

# SÍNDROME SAPHO. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

## SAPHO SYNDROME. CASE PRESENTATION.

Sandra Florentín Mancía<sup>1</sup>, Fátima Agüero<sup>2</sup>, Beatriz Di Martino<sup>3</sup>, Mirtha Rodríguez<sup>4</sup>, Lourdes Bolla<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Residente de Dermatología <sup>2</sup>Profesor titular de dermatología <sup>3</sup>Dermatopatóloga. Profesor asistente de dermatología

<sup>4</sup>Profesor titular de dermatología <sup>5</sup>Profesor titular de dermatología. Jefa de Cátedra.

Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción.

Asunción-Paraguay

Autor correspondiente: Sandra Florentín: sand\_florent@hotmail.com

### RESUMEN

El acrónimo SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis palmo plantar, hiperostosis, osteítis) designa un síndrome compuesto por alteraciones osteoarticulares características y determinadas manifestaciones dermatológicas.

El diagnóstico es clínico y se apoya en los estudios por imágenes. El tratamiento incluye desde AINES hasta terapia biológica. Presenta pronóstico bueno con periodos de remisión y exacerbación.

Se presenta el caso de un paciente con antecedentes de dolores articulares crónicos y acné severo en quien se realiza el diagnóstico de Síndrome SAPHO basado en la clínica y apoyados en estudio de imágenes de gammagrafía ósea.

**Palabras Claves:** Acné. Hiperostosis. Osteítis. Gammagrafía ósea.

### Abstract

The acronym SAPHO (synovitis, acne, plantar palm pustulosis, hyperostosis, osteitis) designates a syndrome composed of characteristic osteoarticular alterations and certain dermatological manifestations.

The diagnosis is clinical and is supported by imaging studies. The treatment includes from NSAIDs to biological therapy. Presents a good prognosis with periods of remission and exacerbation.

We present the case of a patient with a history of chronic joint pain and severe acne in whom the diagnosis of SAPHO syndrome is based on the clinic and supported by bone scintigraphy imaging studies is presented.

**Keywords:** Acne. Hyperostosis. Osteitis. Bone scintigraphy.

### INTRODUCCIÓN

En 1987, se propuso denominar síndrome SAPHO a un grupo de enfermedades que se caracterizan por manifestaciones en el sistema músculo esquelético y piel. Este síndrome incluye cinco patologías: Sinovitis, Acné, Pustulosis, Hiperostosis y Osteítis.<sup>1</sup>

La patogenia no se conoce bien, se ha propuesto que una serie de factores genéticos y ambientales (por ejemplo, infecciosos) y la desregulación inmunológica, contribuyen a la susceptibilidad y al desarrollo de la enfermedad.<sup>2</sup>

El síndrome SAPHO es una afección rara, posiblemente debido a que se ha subdiagnosticado. Los casos descritos se encuentran fundamentalmente en Japón y Europa y con menos frecuencia en Australia, Canadá y Estados Unidos. Los reportes en Latinoamérica son escasos.<sup>3</sup>

El componente fundamental del síndrome SAPHO es la afectación osteoarticular, con un predominio de la afectación de la clavícula en niños y de manubrio esternal, articulación esternoclavicular y segmento anterior de las costillas en adultos. Otras localizaciones que con frecuencia van a verse afectadas son: articulación sacroilíaca, huesos largos como el fémur distal y la tibia proximal, los cuerpos vertebrales y articulaciones periféricas.

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, éstas pueden estar ausentes hasta en un tercio de los pacientes. Entre ellas se han observado más frecuentemente pustulosis palmoplantar, acné en sus formas más severas (fulminans o conglobata), psoriasis vulgar y otras más raras como pioderma gangrenoso, la hidrosadenitis supurativa y la celulitis disecante del cuero cabelludo.

Recientemente se ha descrito asociación de este síndrome con la enfermedad inflamatoria intestinal, con predominio en la enfermedad de Crohn, la cual se ha observado frecuentemente en individuos diagnosticados de síndrome SAPHO.<sup>5</sup>

El diagnóstico puede ser sencillo cuando se afectan las localizaciones óseas típicas, se acompañan de hallazgos radiográficos como hiperostosis y osteítis, y se suman las manifestaciones cutáneas. Asimismo, no hay criterios diagnósticos aprobados, aunque en muchos casos se utilizan los criterios de inclusión y exclusión determinados por Benhamou et al. o los de Kahn modificados en 2003.<sup>6</sup> Sus criterios hacen el diagnóstico del síndrome SAPHO si se cumple alguna de las tres presentaciones: (i) Osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO); (ii) artritis aguda, subaguda o crónica asociada con cualquiera de los siguientes: Pustulosis Palmo Plantar (PPP), psoriasis pustulosa, o acné severo; y (iii) cualquier osteítis estéril asociada con cualquiera de los siguientes: PPP, psoriasis pustulosa, psoriasis vulgar o acné severo. Entre estos criterios, las lesiones óseas típicas de SAPHO son hiperostosis y osteítis.<sup>7,8,9</sup>

Es una enfermedad crónica que cursa con brotes de intensidad variable, y para la que no existe tratamiento curativo en la actualidad.

### CUADRO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 29 años, con antecedente de hipertensión y dislipidemia sin tratamiento. Prescribe un cua-

dro caracterizado por dolor articular localizado a nivel cervical y dorsal interescapular de 9 meses de evolución seguido por el Departamento de Reumatología, donde le realizaron diversos estudios de imágenes y le iniciaron tratamiento con Etarocoxib y prednisona. Se lo envía a Dermatología por brotes de lesiones pápulo pustulosas desde los 19 años, que se inician en rostro y se extienden a cuello, tórax anterior y posterior hasta región superior de glúteos.

Al examen físico se observaban múltiples nódulos eritematosos de 0.5 a 1 cm de diámetro y máculas eritemato hiperpigmentadas ovaladas, las cuales comprometen toda la extensión de la espalda hasta región superior de glúteos (Figura 1),



Figura 1. Pápulo-pústulas en región anterior de tórax, múltiples nódulos eritematosos y maculas eritemato hiperpigmentadas que comprometen toda la extensión de la espalda.

comedones abiertos en 1/3 superior de la espalda y pápulo-pústulas en región anterior de tórax y cicatrices atróficas en frente y mejillas. Columna cervical con movilidad disminuida, rectificación de la lordosis lumbar, limitación moderada de movimientos.

Los estudios de laboratorio evidenciaron valores alterados de colesterol total (203 mg/dl) y triglicéridos (222 mg/dl) y PCR elevada (>6).

La determinación de HLA B27 resultó positiva.

Se realiza gammagrafía ósea donde se observaron lesiones óseas activas en ambas articulaciones esternoclaviculares y tercio inferior del cuerpo esternal con un patrón en “cabeza de toro” (Figura 2),



Figura 2. Gammagrafía ósea donde se observa patrón en “cabeza de toro”.

y sector posterior del 3er arco costal derecho.

La radiografía cervical mostró una hiperostosis cervical y la pelviana engrosamiento cortical a nivel de cejas cotiloideas.

Se realizó una biopsia de las lesiones cutáneas que informa foliculitis superficial y profunda histológicamente inespecífica (Figura 3).

Tomando en cuenta la afectación osteoarticular, las lesiones (Fig. 3) y los estudios imagenológicos se concluye con diagnóstico de Síndrome SAPHO.



Figura 3. Tinción H&E. Toma cutánea centrada por infundíbulo folicular dilatado repleto de material queratínico y al lado de este otro con ruptura de paredes epiteliales.

Se indica prednisona 20 mg/día, sulfasalazina 1g/día, doxiciclina 100 mg/día.

## DISCUSIÓN

El síndrome de SAPHO es una entidad sometida a debate; agrupa una serie de afecciones con hallazgos comunes, como la afección ósea con osteítis aséptica que afecta a zonas determinadas y la agrupación cutánea en forma de pustulosis palmo-plantar y acné conglobata.<sup>12</sup>

Tiene una prevalencia estimada de 1:10.000. Suele afectar a niños y a adultos jóvenes y de edad media<sup>4</sup> con ligero predominio en el sexo femenino; sin embargo, entre los que padecen acné predomina el sexo masculino, como en el caso de nuestro paciente.

Se considera en la actualidad un trastorno autoinflamatorio poligénico, en el que hay una reacción anormalmente exacerbada del sistema inmunitario innato que deriva en un proceso inflamatorio crónico y estéril. En cuanto a la teoría del reconocimiento alterado de los patrones bacterianos y la existencia de cuadros de acné severo en pacientes con este proceso, se ha relacionado a *Propionibacterium acnes* como el principal desencadenante del síndrome SAPHO, ya que esta bacteria se ha aislado en biopsias de hueso y en lesiones tisulares de la pared anterior del tórax, la espina dorsal y el esqueleto apendicular de los pacientes, además de la respuesta adecuada en algunos de ellos al tratamiento antibiótico crónico contra *P. acnes*.<sup>3</sup>

Se ha sugerido, además, alteraciones que incluyen una formación deficiente de p53, un aumento de la producción de interleucina (IL) -10 y una capacidad reducida para aumentar la respuesta de las especies reactivas de oxígeno. La respuesta inflamatoria observada en SAPHO incluye varias citoquinas proinflamatorias que incluyen IL-1, IL-8, IL-18 y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa.

La principal hipótesis es la de osteítis reactiva, aunque dista de ser comprobada. Las lesiones serían el resultado de una infección persistente y leve por *Propionibacterium acnes*, que llevaría a una activación no específica y disfuncional del sistema inmune innato y adquirido en individuos genéticamente predispuestos, y desencadenaría un cuadro de inflamación crónica.<sup>4</sup>

Algunas descripciones clasifican al síndrome como una artropatía seronegativa, ya que se ha encontrado positivo el HLA-B27 incluso en 30% de los afectados como el presente

caso que resultó positivo.

El espectro clínico del síndrome SAPHO es amplio y complejo, las manifestaciones osteoarticulares se consideran los signos pivote de la enfermedad. La zona implicada más particularmente es la pared anterior del tórax en 65 a 90% de los casos. En nuestro caso el paciente refería afectación de columna cervical y dorsal interescapular y se evidenció afectación de articulación esternoclavicular.

La segunda característica clínica relevante es la afectación de la piel, que puede ocurrir entre 20 y 60% de los casos. Como el acrónimo lo indica, las dos principales afecciones dermatológicas asociadas son pustulosis y acné. La pustulosis palmoplantar, según las series, se manifiesta aproximadamente en 50 a 75% de los casos. El acné se manifiesta en 40% generalmente en sus formas severas como acné conglobata o fulminans (25%), o como foliculitis acneiformes<sup>3</sup>; en nuestro caso se presenta como un acné severo.

El diagnóstico se fundamenta en la combinación de unas manifestaciones clínicas junto a unas pruebas de imagen compatibles: la imagen gammagráfica en "asta de toro" al nivel de la articulación esternoclavicular es bastante específica del síndrome.<sup>12</sup> Signo observado en nuestro caso.

Un gran número de tratamientos se han considerado útiles en pacientes con síndrome SAPHO. Varios informes de casos y series descriptivas indican que los AINES a dosis habituales alivian el dolor osteoarticular. También hay efectos benéficos reportados con glucocorticoides y con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como el metotrexato y la sulfasalazina.<sup>3</sup>

Los pacientes con cultivos positivos para *P. acnes* pueden mejorar con antibióticos, no sólo debido a sus propiedades bactericidas, sino a sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. La Azitromicina es la más prescrita, de igual forma se puede administrar doxiciclina, clindamicina, ciprofloxacino, ampicilina o minociclina, pero casi siempre con escasos resultados.

En casos muy sintomáticos o resistentes a las líneas anteriores se han utilizado fármacos biológicos eficaces en el manejo de la sintomatología osteoarticular. Sin embargo, se ha descrito exacerbación de la pustulosis palmoplantar, motivo por el cual se reserva esta medicación para casos refractarios.<sup>5</sup>

Se han utilizado tratamientos con medicamentos inmunosupresores para el manejo de SAPHO con resultados variables. Hasta la fecha, el uso de agentes anti-TNF- $\alpha$  ha demostrado ser una alternativa efectiva al tratamiento convencional para los casos de SAPHO que no responden o son refractarios.<sup>10</sup>

Más recientemente, se han utilizado con gran éxito los bifosfonatos intravenosos, entre ellos el pamidronato que podría situarse como tratamiento de primera línea. No obstante, tiene efectos secundarios graves debido a su administración IV, como fallo renal o la temida osteonecrosis del maxilar, los cuales son una limitación para su uso. Una posible solución es su administración por vía oral, pero se requieren más estudios para determinar su efectividad.<sup>11</sup>

## CONCLUSIÓN

En la actualidad el síndrome SAPHO es una entidad poco frecuente, con reportes escasos en Latino América. Resulta fundamental para el dermatólogo el conocimiento de sus principales manifestaciones, así como la sospecha en aquellos casos de lesiones, sobre todo pustulosas o acné severo asociado a dolores osteo articulares para brindar al paciente desde el comienzo un tratamiento acertado que evite tratamientos antibióticos prolongados o maniobras invasivas innecesarias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite. Résultats d'une enquête nationale. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1987; 54:187-96.
2. Joseph F Merola. SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. Uptodate [Internet]. 2019 [citado Junio de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/sapho-synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis-syndrome/print?search=sapho&source=search\\_result&selectedTitle=1~15&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sapho-synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis-syndrome/print?search=sapho&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1)
3. Hinojosa-Arias E, Torres-Lozada V. SAPHO: un síndrome autoinflamatorio de difícil diagnóstico y manejo. Dermatol Rev Mex. 2017;61(4):317-333.
4. L. Bollea Garlatti, In Lu Chen, G. Vaglio Giors, A. Torre, R. Galimberti. Pustulosis palmoplantar: signo diagnóstico para el síndrome SAPHO. Dermatol. Argent. 2015; 21 (1): 52-55.
5. Nerea Barrado-Solís B., Rodrigo-Nicolás P., Molés-Poveda J., Castellano-Cuesta E. Quecedo-Estébanez E. Gimeno-Carpio. Síndrome SAPHO: Aportación de una serie de tres casos y revisión de la bibliografía médica. Med Cutan Iber Lat Am 2015; 43 (3): 208-212.
6. Vargas Pérez M., Sevilla Pérez B. Síndrome SAPHO en la infancia. Presentación de un caso clínico. Rev. Reumatología clínica. 2018;14 (2):109-112
7. Hiroshi Okuno, Munenori Watanuki, Yoshiyuki Kuwahara, Akira Sekiguchi, et. al. Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome, Modern Rheumatology. 2018; 28(4): 703-708.
8. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies. Clin Exp Rheumatol. 1988;6(2):109-12.
9. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. Baillieres Clin Rheumatol. 1994;8(2):333-62.
10. Firinu, Garcia-Larsen, Manconi, Del Giacco. SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. Curr Rheumatol Rep. 2016;18(6):35.
11. Ichikawa J, Sato E, Haro H, Ando T, Mackawa S, Hamada Y. Successful treatment of SAPHO syndrome with and oral bisphosphonate. Rheumatol Int. 2009; 29: 713-715
12. A. Espino-García, A. Vidal-Tolosa, N. Farran-Torres, V. Monastyrskyy. Síndrome de SAPHO. Med. de familia-SEMERGEN. 2008;34(7): 369-371.