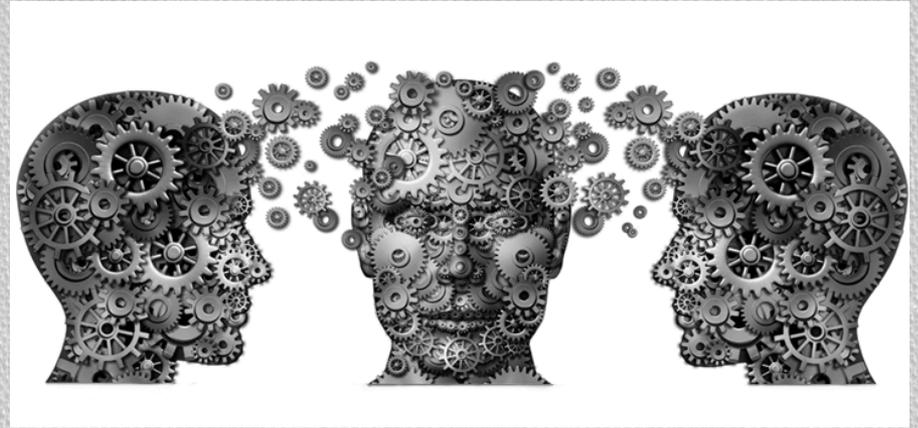
CONFLITTO DI INTERESSI

- In base alla nuova normativa ECM
- Dichiaro di non avere conflitto di interessi



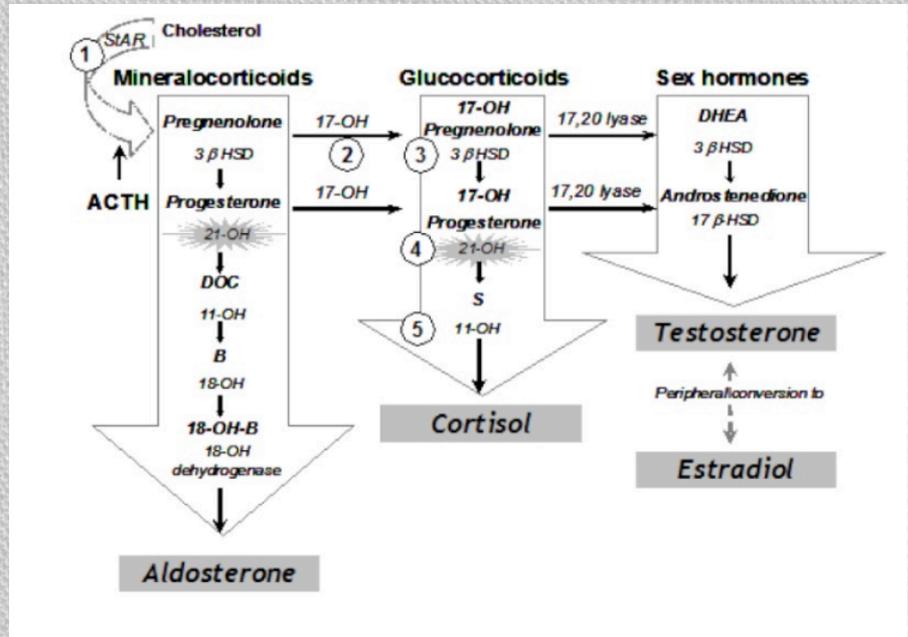
Acne e malattie rare

- L'acne è una componente essenziale di molteplici malattie sistemiche e sindromi.
- Quindi la malattia rara come paradigma umano per la comprensione della patogenesi dell'acne



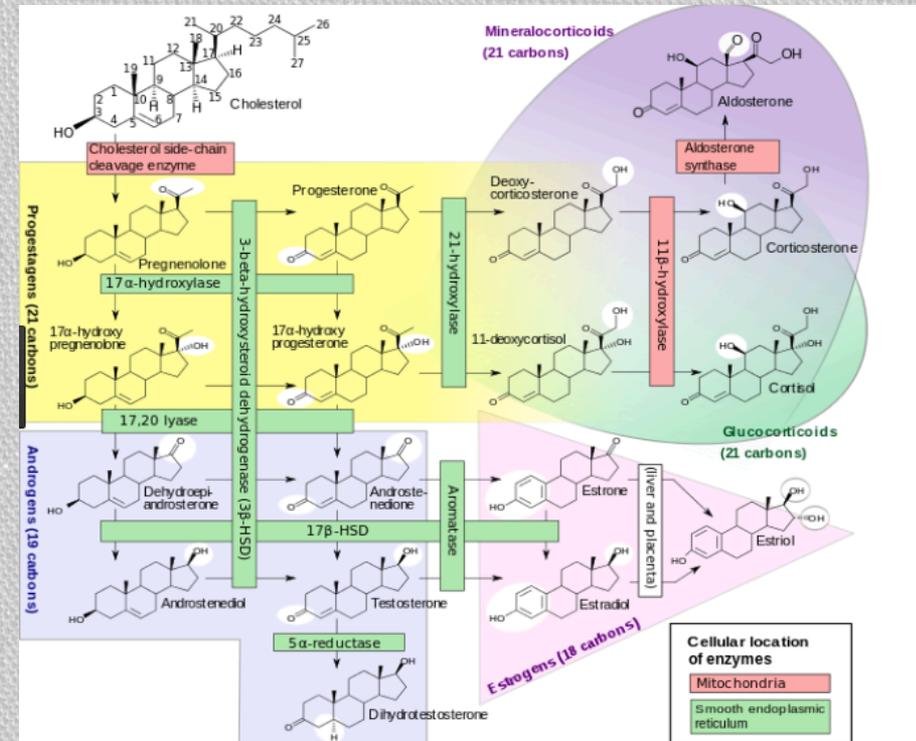
Iperplasia surrenalica congenita

- Si tratta di un gruppo di malattie a trasmissione autosomica recessiva,
- caratterizzate da difetti enzimatici di uno dei 5 enzimi che intervengono nella biosintesi di cortisolo e/o aldosterone
- Risultando in un deficit di glucocorticoidi, mineralcorticoidi e eccesso di androgeni



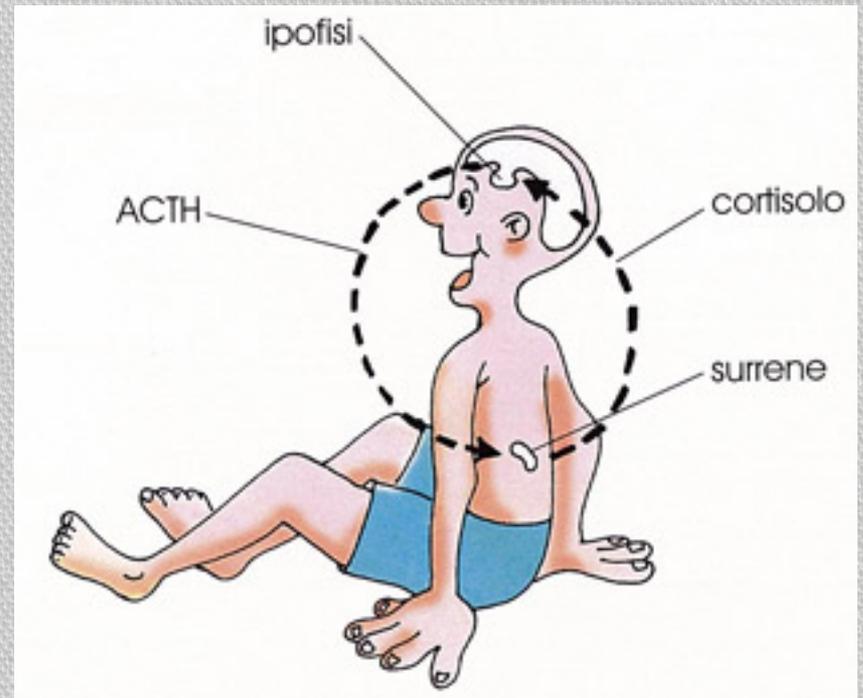
Iperplasia surrenalica congenita

- Nel 95% dei casi la sindrome è da attribuirsi al deficit di 21-idrossilasi (21 OHD CAH classica)
- Causata da una mutazione del gene 21-idrossilasi (CYP21, 6p21.3)



Iperplasia surrenalica congenita

- Lo spettro clinico varia dalla forma classica, ad insorgenza neonatale
- Alla forma non classica, ad insorgenza più tardiva
- La forma classica colpisce 1/15 000 mentre la non-classica è più frequente poiché colpisce l'1 per cento della popolazione generale



Iperplasia surrenalica congenita

- Classica:
- ambiguità genitale (46,XX),
- Perdita di sale(75%),
- ipoglicemia
- virilizzazione <4 year old (46,XY)
- Bassa statura
- Precoce comparsa dei peli facciali/ascellari/pubici
- Acne

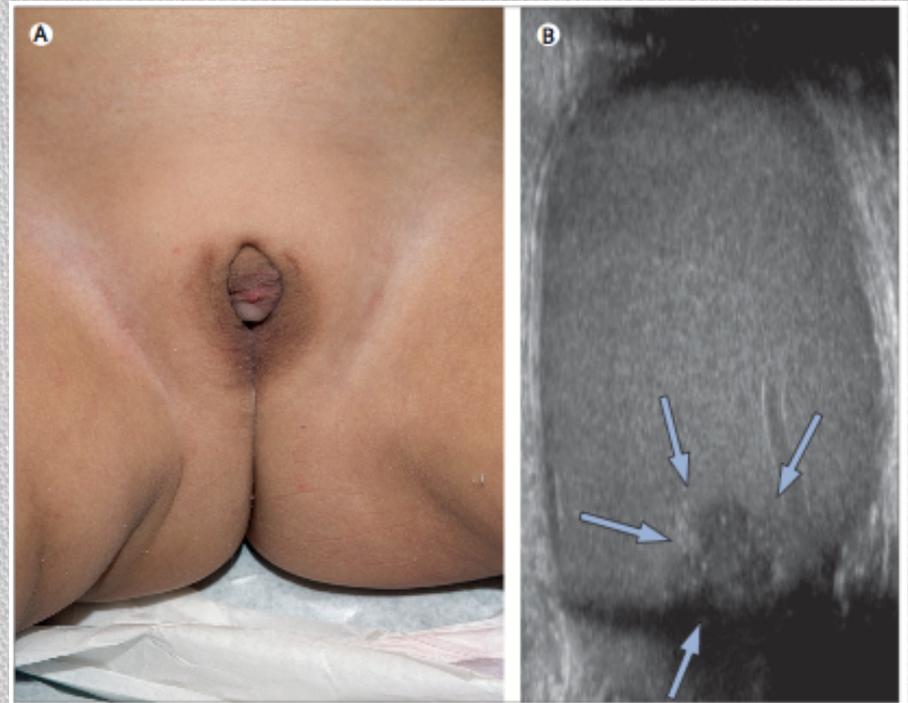


Figure 3: Adverse outcomes in congenital adrenal hyperplasia
(A) Atypical genitalia with clitoromegaly and posterior labial fusion of a 46,XX infant with 21-hydroxylase deficiency. (B) A right sided, lobulated echogenic focus measuring 2.7×1.0×1.1 cm, consistent with testicular adrenal rest tissue.

Iperplasia surrenalica congenita

- Non-classica (modesto deficit dell'enzima 21-idrossilasi)
- Si può presentare ad ogni età con variabili sintomi da iperandrogenismo:
 - acne,
 - irsutismo,
 - alopecia androgenetica
 - e seborrea



Iperplasia surrenalica congenita

- Nelle donne il menarca può essere normale o ritardato,
- Si sviluppa frequentemente una Amenorrea secondaria

PMC full text: [Int J Pediatr Endocrinol. 2010; 2010: 625105.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21010625105/)

Published online 2010 Jun 30. doi: [10.1155/2010/625105](https://doi.org/10.1155/2010/625105)

[Copyright/License](#) ►

[Request permission to reuse](#)

Table 1

Prevalence of NCAH due to 21-hydroxylase deficiency among hyperandrogenic women.

Country	Total # of Women	# NCAH (%)	Citation
USA (NE)	22*	2 (9%)	Emans et al., 1983 [8]
USA (NE)	139	2 (1.4%)	Cobin et al., 1985 [9]
USA (NE)	164	4 (2.4%)	Azziz and Zacur, 1989 [10]
USA (SE)	86	2 (2.3%)	Azziz et al., 1993 [11]
USA (SW)	83	1 (1.2%)	Chetkowski et al., 1984 [12]
USA (SE)	873	18 (1.6%)	Azziz et al., 2004 [13]
Canada	72	4 (5.5%)	Innanen and Vale, 1990 [14]
Puerto Rico	100	1 (1.0%)	Romaguera et al., 2000 [15]
Ireland	96	6 (6.2%)	McLaughlin et al., 1990 [16]
England	50	1 (2.0%)	Turner et al., 1992 [17]
France	400	24 (6.0%)	Kuttann et al., 1985 [18]
France	69	16 (23%)	Blanché et al., 1997 [19]
Portugal	129	23 (17.8%)	Pall et al., (in press) [20]
Italy (South)	372	14 (4.0%)	Carmina et al., 1987 [21]
Italy (North)	85	1 (1.1%)	Motta et al., 1988 [22]
Italy (Palermo)	950	41 (4.5%)	Carmina et al., 2006 [23]

Iperplasia surrenalica congenita

Forme di acne cistica grave non responsive agli antibiotici sistemici e alla isotretinoina erano associate a iperplasia surrenale congenita non classica

- Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ et al. Androgen dependence of hirsutism, acne and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 32–45.
- Caputo V, Fiorella S, Curiale S et al. Refractory acne and 21-hydroxylase deficiency in a selected group of female patients. *Dermatology* 2010; 220: 121–127.
- Lucky A, Rosenfield R, McGuine J et al. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 840–848.

Iperplasia surrenalica congenita

Come d'altra parte donne affette da irsutismo, irregolarità mestruali e PCOS presentavano una iperplasia congenita surrenale non classica

- Trakakis E, Rizos D, Loghis C et al. *The prevalence of non-classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Greek women with hirsutism and polycystic ovary syndrome.* *Endocr J* 2008; 55: 33–39.
- Escobar-Morreale HF, Snachon R, San Millan JL. *A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs.* *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 5275–5283.

Iperplasia surrenalica congenita

Da sottolineare che l'acne può rappresentare l'unico segno di una iperplasia surrenalica congenita non classica sia in donne che uomini

- Dessinioti C, Katsambas A Congenital adrenal hyperplasia and acne in male patients. In: ZouboulisCC, KatsambasAD, KligmanAM, eds. *Acne Vulgaris and Rosacea: Pathogenesis and Treatment*. Springer, Heidelberg.

Iperplasia surrenalica congenita non classica diagnosi

Determinazione del 17-
idrossiprogesterone

Dovrebbe essere effettuata al
mattino presto durante la fase
follicolare precoce

La patologia viene considerata se i
livelli sono elevati (> 200 ng/dl o 6
nm/L)

La certezza diagnostica, infatti, si
ottiene solo attraverso l'esecuzione
del test di stimolo con ACTH

L'analisi genetica non viene fatta di
routine



Iperplasia surrenalica congenita

Trattamento

Il trattamento dipende dal problema principale della sindrome, quale acne o irsutismo.

Per il trattamento dell'acne associata alla iperplasia congenita non classica si utilizzano glucorticoidi

Basse dosi di prednisolone (2,5-5 mg/day) o basse dosi di desametasone (0,25- 0,75 mg) per os prima di coricarsi, anche se l'ultimo può determinare un elevato rischio di soppressione surrenalica.

Il controllo del deidroepiandrosterone (DHEA) per verificare se i glucorticoidi sono realmente efficaci.

- *Flutamide*

- *Estroprogestinici e ciproterone*
(La pillola anticoncezionale, impedendo la sclerotizzazione e lo sviluppo di cisti ovariche, riduce, quindi, anche la sintesi degli androgeni. Inoltre, ostacolando la gravidanza, impedisce la nascita di bambini maschi femminilizzati, in donne che stanno assumendo una terapia antiandrogena.)

Sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustulosi, iperostosi e osteite)

- Prevalenza di 1/10 000
- Osteoartropatia con fattore reumatoide negativo associata a numerose manifestazioni dermatologiche con vari e differenti gradi di espressione:
 - Acne/idrosadenite
 - Cellulite suppurativa/dissecante dello scalpo,
 - psoriasi/pustolosa o psoriasi/pustulosa palmoplantare,
 - Malattia di Sneddon-Wilkinson
 - Pioderma gangrenoso
- **criteri diagnostici**
 - (i) osteomielite cronica ricorrente multifocale con o senza manifestazioni cliniche;
 - (ii) artrite sterile acuta o cronica con psoriasi pustolosa o pustulosi palmo-plantare, o acne severa
 - (iii) osteite sterile in presenza di una manifestazione cutanea.
- Ciascuna di queste presentazioni è sufficiente per la diagnosi della sindrome.

Sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustulosi, iperostosi e osteite)

- Colpisce soprattutto bambini e giovani adulti, in particolare il sesso femminile
- Sono colpite particolarmente le ossa del torace, l'articolazione sacro-iliaca, le estremità



Sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustulosi, iperostosi e osteite)

- L'acne può presentarsi con quadri molto variabili, da forme modeste a severe, tipo acne conglobata o fulminante.



Acne fulminante del volto

- Le manifestazioni dermatologiche possono essere concomitanti, ma possono precedere o seguire il coinvolgimento osseo.



Dopo 12 settimane di trattamento

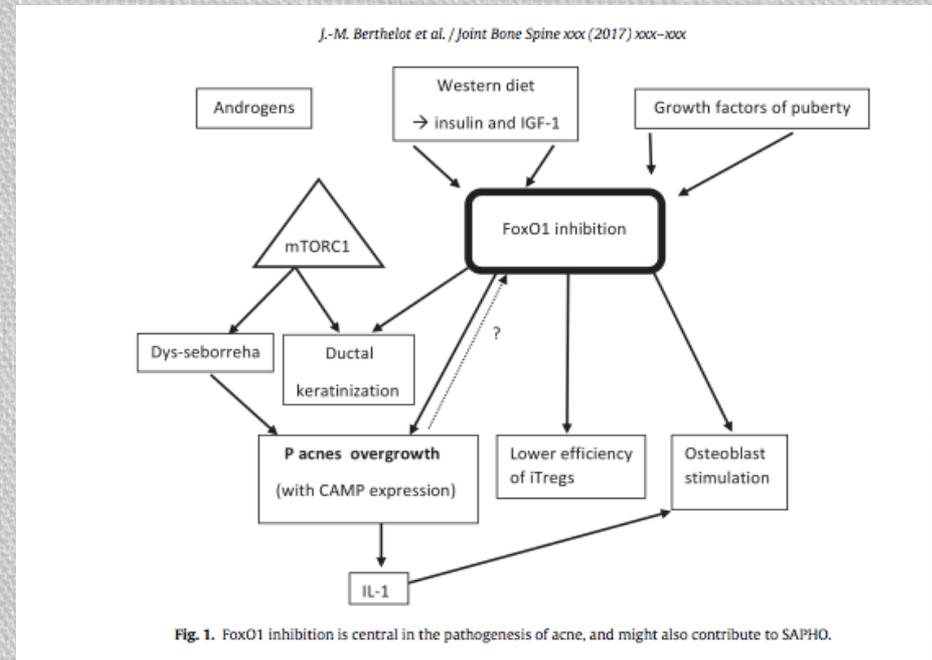
Sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustulosi, iperostosi e osteite)

- Studi genetici hanno evidenziato l'associazione della sindrome SAPHO con mutazioni genetiche in LPIN2, NOD2 and PSTPIP1
- Nei pazienti è stato riscontrati gli alleli HLA B27, -39 e -61
- Si ritiene una malattia autoinfiammatoria indotta da infezioni in soggetti predisposti geneticamente.
- Un ruolo importante viene attribuito al Propionibacterium acnes



Sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustulosi, iperostosi e osteite)

- L'inizio delle manifestazioni acneiche sembra da ricondursi agli androgeni che agendo attraverso il complesso mTORC1 portano ad un aumentata seborrea e ipercheratosi follicolare.
- L'iperseborrea promuove più tardi lo sviluppo del P.acnes e formazione del biofilm con attivazione delle lipasi e aumento del palmitato e oleato liberi.
- Questi fattori stimolano l'attivazione dell'inflammosoma attraverso il TLR-2 portando alla liberazione della interleukina 1-Beta, differenziazione dei Th17 e la ipercheratinizzazione indotta dalla interleukina 17.
- Ruolo centrale del fattore di trascrizione nucleare FOXo1

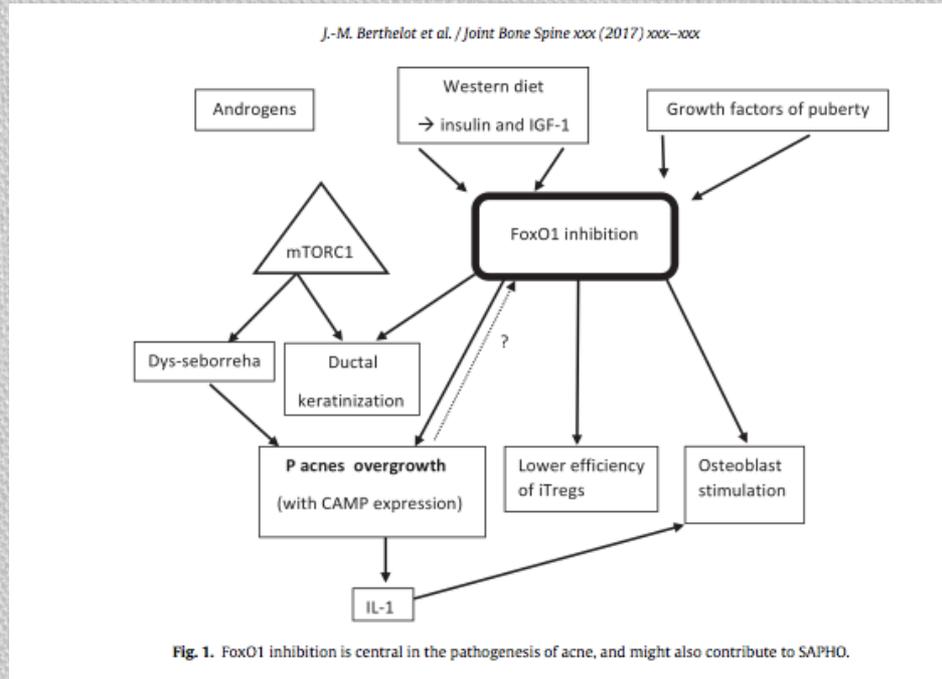


Acne e FOX-01

- L'azione inibente sul FOX-01 sembra cruciale in numerose forme di acne, poiché aumenta i recettori degli androgeni, la proliferazione cellulare, la biosintesi dei lipidi e le citochine infiammatorie nelle ghiandole sebacee

(Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, Inflammation, and comedogenesis: An Update. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015;8:371-88)

- L'inibizione del FOX-01 può aiutare il P.acnes a sfuggire all'immunità innata e d'altra parte lo stesso P. acnes contribuisce all'inibizione dell'attività del FOX-01.



SAPHO e trattamento

- Anti TNF-alpha
 - Trattamento convenzionale:
 - Antiinfiammatori non steroidei
 - Corticosteroidi
 - DMART
 - Bisfosfonati

 - Gli antibiotici non funzionano o funzionano temporaneamente
- Acne:
 - Isotretinoina

 - In skin cells, defective autophagy could contribute to *P. acnes* persistence in microcysts, explaining why trans-retinoic acid (ATRA), which upregulates FoxO1, but also promotes autophagy, is so effective to treat acne
 - (T. Nakamura, A. Furukawa, K. Uchida, et al. **Autophagy induced by intracellular infection of *Propionibacterium acnes***
 - PLoS One, 11 (2016), p. e0156298)

Sindrome di Apert

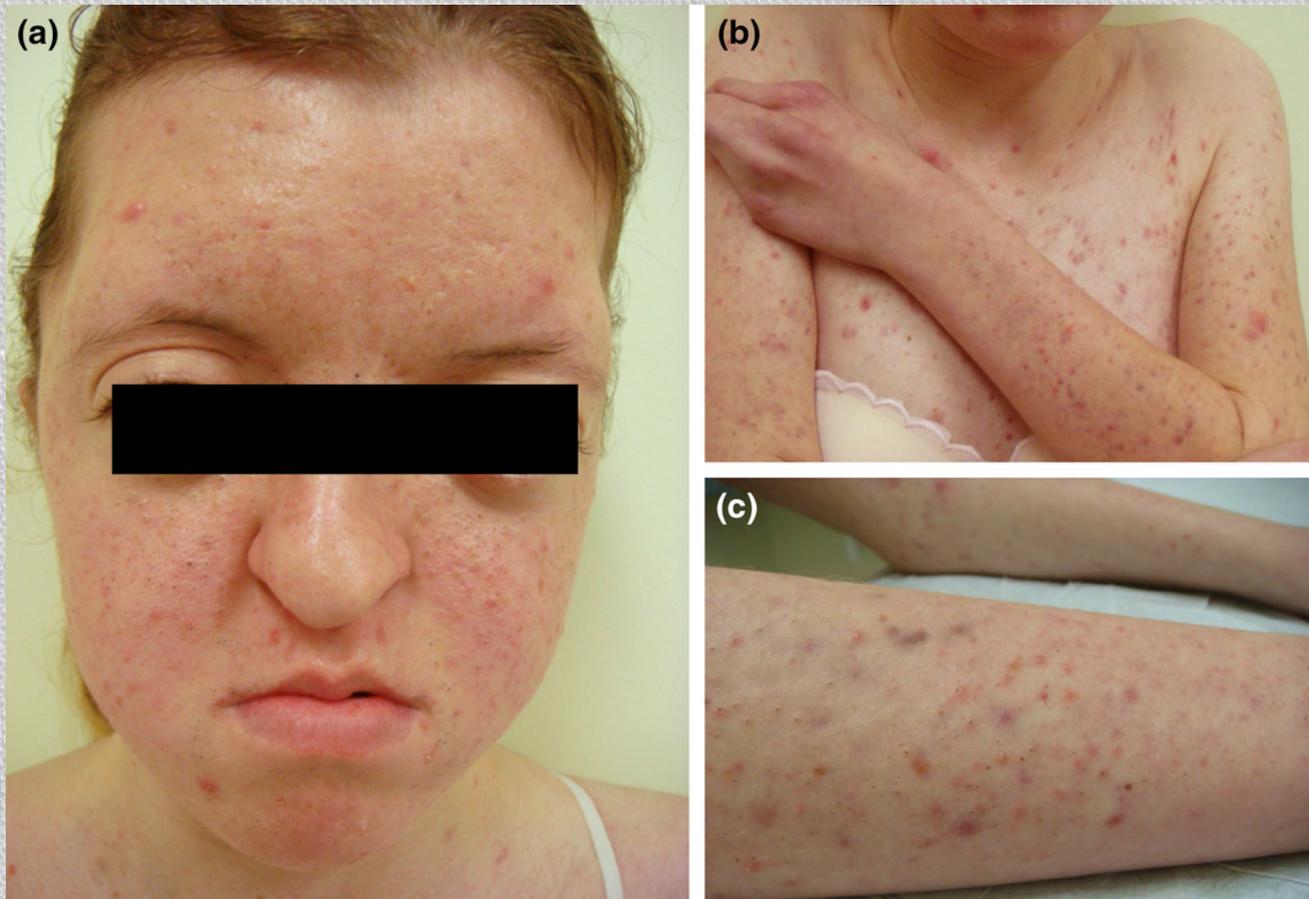
- Sindrome di Apert
- Autosomica dominante
- Prevalenza 15/1 000 000
- un disordine genetico causato dalla mutazione del gene *FGFR2* nel cromosoma 10;
- I pazienti in genere presentano deficit strutturali e funzionali diffusi associati a deformità del cranio e degli arti (sinostosi delle estremità).



Patogenesi dell'acne nella S. di Apert

- Le mutazioni aumentano l'affinità di legame per il FGF.
- L'aumento nel segnale del FGFR2 mutato determina una aumentata attività delle vie di trasduzione del segnale di phosphoinositol-3 chinasi (PI3K) / Akt e MAP chinasi.
- L'attività di PI3K/Akt non è aumentata solo dai FGFs ma anche da altri fattori come IGF-I.
- Nell'acne della sindrome di Apert l'aumentata attività del PI3K/Akt può risultare in un deficit del fattore di trascrizione Foxo1.
- La precoce insorgenza e la persistenza dell'acne nella sindrome di Apert da una aumentata sintesi del FGF androgeno dipendente che attiva i recettori mutati FGFR2.
- La sovrastimolazione del FGFR2 porta attraverso segnali di trasduzione a un deficit del Foxo1.

Extensive acne in Apert syndrome



Sindrome di Apert

- Androgeni plasmatici e la distribuzione dei recettori androgenici risulta normale.
- Ruolo della mutazione del gene $FGFR2$.
-
- $FGFR2$ è espresso nei cheratinociti, follicoli piliferi e ghiandole sebacee ed è responsabile della ipercheratinizzazione e della comedogenesi.



Sindrome di Apert

- Trattamento acne:
- Resistente agli antibiotici ma trattamento efficace con isotretinoina
- I retinoidi agiscono diminuendo il segnale di trasduzione del FGFR2

Diseases caused by FGFR2 mutations.

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
10q26.13	Antley-Bixler syndrome without genital anomalies or disordered steroidogenesis	207410	AR	3
10q26.13	Apert syndrome	101200	AD	3
10q26.13	Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome	123790	AD	3
10q26.13	Bent bone dysplasia syndrome	614592	AD	3
10q26.13	Craniofacial-skeletal-dermatologic dysplasia	101600	AD	3
10q26.13	Craniosynostosis, non-specific			3
10q26.13	Crouzon syndrome	123500	AD	3
10q26.13	Gastric cancer, somatic	613659		3
10q26.13	Jackson-Weiss syndrome	123150	AD	3
10q26.13	LADD syndrome	149730	AD	3
10q26.13	Pfeiffer syndrome	101600	AD	3
10q26.13	Saethre-Chotzen syndrome	101400	AD	3
10q26.13	Scaphocephaly and Axenfeld-Rieger anomaly		NA	3
10q26.13	Scaphocephaly, maxillary retrusion, and mental retardation	609579	NA	3
10q26.13	Nevus comedonicus	–	Somatic	none

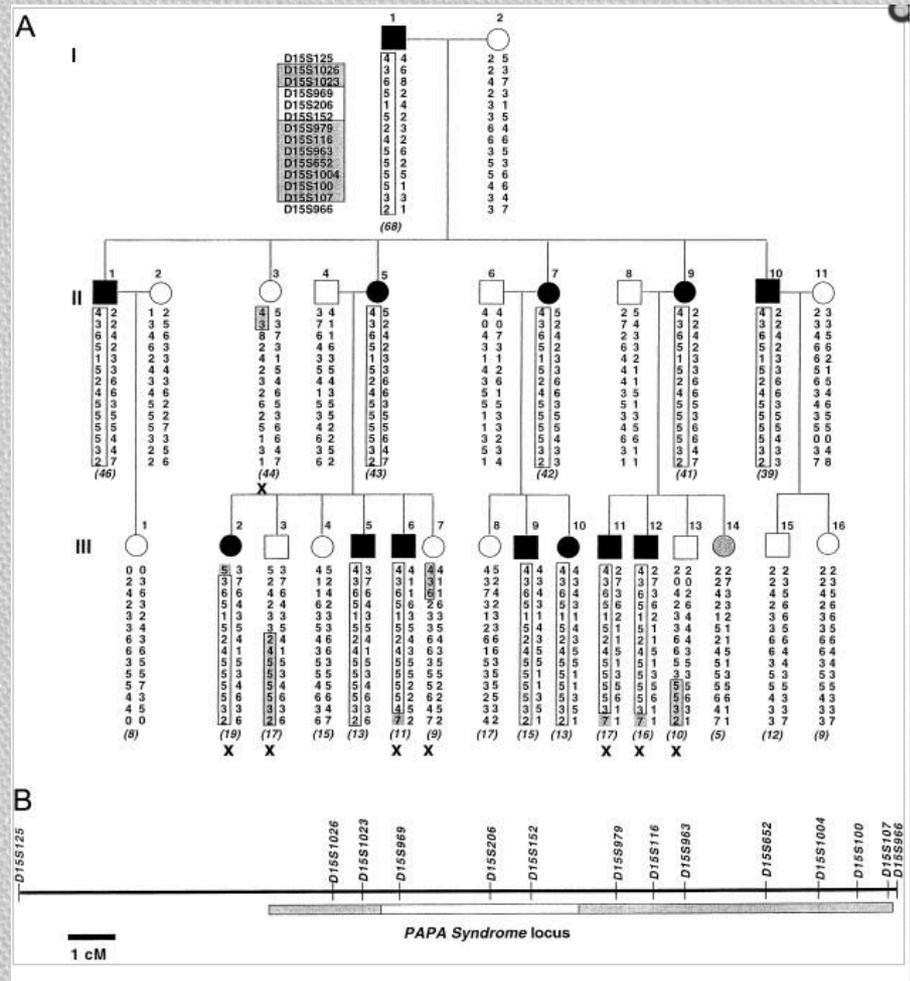
Sindrome PAPA (artrite piogenica, pioderma gangrenoso e acne)

- Sindrome autoinfiammatorie
- a esordio nell'infanzia, che colpiscono in particolare le articolazioni e la cute.
- La sindrome PAPA si trasmette come carattere autosomico dominante.



Sindrome PAPA (artrite piogenica, pioderma gangrenoso e acne)

- Il gene-malattia codifica per una proteina (prolina-serina-treonina fosfatasi), che si lega eccessivamente alla pirina (PSTPIP₁, proline-seine-threonine phosphatase interacting protein 1); diminuendone l'attività antinfiammatoria.
- Con conseguenti alti livelli di interleuchina 1 β e TNF-alpha
- IL-1 β risulta abbondante nelle lesioni infiammatorie dell'acne volgare e insieme ad altre citochine pro infiammatorie contribuisce al processo di ipercheratosi follicolare e delle lesioni infiammatorie



Caratteristiche cliniche della PAPA

- L'artrite, che generalmente si manifesta nei primi anni di vita, è un'artrite piogenica sterile pauciarticolare (generalmente interessa 2 o 3 articolazioni).
- Le manifestazioni cutanee hanno spesso esordio più tardivo, tipicamente nella seconda decade di vita; sono caratterizzate da acne cistica (destruente), lesioni ulcerative alle estremità degli arti inferiori (indistinguibili dal pioderma gangrenoso) ed ascessi piogenici nei siti di iniezione.



Trattamento

- Utili trattamenti con
 - Corticosteroidi
 - etanercept o anakinra.
-
- L'acne viene trattata con tetracicline o isotreonina.



In conclusione

- Nella pratica quotidiana si deve escludere una sindrome surrenalica non classica (oltre alla PCOS) in pazienti con acne severa, tardiva, non responsiva alle comuni terapie e se associata ad altri sintomi (alopecia, irsutismo etc...) nei soggetti di sesso femminile.
- Un'acne associata a coinvolgimento articolare o altre patologie neutrofiliche, possono essere un segno della sindrome SAPHO o PAPA, chiedere di situazione familiare.
- Il coinvolgimento specifico delle ghiandole sebacee nella sindrome PAPA fa riflettere ci fa chiedere se una terapia target contro IL-1 possa avere un beneficio nelle forme di acne severa.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

