

FORME SEVERE DE ACNEE ȘI SINDROAME ASOCIATE ACNEEI

SEVERE ACNE VARIANTS AND ACNE-ASSOCIATED SYNDROMES

AURA VLĂDUȚI*

Rezumat

Forme severe de acnee - Au fost luate în discuție 8 forme severe de acnee, și anume: 1. Acneea conglobată (chistică), 2. Acneea inversă, 3. Acneea cheloidiană a cefei, 4. Hidradenita supurativă, 5. Pyoderma faciale, 6. Acneea (foliculita) cu germeni Gram-negativi, 7. Acneea fulminans, 8. Pyoderma gangrenosum-acne.

Sindroame asociate acneei - Acneea, una dintre cele mai întâlnite afecțiuni ale pielii, este o componentă de bază a mai multor boli sistemice sau sindroame: 1. Sindromul CAH = hiperplazie adrenală congenitală-acnee, 2. Sindromul SAHA = alopecie androgenică- seboree-acnee-hirsutism, 3. Sindromul PCO = ovarul polichistic-acnee, 4. Sindromul HAIR-AN = hiperandrogenism-insulino rezistență-akantozis nigricans-acnee, 5. Sindromul APERT = autozomal dominant-acnee-acrocefalosindactilie, 6. Sindromul SAPHO = sinovită-acnee-pustuloză-hiperostoză-osteită, 7. Sindromul PAPA = artrită piogenică-pyoderma gangrenosum-acnee.

Cuvinte cheie: acnee, severă, fulminans, conglobată, PG, sindroame, PCO, SAPHO, PAPA, APERT

Summary

Severe acne variants – 8 severe acne variants will be discussed in this section : 1. Acne conglobata, 2. Inverse acne, 3. Keloid acne of nape, 4. Hydradenitis suppurativa, 5. Pyoderma faciale, 6. Gram-negative folliculitis acne, 7. Acne fulminans, 8. Pyoderma gangrenosum-acne.

Acne-associated syndromes - Acne, one of the most common skin disorders, is also a cardinal component of many systemic diseases or syndromes: 1. CAH syndrome = congenital adrenal hyperplasia-acne, 2. SAHA syndrome = seborrhea-acne-hirsutism-androgenetic alopecia, 3. PCO syndrome = polycystic ovary-acne, 4. HAIR-AN syndrome = hyperandrogenism-insulin resistance-acanthosis nigricans-acne, 5. APERT syndrome = autosomal dominant-acne-acrocephalosyndactyly, 6. SAPHO syndrome = synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis, 7. PAPA syndrome = pyogenic arthritis-pyoderma gangrenosum-acne.

Key words: acne, severe, fulminans, conglobate, PG, syndromes, PCO, SAPHO, PAPA, APERT

DermatoVenerol. (Buc.), 57: 83-111

A. Forme severe de acnee

1. Acneea conglobată (chistică) este cea mai gravă formă de acnee, care afectează aproape exclusiv sexul masculin (1, 2). Leziunile debutează la pubertate, severitatea lor se accentuează cu trecerea anilor, atinge apogeul spre sfârșitul

A. Severe acne variants

1. Acne conglobata (cystic acne). Acne conglobata is the most severe form of acne and is seen almost exclusively in males [1, 2]. Lesions first occur at puberty and their severity increases in time, reaching climax at the end of adolescence

* Serviciul de Dermatologie - Ambulatoriul de Specialitate al Spitalul Clinic "C.F. Witting", București, România./Dermatology Department - Specialty Ambulatory of the Clinica Hospital "C.F. Witting", Bucharest, Romania.

adolescenței și poate persista chiar și după vârsta de 50 de ani. Nu are o evoluție cu remisiune spontană, vindecarea este urmată de cicatrici mari, neregulate, profund deprimate sau hipertrofice (cheloidiene). Caracteristici sunt nodulii inflamatori, confluenți, dureroși, care se transformă în abcese profunde, multiple, chiste moi pline cu lichid hematic și mase păstoase, purulente, fetide, legate între ele prin traiecte sinuoase, care se deschid la suprafața pielii, prin fistule multiple (3); scurgerile purulente sau serosanguinolente pot persista indefinit. În jurul leziunilor se dezvoltă fibroză. Nodulii coexistă în același timp cu papulo-pustule, chiste, comedoane multiple, cicatrici. Cicatricile pot acoperi până la 1/3 din suprafața cutanată. Localizarea cea mai frecventă este trunchiul, în special spatele și mai puțin fața, gâtul, ceafa, scalpul, rădăcina membrelor (4). Examenle paraclinice, inclusiv cele endocrinologice, nu prezintă modificări. Unii pacienți prezintă și Hidradenită supurativă, asociat (5). Deficiențele imune nu pot fi incriminate ca factor etiologic (1, 6). Literatura descrie asocierea extrem de interesantă a acneei conglobate cu prezența genotipului xyy (7). Acesta este caracterizat de: înălțime de 1,80 m, retard mintal și comportament agresiv. Incidența sindromului este de 1:1000 nou-născuți și de 1:35 printre cei instituționalizați pentru delincvență juvenilă. Unul din șapte pacienți cu sindrom xyy prezintă acnee inflamatorie severă. Tratamentul include o terapie combinată agresivă, locală și generală, dar și un suport psihologic adecvat. Tratamentul de elecție este Isotretinoin 1 mg/kg/zi, 4-6 luni (5).

2. Acneea inversă . Este o formă specială de acnee conglobată, care interesează cu predilecție pliurile (interfesier, inghino-crural, axilar), mai rar scalpul sau ceafa. Termenul de acnee inversată sugerează tocmai topografia neobișnuită a acestor leziuni (8, 9, 10). Și acneea inversă afectează sexul masculin. Ea poate apărea singură sau se poate asocia cu alte două boli care au patogeneză și modificări histopatologice asemănătoare. În cadrul așa-numitului sindrom de obstrucție foliculară, acesta cuprinde triada: acnee conglobată (localizată în special pe torace frecvent posterior, fese etc.), hidrosadenită supurativă (axilară, inghinală, perigenitală) și

and sometimes persisting even after the age of 50. It does not evolve towards spontaneous remission and healing is followed by formation of big, irregular, deeply depressed or hypertrophic (keloid) scars. Acne conglobata is characterized by inflammatory, confluent, painful nodules that turn into deep, multiple abscesses, soft, purulent, fetid cysts filled with hematic liquid and creamy mass and bound together by sinuous tracts that open at the surface of the skin through multiple fistules [3]; purulent or serosanguinolent drainages can persist indefinitely. Fibrosis develops around lesions. Nodules coexist with papulopustules, cysts, multiple comedones, scars. Scars may cover up to 1/3 of the cutaneous surface. Acne conglobata mainly affects the trunk, especially the back and less often the face, the neck, the nape, the scalp and limbs roots [4]. Paraclinical examinations, endocrinological ones included, do not show modifications. Hydradenitis suppurativa is associated in some patients [5]. Immune deficiencies can be incriminated as etiological factor [1, 6]. Several studies describe the very interesting association of acne conglobata with genotype xyy [7], characterized by 1.80 m height, mental retardness and aggressive behaviour. Syndrome incidence is of 1:1,000 newborns and of 1:35 in young people internalized for juvenile delinquency. One out of seven patients with xyy syndrome presents severe inflammatory acne. Treatment includes both aggressive local and general therapy and adequate psychological support. Main treatment consists in administration of Isotretinoin 1 mg/kg/day for 4-6 months [5].

2. Inverse acne. It is a special form of acne conglobata that mainly affects intergluteal, inguinal-crural, axial folds, more seldom the scalp or the nape. The term "inverse" acne is suggestive for the unusual topography of these lesions [8, 9, 10]. Inverse acne also prevails in males. It may develop either solely or associated with two other conditions with similar pathogenesis and histopathological modifications. The so-called follicular obstruction syndrome comprises the following triad: acne conglobata (mainly localised on the thorax, often on the back, but also on the buttocks, etc), hydradenitis suppurativa (axial, inguinal, perigenital) and

perifoliculită și abcese pe ceafă și scalp (cu manifestări clinice ca în acneea cheloidiană a cefei). Triada devine tetradă, dacă celor de mai sus li se adaugă sinus pilonidal la nivelul sau deasupra pliului anal (4). Leziunile tronculare de acnee conglubată sunt relativ discrete față de inflamația gravă intertriginosă, cu leziuni confluențe și cicatrici proeminente. Evoluția este continuă (ani sau decade), mai ales că relația cu acneea nu este ușor de recunoscut și boala este ades diagnosticată tardiv. Acneea inversă poate evolua cu creșterea importantă a VSH-ului, leucocitoză mare (sindrom leucemoid), hiposideremie și anemie, disproteinemie, infecții cu germeni gram-negativi, amiloidoză. Pe leziuni inflamatorii cronice foarte rar apar epiteliomane spinocelulare. Etiopatogeniei inverse nu este clară, dar se pare că intervine un factor ereditar și o floră microbială (strepto-stafilococică) agresivă.

3. Acneea cheloidiană a cefei. Se localizează la ceafă, scalp, la nivelul interliniei păroase și apare frecvent la sexul masculin (5). Clinic apare foliculită și perifoliculită (papulo-pustule, noduli, rar abcese), care generează plăci, placarde fibroase, cu aspect de cicatrici hipertrofice (pseudocheloidiene), dure, alopecice, pe suprafața cărora apar comedoane (4) și grupuri de fire de păr cu același punct de emergență. Evoluția este cronică și cu tendință la extindere. Nu s-a evidențiat un organism specific, procesul declanșator putând fi o pseudofoliculită sau o foliculită bacteriană sau un alt factor necunoscut (5). Există o predispoziție individuală. Apare frecvent la diabetici, obezi, persoane expuse la traumatisme repetate ale regiunii nucale.

4. Hidradenita supurativă. Este o afecțiune complexă, care apare la adult, asociind comedoane, abcese care comunică între ele prin canale epiteliale (celulita disecantă), sinusuri fistuloase cu localizări neobișnuite și profunde. Afecțiunea poate fi extrem de invalidantă, cicatricile hipertrofice de la nivelul axilelor pot căpăta aspect monstruos, imobilizând brațele, iar puroiul care drenează din multiple orificii, are un miros fetid, foarte dezagreabil (11, 12). Boala progresează lent, pe parcursul a ani de zile și nu are nicio tendință de vindecare spontană.

perifolliculitis and abscesses on the nape and scalp (accompanied by manifestations such as keloid acne of nape). The triad turns into a tetrad if to these is added the pilonidal sinus of the or above the anal fold [4]. Acne conglobata trocular lesions are relatively discreet as compared to the severe intertriginous inflammation, with confluent lesions and prominent scars. The evolution is continuous (and takes years or decades), all the more as the association with acne is not easily recognisable and the disease is often diagnosed late. Inverse acne may evolve accompanied by a significant increase of the ESR, high leucocytosis (leucemoid syndrome), hyposideremia and anemia, dysproteinemia, gram-negative germs infections, amyloidosis. Spinocellular epitheliomas only rarely occur on chronic inflammatory lesions. The etiopathogeny of inverse acne is not yet known, but it seems that a hereditary factor and an aggressive microbial (strepto-staphylococic) flora are involved.

3. Keloid acne of nape. It is localised on the nape, scalp, at the level of the hair interline and often occurs in males [5]. Clinically, there frequently appear folliculitis and perifolliculitis (papulopustules, nodules and seldom abscesses), that generate plaques, fibrous plaquards that take the form of tough, alopecic hypertrophic (pseudokeloid) scars on whose surface occur comedones [4] and groups of hair with the same emergence point. The evolution is chronic and with spreading tendency. No specific organism has been detected so far and the triggering process responsible could be a pseudofolliculitis, a bacterian folliculitis or any other unknown factor [5]. There exists a genetic predisposition. Keloid acne of nape often involves diabetic and obese patients and people exposed to repeated traumas of the nape area.

4. Hydradenitis suppurativa. It is a complex condition of the adult age that associates comedones, abscesses communicating through epithelial channels (dissicant cellulitis), fistula sinus tracts with unusual and deep localisations. It may take extremely disabling forms, the hypertrophic scars in the pits of the arms can become monstrous in aspect, immobilizing the arms, and the pus that suppurates from multiple perforations has a fetid and very unpleasant smell [11, 12]. The disease evolves slowly, for

Suprainfecțiile sunt oricând posibile, agravând situația bolii. Evoluția este gravă și poate asocia câteva complicații: carcinomul cu celule scuamoase sau ulcerul Marjolin, meningita bacteriană (13, 14, 10). Din punct de vedere fiziopatologic, afectarea glandelor apocrine este privită ca un fenomen secundar. Aceleași fenomene distructive majore au loc și în absența glandelor apocrine. Este o boală cronică a carei patogeneză este încă neînțeleasă. A fost considerată mult timp o afecțiune a glandelor apocrine, dar astăzi se știe că acestea au foarte puțini receptori androgenici, deci nu pot fi considerate o țintă a hormonilor androgeni. Tratamentul este foarte dificil, mulți autori recomandând abordarea chirurgicală timpurie a leziunilor, ca singură alternativă viabilă, cu administrarea eventuală de isotretinoin pre și postoperator (11, 12).

5. Pyoderma faciale. Este o afecțiune rară, o altă variantă de acnee (15, 16, 17), care apare de obicei la femei de 20-40 ani. Se caracterizează prin acnee facială explozivă, purulentă, nodulo-chistică, dezvoltată pe fondul unei acnei ușoare. Prognosticul este bun; se vindecă cu mai puține cicatrici decât ar fi de așteptat. Se deosebește de acneea fulminans prin absența semnelor sistemice. Isotretinoin 1 mg/kg/zi timp de 4-6 luni, asociat în primele 30 de zile cu corticoizi sistemici 40 mg/zi.

6. Acneea (foliculita) cu germeni Gram-negativi. Apare la pacienții, care au suferit de acnee vulgară cu forme inflamatorii pentru lungi perioade de timp și au primit tratament cronic cu antibiotice orale, de obicei Tetracilină. Cauza este înlocuirea florei foliculare normale cu bacterii gram-negative rezistente la terapia antibiotică, antiacneică obișnuită. Majoritatea pacienților sunt de sex masculin, au între 18 și 30 ani și prezintă o agravare neașteptată a acneei care de altfel era bine controlată de tratament (18, 19, 20). Se apreciază că un procent de 2-5% dintre pacienții care primesc tratament cu antibiotice pe termen lung sunt afectați; clinic se constată apariția de pustule superficiale și noduli. Se pot descrie două tipuri clinice de foliculită cu germeni gram-negativi:

years, and does not heal spontaneously. Suprainfections can occur at any time, aggravating the condition. The evolution is severe and may involve several complications: squamous cell carcinoma or Marjolin ulcer, bacterial meningitis [13, 14, 10]. Physiopathologically, the involvement of the apocrine glands is regarded as a secondary effect. The same major destructive phenomena take place in the absence of apocrine glands too. Hydradenitis suppurativa is a chronic condition of yet unknown pathogenesis. It was for a long time considered a disorder of the apocrine glands, but we presently know that these glands have very few androgenic receptors and therefore cannot be seen as a target for the androgen hormones. Treatment is very complex and many authors recommend early surgical intervention on the lesions as the only viable option, possibly accompanied by pre- and post-surgical administration of isotretinoin [11, 12].

5. Pyoderma faciale. Pyoderma faciale is a rare skin condition, another acne variant [15, 16, 17] that primarily affects women of 20-40 years of age. It causes severe outbreaks of inflamed purulent nodules and cysts on the face and develops on a pre-existing mild acne. The prognosis is good and healing leaves surprisingly few scars behind. It differs from acne fulminans in that it does not display systemic signs. Treatment consists in the administration of isotretinoin 1 mg/kg/day for 4-6 months, associated with systemic corticoids 40 mg/day for the first 30 days..

6. Gram-negative folliculitis acne. This infection may occur as a complication in patients with acne vulgaris and usually develops in patients who have received systemic antibiotics (primarily tetracycline) for prolonged periods. It is caused by the replacement of normal follicular flora with gram-negative bacteria resistant to the usual antiacneic, antibacterial therapy. Most patients are males, aged 18 to 30, who present a sudden aggravation of acne otherwise well controlled by treatment [18, 19, 20]. It is estimated that 2 to 5 per cent of the patients receiving long-term therapy with antibiotics are thus affected; clinically, it manifests as superficial nodules and cysts. There are two clinical types of gram-negative folliculites:

Tipul 1 – prezintă pustule mici, zemuinde, în jurul gurii și al nasului, iar examenul bacteriologic evidențiază prezența *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* sau *Escherichia coli*;

Tipul 2 – prezintă noduli profunzi, iar culturile evidențiază un agent micobian mult mai virulent, *Proteus mirabilis*.

7. Acneea fulminans. AF cunoscută și ca acnee malignă este o afecțiune rară, foarte severă, o acneeulcerativă cu debut acut și simptome sistemice, de aceea de multe ori pacientul apelează inițial la un internist, și nu la un dermatolog. Apare frecvent la băieții caucasieni, cu vârste cuprinse între 13-20 ani, dar nu sunt excluse persoanele de sex feminin (21, 22). Boala are o frecvență mult mai scăzută în rândul popoarelor din Asia de Est, precum japonezii. AF a fost descrisă inițial în 1959, ca fiind un tip de AC cu septicemie, de Burns și Colville (23). În 1971, Kelly și Burns (24) introduc exprimarea „AC acută, febrilă, ulcerativă cu poliartralgii”. În 1975, Plewig și Kligman (25) disociază această afecțiune de AC și inventează termenul AF, care se referă la debutul brusc și severitatea afecțiunii. În 1977, Goldschmidt et al. (26) au definit AF ca fiind o tulburare rară în rândul adolescenților de sex masculin, caracterizată prin apariția bruscă a unor noduli inflamatorii, hemoragici, cu crustă pe spate (28), piept și față asociată cu simptome sistemice variate (27) (febră, frisoane, slăbiciune, dureri musculo-scheletale), cu debut brusc. Se pot asocia în plus eritem nodos, osteoliză aseptică, hepatosplenomegalie sau miozită (29, 30). Cu aproximativ un an înainte de debutul simptomelor acute, pacienții tipici o formă ușoară a acneei vulgare. În ultimii ani incidența AF pare să aibă o tendință descendentă, probabil datorită tratamentului mai timpuriu și mai bun al acneei (22).

Etiologia AF rămâne necunoscută, dar de-a lungul timpului au fost avansate mai multe teorii și anume:

- AF este legată de o reacție exploziv-immunologică de hipersensibilitate de tip 3 sau 4 la antigenii *Propionibacterium acnes* (32). Contactul puternic al sistemului imunitar cu antigenii *P. Acnes* sau substanțele chemotactice rezultate din degradarea acestuia poate apărea ca

Type 1 – small, suppurative pustules develop around the mouth and the nose; bacteriological examination shows the presence of *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*;

Type 2 – deep nodules; bacteriological examination shows the presence of a much more virulent microbial agents, *Proteus mirabilis*

7. Acne fulminans. AF, also known as malign acne or ulcerative acne, is a rare and very severe skin condition. It begins with acute systemic symptoms and patients often initially refer to general physicians, not to dermatologists. It prevails in Caucasian boys aged 13 to 20, although females are not spared either [21, 22]. This condition is much less frequent in East-Asian populations, such as the Japanese. It was first described in 1959 by Burns and Colville as acne conglobata with septicemia [23]. In 1971, Kelly and Burns described it as “acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia” [24]. In 1975, Plewig and Kligman [25] disassociated it from AC and coined the term AF, with reference to its sudden and severe beginning. In 1977, Goldschmidt et al. [26] defined AF as a rare condition occurring in male teenagers, characterized by sudden appearance of hemorrhagic, inflammatory nodules with crusts on the back [28], chest and face, associated with various systemic symptoms [27], such as fever, quivers, musculoskeletal pains, and with sudden eruption. AF can also associate with nodous erythema, aseptic osteolysis, hepatosplenomegalia or myositis [29, 30]. Approximately one year prior to AF beginning, patients typically develop mild acne vulgaris. In recent years, AF incidence seems to have diminished, probably thanks to early and improved acne therapy [22].

AF etiology remains unclear, although several theories have been advanced throughout the years:

- AF is triggered by an explosive-immunological hypersensitive reaction type 3 or 4 to *Propionibacterium acnes* antigens [32]. A strong contact of the immunity system with *P. Acnes* antigens or the chemotactic substances resulting from its degradation can develop as a result of Isotretinoin-

urmare a fragilității canalului pilosebaceu indusă de Isotretinoin, de aceea Isotretinoinul poate precipita AF (33, 34), dar paradoxal acesta este utilizat cu succes în tratamentul AF, dar numai în combinație cu steroizi sistemici, sau alți agenți antiinflamatori, și obligatoriu precedat de aceștia.

- O altă teorie afirmă că AF poate fi o afecțiune autoimună complexă. S-a afirmat că o reacție Arthus are loc atunci când AF se manifestă prin eritem nodos, dar nu au fost detectate complexe imune circulante (29, 35). Un factor în favoarea etiologiei autoimune a AF este răspunsul rapid al pacientului la steroizii sistemici, creșterea gama globulinelor și scăderea complementului C3 la unii pacienți. Complexe imune se întâlnesc și la pacienții cu dureri musculo-scheletale.

Deși patogeneza AF rămâne necunoscută, asocierea cu sindromul SAPHO sugerează că citokinemia sistemică inflamatorie, incluzând factorul de necroză tumorală alfa (TNF alfa), poate fi responsabil. Acest lucru este întărit de constatarea că agentul anti-TNF alfa, Infliximab, are efecte benefice asupra AF (36).

- Factorii genetic și ereditar pot juca un rol important în cazul anumitor pacienți. AF a fost raportată la gemenii monoziгоți (37,38). În fiecare caz, vârsta prezentării și severitatea afecțiunii au fost similare. Un caracter ereditar a fost sugerat la o vârstă identică a prezentării, o imagine clinică similară și fenotipurile antigenului leucocitar uman (HLA) identic la doi frați (39). Deși țesutul nu indică faptul că acești pacienți ar avea HLA-B27, în anumite cazuri poate exista o predispoziție genetică, probabil asociată cu gena HLAcw6.
- Nivelurile sanguine ridicate de testosteron pot juca un rol important în patogeneza AF (40,41). S-a constatat că unii pacienți care consumaseră timp de 4 săptămâni, doze mari de testosteron și steroizi anabolizanți, în vederea creșterii masei musculare (42), au dezvoltat AF ca efect secundar al autoadministrării. În ciuda ingestiei de

induced fragility of the pilosebaceous channel. This is why Isotretinoin can accelerate AF evolution [33, 34], although, on the other hand, it is successfully used in AF treatment, but only in combination with systemic steroids or other anti-inflammatory agents, and only preceded by them.

- Another theory sustains that AF is a complex autoimmune condition. An Arthus reaction may take place when AF manifests as nodous erythema, although no circulating immune complexes have been detected [29, 35]. Factors in favour of AF autoimmune etiology are the patient's rapid response to systemic steroids, as well as the increase in gamma globulins and decrease in C3 complement in some patients. Immune complexes also develop in patients with musculoskeletal pains. Although AF pathogenesis remains unknown, its association with SAPHO syndrome suggests that the inflammatory systemic cytokinesis, including the tumor necrosis factor (TNF alpha), may be involved. This hypothesis is sustained by the fact that the anti-TNF alpha agent, Infliximab, has beneficial effects in AF [36].
- Genetic and hereditary factors may play a significant role in some patients. AF has been reported in monozygotic twins [37, 38]. In each case, the age the patient referred to the dermatologist and the severity of the condition were similar. The hereditary factor has also been considered responsible in two brothers who presented at the same age with identical human leukocyte antigen phenotypes (HLA) [30]. Although the tissue does not indicate that these patients have HLA-B27, a genetic predisposition, probably associated with the HLAcw6 gene, may be involved.
- High testosterone levels in blood may also play an important part in AG pathogenesis [40, 41]. It has been observed that some patients who took high doses of testosterone and anabolizing steroids for four weeks in order to increase their muscular mass [42], have developed AF as a secondary effect of autoadministration.

testosteron, nivelul acestuia s-a plasat în limite normale. În mod fiziologic nivelul testosteronului crește la pubertate și asta explică de ce această boală îi afectează în primul rând pe adolescenții de sex masculin, a căror seboree se intensifică. Și dozele mari de steroizi anrogeni sau anabolizanți cresc secreția de sebum în cazul persoanelor de sex masculin trecute de pubertate. Crescând secreția de sebum, crește și densitatea bacteriei *P. Acnes*.

- Factorii infecțioși au fost considerați ca fiind foarte importanți în acnee fulminans. O asociere a unei infecții virale cu AF a fost sugerată la debutul simptomelor clinice la două săptămâni după îmbolnăvirea de pojar, ceea ce înseamnă că pojarul poate declanșa o eliberare tranzitorie de citokine inflamatorii, rezultând persoane predispușe la AF (43).

Din punct de vedere clinic s-a observat că, înainte de debutul brusc al bolii, cele mai multe persoane prezintă forme ușoare sau moderate de acnee. AF este declanșată de obicei de tratamentul cu Tetraciclină sau Isotretinoin (22). Este o afecțiune unică. Caracteristicile principale ale AF sunt: debut brusc, acnee severă și adesea ulcerativă, febră și poliartrită, lipsa răspunsului la tratamentul antibacterian și răspuns bun la cel pe bază de steroizi administrați oral 4-6 săptămâni, cu adăugare de Isotretinoin oral (44). La debut, AF seamănă cu AC, prezentând mulți noduli inflamatori, foarte dureroși, ulcerativi, acoperiți de cruste hemoragice, distribuiți în mare parte în partea superioară a toracelui, spate și umeri (45). Aceștia sunt atât de numeroși încât pacientul nu poate sta întins pe spate, leziunile degenerază, devin rapid supurative, transformându-se în ulcerații pline cu resturi gelatinoase, necrotice. Comedoanele închise și deschise sunt rare și mici. Spre deosebire de acnee vulgară, comedoanele poliporoase sunt absente. Spre deosebire de AC, la pacienții cu AF se remarcă o multitudine de reacții sistemice, prezente la majoritatea pacienților, și anume: oboseala, indispoziția, artralgiile (uneori apare umflarea articulațiilor mari ca de exemplu articulația sacroiliacă, genunchi etc), mialgiile, febră, anemie, VSH crescut. Factorul reumatoid și anticorpii

In spite of testosterone ingestion, its level was within normal limits. Physiologically, the level of testosterone rises in adolescence, and hence this condition mainly affects male teenagers, whose seborrhea increases at this age. High doses of androgen or anabolizing steroids also increase sebum secretion in mature male patients. Since sebum secretion increases, *P. Acnes* bacteria density increases as well.

- Infectious factors are considered as very significant in acne fulminans. The association of one viral infection with AF has been suggested as triggering clinical symptoms two weeks after measles developed in one patient. This means that measles can temporarily discharge inflammatory cytokines in patients predisposed to AF [43].

Clinical examinations have shown that prior to the sudden occurrence of AF, most patients presented mild or moderate acne variants. AF is usually triggered by treatment with Tetracycline or Isotretinoin [22]. It is a unique condition. Its main characteristics are: sudden beginning, severe, often ulcerative acne, fever and polyarthritis, lack of response to antibacterial treatment and good response to therapy with steroids administered orally for 4-6 weeks, associated with oral administration of Isotretinoin [44]. In the beginning, AF resembles AC, with numerous inflammatory, very painful, ulcerative nodules covered by hemorrhagic crusts, mainly spread on the upper parts of the thorax, back and shoulders [45]. They are in such a great number that the patient cannot lie on his/her back and lesions degenerate, becoming suppurative in no time and turning into ulcerations filled with gelatinous, necrotic remains. Open and shut comedones are rare and small. As opposed to acne vulgaris, polyporous comedones are absent. Unlike AC, in most AF patients a multitude of systemic reactions can be observed, including fatigue, indisposition, arthralgias (sometimes, big articulations, such as sacroiliac joint, the knee, etc.), myalgias, fever, anemia, increased ESR level. The rheumatoid factor and the antinuclear antibodies are negative. Patients may adopt a bending position

antinucleari sunt negative. Pacienții pot adopta o postură aplecată datorită poliartritei, care produce dureri la mers. Pacienții nu prezintă HLA-B27 prezent. Apar leziuni osoase osteolitice aseptice frecvent la nivelul claviculei, sternului, oaselor lungi ale extremităților, pe șolduri, glezne, humerus și la nivelul articulațiilor sacroiliace. Aceste leziuni se vindecă lent și de multe ori rămân cicatrici extinse. AF lasă cele mai multe cicatrici.

Constatările de laborator au evidențiat:

- Leucocitoză caracteristică frecvent asociată cu o reacție leucemoidă (46), cu 0,5-1,5% mieloblaste, promielocite și mielocite în sângele periferic; un nivel crescut al leucocitelor polimorfonucleare
- VSH crescut
- Niveluri crescute de PCR
- Trombocitoză
- Anemie normocromă
- Uneori poate să apară hematurie microscopică și proteinurie
- Frecvent proteinele serice sunt normale, dar alteori pot indica albumină scăzută sau alfa globulină și gama globulină crescute
- Complexe imune circulante au fost identificate la unii pacienți care prezentau AF și eritem nodos (29, 35).
- Spre deosebire de acnea vulgară, pacienții cu AF pot prezenta și o hipersensibilitate întârziată la diferite antigene în cadrul testelor cutanate (47).
- Culturile de bacterii din sânge, din fluidele comune și din piele sunt în general sterile, sugestive.
- Propionibacterium acnes a fost izolat sporadic din leziunile osoase ale pacienților cu AF (48), aceștia prezentând o fluorescență roșie la nivelul osului afectat, ceea ce este caracteristic bacteriei Propionibacterium acnes. Exista AF cu osteomielită, având culturi bacteriene osoase negative (49).
- Nivelul anticorpilor antistafilococici și antistreptococici este normal, de obicei. Stafilococul auriu poate apărea doar ocazional.
- Studiile legate de imagistică: pacienții pot prezenta leziuni litice osoase demonstrate radiologic și niveluri crescute ale fosfatazei

due to the polyarthritis, which causes pains when walking. Patients do not display HLA-B27. Aseptic osteolytic bone lesions often develop in the cellular bone, the stern, the long bones of the extremities, on hips, ankles, humerus and the sacroiliac joints. These lesions take a long time to heal and generally leave behind extended scars. AF is the acne variant that leaves most scars.

Laboratory examinations have shown:

- Specific leukocytosis, often associated with a leukomoid reaction [46], with 0.5 up to 1.5 per cent myeloblasts, promyelocytes and myelocytes in the peripheral blood; an increased level of polymorphonuclear leucocytes
- Increased ESR level
- High levels of polymerase chain reaction
- Thrombocytosis
- Normochrome anemia
- Sometimes microscopic hematuria and proteinuria
- Seric proteins are often within normal values, although in some cases they may indicate low albumin and high alpha globulin and gamma globulin levels
- Circulating immune complexes have been detected in some patients with AF and nodous erythema [29, 35]
- Unlike acne vulgaris, AF patients may show delayed hypersensitivity to various antigens during skin tests [47]
- Bacteria cultures from blood, common fluids and skin are generally suggestively sterile
- Propionibacterium acnes has been sporadically isolated from bone lesions in AF patients [48] who presented a red fluorescence in the affected bone area, a trait characteristic to Propionibacterium acnes bacteria. AF with osteomyelitis and negative bone bacterial culture also occurs [49]
- Generally, the level of antistaphylococcus and antistreptococcus antibodies is normal. Staphylococcus aureus develops only occasionally.
- Imagery studies have shown that patients may present lytic bone lesions observed in radiology, as well as increased levels of serum alkaline phosphatase [50]. The cause of bone lesions remains unknown.

alcaline serice (50). Cauza leziunilor osoase este necunoscută. Nu a fost identificată nici o bacterie patogenă, doar foarte rar au fost pacienți la care a fost cultivată bacteria *Propionibacterium acnes* (48, 51). Leziunile inițiale sunt osteolitice, mai târziu apare formarea periostală de os nou, scleroză și îngroșare. Nu s-au observat eroziuni sau osificări ligamentare. Zonele predilectate sunt toracele anterior, frecvent sternul și claviculele, șoldurile, gleznela, humerusul, regiunea sacroiliacă.

Apariția leziunilor osoase necesită biopsie pentru a exclude afecțiunile maligne, benigne, sau infecțioase. Frecvent se poate observa un infiltrat cu neutrofile și mononucleare, cu țesut de granulație, care poate imita osteomielița.

Din punct de vedere histopatologic, pustulele timpurii indică o infiltrare intensă cu neutrofile și ocazional cu histiocite, cu invadarea și distrugerea peretului folicular și a glandelor sebacee. Apare necroză epidermică, hemoragică, datorită subțierii vaselor și a sângerării abundente la nivelul pielii. Această necroză este înconjurată de un infiltrat mixt granulocitar și limfocitar. Unii foliuli prezintă distensie cu celule keratinizate (microcomedoane), fără tendință de formare a comedonului. Un nodul este indiciul unui epiderm regenerat, cu un derm care conține un infiltrat celular dens, mixt, hiperplazie vasculară și numeroase celule fibroblastice stelate. Rareori testele de imuno-fluorescență directă dezvăluie un IgM linear și o bandă de fibrină la joncțiunea dermo-epidermică cu depunere de fibrină în jurul glandelor sebacee. Spre deosebire de acnea conglobată lipsesc chisturile mari, neinflamate, secundare și comedoanele poliporoase. Pot fi vizualizați noduli neovasculari, eritematoși.

Diagnosticul diferențial urmărește:

- Diagnosticul diferențial se face cu acnea conglobată (AC), dar în AF manifestările sistemice sunt foarte pronunțate, acestea diferențiindu-se în mod clar; AF este mai amenințătoare pentru sănătate, este rezistentă la antibiotice, presupunând o terapie specială și este limitată în timp. AC are localizare cutanată asemănătoare cu AF (comedoanele sunt prezente atât în AC, cât și în AF), dar debutul acesteia este

No pathogenic bacteria has been detected and *Propionibacterium acnes* bacteria has been cultivated in very few patients [48, 51]. Lesions are initially osteolytic and the periosteal formation of new bones, accompanied by sclerosis and thickening, develops later. No ligament erosions or ossifications have been observed. The prevailing affected areas are the forethorax, frequently the stern and the collar bone, the hips, ankles, humerus and the sacroiliac area.

The occurrence of bone lesions requires biopsy in order to exclude malign, benign or infectious disorders. Frequently, there appears an infiltrate with neutrophils and mononuclears, with granulation tissue, that resemble osteomyelitis.

Histopathologically, early pustules suggest an intense infiltration of neutrophils and occasionally of histiocytes, invasion and destruction of the follicular wall and of the sebaceous glands. Epidermic, hemorrhagic necrosis occurs due to thinning of vessels and abundant bleeding of the skin. This necrosis is surrounded by a mixed granulocytary and lymphocytary infiltrate. Some of the follicles present distension with keratinised cells (microcomedones), while with no tendency to develop the comedone. The presence of nodules suggest a regenerated epidermis, with a dermis containing a dense, mixed cell infiltrate, vascular hyperplasia and numerous stellate fibroblastic cells. Direct immunofluorescence tests only rarely show a linear IgM and a fibrin slip at the dermo-epidermal junction, with fibrin settling around the sebaceous glands. Unlike acne conglobata, secondary, non-inflamed big cysts and polyporous comedones are absent. Instead, erythematous neovascular nodules can be observed.

Differential diagnosis:

- Differential diagnosis is performed by comparison with acne conglobata (AC). In AF, systemic manifestations are very pronounced and specific. AF is more threatening for health, resistant to antibiotics, requires special therapy and is limited in time. The skin localisation of AC is similar to that of AF (comedones are present both in AC and in AF), but AC

incomparabil mai puțin exploziv, evoluția este mai cronică, apare la vârste mai înaintate și poate fi o componentă a triadei, care include și celulita disecantă a scalpului și hidradenita supurativă. În concluzie este important și corect să nu punem AF pe seama AC severe.

- AF poate fi considerată ca fiind o parte a sindromului SAPHO, asemănările clinice dintre ele conducând la ideea de boală autoimună. Cauza acestui sindrom nu este însă clară până în prezent, ci doar presupus. Criteriile sindromului SAPHO sunt: apare frecvent la copii și tineri; leziunile cutanate pot include: pustuloză palmo-plantară, acnee severă, tipuri diferite de psoriazis, hidradenita supurativă, dar absența leziunilor pielii nu exclude diagnosticul de SAPHO; afectare osteo-articulară, cu scleroză sau osteoliză sau cu ambele, cel mai frecvent localizate la nivelul peretelui toracelui anterior, centurii pelvice, vertebrei și mandibulei. În cadrul sindromului SAPHO s-au descris și manifestări sistemice ca de exemplu indispoziție și febră, dar mai rar (52).

Tratamentul AF a fost o adevărată provocare. Combinația cea mai eficientă este: steroizi orali și isotretinoin. Steroizii sistemici (Prednison) sunt de primă alegere, ei controlând efectiv leziunile pielii, reduc febra, au un efect favorabil asupra simptomelor musculo-scheletale; doza de Prednison este 0,5-1 mg/kg/zi, timp de 3-5 luni, descrescând apoi în funcție de îmbunătățire. Dacă dozajul a fost redus prea rapid sau administrarea oprită, recidiva apare la 2-8 săptămâni după și se manifestă printr-o agravare a artralgiei, uneori febră, dar nu se înrăutățește aspectul nodulilor cutanați (22). Reducerea steroizilor se face treptat și se evită prelungirea inutilă pentru a evita efectele adverse. După ce faza acută inflamatorie a afecțiunii a fost controlată cu steroizi sistemici se poate începe tratamentul cu isotretinoin sistemic (acidul 13-cis-retinoic) (53). Foarte importantă este respectarea ordinii steroizi și apoi isotretinoin, altfel în mod paradoxal isotretinoinul poate precipita afecțiunea (54,55); în consecință isotretinoinul nu se înscrie în tratamentul inițial

beginning is significantly less explosive, its evolution more chronic, it develops at more advanced age and can be part of the triad also comprising disecant cellulitis of the scalp and hidradenitis suppurativa. In conclusion, it is important and accurate not to mistake AF for severe AC.

- AF can be considered as part of the SAPHO syndrome and their clinical similarities lead to the idea of autoimmune disease. The cause of this syndrome is yet unknown and only supposed. SAPHO syndrome criteria are: it mainly occurs in children and youngsters; skin lesions include: palmoplantar pustulosis, severe acne, various types of psoriasis, hidradenitis suppurativa, but the absence of skin lesions does not exclude SAPHO diagnosis; osteoarticular involvement, with sclerosis or osteolysis or both, mainly affecting the forethorax wall, the pelvic girdle, the vertebra and mandible. Within SAPHO syndrome, systemic manifestations such as indisposition and fever have also been described, but less commonly [52].

AF treatment is a real challenge. The most efficacious combination consists of oral steroids and isotretinoin. Systemic steroids (Prednison) are the first choice; they effectively control skin lesions, diminish the fever and act favourably on musculoskeletal symptoms; Prednison dose is 0.5-1 mg/kg daily for 3 to 5 months, after which it decreases, depending on amelioration degree. If dosage is too quickly decreased or the therapy interrupted, relapses occur in 2-8 weeks as aggravation of arthralgia, sometimes accompanied by fever, and the aspect of the skin nodules worsens [22]. Steroids administration should be gradually reduced and prolonged and unhelpful treatment should be avoided, least adverse effects should appear. After the inflammatory acute stage has been taken under control by means of systemic steroids, treatment with systemic isotretinoin (13-cis-retinoic acid) can begin [53]. Observing the correct administration order (first steroids, then isotretinoin) is extremely important, otherwise isotretinoin can aggravate the condition [54, 55]; hence,

de primă alegere (56, 57). Tratamentul cu isotretinoin trebuie început la 4 săptămâni după cel cu corticosteroizi, acest interval fiind absolut necesar. Se recomandă începerea cu doze inițiale reduse (0,1 mg /kg/zi), mai ales pacienților, care prezintă orice urmă de crustă, evitând astfel agravarea; apoi doza crește la 0,5 mg/kg/zi până la maxim 1-1,5 mg/kg/zi. Durata tratamentului depinde de răspunsul fiecărui individ și nu ar trebui să fie mai scurt de 3-5 luni. Sub tratament diminuează semnificativ reacția inflamatorie și chiar dispare, dar recidivele par să fie mai frecvente decât în acnea vulgară. Dacă în timpul tratamentului cu isotretinoin apar granuloame piogenice (proliferări vasculare) în mod spontan, doza de isotretinoin trebuie redusă la 0,2 mg/kg/zi,

Pacienții cu AF trebuie să stea la pat și au nevoie de o perioadă de spitalizare de 3-5 săptămâni. Tratamentul local include : debridare chirurgicală, urmată de comprese calde cu 20-40 % soluție uree, pentru a preveni formarea crustelor, curățarea cu agenți antibacterieni și loțiuni antiseptice, corticosteroizi topici de potență înaltă, aplicați pe nodulii ulcerati de 2 ori pe zi, timp de 7-10 zile (benefici mai ales în faza activă pentru a diminua intensitatea inflamației și a ulceratiei). Alte tratamente implicate sunt cele efectuate cu laserul (Pulsed dye laser), foarte eficiente în AF, necesitând aproximativ 2 ședințe (58) pentru a obține vindecarea.

În cazurile foarte severe de AF (59), care nu cedează doar la steroizii orali, se asociază Azatioprina, obținându-se o remisie după mai multe luni de tratament combinat.

În cazul în care AF se asociază cu eritem nodos tratamentul trebuie să includă sulfonele (dapsona) cu efect antiinflamator, antiinfecțios, doza inițială 50 mg/zi, care poate fi crescută la 100 sau 150 mg/zi (26). În situația în care dapsona nu poate fi acceptată dintr-un anumit motiv, aceasta poate fi înlocuită cu retinoit.

Antiinflamatoarele nesteroidiene se utilizează pentru febră și simptomele musculo-scheletale, cu efecte favorabile.

Și salicilații au efect pozitiv în mialgiile acute și în artrită.

Alte terapii includ corticosteroizi intra-articulari, injecții, medicamente antireumatice,

isotretinoin is not to be considered as an initial first choice treatment [56, 57]. Isotretinoin treatment should start 4 weeks after that with corticosteroids, this lag being absolutely mandatory. The recommended initial dose is low (0.1 mg/kg daily), especially in patients with crusts, in order to avoid aggravation of the condition; the dose is then increased to 0.5 up to 1-1.5 mg/kg/day. Treatment duration depends on each individual's response, but it should not be shorter than 3-5 months. Under treatment, the inflammatory reaction diminishes considerably, and even remits, although relapses seem more frequent than in acne vulgaris. If during isotretinoin treatment pyogenic granulomas (vascular proliferations) develop spontaneously, isotretinoin dose should be reduced to 0.2 mg/kg daily.

AF patients should stay in bed and need a period of hospitalization of 3-5 weeks. Local treatment comprises: surgical unclamping, followed by hot compresses with 20-40% urea solution in order to prevent crust formation, cleansing with antibacterian agents and antiseptic lotions, application of highly potent topical corticosteroids on the ulcerated nodules 2 times a day for 7-10 days (especially beneficial in the active stage for the diminuation of the inflammation and ulceration intensity). Other treatments involved are performed with laser (pulsed dye laser), very efficacious in AF, which requires approximately 2 sessions [58] for healing.

In very severe AF cases [59], which do not give way to oral steroids, Azatioprin is also administered and remission is obtained after several months of combined treatment.

When AF is associated with nodous erythema, treatment should include sulphones (dapsona), with antiinflammatory and anti-infectious effects, starting with 50 mg/day, a dose which may be increased to 100 or 150 mg/day [26]. If, out of any reasons, dapsona cannot be administered, it can be replaced by retinoide.

Non-steroid antiinflammatories are successfully used to control fever and musculoskeletal symptoms.

Salicylates have also a positive effect in acute myalgias and in arthritis.

Other therapies include intra-articular corticosteroids, injections and antirheumatic

care ameliorează afecțiunea (Metotrexat, Sulfasalazin, Cyclosporina A).

În cazul pacienților cu AF, care nu răspund la terapiile convenționale, Infliximab, este considerat o opțiune terapeutică (36), sub acțiunea lui nodulii cutanați ulcerativi încep să descrească în mod considerabil, iar sinovita, durerile de spate și claviculare sunt complet rezolvate.

AF este cea mai agresivă și distructivă formă a acneei. Multiplele manifestări clinice ale AF fac ca această afecțiune să fie uneori greu de recunoscut. În acneea fulminans, organismul pacientului pare să-și distrugă propriile țeluri-pielea, maduva, oasele, rinichii. Când tratamentul este administrat prea târziu, pacienții suferă cu rapiditate schimbări distructive. Ei au dureri și prezintă dizabilități de la leziunile pielii. Au fost raportate pierderi în greutate devastatoare de 12 kg, aproximativ 1,5 kg/săptămână, și temperatura de 41 grade C (60). Întreruperea tratamentului poate fi urmată de o exacerbare a simptomelor osteo-articulare. Recidiva apare de obicei la 2-8 săptămâni după atacul acut, când dozajul de corticosteroizi este redus sau administrarea lor este oprită, și se manifestă sub forma agravării artralgiei și uneori febră, dar de obicei nu se remarcă o agravare a leziunilor pielii. Începerea timpurie a terapiei poate diminua apariția cicatricilor și riscul apariției altor modificări asociate acestei potențiale afecțiuni care desfigurează. AF recurentă este extrem de rară. Pacienții tratați cu corticosteroizi și isotretinoil au un prognostic foarte bun. Pot să apară recidive, când tratamentul este redus sau oprit timpuriu. După un an de tratament riscul de recidivă scade. O diagnosticare corectă și la timp a AF permite o gestionare terapeutică bună, evită tratamente inutile și foarte important evită leziunile reziduale cicatriciale de pe suprafața pielii sau leziunile osoase reziduale radiologice, ca de exemplu scleroza și hiperostoza. Ocazional, poate persista durerea musculo-scheletală ușoară în zonele afectate de boala acută. În general, AF nu reapare dacă este corect tratată și ținută sub control.

8. Vasculitic/Pyoderma gangrenosum acne.

Câțiva pacienți care prezentau o acnee foarte blândă, au dezvoltat brusc un atac de vasculită severă, asemănătoare leziunilor din pyoderma gangrenosum. Cicatricile importante sunt

medicinal drugs that improve the condition (Metotrexat, Sulfasalazin, Cyclosporine A).

In AF patients who do not respond to conventional therapies, Infliximab is considered an option [36]. Under such treatment, ulcerative skin nodules start to decrease considerably, while synovitis, back and collar bone pains totally remit.

AF is the most aggressive and destructive form of acne. Its multiple manifestations make it sometimes difficult to diagnose. In acne fulminans, patient's organism seems to destroy its own goals – the skin, the medulla, the bones, the kidneys. When treatment is administered too late, patients quickly undergo destructive changes. They are in pain and develop disabilities due to skin lesions. Devastating weight losses of 12 kg (approximately 1.5 kg/week), have been reported, as well as fevers of 41°C [60]. Treatment interruption can be followed by an exacerbation of osteo-articular symptoms. Relapse generally occurs 2-8 weeks after the acute attack, when corticosteroids dosage is reduced or its administration is interrupted, and manifests as aggravation of arthralgia and sometimes fever, although it is not generally accompanied by aggravation of skin lesions. Early beginning of therapy can diminish occurrence of scars and the risk of other modifications associated with this potential condition that disfigure recurrent AF is extremely rare. Patients treated with corticosteroids and isotretinoil have a very good prognosis. Relapses may occur when treatment is reduced or interrupted before time. The risk of relapse diminishes after one year of treatment. Accurate and early AF diagnosis allows for good therapeutical management, avoids residual scar lesions on skin surface or radiological residual bone lesions, such as sclerosis and hyperostosis. Occasionally, mild musculoskeletal pains persist in areas affected by the acute condition. AF does not generally relapse if adequately treated and kept under strict control.

8. Vasculitic/Pyoderma gangrenosum acne

Some patients with very mild acne have suddenly developed a severe attack of vasculitis, with lesions resembling pyoderma gangrenosum and significant scars as an inevitable consequence. The mechanism of this devastating type

consecințele inevitabile. Mecanismul acestei acnee devastatoare este probabil o reacție imunologică la P.Acnes. Din punct de vedere al tratamentului, câțiva pacienți par să nu răspundă la Isotretinoin oral în monoterapie, dar asociat cu steroizi orali și azathioprină (200 mg/zi), efectul este clar favorabil, dar tratamentul trebuie continuat pe o perioadă mai lungă de peste 3-4 luni (61).

B. Sindroame asociate acnee

1. Sindromul SAPHO:

- A fost descris pentru prima dată în 1987 (62)
- Este o afecțiune rară, aproape necunoscută, cu o prevalență estimată la cel mult 1 la 10000 (64), afectează copiii și adulții tineri cu preponderență (66). S-au raportat asocieri chiar cu boli inflamatorii intestinale, precum boala Crohn și colita ulcerosă.
- Sindromul SAPHO înglobează: sinovită, leziuni osteoarticulare aseptice, hiperostoză, osteită, acnee, pustuloză (69,70)
- Au fost propuse trei criterii de diagnostic pentru acest sindrom, și anume:
 - a) Osteomielită multifocală recurentă cronică cu sau fără manifestări ale pielii
 - b) Artrită aseptică acută sau cronică asociată fie cu acnee severă, fie cu psoriazis pustulos palmoplantar
 - c) Osteită sterilă asociată cu una dintre manifestările cutanate. Oricare dintre cele trei prezentări este suficientă pentru diagnosticarea sindromului (63). Este o artropatie caracterizată prin faptul că are factor reumatoid negativ, la care se asociază manifestări dermatologice cu grade diferite de severitate, cum ar fi: acneea, hidradenita supurativă, celulita disecantă a scalpului, psoriazis vulgar, psoriazis pustulos palmoplantar, sindromul Sweet, boala Sneddon-Wilkinson și pioderma gangrenosum (67, 68). Atunci când apare acneea, ea poate îmbrăca diferite forme clinice de la medie la severă conglobată sau fulminans.
- Manifestările cutanate pot apărea concomitent, pot precede sau pot urma implicarea oaselor (65). Un studiu efectuat

of acne probably involves an immunological reaction to P. Acnes. As regards the treatment, some of the patients seem not to respond to monotherapy with orally administered Isotretinoin, although the effect is definitely favourable in association with oral steroids and azathioprine (200 mg/day); treatment should nevertheless continue for more than 3-4 months [61].

B. Acne-associated syndromes

1. SAPHO syndrome:

- Was first described in 1987 [62]
- It is a rare, almost unknown condition, with a prevalence estimated to 1 in 10,000 people at the most [64] and mainly affecting children and young adults [66]. Associations with intestinal inflammatory diseases, such as Crohn disease and ulcerous colitis, have also been reported.
- SAPHO syndrome includes: synovitis, aseptic osteoarticular lesions, hyperostosis, osteitis, acne, pustulosis [69, 70].
- Three diagnosis criteria have been suggested for this syndrome:
 - a) Recurrent multifocal osteomyelitis, with or without skin condition
 - b) Acute or chronic aseptic arthritis, associated either with severe acne or with palmoplantar pustular psoriasis
 - c) Sterile osteolysis associated with a skin condition. Any of the three above-mentioned aspects suffices for syndrome diagnosis [63]. SAPHO syndrome is an arthropathy with a negative rheumatoid factor associated with dermatological manifestations of various severity degrees: acne, hidradenitis suppurativa, dissecant cellulitis of the scalp, psoriasis vulgaris, palmoplantar pustular psoriasis, Sweet syndrome, Sneddon-Wilkinson disease and pyoderma gangrenosum [67, 68]. When acne is present as skin condition, it may take various clinical forms, from average to severe conglobata or fulminans.
- Skin conditions can appear simultaneously, prior or after bones involvement [65]. A long-term follow-up study

pe termen lung, pe 120 de cazuri confirmate, a prezentat: 66 pacienți (55%) cu pustuloză palmoplantară, 37 pacienți (30,8%) cu psoriazis vulgar, 30 de pacienți (25%) cu acnee severă și 19 pacienți (15,8%) fără manifestări cutanate (66). Leziunile osoase pot fi osteoarticulare (sinovită), hiperostoză, osteită multifocală. Localizările osoase cele mai frecvente sunt la nivelul pieptului (torace anterior), la nivelul articulațiilor sacroiliace și la nivelul extremităților. Leziunile osoase care se regăsesc în acest sindrom cum sunt cele osteolitice, zonele de scleroză pot fi evidențiate radiografic, scintigrafic, tomografic (acesta făcând diagnosticul diferențial cu procese tumorale metastazice ale oaselor), RMN (care detectează multiplele focare cu leziuni osteitice, unele dintre acestea fiind chiar asimptomice, localizate articular axial sau non-axial) explorarea imagistică fiind clar cea care pune diagnosticul timpuriu (94).

Etiopatogenia acestui sindrom este neclară. Nu a fost identificată nicio bacterie patogenă, au existat doar cazuri izolate, în care s-a cultivat bacteria *P. Acnes* și de aceea aceasta a fost suspectată ca un posibil factor etiologic (71). *P. Acnes* induce producerea de IL-8 și TNF-alfa, PMN care este mai gravă în SAPHO decât în artrita reumatoidă sau artrita psoriazică (72). Un alt studiu recent a evidențiat interleukina (IL)-8 și factorul de necroză tumorală (TNF)-alfa, generat de neutrofilia polimorfonucleară (PMN) ca fiind mai mari la pacienții cu sindrom SAPHO (72). Deci concluzia ar fi că sindromul SAPHO poate fi declanșat de o stare infecțioasă, cauzată probabil de *P. Acnes*, conducând către răspunsuri puternice umorale și inflamatorii celulare, dar cu siguranță această bacterie nu este triggerul principal în această afecțiune (73), lucru susținut de altfel de cazurile în care leziunile osoase nu răspund la tratamentul cu antibiotice.

Terapia actuală este aproape empirică, pentru că se bazează pe experiențe limitate în tratarea unor grupuri mici de pacienți (74). S-au utilizat antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi, metotrexat, ciclosporina, sulfone, azatioprină, sulfasalazină, Infliximab, calcitonină,

conducted on 120 confirmed cases has shown that 66 patients (55 per cent) presented palmoplantar pustulosis, 37 patients (30.8 per cent) psoriasis vulgaris, 30 patients (25 per cent) severe acne and 19 patients (15.8 per cent) no skin condition [66]. Bone lesions can be osteoarticular (synovitis), hyperostosis, multifocal osteitis. Main bone lesions localisations are the chest (the forethorax), the sacroiliac joints and the extremities. In bone lesions in SAPHO syndrome, such as the osteolytic ones, sclerosis areas can be detected by radiography, scintigraphy, tomography (for the differential diagnosis with bone metastatic tumoral processes), MRI (that detects multiple foci with osteolytic lesions, some of them even asymptomatic, with articular, axial or non-axial localisation), resonance imaging being by far the examination of choice in early diagnosis [94].

SAPHO syndrome etiopathogenesis is still unclear. No pathogenic bacteria has been detected, there were only isolated cases where *P. Acnes* bacteria has been cultivated, hence it was suspected as a possible etiological factor [71]. *P. Acnes* induces production of IL-8 and TNF-alpha, PMN being more severe in SAPHO than in rheumatoid or psoriasis arthritis [72]. One recent study has shown that interleukine (IL)-8 and the TNF-alpha tumor necrosis factor, generated by the polymorphonuclear neutrophil (PMN), are higher in patients with SAPHO syndrome [72]. Thus, we may conclude that SAPHO syndrome can be triggered by an infectious condition probably caused by *P. Acnes*, leading to strong humoral and cell inflammatory responses, although this bacteria is by no means the main trigger in this disease [73], a fact otherwise confirmed by the cases in which bone lesions did not respond to the treatment with antibiotics.

Present therapy is almost empirical, being based on experiences limited to the treatment of small lots of patients [74]. It has mainly consisted so far in the administration of non-steroid antiinflammatories (AINS), corticosteroids, metrotexate, cyclosporine, sulphones, azatioprine, sulphasalazine, Infliximab, calcitonin,

leflunomidă etc, utilizate în terapii unice sau asociate (de exemplu corticosteroizi și retinoizi). Implicarea factorului de necroză tumorală alfa (TNF alfa) în patogeneză este întărită de constatarea că agentul anti TNF alfa, adică Infliximab (75), are efecte benefice, chiar în cazurile refractare (75), obținându-se efecte favorabile prelungite până la 10 luni (75). Tratamentul complet trebuie să urmărească atât efectele osteoarticulare, cât și manifestările cutanate. În acest sens se utilizează cu succes Isotretinoinul pentru leziunile de tip acnee asociate cu leziuni osoase (76). Manifestările cutanate și cele osteoarticulare trebuie tratate concomitent, pentru a obține o regresie a simptomatologiei de ambele părți (76). Eficiența terapiei orale sau intravenoase cu bifosfonat a fost raportată în multe cazuri și poate fi explicată prin activitatea lor antiinflamatorie prin supresia secreției IL-1 beta, IL-6 și TNF-alfa (95,96).

Sindromul SAPHO este o tulburare cronică, cu exacerbări intermitente și remisiuni, dar care se îmbunătățesc cu timpul.

2. Sindromul SAHA. Asocierea seboreei și acneei cu hirsutismul și/sau alopecia androgenică la femei, a fost definită în 1982 ca sindromul SAHA (77). Acesta include manifestările dermatologice ale excesului de androgeni la femei, pe baza nivelurilor circulante mari de androgeni sau datorită capacității aparatului pilosebaceu de a răspunde cu o sensibilitate crescută nivelului androgenului circulant normal (78,79). Sindromul SAHA se clasifică în tipul idiopatic, ovarian, suprarenal și hiperprolactinemic și poate fi asociat cu ovarele polichistice, mastită chistică, obezitate, insulino-rezistență și infertilitate (80). Toate cele patru semne majore ale sindromului SAHA sunt prezente la 20% dintre pacienți. Seboreea este întâlnită întotdeauna, alopecia androgenică apare la 21% dintre cazuri, acneea la 10% din cazuri, iar hirsutismul la 6% (78, 80, 81). Excesul androgenic la femei este considerat unul dintre cele mai frecvente tulburări endocrine, care afectează 5-10% dintre pacientele aflate la vârsta reproductivă. Excesul androgenic poate fi cauzat de sinteza crescută de androgeni la nivelul glandelor suprarenale și ovare, incluzând și activarea androgenilor la nivelul pielii (82,83). Glanda

leflunomide, etc., either in monotherapy or in associations (for instance, corticosteroids plus retinoids). The involvement of the tumor necrosis factor TNF-alpha in its pathogenesis is stressed by the fact that this anti alpha agent, i.e. Infliximab [75], yields favourable prolonged effects of up to 10 months even in refractory cases [75]. A complete treatment should focus both on osteoarticular and skin conditions. For instance, Isotretinoin is successfully used for acne lesions associated with bone lesions [76]. Skin and osteoarticular manifestations should be treated concomitantly in order to obtain a regression in both symptoms [76]. Oral or intravenous diphosphonate therapy has proven efficacious in many cases; this is explained by its anti-inflammatory activity due to the suppression of IL-1 beta, IL-6 and TNF-alpha secretion [95, 96]. SAPHO syndrome is a chronic disorder, with intermittent exacerbations and remissions that nevertheless ameliorate in time.

2. SAHA syndrome. The association of seborrhea and acne with hirsutism and/or alopecia in women was first defined in 1982 as the SAHA syndrome [77]. SAHA comprises dermatological manifestations of androgen excesses in females due to the high androgen circulating levels or to the capacity of the pilosebaceous apparatus to respond with increased sensitivity to the normal androgen circulating level [78, 79]. SAHA syndrome is classified into the idiopathic, ovarian, suprarenal and hyperprolactinemic types and can be associated with polycystic ovaries, cystic mastitis, obesity, insulin resistance and infertility [80]. All four major signs of SAHA are present in 20 per cent of the patients. Seborrhea is always present, androgen alopecia in 21 per cent of the cases, acne in 10 per cent and hirsutism in 6 per cent [78, 80, 81]. Androgen excess in women is one of the most common endocrine disorders, affecting 6 to 10 per cent of women of reproductive age. Androgen excess may be caused by the increased synthesis of androgens in the suprarenal glands and ovaries, including activation of androgens at skin level [82, 83]. The sebaceous gland plays an important part in the active formation of androgens and de novo testosterone biosynthesis [84, 85]. In women, up

sebacee este un organ important al formării active de androgeni și a biosintezei de novo a testosteronului (84,85). La femei până la 50% din testosteronul circulant total este produs în piele și în alte organe periferice. Androgenii, prin legarea de receptorii androgeni nucleari prezenți în piele, afectează numeroase funcții cutanate, cum ar fi creșterea și diferențierea unităților pilosebacee și homeostazia barierei epidermice. Excesul de androgeni poate crește dimensiunea și numărul lobulilor glandei sebacee, precum și excreția de sebum. Cei mai mulți pacienți cu acnee prezintă niveluri normale circulante ale androgenilor și severitatea acneei nu se corelează cu nivelurile serice de androgen (84,86,87,88). Se crede că androgenii pot juca un rol important în inițierea dezvoltării acneei sau aceasta poate fi rezultatul unei supraproducții de androgeni la nivelul pielii (87). Hirsutismul și oligomenoreea sunt simptome obișnuite asociate cu hiperandrogenia (78). Pacienții cu hirsutism manifestă frecvent o activitate crescută a 5 alfa-reductazei și niveluri mai mari ale androstendionului și sulfatului DHEA. Testosteronul total nu diferă semnificativ în rândul pacienților cu hirsutism, alopecie sau acnee (82,89). Pe de altă parte excesul de androgen conduce la alopecie androgenică (90,91). Diagnosticul sindromului SAHA presupune o anamneză completă, o examinare fizică pentru a evidenția excesul de androgeni, investigații de laborator adecvate (incluzând hormoni precum sulfatul DHEA, testosteronul, prolactina și 17-OH-progesteron) pentru a exclude hiperandrogenia (78,84). Tratamentele includ modificarea stilului de viață, contraceptive orale, medicație antiandrogenică și insulino-sensibilizantă (87, 92, 93).

3. Sindromul PAPA. Triada clinică: artrită sterilă piogenică, pioderma gangrenosum (PG) și acneea conglobată au fost observate la mai multe familii și apar descrise cu acronumul sindromului PAPA în 1997 (97). În 2002 gena CD-2 legând proteina 1 (CD2 BP1, de asemenea denumit proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1, PSTPIP1) pe cromozomul 15q24-25.1 a fost identificată ca o genă ce cauzează sindromul (98,99). Punctul mutațiilor, fie A230T sau E250Q, au fost confirmate în 5 familii cu acest sindrom, cu excepția unui caz cu

to 50 per cent of the total circulating testosterone is produced in the skin and other peripheral organs. By binding with the nuclear androgen receptors in the skin, androgens affect numerous skin functions, such as the the growth and differentiation of pilosebaceous units and the epidermal barrier homeostasis. Androgen excess may cause increase of the number and size of the sebaceous gland lobules as well as sebum excretion. Most acne patients display normal androgen circulating levels and acne severity is not correlated with the androgen serum levels [84, 86, 87, 88]. It is believed that androgens play an important role in initiating acne development, although acne can also be the result of an overproduction of androgens at skin level [87]. Hirsutism and oligomenorrhea are symptoms commonly associated with hyperandrogenia [78]. Hirsutism patients often display a more intense activity of 5 alpha-reductase and higher androstenedione and DHEA sulphate levels. Total testosterone level does not significantly differ in patients with hirsutism, alopecia or acne [82, 89]. On the other hand, androgen excess leads to androgen alopecia [90, 91]. SAHA syndrome diagnosis requires complete anamnesis, a physical examination meant to detect androgen excess, adequate laboratory investigations (including hormones such as DHEA sulphate, testosterone, prolactin and 17-OH-progesterone) in order to exclude hyperandrogenia [78, 84]. Treatments aim at modifying the life style, oral contraceptives, antiandrogen and insulin-sensitizing medication [87, 92, 93].

3. PAPA syndrome. The clinical triad: pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum (PG) and acne conglobata has been observed in several families and was described in 1997 under the acronym PAPA syndrome [97]. In 2002, the CD-2 gene that binds protein 1 (CD2 BP1, also named proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1, PSTPIP1) on the chromosome 15q24-25.1, was identified as syndrome-causing gene [98, 99]. The mutations, being they A230T or E25-Q, have been confirmed in 5 families with this syndrome, with the exception of a case with a negative family history and in the absence of an identifiable mutation in the gene CD2BP1 [97, 100-104]. Within the group

o istorie familială negativă și în absența unei mutații identificabile în gena CD2BP1. (97,100-104). În grupul bolilor autoinflamatoare, mutațiile diferitelor proteine cheie, precum CD2BP1, pentru sindromul PAPA și pyrină pentru febra familială Mediteraneană, pot fi implicate în patogeneza bolilor obișnuite (99). Proteina CD2BP1 leagă pyrina, care este un inhibitor al procesului inflamator. În acest sindrom, proteina mutantă CD2BP1 împiedică acțiunea antiinflamatoare a pyrinei (105). Cantitatea redusă a pyrinei nelegate induce infiltrare neutrofilică în artrită, acnee, PG și alte dermatoze neutrofilice (98,99,106). Manifestarea sindromului PAPA cu triada sa clinică variază la membrii familiei afectate. Artrita este cel mai important semn urmat de acnee și PG. O pacientă cu sindrom PAPA confirmat de studiul genetic a avut acnee și PG cu debut târziu, la 49 de ani și fără artrită (103). Unii pacienți cu acest sindrom nu au acnee sau PG (97). Frecvent, artrita este cel mai precoce semn care apare între 1 și 16 ani (107). Fiind aseptică și seronegativă, artrita non-axială și pauci-articulară, afectează de obicei mâinile, coatele, genunchii și gleznelor. Articulațiile axiale au fost implicate doar în câteva cazuri (102). La pubertate se dezvoltă o acnee nodulochistică severă. PG apare în adolescență sau la maturitate, dar de obicei după apariția acneei. Motivul tranziției în cadrul acestui sindrom de la artrita inflamatorie la manifestările cutanate cu acnee și PG la pubertate este necunoscut, suspectându-se aici rolul etiologic posibil al testosteronului (102). S-a constatat că sindromul PAPA se poate asocia și cu alte boli, ca de exemplu hepatita idiopatică, uveita, proteinurie, diabet zaharat insulino dependent, hipogama globulinemie etc (97, 102, 108). Datorită faptului că niciuna dintre aceste boli nu este constant prezentă, asocierea poate fi o simplă coincidență. În cadrul acestei triade, PG și acneea pot fi prezent pe parcursul mai multor decenii. Artrita piogenică sterilă este în general autolimitată, dar artrita pe termen lung poate conduce la distrugerea articulațiilor și la diformitate. În ceea ce privește tratamentul, inflamația artritei piogenice, a PG și a acneei este sensibilă la glucocorticoizi administrați sistemic sau local. Chirurgia invazivă este nocivă și contrindicată. De obicei, terapia antimicrobiană

of autoinflammatory conditions, mutations of various key proteins, such as CD2BP1 for PAPA syndrome and pyrine for the Mediterranean familial fever, may be involved in the pathogenesis of common disorders [99]. The protein CD2BP1 binds pyrine, an inhibitor of the inflammatory process. In this syndrome, the mutant protein CD2BP1 blocks the anti-inflammatory activity of pyrine [105]. The reduced amount of unbound pyrine induces neutrophil infiltration in arthritis, acne, PG and other neutrophil dermatoses [98, 99, 106]. PAPA syndrome manifestations and its clinical triad vary in members of the affected family. Arthritis is the most important sign, followed by acne and PG. In one female patient with PAPA syndrome confirmed in the genetic study, acne and PG developed late, at age 49, and were not associated with arthritis [103]. Some PAPA syndrome patients do not have acne or PG [97]. Arthritis is generally the earliest sign, developing between 1 and 16 years of age [107]. Being aseptical and seronegative, the non-axial and pauciarticular arthritis commonly affects the hands, elbows, knees and ankles. Axial joints have been involved in only a couple of cases [102]. A severe nodulocystic acne develops at puberty. PG appears in adolescence or adulthood, usually after acne develops. In PAPA syndrome, the reason for the transition from inflammatory arthritis to the skin condition of acne and PG is unknown, although the etiologic role of testosterone is suspected [102]. It was also observed that PAPA syndrome can associate with other disorders, such as idiopathic hepatitis, uveitis, proteinuria, insulin-dependent diabetes mellitus, hypogammaglobulinemia, etc. [97, 102, 108]. Since none of these disorders is constantly present, the association can be a mere coincidence. Within this triad, PG and acne can persist for several decades. Sterile pyogenic arthritis is generally self-limited, although long-term arthritis may lead to joints destruction and difformity. As regards the treatment, pyogenic arthritis inflammation, PG and acne are sensitive to systemically and locally administered glucocorticoids. Invasive surgery is detrimental and counter-indicated. Antimicrobial therapy is

este ineficientă. Unele medicamente anti-reumatice, cum ar fi leflunomida sau sulfasalazina, pot reduce durerea articulațiilor și preveni progresia bolii (102). Dapsona este utilă datorită efectului său anti-neutrofilic (104), Terapia biologică este o potențială alegere de tratament (Infiximab și receptorul antagonist-anakinra-), care și-a demonstrat eficiența în sindromul PAPA și alte boli autoinflamatoare (107, 109).

4. Sindromul CAH. CAH este acronimul pentru hiperplazie suprarenală congenitală, care constă în grupul heterogen al afecțiunilor autozomal moștenite, care se datorează unor efecte enzimaticе (implicate în biosinteza cortizolului și/sau al dosteronului) rezultând deficit de glucocorticoizi, mineralocorticoizi și exces de androgen (110). Excesul de androgen și deficitul de mineralocorticoizi și glucocorticoizi afectează unitatea pilosebacee rezultând manifestări cutanate: alopecia androgenică, hirsutism, acnee, seboree (110). 95% din cazurile de CAH se datorează deficitului de 21-hydroxylază (21-OH), cauzată de mutații în gena 21-hydroxylază (CYP21, 6p21.3) (111). Există două variante, boala clasică asociată cu pierderea completă a funcției enzimei, care apare în perioada neonatală și se evidențiază la 1/15000 de nașteri și varianta CAH non-clasică, cu debut târziu, adică NCAH (hiperplazia adrenală congenitală non-clasică, care apare mai frecvent afectând 1% din populația totală (112). Acneea și hirsutismul, principalele manifestări cutanate ale CAH sunt apărute frecvent în timpul adolescenței. În CAH clasic, manifestările clinice (virilizare, deficiențe în fertilitate, statură mică, apariția devreme a pilozității faciale, axilare, pubiene și acneea), sunt cauzate de deficitul de glucocorticoizi și mineralocorticoizi și de androgenii în exces (110, 113). NCAH este de asemenea asociat cu simptome hiperandrogenice, ca de exemplu hirsutism, alopecie androgenică sau seboree (114, 115). Acneea chistică severă refractară la antibiotice orale și Isotretinoin au fost asociate cu NCAH (116,117). Unele femei cu NCAH prezintă și PCOS (118). Există pacienți cu acnee refractară, hirsutism și dereglări menstruale, care prezintă PCO și NCAH confirmate de genotipul CYP21 (117). Femeile cu

usually inefficient. Some antirheumatic drugs, such as leflunomide and sulphasalazine, can reduce pain in the joints and prevent the progress of the condition [102]. Dapsone is useful owing to its anti-neutrophil effect [104]. Biological therapy is a potentially adequate choice (Infiximab and the antagonist- anakinra-receptor), which has proven efficacious in PAPA syndrome and other autoinflammatory conditions [107, 109].

4. CAH syndrome. CAH is the acronym for congenital adrenal hyperplasia; it refers to several autosomal recessive diseases resulting from mutations of genes and enzymes (involved in cortisol and/or dosterone biosynthesis), with glucocorticoids and mineral corticoids deficit and androgen excess [110]. Androgen excess and glucocorticoids and mineral corticoids deficit affect the pilosebaceum unity, with resulting skin manifestations: androgen alopecia, hirsutism, acne, seborrhea [110]. 95 per cent of CAH cases are due to the deficit of 21-hydroxylase (21-OH), caused by mutations in 21-hydroxylase gene (CYP21, 6p21.3) [111]. There are two variants of this condition: the classical disorder, associated with complete loss of the enzyme function, developing in neonatal period, was detected in 1/15,000 births; and the non-classical form, with late development, i.e. NCAH (non-classical congenital adrenal hyperplasia), more commonly encountered and affecting 1 per cent of the total population [112]. Acne and hirsutism, the main skin symptoms in CAH, frequently develop during adolescence. In classical CAH, clinical manifestations (virilization, fertility deficiency, low height, early facial, axilar and pubic hair, acne) are caused by glucocorticoids and mineral corticoids deficit and androgen excess [110, 113]. NCAH is also associated with hyperandrogen symptoms, such as hirsutism, androgen alopecia or seborrhea [114, 115]. Severe cystic acne refractory to oral antibiotics and Isotretinoin has been associated with NCAH [116, 117]. Some NCAH female patients also present PCOS [118]. There are patients with refractory acne, hirsutism and menstrual disorders that also present PCO and NCAH confirmed by CYP21 genotype [117]. Women with NCAH may also display insulin

NCAH pot prezenta insulină rezistență. Oricum, asocierea acesteia cu apariția acneei, nu a fost studiată la pacienții cu NCAH (119). De notat că acneea poate fi singurul semn prezent în NCAH, la femei cât și la bărbați (117, 120). NCAH trebuie diferențiat de PCOS, sindromul CUSHING, hiperprolactinemie sau tumori androgen secretante (110,118). Pentru NCAH mai blând cu steroizi suprarenali normali bazal, este recomandat testul de stimulare a CAH (114). Acest test trebuie făcut dimineața la începutul fazei foliculare (ziua 3-7 a ciclului menstrual). Tratatamentul pentru CAH clasic constă în reducerea producției de androgen cu ajutorul sau prin intermediul cortizolului (cu glucocorticoizi orali) sau când este necesar, corectând deficitul de aldosteron cu fludrocortizon (112). Tratatamentul pentru NCAH depinde de principala problemă a pacientului, acnee sau hirsutism. Pentru acneea asociată cu NCAH se administrează glucocorticoizi orali pentru a contracara producția suprarenală de androgen (121). Doze reduse de prednisolon 2,5-5 mg pe zi sau doze reduse de dexamethasone 0,25-0,75 mg, pot fi administrate, cu mare atenție însă la riscul crescut de supresie a glandei suprarenale. Pentru a ne asigura că glucocorticoizii sunt eficienți, DHEA este monitorizat pentru reducere sau normalizare (110).

5. Sindromul PCO. Sindromul PCO este o dereglare endocrină complexă, care afectează 5-20% dintre femei, fiind strâns legată de originea lor etnică. Se caracterizează prin hiperandrogenism cu oligo și/sau anovulație și ovare polichistice (122). Hiperandrogenismul, secreția modificată de gonadotropină precum și rezistența la insulină sunt implicate în patogeneza sindromului PCO. Un nou aspect în fiziologia PCO îl reprezintă implicarea lipsei vitaminei D, care poate fi cauza și/sau consecința tulburărilor de reglare a insulinei (123). Oricum, nu doar femeile pot fi afectate de problemele metabolice sau hormonale. Bărbații față de femeile cu PCO tind să manifeste tulburări în glucoză și profilul androgenetic și pot reprezenta un fenotip special al sindromului metabolic (124). Acest sindrom are la bază o origine genetică importantă (125). Genele implicate pot fi grupate în 4 categorii: cele legate de insulino rezistență,

resistență. În orice caz, asocierea cu acnee nu a fost studiată în NCAH pacienți [119]. Noteworthy, acnee este singurul simptom NCAH afectând atât femeile cât și bărbații [117, 120]. NCAH trebuie diferențiat de PCOS, CUSHING syndrome, hiperprolactinemie or secreting androgen tumors [110, 118]. În milder NCAH with normal basal suprarenal steroids, the CAH stimulating test is recommended [114]. This test should be performed in the morning, at the beginning of the follicular phase (day 3-7 of the menstrual cycle). Treatment for classical CAH consists in the reduction of androgen production with the help of or by means of cortisol (with oral glucocorticoids) or, if necessary, by correcting aldosterone deficit with fludrocortisone [112]. NCAH treatment depends on the main symptom affecting the patient, hirsutism or acne. In acne associated with NCAH, oral glucocorticoids are administered in order to counteract androgen suprarenal production [121]. Low doses of prednisone of 2.5-5 mg/day or of dexamethasone (0.25-0.75 mg) may be administered, but with much care, taking into account the high risk of suprarenal glands suppression. To ensure efficacy of glucocorticoids, DHEA is monitored to achieve reduced or normal levels [110].

5. PCO syndrome. PCO syndrome is a complex endocrine disorder that affects 5 to 20 per cent of the female population and is tightly related to women's ethnic origin. It is characterized by the presence of hyperandrogenism with oligo and/or anovulation and of polycystic ovaries [122]. Hyperandrogenism, changed levels of gonadotropine as well as insulin resistance are all involved in PCO syndrome pathogenesis. A new aspect in PCO pathophysiology is the absence of vitamin D, which may be the cause and/or the consequence of insulin regulating disorders [123]. In any case, not only women are affected by metabolic or hormonal problems. As opposed to women, men with PCO display disturbances in the glucose level and the androgenetic profile and may present a special phenotype of the metabolic syndrome [125]. The genes involved can be divided into four categories: insulin-resistance related ones, genes

cele care interferează cu biosinteza și acțiunea androgenilor, cele care codifică cytokinele inflamatorii și alte gene candidate (126). O relație clară cu genele asociate obezității, a fost descoperită recent (127). Afecțiunea este frecvent asociată cu insulino rezistența acompaniată de hiperinsulinemie compensatorie, creând un risc crescut pentru dezvoltarea diabetului zaharat de tip II. Obezitatea joacă un rol cheie la aproximativ 50% dintre femeile cu acest sindrom (122). De notat, că obezitatea este un simptom comun dar nu esențial în PCO, care poate la rândul său să genereze o subestimare a acestui sindrom la femeia slabă. Oricum, atât femeile obeze, cât și cele slabe prezintă riscul apariției hiperinsulinemiei, urmată în consecință de efecte cardiovasculare și metabolice. În plus, femeia cu PCO prezintă frecvent infertilitate, hirsutism, acnee și alopecie (80). Obezitatea și hirsutismul ca și problemele de fertilitate sunt considerate adevărate poveri psihologice, pentru femeile cu acest sindrom, iar rezultatele prezintă o rată de suicid de 7 ori mai mare. Acneea este prezentă la 23-35% dintre pacienții cu acest sindrom, în timp ce prevalența PCO în grupul acneeicilor a fost estimată la 26,9% într-un studiu recent sau mai mult în alte studii (129).

PCOS apare cu prevalență mai mare la femeii cu acnee severă, cu debut târziu și care prezintă rezistență la terapiile convenționale. Examinarea clinică include măsurători antropometrice și cotația (gradul) hirsutismului, care sunt elemente obligatorii pentru diagnosticarea sindromului PCO (130). În plus determinarea parametrilor endocrinologici incluzând androgenii, este obligatorie pentru diagnostic. Multe alte diagnostice ar trebui excluse, ca de exemplu: CAH, Cushing sindrom, hyperprolactinemia și altele mai puțin frecvente. Pentru a evalua riscul metabolic al femeilor cu sindrom PCO, trebuie efectuat un test de toleranță la glucoză, test care include insulina și determinările c-peptide și hormonul luteinizant (LH) (trebuie efectuate testele hormonale pentru a analiza receptivitatea hipofizei cu o creștere pronunțată caracteristică a LH-ului). Determinarea lipidelor serice și obezitatea sunt factori importanți pentru riscul cardiovascular (131). Examinarea ginecologică de rutină include ecografia transvaginală ovariană și testele pentru cancerul endometrial, precum și

interferența în biosinteza și acțiunea androgenilor, genele care codifică cytokinele inflamatorii și altele [126]. O relație clară cu genele asociate cu obezitatea a fost recent descoperită [127]. PCO este comună asociată cu insulino rezistență acompaniată de hiperinsulinemie compensatorie, care crește riscul de dezvoltare a diabetului zaharat de tip II. Obezitatea joacă un rol cheie la aproximativ 50% dintre femeile cu acest sindrom [122]. Noteworthy, obezitatea este un simptom comun, dar nu esențial în PCO, care la rândul său poate să genereze o subestimare a acestui sindrom la femeia slabă. Oricum, atât femeile obeze, cât și cele slabe prezintă riscul apariției hiperinsulinemiei, urmată în consecință de efecte cardiovasculare și metabolice. În plus, femeia cu PCO prezintă frecvent infertilitate, hirsutism, acnee și alopecie [80]. Obezitatea și hirsutismul ca și problemele de fertilitate sunt considerate adevărate poveri psihologice, pentru femeile cu acest sindrom, în timp ce prevalența PCO în grupul acneeicilor a fost estimată la 26,9% într-un studiu recent sau mai mult în alte studii [129].

PCOS apare cu prevalență mai mare la femeii cu acnee severă, cu debut târziu și care prezintă rezistență la terapiile convenționale. Examinarea clinică include măsurători antropometrice și cotația (gradul) hirsutismului, care sunt elemente obligatorii pentru diagnosticarea sindromului PCO (130). În plus determinarea parametrilor endocrinologici incluzând androgenii, este obligatorie pentru diagnostic. Multe alte diagnostice ar trebui excluse, ca de exemplu: CAH, Cushing sindrom, hyperprolactinemia și altele mai puțin frecvente. Pentru a evalua riscul metabolic al femeilor cu sindrom PCO, trebuie efectuat un test de toleranță la glucoză, test care include insulina și determinările c-peptide și hormonul luteinizant (LH) (trebuie efectuate testele hormonale pentru a analiza receptivitatea hipofizei cu o creștere pronunțată caracteristică a LH-ului). Determinarea lipidelor serice și obezitatea sunt factori importanți pentru riscul cardiovascular (131). Examinarea ginecologică de rutină include ecografia transvaginală ovariană și testele pentru cancerul endometrial, precum și

testele de ovulație și verificarea calendarului menstrual. Cele mai frecvente măsuri terapeutice, pentru managementul sindromului, constă în modificări în stilul de viață, utilizarea contraceptivelor orale și folosirea sensibilizatorilor de insulină. Tratamentul trebuie individualizat. Controlul greutateii este foarte important pentru femeile obeze cu PCO, dar controlarea cu succes a greutateii este adesea limitată (132), iar principiul controlului greutateii nu se aplică și la pacienții slabi cu PCO. Tratamentul insulino rezistenței se face cu Metformin, care poate să nu fie eficient pentru scăderea în greutate, dar reglează rezistența la insulină și determină scăderea importantă a androgenilor (133). Este evident că Metforminul este benefic pentru prevenirea avortului spontan, menține stabil și în echilibru metabolismul glucozei la femeile însărcinate (134). Oricum, utilizarea acesteia la pacienții cu PCO nu este foarte corespunzătoare din cauza lipsei unor studii ample cerute pentru aprobarea de către FDA sau EMEA. Alte terapii pentru insulino rezistență sunt de regulă incompatibile cu sarcina și ar trebui să fie folosite doar în cazuri particulare, cum ar fi variantele rare ale sindromului genetic PCO. Suplimentarea vitaminei D este recomandată în cazurile cu insuficiență sau deficit sever al 25-OH vitamina D, care ar putea să ajute în corectarea tulburărilor metabolice. Utilizarea contraceptivelor orale cu eficacitatea antiandrogenică clară pot ajuta să controleze atât nivelul androgenic cât și simptomele cutanate și hirsutismul. Prin contrast, intervențiile chirurgicale cum sunt cele laparoscopice au fost pe larg folosite în trecut și poate fi o opțiune alternativă terapeutică în mai multe cazuri.

6. Sindromul HAIR-AN. Acest sindrom este echivalent cu hiperandrogenismul (HA)-insulino rezistența (IR)- și acanthosis nigricans (AN). Acest sindrom poate fi considerat un subtip unic al PCO sindrom la femei (136), prezent la aproximativ 5% dintre tinerele cu HA (137). Pacienții cu HA, prezintă seboree, hirsutism acnee, menstrre neregulate, alopecie androgenică, îngroșarea vocii, schimbări în masa musculară, clitorimegalie. IR cu simptome diabetice ca și AN (138). S-a observat asocierea cu alte boli autoimune sau endocrine, ca de exemplu: tiroidita Hashimoto, boala lui Grave,

well as ovulation tests and checking of the menstrual calendar. The most common therapeutical measures in PCO syndrome management consist in changes in life style, use of oral contraceptives and insulin sensitizers. The treatment must be customized. Weight control is extremely important for obese PCO women, although successful control is often limited [132] and weight control principle does not apply to thin PCO patients. Treatment of insulin resistance is made with Metformin, which may not lead to weight loss but regulates insulin resistance and determines a significant decrease in androgens [133]. It is also known that Metformin is beneficial in preventing spontaneous abortion; it also maintains the stability and balance of glucose metabolism in pregnant women [134]. In any case, its utilization in PCO patients is not entirely adequate, in the absence of ample studies required by regulating bodies such as FDA and EMEA. Other insulin resistance therapies are usually incompatible with pregnancy and should be administered only in specific cases, such as rare variants of the PCO genetic syndrome. Vitamin D supplements are recommended in cases of severe 25-OH vitamin D insufficiency or deficit, which can contribute to control of both the androgenic level and skin and hirsutism symptoms. By contrast, surgical interventions such as laparoscopic ones, have been widely used in the past and may still represent a therapeutical alternative in many cases.

6. HAIR-AN syndrome. This syndrome is equivalent to hyperandrogenism (HA)-, insulin resistance (IR)- and acanthosis nigricans (AN). It can be considered a subtype of the PCO syndrome in women [136], affecting approximately 5 per cent of young HA woman patients [137]. HA patients present seborrhea, hirsutism, acne, irregular menstrual cycles, androgenic alopecia, voice thickening, changes in the muscular mass, clitorimegalia, IR with diabetic symptoms and AN [138]. Associations with other autoimmune or endocrine conditions have been observed: Hashimoto tyroiditis, Grave's disease, vitiligo, Cushing syndrome, Cohnen syndrome, acromegalia, CAH and insulinoma [138-140]. Generally, these patients present high insulin

vitiligo, sindromul Cushing, sindromul Cohnen, acromegalie, CAH și insulinomul (138-140). În general acești pacienți au prezentat niveluri ridicate de insulină, și niveluri ridicate sau normale de testosterone și androstendionă, dar niveluri normale de LH și prolactină. Prima anormalitate la pacienții cu acest sindrom se presupune a fi IR cu o creștere compensatorie a nivelului insulinei, care poate avea un efect scurt și direct în reglarea steroidogenezei în ovare, conducând la o superproducție ulterioară de androgeni (136). Severitatea hiperinsulinemiei se corectează în mod direct cu nivelurile de androgen (89). Hiperinsulinemia și hiperandrogenia stimulează împreună proliferarea epitelială și acumularea de melanină rezultând manifestările cutanate ale AN. S-a observat o scădere importantă a receptorilor insulinei sau mutații în gena receptorului cre au fost întâlnite la câțiva pacienți cu HAIR-AN (141). Recent, a fost raportată o mutație a receptorului factorului de creștere a fibroblastului (FGFR)3 asociată cu AN, hiperinsulinemie și diplazie scheletică (142). Acumularea lipidică intracelulară în ficat și în mușchi s-a găsit în sindromul IR, indicând rolul receptorilor IGF în metabolismul lipidic (143). Insulina sau IGF-1 pot stimula lipogeneza sebocitelor (144). Lipogeneza glandelor sebacee este cauzată de IGF-1 și poate duce indirect la seboree și acnee la pacienții cu HAIR-AN. Maniera abordată în prezent pentru acest sindrom, seamănă cu cea din SAHA și PCO. Se utilizează spironolactone și flutamida (ca antiandrogen) care pot fi utilizați singuri sau în combinație cu contraceptivele orale (145). Când tratamentul medical eșuează se abordează tratamente chirurgicale biliopancreatice sau rezecția bilaterală a ovarelor (146), însă toate acestea nu au un efect benefic constant pe termen lung și în consecință de cele mai multe ori statusul preoperator revine în câteva luni. Alteori îndepărtarea ovarelor nu reușește să îmbunătățească IR, aceasta fiind un defect metabolic genetic. Operația în combinație cu supresia hormonilor gonadotropi este probabil cea mai eficace terapie curentă, valabilă pentru cazurile refractare.

7. Sindromul APERT. A fost descris pentru prima dată în 1906 (148). Este un sindrom congenital rar tip I, manifestat cu acrocefalo-

levels and high or normal testosterone and androstendione levels, but normal LH and prolactine levels. The first abnormality in patients with this syndrome is supposed to be an IR with compensating increase of insulin level, with a possible short and direct effect in steroidogenesis regulation in the ovaries, leading afterwards to androgen overproduction [136]. Hyperinsulinemia severity is directly corrected with androgen levels [89]. Both hyperinsulinemia and hyperandrogenism stimulate epithelial proliferation and melanin accumulation, resulting in skin AN manifestations. A significant decrease in insulin receptors or mutations in the receptor gene have been observed in several HAIR-AN patients [141]. A mutation in the fibroblast growth factor receptor (FGFR)3, associated with AN, hyperinsulinemia and skeletal dysplasia, has been recently reported [142]. Intracellular lipidic accumulation in the liver and muscles has been found in IR syndrome patients, suggestive of the part played by IGF receptors in lipid metabolism [143]. Insulin or IGF-1 can stimulate sebocyte lypogenesis [144]. Sebaceous glands lypogenesis is caused by IGF-1 and may indirectly lead to seborrhea and acne in HAIR-AN patients. Therapies used at present in this syndrome are similar to those applied in SAHA and PCO. Spironolactones and flutamide (as antiandrogen) are used in monotherapy or in combination with oral contraceptives [145]. When medicinal treatment fails, specialists resort to biliopancreatic surgical intervention or the bilateral resection of the ovaries [146], which do not however bear a constant long-term beneficial effect and, consequently, the presurgical status reinstals in a couple of months. In other cases, the removal of ovaries does not improve the IR, which is a genetic metabolic deficiency. Surgery combined with suppression of gonadotrop hormones is probably the most efficacious of the currently used therapies, viable in refractory cases.

7. APERT syndrome. This syndrome was first described in 1906 [148]. It is a rare congenital syndrome type I, characterized by acrocephalosyndactyly, with an estimated prevalence of 15/100,000 people, based on a recent

sidactilie, cu o prevalență estimată la 15/1000000, aceasta având la bază un studiu demografic recent, ce constituie aproximativ 4% din cazurile de craniosinostoză (149). Acest sindrom este moștenit autozomal dominant și este caracterizat prin sinostoze ale extremităților, cu închideri premature ale epifizelor, care au ca rezultat deformarea mâinilor, picioarelor (frecvent degetele), craniului, sinostoze vertebrale (148, 150). Acest sindrom a devenit cunoscut dermatologilor în 1970, după ce Solomon a descris câțiva pacienți cu acnee moderată spre severă, cu o repartitie neobișnuită cu leziuni extinse spre antebrate. Caracteristicile faciale anormale sunt hipertelorism, occiput plat, prognatism, exoftalmie datorată orbitelor mici, nasul ca un cioc de papagal, degete scurte și lipite. Erupții întârziate ale dinților, incisivi sub formă de lopeți și malocluzia dinților. Anormalitățile părților superioare și inferioare ale căilor respiratorii include, fisuri ușoare pe cerul gurii (palatine), omușor bifid (151). Este o asociere între acnee și APERT sindrom (152, 153), cei mai mulți adolescenți cu aceste probleme sunt predispuși la a dezvolta acnee severă postuloasă, care se poate extinde de la zonele tipice spre trunchi și suprafața antebrățelor și fese (154). Închiderea timpurie a epifizelor ca și acnea este mediată androgenic. Nu a fost demonstrată nicio diferență în expresia receptorului androgen, între pacienții cu APERT sindrom comparativ cu ceilalți, acest lucru sugerând că această problemă subsidiară din APERT sindrom evidențiază o sensibilitate (receptivitate) anormală la un nivel normal de androgen circulant mai curând decât un exces numeric de receptori androgenici (155-157). Alte modificări cutanate în APERT includ seboreea, hiperhidroza, onicodistria, hipercheratoza asupra fețelor plantare și hipopigmentarea oculară și cutanată (158). Acest sindrom poate fi moștenit ca un autozomal dominant, dar cele mai multe mutații sunt noi și de origine paternă, cu un risc de 1%, ca al doilea copil să fie afectat. Defectul genetic este o mutație inexplicabilă a substituției amino acidului a dipeptidei serinei-prolinei în exonul 7 (segmentul unei gene care conține informații folosite pentru a codifica sinteza de proteine) al cromozomului 10, receptorul fibroblastului de creștere (FGFR-2) (159). În acest sindrom, acnea răspunde mai

demographic study, covering approximately 4 per cent of the craniosynostosis cases [149]. It is an inherited autosomal dominant disorder characterized by synostosis of extremities, premature epiphyses closing resulting in hand, legs (toes most commonly), skull deformities and vertebral synostoses [148, 150]. This syndrome became known to dermatologists in 1970, after Solomon described several patients with mild and severe acne with unusual spreading and extensive lesions on the forearms. Abnormal facial traits include hypertelorism, occipital plane, prognathism, exophthalmia due to small orbits, parrot beak nose, short or bound together fingers, delayed teeth eruptions, paddle-like foreteeth and teeth malocclusion. Abnormalities of the upper and lower parts of the respiratory tracts include small fissures on the palatine, uvula bifidus [151]. There is an association between acne and APERT syndrome [152, 153] – most teenagers with Apert are predisposed to severe pustular acne, which may extend from typical areas towards the trunk, forearms and buttocks [154]. Premature epiphyses closing is androgenically mediated, like in acne. No difference has been noted between the androgen reaction expression in patients with APERT syndrome as compared to others, which suggests that this subsidiary problem in Apert syndrome evinces an abnormal sensitivity (receptivity) to a normal circulating androgen level, and not an excess in the number of androgen receptors [155-157]. Other skin modifications in APERT syndrome include seborrhea, hyperhidrosis, onychodystrophy, hyperkeratosis of the plantar sides and ocular and skin hypopigmentation [158]. This syndrome can be inherited as an autosomal dominant disorder, although most mutations are new and of paternal origin, with a 1 per cent risk of contamination in the second born child. The genetic deficiency consists in an unexplainable substitution of the amino acid of the dipeptide serine-proline in exon 7 (a gene segment containing information used to codify protein synthesis) of the chromosome 10, the fibroblast growth factor receptor (FGFR-2) [159]. In this syndrome acne responds less to the administration of oral or topical antibiotics.

puțin la administrarea antibioticelor orale sau topice. Tratamentul cu Isotretinoin (160,161) are rezultate clare și de aceea este utilizat în toate cazurile inclusiv în cele refractare (162). Pentru a menține efectul terapeutic constant, se folosește pe termen lung o doză redusă de Isotretinoin, a la long. Din punct de vedere al dietei, trebuie evitate produsele lactate și carbohidrații hiperglicemici.

Isotretinoin treatment [160, 161] yields clear results and is used in all cases, refractory ones included [162]. In order to keep the therapeutical effect constant, a small dose of Isotretinoin is used a la longue. As to the diet, patients should avoid dairy products and hyperglycemic carbohydrates.

20.01.2012

Intrat în redacție: 20.01.2012

Bibliografie/Bibliography

1. Grosser A (1982) – "Surgical treatment of chronic axillary and genitocrural acne conglobate by splitthickness skin grafting", *J Dermatol Surg Oncol* 8: 391-398
2. Rook, Wilkinson, Ebling (1992) (5th ed) – "Textbook of Dermatology", Blackwell Scientific Publications, Oxford
3. Dermato-venerologie sub redactia Prof. Dr. Al. Coltoiu, Editura Didactică și Pedagogică R-A, București 1993, Ministerul Învățământului- Sindromul Seboreic – Conf. Dr. Sanda Popescu, pag 527 – 536.
4. Dermato-venerologie Prof. Dr. Justin C. Diaconu, Șef Lucrări Dr. Dana Nica, As. Univ. Dr. Cornelia Cristina Frotea, Editura Didactică și Pedagogică București 1999, pag 364-377.
5. Dermato-Venerologie Prof. Dr. Justin Diaconu, Vasile Benea, Mihnea Anca Popescu, Editura Pro Transilvania 2003.
6. Kligman AM (1974) – "An overview of Acne", *J. Invest Dermatol* 62:268-287
7. Hook EB (1973) – "Behavioral implications of the human XY genotype", *Science* 179:139-150
8. Marks R, Plewing G (eds) (1989) – "Acne and related disorders", Dunitz, London
9. Rodder – Wehrmann O, Kuster W, Plewing G (1991) – "Acne inversa. Diagnose und Therapie", *Hantartz* 42:5-8
10. Yu CCW, Cook MG (1990) – "Hidradenitis suppurativa : a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands", *Br J Dermatol* 122:763-769
11. Harrison BJ, Mudge M, Hughes LE (1987) – "Recurrence after surgical treatment of hidradenitis suppurativa", *Br Med J* 294:487-489
12. Hughes LE, Harrison BJ, Mudge M (1989) – "Surgical management of hidradenitis – principles and results", In: Marks R, Plewing G (eds) *Acne and related disorders*, Dunitz, London, p 367-370
13. Mendonca H, Rebelo C, Fernandes A, Lino A, Silva LG (1991) – "Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa", *J Dermatol Surg Oncol* 17:830-832
14. Ostlere LS, Langtry JA, Mortimer PS (1991) – "Hidradenitis suppurativa in Crohns disease", *Br J Dermatol* 125: 384-386
15. Plewing G, Jansen T, Kligman AM (1992) – "Pyoderma faciale – A review and report of 20 additional cases : is it rosacea?" *Arch Dermatol* 128
16. Plewing G, Kligman – "Acne and rosacea", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1993
17. Wilkin JK (1983) – "Rosacea. A review", *Int J Dermatol* 22:393-400
18. James WD, Leyden JJ (1985) – "Treatment of gram-negativ folliculitis with isotretinoin : positive clinical and microbiologic response ", *J Am Acad Dermatol* 12:319-324
19. Plewing G, Braun-Falco O (1974) – "Gramnegative Folliculitis", *Hantarzt* 25:541-543
20. Simjee S, Sahm DF, Soltani K, Morello JA (1986) – "Organisms associated with gram-negativ folliculitis: in vitro growth in the presence of isotretinoin", *Arch Dermatol Res* 278:314-316
21. Neely GM, Hein MS. Acne fulminans: a case report. *South Dakota Med* 2006; 59:387-9
22. Karvonen SL. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:572-579
23. Burns RE, Colville JM. Acne conglobata with septicemia. *Arch Dermatol* 1959; 79:361-363
24. Kelly PA, Burns RE: Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia. *Arch Dermatol* 1971; 104: 182-187

25. Plewig G, Kligman AM. Acne : morphogenesis and treatment Springer, Berlin, 1975, 196
26. Goldschmidt H, Leyden JJ, Stein KH. Acne fulminans: investigation of acute febrile ulcerative acne. *Arch Dermatol* 1977; 113:444-449
27. Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol*. Aug 1999; 141:307-309
28. Jansen T, Plewig G. Acne fulminans: review *Int J Dermatol*. 1998; 37:254-257
29. Williamson DM, Cunliffe WJ, Gatecliff M et al. Acute ulcerate acne conglobata (acne fulminans) with erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol* 1977; 2:351-354
30. Reizis Z, Trattner A, Hodak E et al. Acne fulminans with hepatosplenomegaly and erythema nodosum migrans. *J Am Acad Dermatol* 1999; 24:886-888
31. *JEADV* , Vol. 25, Nr. 5, Mai 2011
32. Mc Karvone 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
33. Perkins W, Crockett KW, 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
34. Blanc D, Zultak M, Wendling D et al. Eruptive pyogenic granulomas and acne fulminans in two siblings treated with isotretinoin: a possible common pathogenesis. *Dermatologica* 1988; 177:16-18
35. 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
36. Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:118-120
37. Darley CR, Currey HL, Baker H. Acne fulminans with arthritis in identical twins treated with isotretinoin. *J R Soc Med* 1984; 77:328-330
38. Gonzales T, Gantes M, Bustabad S et al. Acne fulminans associated with arthritis in monozygotic twins. *J Rheumatol* 1985; 12:389-390
39. Wong SS, Pritchard MH, Holt PJA. Familial acne fulminans. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:351-353
40. Fryand O, Fiskadaal HJ, Trygstad O. Acne in pubertal boys undergoing treatment with androgens. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 72:148-149
41. Traupe H, von Muhlendahl KE, Bramswig J et al. Acne of the fulminans type following testosterone therapy in three excessively tall boys. *Arch Dermatol* 1988; 124:414-417
42. Heydenreich G. Testosterone and anabolic steroids and acne fulminans. *Arch Dermatol* 1989; 125:571-572
43. Honma M, Murakami M, Iinuma S et al. H. Acne fulminans following measles infection. *J Dermatol* 2009;36:471-473
44. Zaba R, Schwartz RA:Acne fulminans. eMedicine from WebMD
45. Mehrany K, Kist JM, Weenig RH et al. Acne fulminans. *Int J Dermatol* 2005; 44:132-133
46. Tamaki C, Myiatake J, Yamagata T et al. Case of acne fulminans associated with hemophagocytosis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2004; 93:1632-1633. Japanese
47. Palatsi R. Delayed hypersensitivity and febrile acne conglobate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1977; 57:51-53
48. Nault P, Lassonde M, St-Antoine P. Acne fulminans with osteolytic lesions. *Arch Dermatol* 1985; 121:662-664
49. Knuchel M, Luderschmidt CR. Knochennekrose bei acne conglobata. *Z Hautkr* 1986; 61:1092-1098
50. Strom Knitzer RH, Needleman BW. Musculoskeletal syndromes associated with acne. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20:247-255
51. Hunter LY, Hensinger RN. Destructive arthritis associated with acne fulminans: a case report. *Ann Rheum Dis* 1980; 39:403-405
52. Moll C, Hernandez MV, Canete JD et al. Ilium osteitis as the main manifestation of the SAPHO syndrome: response to infliximab therapy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37:299-306
53. Allison MA, Dunn CL, Person DA. Acne fulminans treated with isotretinoin and „pulse“ corticosteroids. *Pediatr Dermatol* 1997; 14:39-42
54. von den Driesch P, Schell H, Haneke E. Acne fulminans: Therapie mit 13-cis-Retinsäure und Indometazin. *Z Hautkr* 1986; 61:1145-1151
55. Hartmann RR, Plewig G. Acne fulminans: tratamento de 11 pacientes com o ácido 13-cis-retinoico. *Ann Bras Dermatol* 1983;58:3-10
56. Choi EH, Bang D. Acne fulminans and 13-cis-retinoic acid. *J Dermatol* 1992; 19:378-383
57. Cavicchini S, Ranza R, Brezzi A et al. Acne fulminans with sacroiliitis during isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 1992; 2:327-328

58. Friedlander SF. Effective treatment of acne fulminans-associated granulation tissue with the pulsed dye laser. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:396-398
59. Woolfson H. Acne fulminans with circulating immune complexes and leukemoid reaction treated with steroids and azathioprine. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12:463-466
60. Siegel D, Strosberg JM, Wiese F, Chen J: Acne fulminans with a lytic bone lesion responsive to dapsone, *J Rheumatol*; 1982; 9:344-346
61. Woolfson H. Acne fulminans with circulating immune complexes and leukaemoid reaction treated with steroids and azathioprine. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12:463-6
62. Chamot AM, Vion B, Gerster JC. Acute pseudoseptic arthritis and palmoplantar pustulosis. *Clin Rheumatol* 1986; 5:118-123
63. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:333-362
64. Govoni M, Colina M, Massara A, Trotta F. SAPHO syndrome and infections. *Autoimmun Rev* 2009; 8:256-259
65. Kahn MF, Bouvier M, Palazzo E et al. Sternoclavicular pustulotic osteitis (SAPHO). 20-year interval between skin and bone lesions. *J Rheumatol* 1991; 18:1104-1108
66. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Arthritis Rheum* 1999; 29:159-171
67. Gmyrek R, Grossman ME, Rudin D, Scher R, SAPHO syndrome: report of three cases and review of the literature. *Cutis* 1999; 64:253-258
68. Yamasaki O, Iwatsuki K, Kaneko F. A case of SAPHO syndrome with pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease masquerading as Behcet's disease. *Adv Exp Med Bio* 2003; 528:339-341
69. Beretta-Piccoli BC, Sauvain MHJ, Gal I et al. Synovitis, acne pustulosis, hyperostotic osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of 10 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000; 159:594-601
70. Van Doorman S, Barraclough D, McColl G et al. SAPHO: rare or just not recognised? *Semin Arthritis Rheum* 2000; 93:70-7
71. Colina M, Lo Monaco A, Khodeir M, Trotta F. Propionibacterium acnes and SAPHO syndrome: a case report and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:457-460
72. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology* 2008; 47:1160-1167
73. Colina M, Lo Monaco A, Khodien M. Propionibacterium acnes and SAPHO: a case report and a literature review. *Clin Exp Rheum* 2007; 25:457-60
74. Olivieri I, Padula A, Palazzi C. Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Expert Opin Invest Drugs* 2006; 15:1229-33
75. Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis- acne pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (Suppl): S118-120
76. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology* 2006; 45: 730-3
77. Orfanos CE. Antiandrogeno en dermatologia. *Arch Arg Derm* 1982; 32 (Suppl. 1):51-55
78. Orfanos CE, Adler YA, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000; 54:251-258
79. Zouboulis CC, Chen W, Thornton MJ et al. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007; 39:85-95
80. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006; 19:210-223
81. Carmina E. Mild androgen phenotypes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:207-220
82. 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* 2009; 88:3-45
83. Essah PA, Wickham EP 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol* 2006; 24:289-298
84. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22:360-366
85. Chen W, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009; 1:81-86
86. Youn SW. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28:8-11
87. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009; 18:821-832
88. Zouboulis CC. Acne vulgaris – Rolle der Hormone. *Hautarzt* 2010; 61:107-114
89. Somani N, Harrison S, Bergfeld WF. The clinical evaluation of hirsutism. *Dermatol Ther* 2008; 21:376-391

90. Azziz R, Sanchez LA, Knochnhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:453-462
91. Carmina E, Rosato F, Janni A et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2-6
92. Bachelot A, Chabbert- Buffet N, Salenave S et al. Anti-androgen treatments. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71:19-24
93. Zouboulis CC, Rabe T. Hormonelle Antiandrogene in der Aknetherapie. *J Dtsh Dermatol Ges* 2010; 8 (Suppl. 1): S60-S74
94. Larede JD, Vuillemin-Bodaghi V, Boutry N et al. SAPHO syndrome: MR appearance of vertebral involvement. *Radiology* 2007; 242:825-831
95. Amital H, Applbaum YH, Amar S et al. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology* 2004; 43:658-661
96. Galadari H, Bishop AG, Venna SS et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome treated with a combination of isotretinoin and pamidronate. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:123-125
97. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: Papa syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:611-615
98. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; 11:961-969
99. Kanazawa N, Furukawa F. Autoinflammatory syndromes with a dermatological perspective. *J Dermatol* 2007; 34:601-618
100. Wise CA, Bennett LB, Pascual V et al. Localization of a gene for familial recurrent arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2041-2045
101. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A et al. Abnormal production of tumor necrosis factor (TNF) – alpha and clinical efficacy of the tnf inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome (corrected). *J Pediatr* 2004; 145:851-855
102. Tallon B, Corkill M. Peculiarities of PAPA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1140-1143
103. Renn CN, Helmer A, Megahed M. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA syndrome). *Hautarzt* 2007; 58:383-384
104. Hong JB, Su YN, Chiu HC. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome): report of a sporadic case without an identifiable mutation in the CD2BP1 gene. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:533-535
105. Shoham NG, Centola M, Mansfield E et al. Pypin binds the PST-PIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:13501-13506
106. McDermott MF, Aksentijevich I. The autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:511-516
107. Stichweh DS, Punaro M, Pascual V. Dramatic improvement of pyoderma gangrenosum with infliximab in a patient with papa syndrome. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:262-265
108. Edrees AF, Kaplan DL, Abdou NL. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) associated with hypogammaglobulinemia and elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels. *J Clin Rheumatol* 2002; 8:273-275
109. Dierselhuis MP, Frenkel J, Wulffraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:406-408
110. Dessinioti C, Katsambas AD. Congenital adrenal hyperplasia. *Dermatoendocrinol* 2009; 1:87-91
111. Trakakis E, Basios G, Trompoukis P et al. An update on 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26:63-71
112. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1038:14-43
113. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:776-788
114. New MI. Extensive clinical experience. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4205-4214
115. Gonzalez ME, Cantatore-Francis J, Orlow SJ. Androgenetic alopecia in the paediatric population: a retrospective review of 57 patients. *Br J Dermatol* 2010; 163:378-385
116. 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
117. 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

118. Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2008; 21:354-361
119. Saygili F, Oge A, Yilmaz C. Hyperinsulinemia and insulin insensitivity in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the relationship between leptin levels and chronic hyperinsulinemia. *HormRes* 2005; 63:270-274
120. Dessinioti C, Katsambas A Congenital adrenal hyperplasia and acne in male patients. In: Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM, eds. *Acne Vulgaris and Rosacea: Pathogenesis and Treatment*. Springer, Heidelberg, in press.
121. Degitz K, Placzek M, Arnold B et al. Congenital adrenal hyperplasia and acne in male patients. *Br J Dermatol* 2003; 148:1263-1266.
122. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-1236.
123. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 575-582.
124. Recabarren SE, Smith R, Rios R et al. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3318-3324.
125. Ewens KG, Stewart DR, Ankener W et al. Family-based analysis of candidate genes for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2306-2315.
126. Deligeoroglou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 603-609.
127. Wehr E, Schweighofer N, Möller R et al. Association of FTO gene with hyperandrogenemia and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2010; 59: 575-580.
128. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 265-293.
129. Kelekci KH, Kelekci S, Incki K et al. Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive aged women with or without mild acne. *Int J Dermatol* 2010; 49: 775-779.
130. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5801-5807.
131. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4546-4556.
132. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho L. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 101-110.
133. Glueck CJ, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. An observational study of reduction of insulin resistance and prevention of development of type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin and diet. *Metabolism* 2008; 57: 954-960.
134. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 763-775.
135. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75: 46-52.
136. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Sci World J* 2006; 6: 116-121.
137. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *Sci World J* 2004; 4: 507-511.
138. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: a multisystem challenge. *Am Fam Physician* 2001; 63: 2385-2390.
139. Shen Z, Hao F, Wei P. HAIR-AN syndrome in a male adolescent with concomitant vitiligo. *Arch Dermatol* 2009; 145: 492-494.
140. Ingleto D, Ruggiero L, De Sanctis V. HAIR-AN syndrome (hyperandrogenism, insulin resistance, acanthosis nigricans) in an adolescent with Cohen's syndrome. *Minerva Pediatr* 2001; 53: 493-494.
141. Musso C, Cochran E, Moran SA et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 209-222.
142. Blomberg M, Jeppesen EM, Skovby F, Benfeldt E. FGFR3 mutations and the skin: report of a patient with a FGFR3 gene mutation, acanthosis nigricans, hypochondroplasia and hyperinsulinemia and review of the literature. *Dermatology* 2010; 220: 297-305.
143. Lara-Castro C, Garvey WT. Intracellular lipid accumulation in liver and muscle and the insulin resistance syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 841-856.

144. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1286–1293.
145. Zemtsov A, Wilson L. Successful treatment of hirsutism in HAIR-AN syndrome using flutamide, spironolactone, and birth control therapy. *Arch Dermatol* 1997; 133: 431–433.
146. Manco M, Castagneto M, Nanni G et al. Biliopancreatic diversion as a novel approach to the HAIR-AN syndrome. *Obes Surg* 2005;15: 286–289.
147. Pfeifer SL, Wilson RM, Gawkrödger DJ. Clearance of acanthosis nigricans associated with the HAIR-AN syndrome after partial pancreatectomy: an 11-year follow-up. *Postgrad Med J* 1999; 75: 421–422.
148. Apert E. De l'a acrocéphalosyndactylie. *Bull Soc Med Hop (Paris)* 1906; 23: 1310–1330
149. Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 984–991
150. Freiman A, Tessler O, Barankin B. Apert syndrome. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1341–1343
151. Kreiborg S, Cohen MM Jr. The oral manifestations of Apert's syndrome. *J Cranofac Genet ev Biol* 1992; 12:41-8
152. Atherton DJ, Rebella T. Apert's syndrome with severe acne vulgaris. *Proc R Soc Med* 1976; 69:517-8
153. Cohn MS, Mahon MJ. Apert's syndrome in a patient with hyperhidrosis. *Cutis* 1993; 52:205-8
154. Solomon LM, Fretzin D, Pruzansky S. Pilosebaceous abnormalities in Apert's syndrome. *Arch Dermatol* 1970; 102:381-5
155. Henderson CA, Knaggs H, Clark A et al. Apert's syndrome and androgen receptor staining of the basal cells of sebaceous glands. *Br J Dermatol* 1995; 132:139-43
156. Campanati A, Marconi B, Penna L et al. Pronounced and early acne in Apert's syndrome: a case successfully treated with oral isotretinoin. *Eur J Dermatol* 2002; 12:496-8
157. Gilaberte M, Puig L, Alomar A. Isotretinoin treatment of acne in a patient with Apert's syndrome. *Paed Dermatol* 2003; 20:443-6
158. Cohen MM, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert's syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58:94-6
159. Oldridge M, Zackai EH, McDonald-McGinn DM et al. De novo alu-element insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis for Apert's syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64:446-61
160. Downs AMR, Condon CA, Tan R. Isotretinoin therapy for antibiotic-refractory acne in Apert's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:461-3
161. Cuerda E, Del Pozo J, Rodriguez-Lozano J et al. Acne in Apert's syndrome: treatment with isotretinoin. *J Dermatolog Treat* 2003; 14:43-5
162. Steffen C. The acneform eruption of Apert's syndrome is not acne vulgaris. *Am J Dermatopathol* 1984; 6:213-20

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresă de corespondență: Aura Vlăduți
Corresponding address: Serviciul de Dermatologie- Ambulatoriul de Specialitate al Sp. Clinic "C.F. Witting"
București, Tel.: 0723235601
E-mail: doctor.derma@yahoo.com