



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ SOFIA SANTOS MENEZO

**LESÕES PUSTULOSAS COMO MANIFESTAÇÃO DE DOENÇAS
SISTÉMICAS**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. LEONOR RAMOS

Co-orientador

PROF. DOUTORA ANA MARIA CARVALHO BRINCA

Abril/2024

“ You look down on where you came from sometimes

But you'll have this place to call home, always”

Frank Ocean

Lesões Pustulosas Como Manifestação De Doenças Sistémicas – Revisão Narrativa

Área Científica de Dermatologia

Beatriz Sofia Santos Menezo

beatrizmenezo@gmail.com

Dra. Leonor Isabel Castendo Ramos

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Serviço de Dermatologia e Venereologia da ULS Coimbra

Abril/2024

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. METODOLOGIA	11
3. RESULTADOS e DISCUSSÃO.....	12
3.1. SOP.....	13
3.2. Síndrome de Cushing e Hiperplasia congênita da SR de manifestação tardia.....	16
3.3. SAPHO.....	18
3.4. Doenças auto-inflamatórias do espectro PAPA.....	19
4. CONCLUSÃO	25
5. AGRADECIMENTOS.....	26
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Acne conglobata.....	19
Figura 2 – Lesão de piodergma gangrenoso	21
Figura 3 – Múltiplas lesões PG no membro inferior	21
Figura 4 – Caso de síndrome PAPA.....	22
Figura 5 – Hidradenite Supurativa na região axilar	23
Figura 6 – Hidradenite Supurativa na região ano-retal.....	23
Figura 7 – Acne conglobata na face.....	24

ABREVIATURAS

CRH - hormona libertadora de corticotropina

ACTH - adrenocorticotropina

IGF-1 - fator de crescimento da insulina

OMS - Organização Mundial da Saúde

SOP - síndrome de ovário poliquístico

SIRT1 - deacetilase sirtuina 1 NAD-dependente

GnRH - hormona estimuladora das gonadotrofinas

LH - hormona luteinizante

FSH - hormona estimuladora do folículo

MSH - hormona estimuladora dos melanócitos

SR – suprarrenal

HCSR - hiperplasia congénita da suprarrenal

SAPHO - sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte

DAI - doenças auto-inflamatórias

PAPA - pioderma gangrenoso, acne e artrite piogénica

PG - pioderma gangrenoso

HS - hidradenite supurativa

PAPASH - pioderma gangrenoso, acne, artrite piogénica e hidradenite supurativa

PASH - pioderma gangrenoso, acne e hidradenite supurativa

PASS - pioderma gangrenoso, acne vulgar, HS e espondiloartrite seronegativa

PsAPASH - artrite psoriática, acne, pioderma gangrenoso, artrite piogénica e hidradenite supurativa

PAC - pioderma gangrenoso, acne e colite ulcerosa

RESUMO

Introdução: A acne, uma doença dermatológica inflamatória de elevada prevalência, acarreta várias consequências, tanto a nível sistémico como psicológico. É uma patologia multifactorial, que engloba alterações hormonais e imunológicas. Assim, havendo vários mecanismos subjacentes, não surpreende que várias doenças sistémicas se manifestem com lesões acneiformes, podendo estas ser um sinal de grande importância para o diagnóstico correto, apesar da baixa especificidade. Nesta revisão serão exploradas patologias do foro endócrino, às quais pertencem o SOP, o síndrome de Cushing e a HCSR, bem como a sua relação com a acne. A SAPHO e os síndromes do espectro PAPA, doenças auto-inflamatórias mais raras e cujas manifestações incluem lesões pustulosas, serão também abordadas.

Objetivo: realizar uma revisão narrativa da literatura disponível, no que diz respeito à fisiopatologia destes síndromes e o aparecimento da acne.

Metodologia: foi utilizada a base de dados eletrónica Pubmed e foram analisados os estudos publicados entre 1999 e 2024, utilizando vocabulário relacionado com os termos “acne”, “systemic syndromes”, “PCOS”, “physiopathology”, “SAPHO”, “PAPA syndrome”, “Cushing syndrome”, “congenital adrenal hyperplasia late-onset”, “PAPA spectrum”, “PASH syndrome” e “autoinflammatory syndromes”

Resultados e discussão: A maioria dos estudos publicados mostra uma relação causal entre a fisiopatologia das doenças subjacentes e a acne, apesar de em muitos casos os mecanismos biofisiológicos não estarem plenamente esclarecidos. No caso dos distúrbios hormonais, como o SOP, o síndrome de Cushing e a HCSR, o hiperandrogenismo é o principal promotor do desenvolvimento da acne, dada a sua atuação a nível da proliferação e diferenciação das glândulas sebáceas. Já na SAPHO e nos síndromes do espectro PAPA, a causa das manifestações cutâneas reside essencialmente no processo inflamatório neutrofílico que caracteriza estas doenças auto-inflamatórias.

Conclusão: A acne, apesar de na maioria dos casos ser isolada, deve ser valorizada. Apesar das doenças auto-inflamatórias exploradas nesta revisão serem raras, é importante estar alerta para a sua existência, para que se estabeleça um diagnóstico correto e um tratamento atempado.

Palavras-chave: Acne; Síndrome do Ovário Poliquístico; Síndrome de Cushing; Hiperplasia Congénita da Suprarrenal; Síndromes auto-inflamatórias; SAPHO; PAPA

ABSTRACT

Introduction: Acne is a very prevalent inflammatory skin disease, with many systemic and psychological consequences. As a multifactorial pathology, it results from hormonal and immune disturbances. Since there are many underlying pathways, it's not surprising that many diseases manifest themselves with acne, making it an important sign for the correct diagnosis, despite the low specificity. In this literature review, hormonal diseases like SOP, Cushing syndrome and CAH (congenital adrenal hyperplasia) will be explored, as well as its relations with acne. SAPHO and PAPA spectrum syndromes, seen as rarer autoinflammatory diseases, are also going to be analyzed, since their manifestations include acne.

Objective: To perform a review of the available literature regarding the pathophysiology of these syndromes and acne.

Materials and Methods: This research was conducted on the database Pubmed and included studies published between 1999 and 2024. The terms used on the search were related to "acne", "systemic syndromes" "PCOS", "SAPHO", "PAPA syndrome", "Cushing syndrome", "congenital adrenal hyperplasia late-onset", "PAPA spectrum" and "autoinflammatory syndromes"

Discussion and Results: Most studies show a causal relationship between the pathophysiology of these diseases and acne, although in many cases the biophysiological mechanisms are not fully understood. In hormonal disorders, such as PCOS, Cushing's syndrome, and HCSR, hyperandrogenism is the main promoter of acne development, because it promotes sebaceous glands' proliferation and differentiation. In SAPHO and PAPA spectrum syndromes, the cause of cutaneous manifestations essentially lies in the neutrophilic inflammatory process, hallmark of these auto-inflammatory diseases.

Conclusion: Acne, often isolated, should be valued. Although most of the auto-inflammatory diseases explored in this review are rare, it is important to be aware of their existence so that a correct diagnosis and timely treatment can be established.

Keywords: "acne", "PCOS", "Cushing syndrome", "congenital adrenal hyperplasia late-onset", "autoinflammatory syndromes", "SAPHO", "PAPA syndrome"

1. INTRODUÇÃO

A acne é uma doença que afeta 9,8% da população mundial, o que a torna a 8ª doença mais prevalente do mundo ⁽¹⁾. Além de afetar a qualidade de vida dos indivíduos, tem também implicações na saúde física e mental. A sua fisiopatologia é multifatorial, e inclui fatores genéticos, desequilíbrios hormonais e alterações inflamatórias.

Por ser o maior órgão do corpo humano, é de prever que alterações dermatológicas possam ser manifestações de variadas doenças sistêmicas.

Neste trabalho pretende abordar-se um conjunto de doenças que cursam com acne como uma das formas de apresentação clínica. Serão focadas a SOP (síndrome de ovário poliquístico), a síndrome de Cushing, a hiperplasia congénita da suprarrenal de manifestação tardia, a SAPHO (síndrome de sinovite-acne-pustulose-hiperostose-osteíte) e as doenças do espectro PAPA.

A síndrome de ovário poliquístico (SOP) é uma doença altamente estudada cada vez mais prevalente. Estes doentes apresentam desequilíbrios hormonais que induzem a formação de quistos ováricos, o que pode interferir nos processos reprodutivos normais e diminuir a fertilidade. Constitui a causa mais comum de hirsutismo e de hiperandrogenismo no sexo feminino e, por esse motivo, pode condicionar o aparecimento de acne.

A síndrome de Cushing resulta da hiperfunção da glândula suprarrenal, com hipercortisolismo. Este síndrome engloba um conjunto de patologias que cursam com diferentes alterações hormonais, que se manifestam pelo aumento dos níveis de outras hormonas (além do cortisol), que também interagem com a glândula sebácea.

Na hiperplasia congénita da SR há défices enzimáticos que condicionam a diminuição da produção de cortisol, aldosterona ou ambos. Há, desta forma, acumulação dos seus precursores, havendo um aumento alternativo da produção de androgénios, que podem condicionar acne.

A SAPHO, acrónimo para sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte, caracteriza-se por inflamação musculoesquelética, que afeta principalmente crianças e adultos jovens. A etiologia é multifatorial, abrangendo fatores genéticos, imunes e infecciosos.

As síndromes do espectro PAPA são doenças auto-inflamatórias, caracterizadas por alterações no sistema imune inato, que induzem processos inflamatórios multissistêmicos, incluindo a pele.

Na síndrome PAPA coexistem pioderma gangrenoso, acne e artrite piogénica.

Uma vez que foram sendo relatadas diferentes associações clínicas, foram-se estabelecendo novas síndromes, com a mesma base auto-inflamatória.

A hidradenite supurativa tornou-se também um elemento central nas manifestações clínicas destas síndromes auto-inflamatórias, tendo surgido a descrição dos síndromes PASH (pioderma gangrenoso, acne e hidradenite supurativa) e PAPASH (pioderma gangrenoso, acne, artrite piogénica e hidradenite supurativa).

De acordo com a literatura, as patologias com cariz auto-inflamatório são subdiagnosticadas, o que pode ter impacto importante na qualidade de vida e saúde mental dos doentes.

É pois necessário valorizar a acne resistente a tratamentos, e investigar sinais e sintomas extra-cutâneos.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão narrativa da literatura disponível, no que respeita à fisiopatologia destas síndromes e a forma como esta se reflete no aparecimento da acne.

2. METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica efetuada para o presente trabalho baseou-se no recurso a bases de dados da *PubMed/Medline*, privilegiando literatura publicada nos últimos cinco anos.

Os termos de MeSH utilizados na pesquisa foram “acne”, “systemic syndromes”, “PCOS”, “physiopathology”, “SAPHO”, “PAPA syndrome”, “Cushing syndrome” e “congenital adrenal hyperplasia late-onset”, “PAPA spectrum”, “autoinflammatory syndromes”

Foram consultadas referências bibliográficas dos artigos que surgiram dessa pesquisa, e recorreu-se a literatura mais antiga, quando considerada relevante para o tema em causa.

De entre os 67 artigos resultantes da pesquisa, entre eles, revisões bibliográficas, revisões sistemáticas e relatos de caso, realizou-se uma escolha pormenorizada, resultando daí 41 artigos.

3. DISCUSSÃO E RESULTADOS

A acne é uma doença inflamatória que afeta o folículo pilosebáceo, sendo a oclusão folicular um dos fatores iniciais para o seu desenvolvimento.³ Clinicamente, pode apresentar-se com lesões retencionais (comedões abertos, comedões fechados) e lesões inflamatórias (pápulas, pústulas, nódulos, quistos) que podem culminar em lesões cicatriciais.¹ As lesões de acne localizam-se em zonas de maior densidade de glândulas sebáceas, como a face e o tronco superior. Na maioria dos casos, manifesta-se de forma inaugural na adolescência, sem predomínio sexual, apesar de ser mais grave no sexo masculino. No entanto, as lesões podem prolongar-se ou mesmo surgir na idade adulta, sendo nesta faixa etária mais frequente no sexo feminino.

A fisiopatologia da acne continua por esclarecer na totalidade, traduzindo interações entre o sistema hormonal, o sistema imune inato e processos de cicatrização. Sabe-se que fatores genéticos condicionam hiperqueratose infundibular e hiper-seborreia.⁴ Este conjunto de fatores, associado a um desequilíbrio do microbioma cutâneo, do qual faz parte a *Cutibacterium acnes*, conduz a uma proliferação de estirpes com maior virulência. Verifica-se assim uma diminuição da diversidade do microbioma cutâneo, com maior predomínio das estirpes patogénicas.⁴

São várias as hormonas com um papel ativo no desenvolvimento da acne, de que se destacam os androgénios, estrogénios, hormona de crescimento, insulina, fator de crescimento da insulina (IGF-1), adrenocorticotropina (ACTH), mineralocorticóides, glicocorticóides e hormona libertadora de corticotropina (CRH).³ Todas interferem na regulação das glândulas sebáceas, pelo que doenças que cursem com o aumento da produção das hormonas acima mencionadas podem conduzir ao aparecimento de acne. É o caso da SOP, do síndrome de Cushing e da hiperplasia congénita da suprarrenal.

Os androgénios desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da acne. Os androgénios circulantes são produzidos pelas glândulas suprarrenais e pelas gónadas, sendo responsáveis pela regulação de diversos processos biológicos, tendo também uma atuação a nível cutâneo.³ Para além de serem produzidos pelos órgãos endócrinos, estas hormonas são também sintetizadas na pele, onde existem todas as enzimas necessárias para a conversão do colesterol em hormonas esteroides.^{3,4} As hormonas circulantes têm uma ação significativa nas glândulas sebáceas, nomeadamente na camada basal e na bainha externa da raiz do folículo piloso, onde estão localizados os recetores dos androgénios.^{4,3} São assim consideradas promotores de crescimento e desenvolvimento da

glândula sebácea. A sobreexpressão de recetores da dihidrotestosterona, metabolito ativo da testosterona, irá resultar num aumento da produção de sebo.⁴ O mecanismo exato pelo qual os androgénios promovem esta atividade e hipertrofia da glândula sebácea não é totalmente claro.⁴

3.1 SOP

O SOP é o desequilíbrio endócrino mais comum em mulheres em idade fértil. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), afeta aproximadamente 116 milhões de mulheres, com uma prevalência estimada de aproximadamente 26% em 2020. É mais comum nas mulheres asiáticas (52%), sendo que 20-25% das mulheres caucasianas têm SOP.⁸

A SOP é uma doença multifatorial, multigénica, de cariz inflamatório, cuja causa permanece desconhecida, mas que, em parte, se baseia num estado de desregulação de esteroides.⁹ Manifesta-se por oligomenorreia/amenorreia, hirsutismo, acne, infertilidade, obesidade, acantose nigricans e resistência à insulina.⁹ Segundos os critérios de Rotterdam 2003, ainda em vigor, o diagnóstico desta patologia requer a existência de 2 dos 3 seguintes critérios: a) oligoanovulação ou anovulação; b) hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia, obesidade androide) e/ou bioquímico (aumento ligeiro 17- hidroxiprogesterona, testosterona e androstenediona); c) ovários poliquísticos demonstrados por métodos ecográficos (≥ 12 folículos com 2-9 mm de diâmetro e/ou um volume ovárico > 10 ml, em pelo menos um dos ovários).^{3,9,12}

No entanto, após 20 anos do estabelecimento destes critérios, e com o uso rotineiro de ecografias e o aumento da resolução imagiológica, vários estudos revelaram que o último critério pode estar presente em mulheres normo-ovulatórias e com ciclos regulares em 20-30% dos casos, nomeadamente em populações mais jovens. Para além disso, a maioria das adolescentes após a menarca apresentam mais de 12 folículos no ovário, o que supostamente corrobora o critério poliquístico. Este factor, juntamente com clínica e bioquímica fruste de hiperandrogenismo, pode muitas vezes levar a rótulos erróneos de SOP, que levam a investigações desnecessárias e que podem afetar a auto-estima e as escolhas das mulheres no que diz respeito, por exemplo, à sua dieta ou contraceção. Questiona-se atualmente o teto dos 12 folículos para critério de SOP, sendo que algumas sociedades internacionais passaram a considerar um limite de 25 folículos.¹²

Relativamente aos quistos ováricos, é sabido que estes ocorrem nos folículos ováricos antrais e consistem numa coleção de líquido que contém um oócito II que foi impedido de

ser libertado na ovulação. Estes podem atingir 10 mm de diâmetro e traduzir-se num aumento ovárico até 10 cm de dimensão. O bloqueio da ovulação desencadeia uma cascata de desequilíbrio hormonal, com alteração do ciclo menstrual e amenorreia e, eventualmente, infertilidade. Se houver fertilização e progressão da gravidez, o risco de diabetes e hipertensão gestacional é significativo. Os ovários destas doentes produzem excesso de androgénios como a testosterona, pelo que vai haver comprometimento da maturação normal dos óvulos e formação de um óvulo imaturo, incapaz de ser libertado.⁵

Sendo um diagnóstico de exclusão, é necessário que sejam excluídas outras hipóteses de diagnóstico como a hiperplasia congénita da suprarrenal de início tardio, a síndrome de Cushing, tumores secretores de androgénios ou causas medicamentosas.^{2,7,9,11}

Foi já referido que as causas subjacentes à SOP são múltiplas, desde genéticas a ambientais.⁵ São também incontáveis os factores que podem ter um papel ativo na patogénese desta doença, de que se destacam: fatores dietéticos (bebidas açucaradas, fritos, carnes processadas, hidratos de carbono refinados, comida processada com excesso de açúcares); geográficos e socioeconómicos. Há estudos que levantam a hipótese de que a contaminação da água e dos solos, o stress (descrito como fator agravante desta patologia) e o estilo de vida (obesidade, sedentarismo, comida pobre em macro e micronutrientes) podem ter uma relação causal no desenvolvimento da SOP.⁸ As patologias tiroideias, a hiperprolactinemia, os tumores secretores de androgénios, a síndrome de Cushing e a hiperplasia congénita da SR podem também contribuir para o aparecimento deste síndrome.⁵

Alguns dos genes que condicionam alterações da vias patogénicas da SOP foram reconhecidos e são vários os tipos de mutações descritos, desde polimorfismos a deleções, adições e ainda translocações. O gene SIRT11 (deacetilase sirtuina 1 NAD-dependente), atua na regulação do dano do DNA, é o gene mais bem estudado. Mutações SNP-63 e indel-19 no gene da capitania 10 estão a ser estudadas atualmente, ainda sem resultados definitivos.⁵

A fisiopatologia da SOP só poderá ser compreendida, se percebermos a regulação hormonal normal do ovário. A ovulação é regulada por várias hormonas e órgãos, desde o hipotálamo até ao próprio folículo, por mecanismos de feedback positivo e negativo. O papel do hipotálamo centra-se na produção da hormona estimuladora das gonadotrofinas (GnRH), que estimula a hipófise a segregar LH (hormona luteinizante) e FSH (hormona estimuladora do folículo).

A FSH atua no desenvolvimento dos folículos primários dos ovários, ativando a aromatase nas células granulosas (enzima que converte metabolitos androgénicos em estradiol, a forma ativa do estrogénio), com conseqüente aumento da produção de estrogénios. Já a LH, além de estimular o corpo amarelo, que produz progesterona e induz a ovulação, também estimula as células da teca ovárica, levando à produção de androgénios como a testosterona.⁹

Os ovários produzem cerca de 25% da testosterona circulante na mulher. Os outros 25% são resultado da conversão a nível da SR, e os restantes 50% derivam da androstenediona circulante.^{5,9}

Na SOP existe comprovadamente um aumento do ritmo de libertação da GnRH, cuja causa não foi ainda esclarecida, o que se traduz, naturalmente, num aumento da secreção de FSH e LH.^{5,7,9} Sendo a LH a hormona que estimula a produção de androgénios a nível ovárico, o aumento destes é expectável em doentes com SOP. No entanto, estudos recentes revelaram a ausência de níveis aumentados de LH em doentes com SOP, apesar de apresentarem igualmente aumento dos androgénios. Foi proposto que nestas doentes existirá uma sobreexpressão do gene CYP17A1, que mimetiza o papel de algumas enzimas envolvidas na esteroidogénese. Além disso, mostraram também que a proporção de enzimas que fazem parte deste mecanismo é significativamente maior nas células da teca das mulheres com SOP.^{7,9} Todos estes fatores desencadeiam hiperandrogenismo, que acaba por despoletar grande parte das manifestações desta síndrome.

Além dos androgénios, também a insulina tem um papel ativo na SOP, já que estimula a secreção de LH pela hipófise anterior. Por outro lado, as células da teca ovárica têm uma elevada sensibilidade à insulina, levando a um aumento da sua proliferação, o que, mais uma vez, se reflete em hiperandrogenismo.^{5,7-9}

Apesar da elevada sensibilidade à insulina por parte dos ovários, a SOP caracteriza-se por baixa sensibilidade a esta hormona circulante. Desta forma, a síndrome SOP é um fator de risco importante para diabetes mellitus tipo II, doenças cardiovasculares, diabetes gestacional e eclampsia.^{5,7-9}

Como referido anteriormente, os fatores genéticos participam também ativamente na patogénese do SOP. Um exemplo disso é a divergência perfis de resposta à hormona estimulante da corticotropina (CRH, hormona hipotalâmica que estimula a secreção de ACTH pela hipófise): alguns doentes com SOP têm uma resposta normal, outros

apresentam uma resposta exagerada (com níveis elevados de ACTH) e alguns doentes têm níveis basais de cortisol aumentados e baixa resposta à CRH.⁸

A presença de sinais dermatológicos como hirsutismo, virilização e alopecia androgenética podem indiciar a presença de hiperandrogenismo e/ou SOP, pelo que se deve proceder a estudo complementar nestas situações.⁴

A acne está presente em cerca de 25-35% das doentes com SOP, sendo que a prevalência de SOP em mulheres com acne foi 26.9%. Esta patologia parece ser mais prevalente em mulheres com acne grave, acne de início tardio, acne persistente e acne resistente ao tratamento convencional.^{3,2}

A acne e a SOP, especialmente na mulher adulta, podem induzir diminuição da auto-estima, ansiedade, depressão e diminuição da qualidade de vida.^{4,5,11}

3.2 Síndrome de Cushing e Hiperplasia congénita da SR de manifestação tardia

A suprarrenal é uma glândula endócrina regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. O hipotálamo, através da produção de CRH, estimula a secreção de ACTH, que por sua vez, atua no córtex da SR e leva à produção de mineralocorticóides (ex. aldosterona), glicocorticóides (ex. cortisol) e androgénios (dihidroepiandrostenodiona, androsterona e testosterona).

De acordo com a literatura, a experiência empírica mostrou que o uso de corticóides tópicos e sistémicos era um fator desencadeante de acne, pelo que foi estabelecida uma relação entre o cortisol e a sua ação nas glândulas sebáceas.³ Apesar do mecanismo causal desta associação não ser conhecido, estudos *in vitro* mostraram a influência da hidrocortisona na diferenciação e proliferação das glândulas sebáceas. O cortisol interfere também nos níveis da hormona do crescimento e do IGF-1, que também parecem ter um papel na fisiopatologia da acne.³

Também a ACTH e CRH desempenham o seu papel. A CRH inibe a proliferação das células sebáceas, promove a sua diferenciação e, por induzir a lipogénese, aumenta a biodisponibilidade de androgénios na pele, o que condiciona a produção de sebo.³ Esta hormona hipotalâmica induz a síntese hipofisária de POMC (propiomelanocortina), que é degradada em ACTH e MSH (hormona estimuladora dos melanócitos). A ACTH e MSH atuam nas glândulas sebáceas através dos receptores de melanocortina MC-1R e MC-5R, que estão envolvidos na imunorregulação e diferenciação das células sebáceas, bem como na produção de sebo.³

A síndrome de Cushing é uma doença rara que inclui todas as causas de hipercortisolismo, seja ele endógeno ou exógeno (induzido por fármacos, por exemplo), sendo esta última forma a mais frequente. Dentro das formas endógenas, o hipercortisolismo pode ser ACTH dependente (70-80% dos casos), ou ACTH independente (primário da suprarrenal). São exemplos do primeiro, a doença de Cushing (secundária a adenomas pituitários) e a secreção ectópica de ACTH ou CRH. No caso do hipercortisolismo primário, as causas mais relevantes são o adenoma, o carcinoma e a hiperplasia nodular da SR.^{15,16}

Apesar das diferentes causas, as manifestações clínicas são semelhantes: aumento de peso, irregularidades menstruais, hirsutismo, acne, alterações psiquiátricas, buffalo-neck, fraqueza muscular, alopecia frontal, obesidade troncular ou generalizada, pletora, face em lua cheia, hipertensão arterial, estrias violáceas (> 1cm), edemas do tornozelo, equimoses, intolerância à glicose, fraturas ósseas por osteopenia e osteoporose.

Clinicamente, a síndrome de Cushing tem sintomatologia em comum a outras doenças, pelo que o diagnóstico é frequentemente realizado tardiamente. Habitualmente, desde o início dos sintomas até ao estabelecimento do diagnóstico definitivo, podem passar mais de 4 anos.¹⁶

Os níveis anormais de ACTH, CRH e cortisol (independentemente da causa) contribuem para a fisiopatologia da acne, tornando-a numa manifestação precoce desta patologia. A acne é observada maioritariamente em crianças (59% dos casos),¹⁶ sendo caracteristicamente monomórfica, com pápulas inflamatórias na face, decote ou dorso.³

A hiperplasia congénita da suprarrenal (HCSR) é uma doença autossómica recessiva que se caracteriza pelo défice de enzimas da esteroidogénese a nível da SR, com acumulação de precursores a montante do bloqueio, que são desviados para a produção de androgénios.^{3,19} A HCSR mais comum (90-95% dos casos) é causada pela mutação no gene CYP21A2, no cromossoma 6p21.3, que cursa com o défice da enzima 21-hidroxilase que converte 17- α -HO- progesterona em 11-desoxicortisol. Estão descritas variantes mais raras secundárias a mutações nas enzimas 17- α -hidroxilase, 3- β -hidroxiesteroide desidrogenase, 11- β -hidroxilase e oxidoreductase do citocromo P450.^{2, 20}

Relativamente à HCSR causada pela mutação do CYP21A2, a forma clássica é diagnosticada em recém-nascidos, uma vez que se apresenta com condições ameaçadoras de vida, como as crises perdedoras de sal. A virilização é também um tipo de apresentação clássica desta doença.²⁰

A forma não clássica é de todas a mais frequente, manifestando-se mais tardiamente em adolescentes ou jovens adultos. Pode haver aceleração do crescimento, adrenação precoce, acne grave, hirsutismo, irregularidades menstruais e alteração da fertilidade.^{2,18,20}

Os doentes apresentam hipocortisolismo e hiperandrogenismo, sendo este último um fator essencial para as manifestações dermatológicas, incluindo a acne. Uma vez que a conversão da 17-OH-progesterona pela enzima 21 hidroxilase está comprometida, os níveis de 17-OH-progesterona estão aumentados no plasma, auxiliando o diagnóstico.¹⁷

A forma de apresentação da acne nesta patologia é variável. Pode, no entanto, ser o único e primeiro sinal de hiperandrogenismo, nomeadamente em homens.^{3,17} Foi relatado o caso de um doente do sexo masculino com *acne fulminans* resistente a tratamento antibacteriano e isotretinoína que, após um episódio de bacteriemia, e consequente investigação adicional, veio a ser diagnosticado com HCSR de manifestação tardia.¹⁷

3.3 SAPHO

SAPHO, acrónimo para sinovite-acne-pustulose-hiperostose-osteíte é uma síndrome cuja causa permanece desconhecida.³ Sabe-se que fatores genéticos, infecciosos, ambientais e imunológicos desempenharão um papel importante no seu desenvolvimento. (21) Algumas fontes citam a influência da persistência de agentes patogénicos (como o *C. acnes*) de baixa virulência no desenvolvimento desta síndrome.²⁷ Estudos evocaram que a SAPHO pode estar associada a uma desregulação da IL-1, tal como ocorre noutras doenças autoinflamatórias.²³ Segundo a literatura, mais de 30% dos doentes com SAPHO têm HLA-B27 positivo.²¹

Esta doença rara, cuja incidência se mantém indeterminada provavelmente pelo seu subdiagnóstico, afeta maioritariamente crianças e jovens adultos, sendo que os estudos apontam para uma maior incidência em mulheres.²¹

O diagnóstico permanece desafiante, já que os sintomas podem ser subtis e não se manifestarem de uma forma simultânea.^{22,23}

Para se estabelecer um diagnóstico de SAPHO é necessária uma das três seguintes apresentações: a) osteomielite multifocal recorrente crónica com ou sem manifestações dermatológicas (b) artrite estéril crónica ou aguda associada a psoríase pustulosa, pustulose palmoplantar ou acne grave; e c) osteíte estéril na presença de uma das manifestações cutâneas anteriormente mencionadas.^{2,3}

São várias as apresentações dermatológicas possíveis, tais como *acne fulminans* ou conglobata (Fig.1), hidradenite supurativa, psoríase, pustulose palmoplantar e pioderma gangrenoso. Estas manifestações dermatológicas podem ser concomitantes ou preceder as lesões osteoarticulares. Estas últimas são mais comuns nas regiões costovertebral e



Figura 1 - Acne conglobata, com múltiplas lesões inflamatórias, com drenagem de conteúdo sero-purulento, e lesões crostosas exuberantes da face anterior do tronco de um adolescente.

esternoclavicular da parede torácica anterior.²

Um estudo de 120 doentes com o diagnóstico de SAPHO revelou que 55% dos doentes tinham pustulose palmo-plantar, 30,8% psoríase vulgar e 25% apresentou-se com acne grave. Apenas 15,8% dos indivíduos não tinham qualquer manifestação dermatológica.²

3.4 Doenças auto-inflamatórias do espectro PAPA

As doenças auto-inflamatórias (DAI) diferem das doenças auto-imunes pela ausência de auto-anticorpos e linfócitos T específicos para determinados antígenos. Neste grupo de patologias ocorre uma desregulação do sistema imune inato, do qual fazem parte células fagocitárias, como os macrófagos e neutrófilos, que libertam de mediadores inflamatórios em resposta a estímulos agressores.^{28,41}

O mecanismo patogénico associa-se à libertação de interleucinas, da qual se salienta a IL-1 β , que desencadeia episódios recorrentes de inflamação neutrofilica, sem aparente fator desencadeante. A IL-1 β é produzida essencialmente por macrófagos, linfócitos T, células endoteliais, fibroblastos e queratinócitos e pode induzir por si só danos teciduais importantes. A sua sobre-expressão está geralmente relacionada com a desregulação do inflamassoma.⁴¹

Os inflamassomas são complexos proteicos intracelulares, existentes em várias células do sistema imunitário, que detectam padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMPs) e padrões moleculares associados a sinais de alarme (DAMPs), originando a ativação das caspases-1. As caspases-1 são as enzimas responsáveis pela ativação da IL-1 β e da IL-18, citocinas pró-inflamatórias que têm um papel central na ativação de processos inflamatórios e imunológicos responsáveis pela ativação de neutrófilos.²⁸ Assim, mutações em proteínas que constituem o inflamassoma ou que interferem na atividade deste, promovem a sobre-expressão da interleucina IL-1 β , com consequente resposta inflamatória.⁴¹

As síndromes auto-inflamatórias a seguir exploradas partilham a presença de envolvimento cutâneo (por acumulação de neutrófilos maduros). Tal descrição vai ao encontro da definição de dermatoses neutrofílicas, pelo que se tem vindo a fazer uma associação mais estreita destas dermatoses às doenças auto-inflamatórias.²⁸

A síndrome PAPA pertence a um espectro de DAI que têm como denominador comum o pioderma gangrenoso. As condições adicionais variam, mudando a designação das diferentes síndromes, pelo que pertencem também a este espectro as síndromes PASH, PAPASH, PASS e PsAPASH e PAC.

Para além do PG, o PASH engloba a acne e a hidradenite supurativa (HS). Por sua vez, o PAPASH é o acrónimo para PG, acne, HS e artrite piogénica, e o PASS manifesta-se por pioderma gangrenoso, acne vulgar, HS e espondiloartrite seronegativa. O PAC tem como manifestações, por sua vez, o pioderma gangrenoso, a acne e a colite ulcerosa.

Foi recentemente adicionado a este espectro de patologias o síndrome PsAPASH que é, de certa forma semelhante ao PAPASH, sendo que a artrite piogénica dá lugar à artrite psoriática (Ps).

O pioderma gangrenoso é uma dermatose neutrofílica rara, maioritariamente idiopática, mas que pode estar associada a doenças sistémicas, como doenças hematológicas ou a doença inflamatória intestinal.^{32,35} O PG manifesta-se por ulcerações muito dolorosas, de início relativamente abrupto, com bordo violáceo descolado e pustuloso, mais frequente nos membros inferiores.^{32,35}



Figura 2 – Lesão de PG



Figura 3 - Múltiplas lesões de PG no membro inferior

Quando associado a outras manifestações dermatológicas e não-dermatológicas específicas, deve equacionar-se a sua integração em síndromes auto-inflamatórias. Por exemplo, quando se associa a artrite piogénica, na forma de monoartrite estéril (mais comum nos cotovelos, joelhos e tornozelos) e à acne considerar-se-á a síndrome PAPA.

A síndrome PAPA, em particular, está associada a mutações no braço longo do cromossoma 15, que afetam o gene PSTPIP1. Este gene codifica a proteína prolina-serina-treonina fosfatase 1, cuja função é fosforilar moléculas pró-inflamatórias como a pirina. A pirina, quando fosforilada, perde a sua capacidade de inibir o inflamassoma. Vai haver então ativação das caspases-1, que sinalizam a via responsável pela clivagem da pro-IL β , resultando uma sobre-expressão de IL-1 β ativa.²⁸ As mutações da PSTPIP1 traduzem-se na hiperfosforilação e na hiperprodução de citocinas que estimulam a inflamação mediada por neutrófilos, sendo as mais comuns A230T e E250Q.^{29, 39}

É, em média, por volta dos 4 anos de idade que este tipo de mecanismos se começa a manifestar clinicamente.²⁹ Todavia, contrariamente aos sintomas articulares que surgem mais precocemente e tendem a regredir na adolescência, as manifestações cutâneas surgem apenas na puberdade e persistem até à idade adulta.^{27,28,35,41}

No entanto, sabe-se hoje que os fenótipos podem mudar de acordo com o tipo de mutação presente. A artrite piogénica, o PG e a acne são as manifestações mais comuns e, por isso, nomearam este síndrome de PAPA. No entanto, estudos recentes descreveram a associação de mutações específicas a determinados fenótipos. É o caso das mutações E250K e E257K no gene PSTPIP1, conhecidas como proteinémia mielóide inflamatória relativa ao PSTPIP (Síndrome PAMI), que se associam a um fenótipo mais grave e bastante mais precoce (pelos 13 meses de idade) Nestas situações há inflamação sistémica, cutânea

e articular persistente, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, bem como hiperzincémia e hipercalestectinémia.²⁹



Figura 4 - Caso de síndrome PAPA. A) Lesões cicatriciais de PG nos membros inferiores; B) Artrite piogénica das mãos; C) Cicatriz de PG de grande dimensão.

A acne surge nestas patologias pela ativação do inflamassoma (induzido pela bactéria *C.acnes*), que induz afluxo significativo de neutrófilos.^{28,35} Habitualmente objectivam-se formas graves de acne, como as noduloquísticas, resistentes a terapias standard, com tropismo para áreas como a face, dorso e decote.⁴¹

A hidradenite supurativa, também conhecida como acne inversa, pela sua localização flexural, é uma dermatose inflamatória, também de predomínio neutrofílico. Esta patologia tem uma evolução crónica e recidivante e, contrariamente à acne que atinge o folículo pilosebáceo, afeta as glândulas apócrinas.²⁸ Assim, as zonas afectadas são aquelas em que predominam as glândulas apócrinas, como as regiões axilares, inguinais, ano-genital, glúteas, sub e intermamárias.^{29,41} Os fatores de agravamento são o hiperandrogenismo, a obesidade e o tabagismo.^{40,41}

Caracteriza-se por comedões múltiplos, nódulos, abscessos, fístulas e cicatrizes que se apresentam na maioria das vezes num continuum, isto é, os nódulos dão origem a abscessos que fistulizam, resultando em múltiplas cicatrizes.²⁹ A fisiopatologia não se encontra totalmente esclarecida, aceitando-se que possa ser uma consequência de hiperqueratose e oclusão folicular, que contribuem para uma estagnação de conteúdo folicular, que, associada a um desequilíbrio do sistema imune inato, resulta em proliferação bacteriana comensal. A retenção destas secreções induz ruptura do folículo e libertação do seu conteúdo, com consequente formação de nódulos inflamatórios.³²



Figura 5 - Hidradenite Supurativa na região axilar



Figura 6 - Hidradenite Supurativa na região ano-retal

Estudos recentes revelam que 35-40% dos casos têm história familiar positiva, tendo sido descritas mutações no complexo γ -secretase, numa pequena proporção de doentes com HS. O complexo γ -secretase é um conjunto de proteases transmembranares, como o gene da presenilina (PS) 1 ou 2 (PSEN1/2), o potenciador da presenilina 2 (PEN2) (gene (PSENEN), nicastrina (gene NCSTN) e APH-1 (anterior pharynx-defective) (gene APH1A/1B).^{29,40}

O síndrome PASH, como referido anteriormente, caracteriza-se pela coexistência de HS, acne e PG. A maioria dos doentes com síndrome de PASH manifestam inicialmente acne na adolescência, geralmente na forma de acne conglobata, sendo que a HS e o PG se manifestam mais tardiamente, em média pelos 34 anos de idade.²⁹

Dado que foram apenas relatados 43 casos de PASH até à data, o conhecimento acerca da fisiopatologia desta síndrome é deveras insuficiente. É sabido, no entanto, que a sua base autoinflamatória é em muito semelhante à da síndrome PAPA. Salieta-se que, contrariamente ao PAPA, a síndrome PASH tem uma inquestionável predileção pela pele, já que os níveis de citocinas pró-inflamatórias detectadas em biópsias cutâneas estavam francamente mais elevados do que as detectadas em sangue periférico.⁴¹

A síndrome de PASH parece estar associada a mutações nos genes NCSTN (que codifica a nicastrina) e PSENEN (que codifica a PEN2). Estas proteínas também fazem parte do complexo γ -secretase, cujo envolvimento no mecanismo causal de HS familiar foi referido anteriormente. No entanto, estas mutações apenas explicariam a existência de HS numa pequena percentagem de casos, já que a causa da acne e do PG neste contexto permanece por esclarecer.²⁹

Apesar de alguns estudos referirem repetições CCTG na região promotora do PSTPIP1 como motivo para a sobre-expressão do mesmo, não existe evidência científica que sustente essa associação.⁴¹

O Síndrome PAPASH é outra síndrome pertencente ao espectro de doenças autoinflamatórias. É o acrónimo para artrite piogénica, PG, HS e acne, sendo considerado subtipo do PAPA e PASH, uma vez que engloba os sintomas que estes possuem.



Figura 7 - Acne conglobata na face

Paralelamente ao PAPA, a acne nesta síndrome surge na idade pubertária, por volta dos 15 anos. No entanto, o diagnóstico só se estabelece em média aos 31 anos, já que os casos reportados apresentam uma amplitude dos 14 aos 40 anos. Salienta-se a associação a DII em 2 doentes.²⁹ No que diz respeito à sua fisiopatologia, estudos recentes revelaram também mutações no PSTPIP1, IL1-RN (antagonista do receptor da IL-1) e no gene MEFV (da febre mediterrânica).³⁸ No que diz respeito ao gene PSTPIP1, duas mutações missense E277D e E250Q foram identificadas em 2 dos 8 doentes observados. Uma destas mutações (a E227D) é também uma causa da síndrome PAPA, o que reforça a integração deste síndrome no espectro do PAPA.^{29,34}

A Síndrome PASS foi descrita por Bruzese em 2012, existindo apenas 2 casos reportados. Manifesta-se por PG, HS, acne e espondiloartrite seronegativa não piogénica. O envolvimento articular tem tropismo para o esqueleto axial e é distinta da artrite piogénica que caracteriza o PAPA. O conhecimento relativo ao PASS é escasso, sabendo-se que também é influenciado também pela IL-1, que se encontra elevada nestes doentes. Não foi identificada qualquer mutação no gene PSTPIP1 nos doentes descritos.⁴¹

Relativamente aos restantes síndromes pertencentes ao espectro, como PASS, PsPAPAH e PCA, existe pouca informação relevante e coerente que valide a sua exploração.

4. CONCLUSÃO

A presente revisão da literatura permite-nos concluir que as lesões pustulosas acneiformes, devem ser valorizadas por poderem estar associadas a outras patologias. Com esta afirmação, não se pretende incentivar a investigação de todos os doentes com acne. De facto, na grande maioria dos doentes ocorre de forma isolada, mas é necessário ter em atenção possíveis sinais e sintomas acompanhantes, dermatológicos ou não, que podem indiciar doenças complexas subjacentes.

Assim, salienta-se a importância de não subdiagnosticar mas também de não sobrediagnosticar. A realização de uma história clínica completa que englobe todos os sistemas, desde ginecológico e urinário ao osteoarticular e músculo-esquelético, é de facto fundamental.

É de extrema importância o diagnóstico precoce destas doenças, dado o seu impacto na morbidade e saúde física e mental do doente.

Como profissionais de saúde, devemos incentivar, quando necessário, a abordagem multidisciplinar dos doentes, com especial ênfase nestes casos específicos, à reumatologia, ginecologia, endocrinologia e psiquiatria.

5. AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, à Dra. Leonor Ramos, pela disponibilidade, orientação e paciência, que culminaram no concretizar deste projeto.

À minha família, por celebrarem, a meu lado, todos os meus sucessos. Aos meus pais que fizeram de tudo para me dar a oportunidade que nunca tiveram, por acreditarem em mim. Aos meus irmãos, Carolina, Ruizinho e Ritinha, por colorirem todos os meus dias e fins de semana. Aos meus avós maternos, Maria Alice e Diamantino, que extrapolaram o seu papel e são pais, amigos e confidentes.

Ao João, a minha força motora e emocional, que me acompanha desde o início desta aventura e nunca me largou a mão.

À minha família de Coimbra, que me ajudou a sobreviver a estes 6 anos, que na verdade foram só 4 porque o COVID nos roubou 2. Ter a vossa companhia fez com que este longo curso, repleto de alegrias e descobertas que levarei para sempre, passasse num piscar de olhos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020 Apr 1;10(1):5754.
2. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, Ju Q, Liakou AI, Al-Khuzaei S, Katsambas A, Ring J, Zouboulis CC. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun;25(6):637-46.
3. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and systemic disease. *Med Clin North Am*. 2009 Nov;93(6):1161-81.
4. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, Lobo RA, Ramezani Tehrani F, Dumesic D. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 2022 Feb 6;6(3):bvac003. Erratum in: *J Endocr Soc*. 2023 Jan 24;7(3):bvad006.
5. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Sep;182:27-36.
6. Zhu T, Goodarzi MO. Causes and Consequences of Polycystic Ovary Syndrome: Insights From Mendelian Randomization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):e899-e911.
7. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-395.
8. Zeng LH, Rana S, Hussain L, Asif M, Mehmood MH, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Disorder of Reproductive Age, Its Pathogenesis, and a Discussion on the Emerging Role of Herbal Remedies. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 18;13:874914.
9. Madhani N, Khan K, Chauhan P, Parmar G. Polycystic ovarian syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 May-Jun;79(3):310-21..
10. Luan YY, Zhang L, Peng YQ, Li YY, Liu RX, Yin CH. Immune regulation in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2022 Jun 1;531:265-272.
11. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):2447-2469.
12. Smet ME, McLennan A. Rotterdam criteria, the end. *Australas J Ultrasound Med*. 2018 May 17;21(2):59-60.

13. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Aug;97(2):174-186.
14. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1497-1506.
15. Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome: A Review. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):170-181.
16. Braun LT, Riester A, Oßwald-Kopp A, Fazel J, Rubinstein G, Bidlingmaier M, et al. Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 8;10:766.
17. Placzek M, Degitz K, Schmidt H, Plewig G. Acne fulminans in late-onset congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 1999 Aug 28;354(9180):739-40.
18. Fraga NR, Minaeian N, Kim MS. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Rev*. 2024 Feb 1;45(2):74-84.
19. Carvalho B, Marques CJ, Santos-Silva R, Fontoura M, Carvalho D, Carvalho F. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency: An Update on Genetic Analysis of CYP21A2 Gene. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021 Jul;129(7):477-481.
20. Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo. Hiperplasia Congénita Da Supra-Renal [documento na Internet][citado a 2024 Mar 1]. Disponível em:www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/hiperplasia-congenita-da-supra-renal.
21. Przepiera-Będzak H, Brzosko M. SAPHO syndrome: pathogenesis, clinical presentation, imaging, comorbidities and treatment: a review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021 Dec;38(6):937-942.
22. Demirci Yildirim T, Sari İ. SAPHO syndrome: current clinical, diagnostic and treatment approaches. *Rheumatol Int*. 2023 Oct 27.
23. Kishimoto M, Taniguchi Y, Tsuji S, Ishihara Y, Deshpande GA, Maeda K, et al. SAPHO syndrome and pustulotic arthro-osteitis. *Mod Rheumatol*. 2022 Jul 1;32(4):665-674.
24. Carneiro S, Sampaio-Barros PD. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 May;39(2):401-18.
25. Zimmermann P, Curtis N. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome - A challenging diagnosis not to be missed. *J Infect*. 2016 Jul 5;72 Suppl:S106-14.

26. Li Y, Hou X, Liu S, Lu S, Du M, Dong X, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome with cranial bone involvement: Case report and literature review. *Int J Rheum Dis*. 2023 Nov;26(11):2304-2309.
27. Schaub S, Sirkis HM, Kay J. Imaging for Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis (SAPHO) Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Nov;42(4):695-710.
28. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Aug;18(4):555-562.
29. Satoh TK. Genetic mutations in pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa, and associated autoinflammatory syndromes: Insights into pathogenic mechanisms and shared pathways. *J Dermatol*. 2024 Feb;51(2):160-171.
30. Gottlieb J, Madrange M, Gardair C, Sbidian E, Frazier A, Wolkenstein P, et al. PAPASH, PsAPASH and PASS autoinflammatory syndromes: phenotypic heterogeneity, common biological signature and response to immunosuppressive regimens. *Br J Dermatol*. 2019 Oct;181(4):866-869.
31. Wang Y, Wu N, Yu K, Shen M. Case Report: Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne: A Single-Center Experience and Literature Review. *Front Immunol*. 2021 Oct 22;12:735851.
32. Satoh TK, Mellett M, Contassot E, French LE. Are neutrophilic dermatoses autoinflammatory disorders? *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):603-613.
33. Maitrepierre F, Marzano AV, Lipsker D. A Unified Concept of Acne in the PAPA Spectrum Disorders. *Dermatology*. 2021;237(5):827-834.
34. Holzinger D, Roth J. Alarming consequences - autoinflammatory disease spectrum due to mutations in proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Sep;28(5):550-9.
35. Marzano AV, Borghi A, Meroni PL, Cugno M. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):882-891.
36. Huang J, Tsang LS, Shi W, Li J. Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Hidradenitis Suppurativa Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 24;9:856786.
37. Almughrbi AH, Crovella S. Molecular analysis of inflammatory diseases. *Exp Dermatol*. 2022 Sep;31 Suppl 1:9-16.
38. Saternus R, Schwingel J, Müller CSL, Vogt T, Reichrath J. Ancient friends, revisited: Systematic review and case report of pyoderma gangrenosum-associated autoinflammatory syndromes. *J Transl Autoimmun*. 2020 Nov 20;3:100071.

39. Gasparic J, Theut Riis P, Jemec GB. Recognizing syndromic hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Nov;31(11):1809-1816.
40. Garcovich S, Genovese G, Moltrasio C, Malvaso D, Marzano AV. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol.* 2021 Mar-Apr;39(2):240-247.
41. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol.* 2017 Aug;56(8):811-818.