



Acne Fulminans e sindrome SAPHO: studio di un caso

Stefania Barruscotti, Vincenzo Barbaccia, Vincenzo Grasso, Giambattista Manna,
Andrea Carugno, Anna Sabena, Valeria Brazzelli

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Acne Fulminans e sindrome SAPHO: studio di un caso

L'acne fulminans (AF) è una rara grave forma di acne vulgaris associata a sintomi sistemici. Essa colpisce principalmente adolescenti di sesso maschile. Sebbene l'eziologia dell'AF rimanga sconosciuta, molte teorie sono state avanzate: ipersecrezione androgenetica, presenza di immunocomplessi e predisposizione genetica. La malattia si presenta con l'insorgenza acuta di noduli dolenti, ulcerati sul viso, petto e dorso e franche raccolte ascessuali. Le manifestazioni sistemiche associate sono febbre e dolore muscolo-scheletrico, di solito presenti già al momento dell'esordio con perdita di peso. Il trattamento dell'AF è difficile poiché la risposta alle tradizionali terapie per l'acne è scarsa. Le linee guida raccomandano un trattamento aggressivo con una combinazione di steroidi orali e isotretinoina. Presentiamo il caso di un giovane adolescente che ha sofferto di AF ed è stato trattato efficacemente con associazione di isotretinoina e prednisone. Successivamente ha sviluppato una sacroileite con grosse difficoltà alla deambulazione e con intenso dolore, interpretata come sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite). L'associazione tra AF e sindrome SAPHO è molto rara e comunque sono entrambe considerate nello spettro delle patologie autoimmuni reumatologiche; è pertanto richiesto un approccio multidisciplinare per una corretta gestione diagnostico-terapeutica.

A case of Acne Fulminans and SAPHO syndrome: a case report

Acne fulminans (AF) is a rare, severe form of acne vulgaris associated with systemic symptoms. It affects mostly male adolescents. Although the etiology of AF is unknown, many theories have been suggested: androgen hypersecretion, presence of immune complexes and genetic predisposition. The disease occurs with acute onset of painful ulcerating nodules on the face, chest and back and abscesses. Systemic manifestations like fever, weight loss and musculoskeletal pain are usually presented at the onset. Treatment of AF is difficult, the response to traditional therapies for acne is poor. Guide lines recommend an aggressive treatment with a combination of oral steroids and isotretinoin. We present the case of a teenager, who developed AF and was treated effectively with isotretinoin and prednisone. Subsequently he developed a sacroiliitis with great difficulty in walking and intense pain, considered as SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis). The association between AF and SAPHO syndrome is very rare, however they are both considered in the spectrum of rheumatic autoimmune diseases; therefore a multidisciplinary approach is required for a proper diagnostic and therapeutic management.

Introduzione

L'acne fulminans (AF), nota anche come acne maligna, è una grave forma di acne ulcerativa con esordio acuto e sintomi sistemici. È una patologia rara e colpisce principalmente adolescenti di sesso maschile, di età compresa tra 13-16 anni [1]. L'AF è stata descritta per la prima volta nel 1959 da Burns e Colville come acne conglobata con setticemia. Nel lavoro originale gli autori descrissero il caso una studentessa di 16 anni, con febbre insorta acutamente e acne conglobata [2]. Nel lavoro originale del 1971, Kelly e Burns introdussero il termine «acne conglobata acuta febbrile ulcerosa con poliartralgia» per definire una sindrome con le seguenti caratteristiche: (I) improvvisa insorgenza; (II) gravi ulcerazioni senza formazione di cisti; (III) febbre e poliartralgia, (IV) mancata risposta agli antibiotici, e (V) buona risposta al debridement in combinazione con la terapia steroidea [3]. Nel 1975 Plewig e Kligman coniarono il termine attualmente in uso di AF, che sottolinea la caratteristica insorgenza improvvisa e la gravità della malattia [4]. Le manifestazioni cliniche principali consistono in lesioni generalmente nodulo-cistiche, crostose, infiammate talvolta emorragiche, localizzate principalmente al volto, torace e dorso. Sintomi sistemici come febbre, brividi, debolezza e dolori muscolo-scheletrici, tendono ad essere presenti già all'esordio della patologia. I pazienti hanno tipicamente una lieve forma di acne vulgaris prima della comparsa dei sintomi acuti [5]. Raramente l'AF può essere associata alla sindrome SAPHO. Questo acronimo sottende una sindrome caratterizzata da sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite e descritta per la prima volta nel 1987 la cui patogenesi rimane dibattuta e si rifà ad un possibile ruolo patogenetico di un agente infettivo (*Propionibacterium acnes*), in individui geneticamente predisposti, risultando in una risposta infiammatoria esagerata. Le manifestazioni dermatologiche, in particolare, sono caratterizzate da pustolosi palmo-plantare, psoriasi, idrosadenite suppurativa, acne conglobata e raramente acne fulminans, tutte patologie caratterizzate da pustolosi neutrofiliche amicrobiche [6].

L'eziologia dell'AF non è nota, ma sono state proposte diverse ipotesi patogenetiche. Una teoria prevede lo sviluppo di una reazione di ipersensibilità di tipo III o IV rivolta verso gli antigeni del *P. Acnes* [7]; un'altra sottolinea come la predisposizione genetica influenzi un'alterazione nell'attività dei neutrofili con ridotta fagocitosi di *P. acnes* [8]. Inoltre, i livelli ematici elevati di testosterone possono svolgere un ruolo importante nella patogenesi della malattia: sono stati descritti diversi casi di AF indotta da alte dosi di testosterone somministrato per trattamenti di alterata crescita staturale o per ottenere un aumento della massa muscolare [9-10]. I livelli di testosterone che aumentano fisiologicamente durante la pubertà possono spiegare perché questa malattia colpisca soprattutto gli adolescenti di sesso maschile. Fattori a favore di un'eziologia autoimmune sono la rapida risposta del paziente alla terapia sistemica con steroidi, l'aumento delle gamma-globuline e la diminuzione dei livelli di C3, riscontrati in diversi pazienti. Immunocomplessi sono stati trovati prevalentemente in pazienti con disturbi muscolo-scheletrici [11].

Il trattamento dell'AF è impegnativo e richiede riposo a letto ed eventualmente ricovero ospedaliero. In quasi tutti i casi di AF gli steroidi per via sistemica sono utilizzati come farmaco di scelta. La risposta è generalmente favorevole, sebbene vi sia un elevato tasso di recidiva se il dosaggio viene ridotto troppo velocemente. La combinazione di steroidi orali e isotretinoina può essere utile. I sintomi muscolo-scheletrici e la febbre in genere rispondono bene a terapia con anti-infiammatori non steroidei. I salicilati hanno in genere un buon effetto sulla mialgia e l'artrite [12]. L'istituzione precoce della corretta terapia può diminuire il grado di cicatrici e altre sequele potenzialmente deturpanti associate a questa malattia [12].

La recidiva di AF è estremamente rara. La prognosi per i pazienti trattati in modo efficace con corticosteroidi e isotretinoina è buona. Le lesioni ossee di solito si risolvono con il trattamento, ma la sclerosi e l'iperostosi, talvolta, possono persistere così come un lieve dolore muscolo-scheletrico nelle zone colpite [12].

Presentiamo il caso di un giovane adolescente che ha sofferto di AF e successivamente sviluppato la sindrome SAPHO.

Caso clinico

M.S., giovane adolescente di 17 anni, affetto da alcuni anni da acne giovanile lieve, tale da non richiedere particolare trattamento, giunge alla nostra osservazione per un aggravamento del quadro clinico. Da circa 2 mesi, infatti, per il peggioramento dell'acne giovanile, è stato sottoposto a un ciclo di antibiotico terapia per via orale con tetracicline, ma con scarso beneficio. Al momento della nostra osservazione il paziente mostrava importante aggravamento dell'acne con presenza di lesioni nodulo-cistiche e pustolose sieromorragiche localizzate al volto e al tronco (Figura 1). Era inoltre presente febbre ~40°C, astenia e algie muscolo-scheletriche prevalentemente localizzate alla colonna lombo-sacrale con difficoltà alla deambulazione. Gli esami ematochimici mostravano incremento degli indici di flogosi (PCR 6.51 mg/dl), leucocitosi neutrofila (WBC 11,250/mm³ con neutrofili 8,198/mm³). Gli esami strumentali, quali ECG, RX bacino, tampone cutaneo ed emocolture, che sono risultate negative o nella norma. È stata quindi posta diagnosi di acne fulminans e iniziata terapia con antibiotico a largo spettro (ceftriaxone 2 gr/die e.v.), steroide sistemico (prednisone 25 mg/die per os) e retinoidi sistemici (isotretinoina 0.5 mg/kg/die per os). Il quadro clinico ha mostrato un rapido miglioramento della sintomatologia generale con scomparsa della febbre, un miglioramento della sintomatologia dolorosa articolare e un lento e progressivo miglioramento del quadro cutaneo con remissione completa della sintomatologia dopo circa 4 mesi dall'inizio della terapia. Tuttavia, alla sospensione della terapia per l'acne, il paziente ha lamentato dolore articolare sacrale per cui è stata prescritta RMN delle articolazioni sacro-iliache. Il riscontro di iperintensità di segnale a livello di entrambe le articolazioni sacroiliache ha permesso di interpretare il quadro come suggestivo di sacroileite in fase iniziale. La consulenza reumatologica ha confermato il sospetto clinico di sacroileite nel contesto di una sindrome SAPHO. La terapia con salazopirina (500 mg die per os fino a 2 g per os die) per due mesi e FANS: indometacina (50 mg 2cp/die) per un mese e naproxene (500 mg 2cp/die) ha portato alla remissione della sintomatologia dolorosa in circa 2 mesi e recupero totale della capacità funzionale, con ripresa dell'attività sportiva. Il follow-up ad un anno dall'episodio acuto rileva buone condizioni cliniche generali, assenza di dolori articolari, indici di flogosi negativi e non recidive di lesioni acneiche.

Discussione

L'AF è una rara forma aggressiva e distruttiva di acne, resistente agli antibiotici con esordio acuto e un'importante sintomatologia sistemica. La malattia è in genere facilmente identificabile grazie alla sua importante compromissione sistemica, tuttavia le molteplici manifestazioni cliniche, possono renderne difficile la differenziazione dall'acne conglobata grave, che però si verifica più spesso nelle donne di età post-pubere, ha un decorso più cronico e un'insorgenza meno esplosiva [12]. L'AF è considerata una delle componenti dello spettro della sindrome SAPHO, una condizione clinica che descrive un'associazione tra disturbi muscolo-scheletrici (sinovite, iperostosi e osteite) e dermatologici. Poiché le somiglianze cliniche fra queste due patologie sono evidenti, si ritiene che queste malattie possano appartenere alla stessa categoria di patologie autoimmuni [12]. Nell'AF, la compromissione non è solo cutanea ma determina anche un coinvolgimento midollare ed osseo. Quando il trattamento è iniziato troppo tardi, i pazienti sviluppano rapidamente cambiamenti distruttivi con dolore e disabilità a causa delle lesioni ossee e cutanee; si può inoltre verificare una rapida e grave perdita di peso con una diminuzione di 1.5 kg/settimana e febbre drammatica oltre i 41°C [13]. Diverse problematiche derivano anche dalla lunghezza dei protocolli terapeutici poiché la loro interruzione può essere seguita da un'esacerbazione dei sintomi osteoarticolari e cutanei. La recidiva si verifica di solito 2-8 settimane dopo l'attacco acuto, quando il dosaggio dei corticosteroidi viene ridotto o sospeso e si manifesta con peggioramento delle

artralgie e talvolta della febbre, più raramente delle lesioni cutanee. L'istituzione precoce della corretta terapia diminuisce il rischio di esiti cicatriziali potenzialmente deturpanti associate a questa malattia. Il nostro paziente, adolescente e maschio, non aveva particolari fattori predisponenti né aveva assunto ormoni o steroidi prima delle manifestazioni cutanee, se si eccettua l'età e il sesso maggiormente descritti in letteratura. Ad un anno dal follow-up non ha più manifestato neanche riaccensioni della patologia reumatologica. In conclusione l'acne giovanile rappresenta un problema molto comune, ma indubbiamente ancora complesso e delicato da trattare. Le terapie topiche e sistemiche disponibili sono in grado, quando prescritte in modo appropriato, di controllare bene la stragrande maggioranza dei casi. L'acne fulminans rappresenta invece una forma rara grave. I sintomi sono molto importanti sia dal punto di vista clinico che estetico: la lentezza nel miglioramento cutaneo e l'esito cicatriziale deturpante la rendono un problema per il giovane paziente, per la famiglia e per i sanitari coinvolti. A volte l'AF è associata a patologie reumatologiche come la sindrome SAPHO, è necessario quindi un approccio multidisciplinare dermatologico, reumatologico, pediatrico e psicologico al fine di affrontare con prontezza ed appropriatezza tutte le sfaccettature di queste gravi condizioni cliniche, pur nel loro raro riscontro.

Tabelle e figure



Figura 1. Dorso: presenza di lesioni nodulo-cistiche e pustolose siero-emorragiche.

Bibliografia

1. Karvonen S. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:572-579.
2. Burns RE, Colville JM. Acne conglobata with septicemia. *Arch Dermatol* 1959;79:361-363.
3. Kelly PA, Burns RE. Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia. *Arch Dermatol* 1971;104:182-187.
4. Plewig G, Kligman AM. Acne: Morphogenesis and Treatment. I edition. *Springer*, Berlin, Germany, 1975.
5. Jansen T, Plewig G. Acne fulminans: review. *Int J Dermatol* 1998; 37:254-257.
6. Hayem G. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:159-171.
7. Karvonen SL, Rasanen L, Cunliffe WJ et al. Delayed hypersensitivity to Propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology* 1994;189:344-349.
8. Perkins W, Crocket KV, Hodgkins MB et al. The effect of treatment with 13-cis-retinoid acid on the metabolic burst of peripheral blood neutrophils from patients with acne. *Br J Dermatol* 1991;124:429-432.
9. Fyrand O. Acne in pubertal boys undergoing treatment with androgens. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:148-149.
10. Heydenreich G. Testosterone and anabolic steroids and acne fulminans. *Arch Dermatol* 1989;125:571-572.
11. Kellett J, Beck MH, Chalmers RJG. Erythema nodosum and circulating immune complexes in acne fulminans after treatment with isotretinoin. *Br Med J* 1985;290:820.
12. Zaba R, Schwartz R. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:501-507.
13. Siegel D, Strosberg J, Wiese F. Acne fulminans with a lytic bone lesions responsive to dapsone. *J Rheumatol* 1982;9:344-346.