

actualización

SAPHO. Puesta al día

Viviana Parra Izquierdo¹, Viviana Rivillas², Hector Cubides³

¹ Médica Internista, Reumatóloga, Gastroenteróloga, Clínica Palermo, Bogotá, Colombia.

² Médica Internista, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

³ Médico Internista, Reumatólogo, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.

R E S U M E N

Palabras clave:

síndrome SAPHO, sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis.

SAPHO es un acrónimo en el que se incluye sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis, corresponde a una entidad clínica que abarca varias manifestaciones osteoarticulares y dermatológicas que pueden aparecer en el mismo paciente de forma simultánea o sucesiva a lo largo de su vida; tiene características radiológicas importantes al momento de establecer el diagnóstico y su origen es multifactorial interviniendo factores genéticos, sobre todo en los genes LPN12 y NOD2 ubicados en el cromosoma 18, infecciosos e inmunológicos. Dentro de los aspectos clínicos relevantes destaca la afectación de la pared anterior del tórax que puede ser tan notable como para llegar a producir compresión de las venas subclavia y cava superiores, lo cual puede conducir a trombosis vascular debido a la hiperostosis y a la compresión extrínseca por una masa de partes blandas en el mediastino. Desde su identificación, la primera línea de tratamiento ha sido el uso de AINE; sin embargo, muchos medicamentos inmunosupresores se han desarrollado para su tratamiento, el uso de anti-TNF ha mostrado eficacia para reducir las manifestaciones articulares, óseas y de piel y, por tanto, se ha convertido en una excelente opción para el tratamiento.

A B S T R A C T

Key words:

SAPHO syndrome, synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis.

SAPHO is an acronym that includes synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis, corresponds to a clinical entity that includes several manifestations that can appear in the same patient simultaneously or successively throughout his life. It has important radiological characteristics when establishing the diagnosis and its origin in genetic multifactorial intervertebral factors, especially in the infectious and immunological genes LPN12 and NOD2 located on chromosome 18. Among which can be carried out a vascular thrombosis due to hyperostosis and extrinsic compression by the anterior part of the thorax that can be so remarkable as to reach the compression of the subclavian veins and superior cava a soft tissue mass in the mediastinum. Since its identification, the first line of treatment has been used, it has been developed for its use, the use of anti-TNF has been reduced effectively to reduce joint manifestations, sex and skin by itself. It has become an excellent option for treatment.

Introducción

El acrónimo de SAPHO fue propuesto en 1987 por investigadores franceses y se empleó para describir un grupo de entidades clínicas y radiológicas, constituidas por manifestaciones en piel, hueso y articulaciones; el significado inicial fue Síndrome, Acné, Pustulosis, Hiperostosis y Osteítis, pero en el año siguiente la S fue cambiada por Sinovitis¹. La descripción del síndrome completo es poco común, las manifestaciones dermatológicas no coexisten frecuentemente con los síntomas articulares, cursa con un espectro clínico en donde hay manifestaciones clínicas y radiográficas que se observan en un gran número de pacientes siempre y cuando se presenten de forma aislada². Este síndrome puede afectar tanto a niños como adultos, no es común en personas mayores de 60 años. La alta variabilidad en la clínica y en la presentación imagenológica depende del estadio de las lesiones y del método de imagen que se escoja^{3,4}. No se describe en la literatura predilección por género, excepto en la presentación con acné severo la cual es más frecuente en hombres. La prevalencia estimada es de 1 en 10.000 según la serie más grande de pacientes europeos^{5,6}, siendo infrecuente en Estados Unidos, Canadá y América Latina.

Debido a la infrecuente presentación de SAPHO, no hay estudios aleatorizados para evaluar la eficacia de las modalidades de tratamiento y, en consecuencia, todo es derivado del criterio médico individual.

Etiología

Se considera que es un síndrome de origen multifactorial, e involucra una combinación de componentes genéticos, infecciosos e inmunológicos. Con respecto a la parte genética, se ha descubierto que los genes que intervienen en su desarrollo están en el cromosoma 18: LPIN2 y NOD2. La primera tipifica para la lipina 2 que, a su vez, está involucrada en la modulación de la apoptosis de las células mononucleares y las mutaciones de NOD2 llevan a obtener una respuesta inmune anormal frente a los peptidoglicanos bacterianos a través de la activación proinflamatoria del factor nuclear kappa B⁷. También hay teorías con respecto al origen infeccioso de la enfermedad, sugiriendo que las lesiones óseas pueden estar causadas por patógenos de baja virulencia. Algunos microorganismos han sido aislados de diferentes sitios incluyendo hueso y pústulas en piel, como por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Actinomyces*, *Treponema pallidum* y *Eikenella*⁸. El más importante es el *P. acnes*, el cual se identifica frecuentemente, pero los cultivos solo se observan positivos en una pequeña cantidad del total de biopsias de hueso; sin embargo, no es totalmente claro considerar el SAPHO como una enfermedad infecciosa⁹. Frente a las teorías que plantean disfunción del sistema inmune como causa de SAPHO, se conoce que hay una hiperactividad de la respuesta inmune celular. Tienen niveles elevados de IL-8 y de IL-18, pero no se detectan autoanticuerpos¹⁰. Lo más probable es que la etiología del

síndrome se deba a una reacción autoinmune en personas genéticamente predispuestas y que se desencadena posterior a la exposición ante algún agente infeccioso.

Manifestaciones clínicas

Teniendo en cuenta el amplio espectro de manifestaciones que tiene el SAPHO, es muy importante para el clínico entender los diferentes signos y síntomas que constituyen las manifestaciones de dicho síndrome, ya que ninguna de ellas es absolutamente específica y puede sobreponerse o confundirse con otras enfermedades. La manifestación musculoesquelética más común es la oligoartritis erosiva o no erosiva que afecta tobillos, rodillas, articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas; la sinovitis característica afecta articulaciones periféricas y está descrita en un tercio de los pacientes^{6, 11}, es de inicio insidioso, asociado con rigidez matinal.

En cuanto a la osteítis, se trata de la inflamación a nivel del hueso que puede involucrar tanto la corteza como la médula; la hiperostosis refleja un crecimiento óseo excesivo y resulta en entesopatía con formación de hueso nuevo, puentes óseos y fusión articular¹². En el SAPHO, el compromiso es principalmente a nivel de las articulaciones esternocostales (65%-90% en población adulta), esternoclaviculares, sacroilíacas y caderas², incluso la mandíbula puede afectarse en un 10% de los casos¹³. La osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO, por sus siglas en inglés) usualmente se manifiesta como ataques de dolor óseo e inflamación sin fiebre y, en opinión de algunos autores, su presencia es suficiente para hacer diagnóstico de SAPHO, otros consideran que es la forma pediátrica de SAPHO^{3,14}. También hay manifestaciones poco comunes descritas dentro del espectro de SAPHO entre las que se encuentran debilidad muscular y convulsiones generalizadas debido a compromiso del sistema nervioso central¹⁵, trombosis venosa y compromiso del canal óptico bilateral con dolor retrobulbar, disminución de la agudeza visual^{16,17} y protrusión del ojo izquierdo¹⁸.

Con respecto a las manifestaciones de la piel, pueden ser evidentes al momento de la presentación con síntomas osteoarticulares, pero puede ocurrir algunos años antes o después de que se desarrolle el síndrome. En estudios de cohortes se describe que los síntomas dermatológicos preceden a los musculoesqueléticos en un 40% a 68% de los pacientes, ocurren simultáneamente en menos del 30% de los pacientes y se manifiestan de forma tardía en un 32% a 60% de los casos^{4,5,19}. Al menos 15% de los adultos pueden experimentar nuevas lesiones en piel, mientras que otros pueden exhibir 2 o hasta 3 lesiones diferentes. Usualmente son dermatosis neutrofilicas. La más común es la pustulosis palmo-plantar que representa entre un 50% a 75% de todas las dermatosis dermatológicas y afecta un 60% de los pacientes con SAPHO^{4,5}. La hidradenitis supurativa, el acné conglobata, el pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet también son formas asociadas a SAPHO. La presentación incompleta de este síndrome lleva a que el diagnóstico de SAPHO se haga de forma retardada o que se confunda con

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Khan.

Inclusión	Exclusión
Compromiso óseo-articular asociado con pustulosis palmo-pantar y psoriasis vulgaris	Osteítis infecciosa
Compromiso articular - óseo asociado con ACNÉ severo	Condiciones tumorales del hueso
Osteítis/hiperostosis estéril aislada (Adultos)	Lesiones condensantes no inflamatorias del hueso
CRMO (Niños)	
Compromiso óseo-articular asociado con enfermedad intestinal crónica	

otras entidades; a pesar de ello, no hay criterios validados para hacer diagnóstico de SAPHO. En 1988, Benhamou y colegas²⁰ propusieron un grupo de criterios de exclusión y de inclusión que todavía son usados por algunos; pero, en el 2003, Khan propuso nuevos criterios de clasificación para el síndrome SAPHO en la 67ª Reunión Científica Anual de la ACR 2003 (Tabla 1).

Exámenes complementarios

Las técnicas de imagen son una ayuda diagnóstica importante y dependen del estadio de la lesión y del método que se escoja. Las radiografías usualmente son normales en los estadios iniciales, pero las lesiones que se observan inicialmente son osteolíticas, con o sin margen esclerótico, y las lesiones crónicas son predominantemente escleróticas⁶; a nivel de la pared anterior del tórax se compromete la región esternoclavicular, las articulaciones pueden desarrollar artritis o anquilosis.

La ecografía puede servir cuando se sospeche entesitis y, con respecto a la tomografía, es el método más específico e importante para investigar la región esternoclavicular y con ello descartar erosiones óseas, estrechamiento del espacio articular, osificación ligamentaria, esclerosis subcondral y formación ósea periosteal⁶.

La radiografía y la TAC permiten la detección de osteoesclerosis de uno o más cuerpos vertebrales, asociados a cambios a nivel de las corticales de tipo erosivo, lo que genera una imagen similar a una "vértebra en colmillo" con el desarrollo de hiperostosis en muchos casos.

La TAC es la mejor técnica para evaluar la pared anterior del tórax y sobre todo las articulaciones esternoclaviculares. Los hallazgos más comunes son las esclerosis óseas (77,3%), erosiones (44%) e hiperostosis (41%). El compromiso de las articulaciones sacroilíacas es usualmente unilateral, con predominio de esclerosis e hiperostosis en el ilion. Las vértebras con frecuencia se ven comprometidas; también están descritos la discitis, la esclerosis ósea y las osificaciones paravertebrales semejantes a los sindesmocitos²¹.

La resonancia magnética es la técnica más sensible en la evaluación del edema de tejido blando, derrame intraarticular y la reacción sinovial; en ella se observan erosiones vertebrales tempranas sobre todo en pacientes con síntomas espinales²².

La escintigrafía ósea con Tc 99 es muy útil para un diagnóstico temprano, es sensible y se correlaciona muy bien con la TAC, permite localizar compromiso osteoarticular aún en áreas subclínicas. La captación articular esternoclavicular y del manubrio esternal tiene una configuración típica que se denomina en "cabeza de toro"⁶.

Tratamiento

Con respecto al manejo, los AINE son los medicamentos considerados como primera línea, por tal motivo se indica el uso de naproxeno como parte de la terapia; sin embargo, por lo menos la mitad de los pacientes no experimentan control del dolor ni disminuyen las exacerbaciones de la enfermedad con estos medicamentos⁵. Otras opciones de tratamiento incluyen antibióticos, colchicina, esteroides, bifosfonatos y agentes modificadores de enfermedad como el metotrexate, sulfasalazina y anti-TNF.

Los bifosfonatos actúan al suprimir la resorción y el recambio óseo, con un efecto antiinflamatorio que suprime la producción de interleukina 1B, interleukina 6 y TNF alfa; su uso disminuye el dolor e incluso logra la remisión en pacientes refractarios a los AINE, esteroides y DMARDs²³. El Pamidronato es el bifosfonato que se utiliza más frecuentemente, la respuesta suele ser rápida sobre todo en cuanto a los marcadores óseos; sin embargo, hay reporte de algunas manifestaciones cutáneas con su uso pero no es un hallazgo frecuente²⁴.

El tratamiento con agentes biológicos sobre todo con anti-TNF, ha mostrado buenos resultados en el caso de SAPHO refractario a AINE, esteroides y DMARDs. El medicamento más utilizado es el infliximab, aunque unos pocos pacientes fueron tratados con la combinación de infliximab y adalimumab. La respuesta suele ser muy rápida y el dolor óseo desaparece en la mayoría de pacientes tratados con anti-TNF; sin embargo, hay que tener en cuenta las reacciones cutáneas paradójicas que pueden producirse con el uso de estos medicamentos²⁵.

Un hallazgo interesante con el uso del infliximab es que los pacientes con SAPHO tienen alta prevalencia de patología tiroidea y, después de usar dicho medicamento, los requerimientos de levotiroxina se disminuyen considerablemente; TNF y TNF tienen efecto inhibitorio sobre la síntesis y metabolismo de las hormonas tiroideas que sería bloqueado con el inicio del anti-TNF²⁶.

Los resultados clínicos con adalimumab en la literatura son contradictorios, algunos reportes muestran que puede usarse como tercera línea en SAPHO logrando una remisión completa de las manifestaciones cutáneas y osteoarticulares después de 48 semanas de uso; a pesar de ello, el seguimiento con imágenes después de 24 meses de inicio de la monoterapia con adalimumab reveló progresión de la enfermedad, con hallazgos de osteítis inflamatoria²⁷.

El uso de antibióticos, iniciado con base en el aislamiento de *P. acnes* en biopsias de hueso de muchos pacientes con SAPHO, no muestra resultados convincentes, aunque algunos pacientes han logrado mejoría con la terapia. En algunos estudios encuentran que la terapia antibiótica usada

por 16 semanas logra controlar las lesiones dermatológicas y la osteítis, pero al discontinuarla el efecto se anula²⁸.

Conclusiones

La presentación clínica de SAPHO es heterogénea, lo cual genera dificultades diagnósticas; es importante contar con un equipo de trabajo entrenado en la búsqueda de los hallazgos que permiten determinar su presencia, es decir dermatólogo, reumatólogo y radiólogo. También hay que reconocer su presencia aún con manifestaciones en piel ausentes y, además, instaurar tratamiento precoz para favorecer la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1987;54(3):187-96.
- Carneiro S, Sampaio-Barros PD. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(2):401-18.
- Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(2):333-62.
- Beretta-Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I, Schibler A, Saurenmann T, Kressebuch H, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2000;159(8):594-601.
- Colina M, Govoni M, Orzincolo C, Trotta F. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):813-21.
- Salles M, Olive A, Perez-Andres R, Holgado S, Mateo L, Riera E, et al. The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study. *Clin Rheumatol.* 2011;30(2):245-9.
- Burgemeister LT, Baeten DL, Tas SW. Biologics for rare inflammatory diseases: TNF blockade in the SAPHO syndrome. *Neth J Med.* 2012;70(10):444-9.
- Arnson Y, Rubinow A, Amital H. Secondary syphilis presenting as SAPHO syndrome features. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(6):1119-21.
- Trimble BS, Evers CJ, Ballaron SA, Young JM. Intraarticular injection of Propionibacterium acnes causes an erosive arthritis in rats. *Agents Actions.* 1987;21(3-4):281-3.
- Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, Grootenboer-Mignot S, Ruimy R, Meyer O, et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1160-7.
- Grosjean C, Hurtado-Nedelec M, Nicaise-Roland P, Ferreyra-Dillon R, Bollet C, Quintin E, et al. Prevalence of autoantibodies in SAPHO syndrome: a single-center study of 90 patients. *J Rheumatol.* 2010;37(3):639-43.
- Maugars Y, Berthelot JM, Ducloux JM, Prost A. SAPHO syndrome: a followup study of 19 cases with special emphasis on enthesis involvement. *J Rheumatol.* 1995;22(11):2135-41.
- McPhillips A, Wolford LM, Rodrigues DB. SAPHO syndrome with TMJ involvement: review of the literature and case presentation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(12):1160-7.
- Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(6):555-60.
- Abul-Kasim K, Nilsson T, Turesson C. Intracranial manifestations in SAPHO syndrome: the first case report in literature. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1797-9.
- Legoupil N, Revelon G, Allain J, Voisin MC, Rahmouni A, Chevalier X, et al. Iliac vein thrombosis complicating SAPHO syndrome: MRI and histologic features of soft tissue lesions. *Joint Bone Spine.* 2001;68(1):79-83.
- Kawabata T, Morita Y, Nakatsuka A, Kagawa H, Kawashima M, Sei T, et al. Multiple venous thrombosis in SAPHO syndrome. *Ann Rheum Dis.* 64. England 2005. p. 505-6.
- Smith M, Buller A, Radford R, Laitt R, Leatherbarrow B. Ocular presentation of the SAPHO syndrome. *Br J Ophthalmol.* 89. England 2005. p. 1069-70.
- Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, Okitsu K, Igarashi M, Hayashi Y, et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(6):547-53.
- 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.
- Laredo JD, Vuillemin-Bodaghi V, Boutry N, Cotten A, Parlier-Cuau C. SAPHO syndrome: MR appearance of vertebral involvement. *Radiology.* 2007;242(3):825-31.
- Sugimoto H, Tamura K, Fujii T. The SAPHO syndrome: defining the radiologic spectrum of diseases comprising the syndrome. *Eur Radiol.* 1998;8(5):800-6.
- Colina M, La Corte R, Trotta F. Sustained remission of SAPHO syndrome with pamidronate: a follow-up of fourteen cases and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1):112-5.
- Valls-Roc M, Sanmarti M, Salles M, Holgado S, Olive A. SAPHO syndrome and pamidronate revisited. *Rheumatology (Oxford).* 44. England 2005. p. 137; author reply -8.
- Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):730-3.
- Sabugo F, Liberman C, Niedmann JP, Soto L, Cuchacovich M. Infliximab can induce a prolonged clinical remission and a decrease in thyroid hormonal requirements in a patient with SAPHO syndrome and hypothyroidism. *Clin Rheumatol.* 2008;27(4):533-5.
- Garcovich S, Amelia R, Magarelli N, Valenza V, Amerio P. Long - term treatment of severe SAPHO syndrome with adalimumab: case reporte and a review of the literature. *Am J Clin Dermatol.* 2012 Feb 1;13(1):55-9
- Leone A, Cassar-Pullicino VN, Casale R, Magarelli N, Semprini A, Colosimo C. The SAPHO syndrome revisited with an emphasis on spinal manifestations. *Skeletal Radiol.* 2014;44(1):9-24.