

SAPHO SINDROM
TERAPIJSKI IZAZOV

AUTORI

Dejanović Bogdan¹, Ristić Gorica², Perić Vladan¹, Petković Zlatica¹, Nikolić Gordana¹, Dejanović Ninoslav³¹ Univerzitet u Prištini, Medinski fakultet, Interna klinika - Kosovska Mitrovica, Srbija² Klinika za Reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija³ Ginekološko-akušerska klinika - „Narodni front“ Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvod: SAPHO sindrom se karakteriše košanozglobnim i kožnim simptomima, Akronim „SAPHO“ je skraćenica za promene na koštanozglobnom sistemu i koži: S-sinovitis; A-akne; P-pustulosis; H-hiperostosis; O-osteitis. SAPHO sindrom sreće se pod 50 različitih imena koja se koriste u literaturi. On je za sada nepoznate etiologije, spada u grupu seronegativnih spondilartopatija. U terapiji SAPHO sindroma koriste se NSAIL, glukokortikoidi, bolest modifikujući lekovi (BML), antibiotici, bisfosfonati i anti TNF -alfa lekovi sa promenljivim uspehom.

Prikaz slučaja: Pacijent P.Z. životne dobi 47. g. ženskog pola, dolazi zbog bolova u predelu grudne kosti, propagacije bola u desno rame i jutarnje ukočenost u krstima kraćeg trajanja. Recidivantne kožne promene na dlanovima obostrano u vidu gnojnih pustula, kojima prethodi svrab. Urađena je scintigrafija kostiju: Uočava se jasno pojačano vezivanje radiofarmaka u projekciji desnog sternoklavikulanog zgloba, diskretno jače u oba ramena i oba kolena. PH nalaz: Pustulosis palmoplantaris. U terapiji uveden azithromycin u dozi od 500mg 2x1 nedeljno u sledećih 16 nedelja u dva navrata. Pacijentkinja je nakon jedne godine bez recidiva artritisa i kožnih lezija.

Zaključak: Ovaj rad ima za cilj da se proširi znanje o ovom retkom entitetu i da se on lakše prepoznaje. Da se o ovom entitetu pored reumatologa, dermatologa, pedijataru upoznaju i ostale komplementarne grane.

Ključne reči: SAPHO, remisija, terapija, azitromicin

ENGLISH

SAPHO SYNDROME THE THERAPEUTICAL CHALLENGE

Dejanović Bogdan¹, Ristić Gorica², Perić Vladan¹, Petković Zlatica¹, Nikolić Gordana¹, Dejanović Ninoslav¹ University of Pristina, School of Medicine, Internal Clinic- Kosovska Mitrovica, Serbia² Clinic od Rheumatology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia³ Obstetrics and Gynaecology Clinic Narodni Front, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction: Sapho syndorm is a syndrom characterizing with osteoarticular end dermatologic symptoms. Acronym „SAPHO“ means: S-Sinovitis, A-Acne, H-Hyperostosis, O-Osteitis. SAPHO syndrom has a 50 different names in existing literature. For now, etiology remains unclear, but it belongs to group of seronegative spondylarthropathies. Therapy of SAPHO includes NSAIL, glucocorticosteroids, disease modifying anthireumatic drugs (DMARD), antibiotics, bifosfonatos, and anti TNF -alfa drugs with variable success.

Case outline: Pacient P.Z, 47 age, female, comes in the hospital, because of pain in anterior chest, with propagation in right arm, end morning stiffness in sacral part, which passes short after. Also, with recidivant pustules on the palms, bilaterally, which precedes itch. Bone scintigraphy was performed: There is a clear increasing binding of radiopharmacs in projection of strenoclavicular joint, and slightly in both shoulders and both knees. HP: Pustulosis palmoplantaris. We introduced in therapy azithromycin in the dose of 500 mg, two times weekly, for 16 weeks. Patient, one year after, is without relapses of arthritis and skin lesions.

Conclusion: This report has goal, to get more knowledge about this rare disease, and to be easier for recognition. Also we want to introduce other physicians, of varying specialties, like orthopaedics, and other surgeries, with this disease, not only rheumatologists, dermatologists, and pediatrics.

Keywords: SAPHO, Remission, Therapy, Azithromycin

UVOD

SAPHO sindrom se karakteriše košanozglobnim i kožnim simptomima, koji su definisani od strane francuskih reumatologa A. Chamota i sar. 1987. godine. [1] Akronim „SAPHO“ je skraćenica za promene na košanozglobnom sistemu i koži: S-sinovitis; A-akne; P-pustulosis; H-hiperostosis; O-osteitis. SAPHO sindrom sreće se pod 50 različitih imena koja se koriste u literaturi, kao što su: akne artritisa, akne povezane sa spondilartropatijama, artritisa udružen sa supurativnim hidradenitom, palmoplantarna pustuloza i sternokostoklavikularni artro-osteitis, sternokostoklavikularna hiperostoza itd. Međutim, ovi termini ne odražavaju širok spektar bolesti koji karakterišu SAPHO sindrom i većina od ovih radova su izolovana zapažanja, a dijagnostički problemi mogu da se jave usled nekompletnih manifestacija SAPHO sindroma: samo akne i artritisa, ili akne i osteitis prednjeg zida grudnog koša. [2-4]. Uzrok ovog sindroma je nepoznat, ali postoji genetska predispozicija i u nekoliko studija nađena je veća učestalost HLA B27, dok je u drugim studijama nađena veća učestalost HLA39 i 61 [3,5-7], zbog čega je ovaj sindrom svrstan u grupu seronegativnih artropatija. Incidenca i prevalenca ovog sindroma još uvek nije poznata [3]. Različite vrste patogena su izolovane iz koštanih i kožnih pustula uključujući *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*), *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus parainfluenzae* i *Actinomyces*, čak i *Treponema pallidum* [3,8,9,10,11]. Veza između infekcije i autoimunosti je u više navrata dokazana poslednjih decenija. Kod genetski predisponiranih osoba, faktor okoline (uglavnom infekcija) igra glavnu ulogu u patogenezi autoimunske bolesti. Infektivni agens je najverovatnije okidač za produkciju ukršteno-reagujućih antitela (fenomen poznat kao antigena mimikrija). Sličnost mikrobioloških i antigena domaćina se danas smatra kao glavni patogenetski faktor za širenje bolesti, zbog toga, mikrobiološki agensi nisu prepoznati kao strani i nisu kompletno eliminisani [4,12]. *P.acnes* je uverljivo najčešće izolovan patogen i igra naročitu ulogu. *P.acnes* je Gram-pozitivan, nepokretan, nesporogen bacil sa maksimalnim rastom u anaerobnim uslovima. Oni su normalni stanovnici flore oralne šupljine, debelog creva, košnjuktiva, spoljašnjeg ušnog kanala, kože, naročito sebacealnog folikula [4].

Kahn i sar. su 1994. godine [13] postavili dijagnostičke kriterijume: 1) multifokalni osteitis sa ili bez kožnih manifestacija; 2) akutni ili hronični aseptični artritisa koji je u vezi bilo sa pustulama ili psorijazom dlanova i tabana, ili akne, ili hidradenitis; 3) aseptični osteitis u prisustvu jedne od navedenih kožnih manifestacija. Kožne manifestacije mogu biti psorijaza (pustularna psorijaza, palmo-plantarna pustuloza) ili akne (acne conglobata, acne fulminans ili folikularne okluzije-hidradenitis supurativa). Prema Kahn-u, jedan od navedenih kriterijuma je dovoljan za dijagnozu SAPHO sindroma. Kliničku sliku karakterišu osteoartikularne manifestacije koje uključuju osteitis, hiperostoza, sinovitis. Osteitis u SAPHO sindromu u velikoj meri podseća na bakterijski osteomijelitis. Ono što je tipično za SAPHO sindrom je zahvaćenost grudne kosti i susednih delova, klavikule i rebara. Hiperostoza na kičmenom stubu dovodi do fuzije pršljenjskih tela ili do stvaranja sindezmozofita ili parasindezmozofita. Na grudnoj kosti dovodi do ankiloze sternoklavikularnog zgloba i zglobova između grudne kosti i prvog rebara. Najbolja dijagnostička metoda za dijagnozu osteitisa je scintigrafija skeleta, a akumulacija izotopa u dršci grudne kosti i susednim kostima stvara sliku „bika sa rogovima“ [14]. Artritisa je opisan kod 92.5 % slučajeva. Aksijalni skelet je bio zahvaćen u 91% slučajeva, a periferni artritisa u 36% [3].

Tipične kožne manifestacije u SAPHO sindromu su palmoplantarna pustuloza i akne [12]. Akne se često manifestuju u svom težem obliku, i to kao acne conglobata, acne fulminans ili hidradenitis supurativa [8,9,15]. Udruženost SAPHO sindroma sa različitim oblicima psorijaze je isto karakteristična, pretežno sa pustularnom psorijazom [16]. Kožne manifestacije obično prethode osteoartikularnim, mada ima opisa da su osteoartikularne manifestacije prethodile kožnim. U većini slučajeva, vremenski interval između početka kožnih manifestacija i osteoartikularnih manifestacija je manji od dve godine [8,9,15]. Radiološki nalaz karakteriše proširenje kostiju, skleroza i osteoliza, periostalna reakcija, entezopatije, ili formiranje nove kosti. Scintigrafija kostiju pokazuje povećano nakupljanje radiofarmaka u pogođenim kostima, takođe, pokazuje raširenost procesa u različitim delovima skeleta [3,15]. Magnetna rezonanca otkriva male promene koje nisu vidljive na radiografiji, a takođe pruža informacije za meka tkiva [3]. Od laboratorijskih analiza: nema laboratorijskih testova kojima se dijagnostikuje SAPHO sindrom. Povišeni su markeri zapaljenja kao što su SE, CRP, blaga leukocitoza, blaga anemija.

U tretmanu SAPHO sindroma koriste se NSAIL i glukokortikoidi, BML, sa ograničenim uspehom [4]. Sistemska primena glukokortikoida u prosečnoj dozi od 15 mg ili više dovodi do značajnog smanjenja tegoba, ali pri smanjenju doze dolazi do pogoršanja tegoba. Uticaj glukokortikoida na osteitis nije poznata [14]. Intravenska primena bisfosfonata (pamidronata) se pokazala efikasnom u postizanju dugotrajne remisije SAPHO sindroma [4, 17].

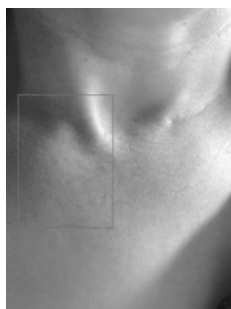
Pamidronat se koristi u dozi od 60 mg koja se daje intravenski dva puta u intervalu od 1 meseca, u slučaju nedovoljnog efekta postupak se ponavlja. Mehanizam delovanja ovih lekova u SAPHO sindromu je nejasan, mada je poznato da, in vitro, ovi lekovi mogu da inhibiraju lučenje brojnih medijatora zapaljenja [14]. U zadnje vreme se opisuje uspešna upotreba inhibitora faktora tumorske nekroze alfa (infliksimaba) u dozi od 5 mg/kg prema šemi koja se koristi u lečenju reumatoidnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa [4,14,18]. Šest nekontrolisanih studija je pokazalo efikasnost antibiotske terapije (azithromycin, doksiciklin, sulfametoksazol/trimetoprim) u SAPHO sindromu. Dugotrajn tretman antibioticima je potreban u većini slučajeva. Neki pacijenti mogu da odgovore dobro na kuru od po 6 nedelja do 3 meseca, sa 1 ili 2. pauzom da bi se sprečilo stvaranje rezistencije [4].

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent P.Z. životne dobi 47.g. ženskog pola, dolazi zbog bolova u predelu grudne kosti i propagacije bola u desno rame, bolova u vratnoj i torakalnoj kičmi i jutarnje ukočenosti u krstima, kraćeg trajanja. Od ostalih tegoba, navodi recidivantne kožne promene na dlanovima, u vidu gnojnih pustula, kojima prethodi svrab. Promene u proseku traju oko dve nedelje i spontano prolaze. Navedene kožne promene javljaju se u poslednje tri godine. U terapiji je koristila NSAIL i fizikalnu terapiju, sa slabim uspehom.

U objektivnom nalazu, prisutan otok i bolna osetljivost desnog sternoklavikularnog zgloba (slika 1). Perkutorna osetljivost u torakalnoj kičmi.

Slika 1. Otok desnog sternoklavikularnog zgloba



Na dlanovima obe šake, prisutne simetrične lezije, u vidu pustule žučkastosmeđe do tamnosmeđe boje, prečnika 2 do 5 mm, sa prstenastim eritemom tamnocrvene boje (Slika 2).

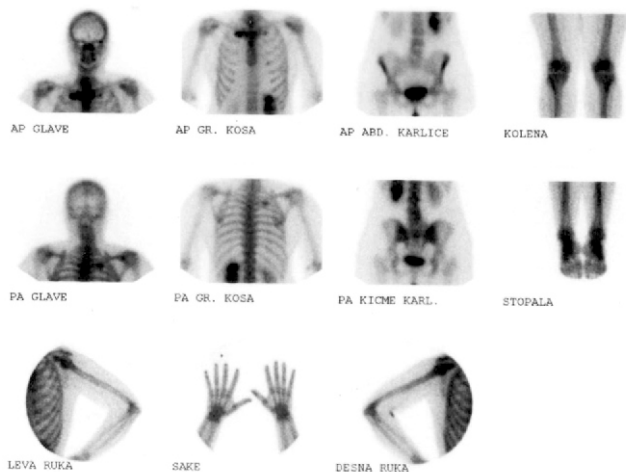
Slika 2. Simetrične lezije, u vidu pustule žučkastosmeđe do tamnosmeđe boje, prečnika 2-5mm, sa prstenastim eritemom tamnocrvene boje



Kod pacijentkinje postavljena sumnja na SAPHO sindrom, zbog čega se pacijentkinja upućuje na dalju dijagnostiku na VMA u Beogradu. Urađene laboratorijske analize: SE 25 mm/H, Le 3.6 , ponovljena KKS Le 5.02 sa normalnom LF. anti TPO preko 1300 (n.v. do 60), anti Tg 230 (n.v. do 60), RF negativan, ANA neg. EF proteina: diskretan porast alfa 1 globulina 5,8% . glukoza, trigliceridi; holesterol, HDL; urea, kreatinin, proteini, albumini, bilirubin, kalcijum, fosfor, AST, ALT, CK, LDH, GGT, ALP, T3, T4 u referentnim granicama. Imunoglobulini normalni: IgG 11.3; IgM 0.77; IgA 2.12; Urin: b.o. Urinokultura sterilna.

Scintigrafijom koštanog sistema uočava se jasno pojačano vezivanje radiofarmaka u projekciji desnog sternoklavikularnog zgloba, diskretno jače u oba ramena i oba kolena. Nehomogenije vezivanje u šakama, stopalima i duž kičmenog stuba (sakroilijačane regije) Slika 3).

Slika 3. Scintigrafijom koštanog sistema- uočava se jasno pojačano vezivanje radiofarmaka u projekciji desnog sternoklavikularnog zgloba



Sa promena po koži (pustula desnog dlana) uzeta biopsija. Patohistološki nalaz: Pustulosis palmoplantar.

Pacijentkinja je otpuštena sa Dg.: Arthritis sternoclavicularis l. dex. Pustulosis recidivans. Th: Arxocia a 60 mg, 1x1.

Pacijentkinja se javlja na kontrolni pregled nakon urađenih ispitivanja: na scintigrafiji je potvrđen artritis sternoklavikularnog zgloba, biopsija kože: Pustulosis palmoplantar. Kod pacijentkinje se postavlja dijagnoza SAPHO sindroma, a u terapiji pored NSAIL, uvodi se kratkotrajna terapija kortikosteroidima (Pronison u dozi od 10 mg jednom dnevno, dve nedelje), uvodi se antibiotik azithromycin u dozi od 500mg 2x1 nedeljno, u narednih 16 nedelja. Kontrolni pregled nakon četiri meseca, u više navrata ponovljeni su reaktanti akutne faze koji su u referentnim vrednostima (SE eritrocita i CRP), pacijentkinja se značajno bolje osećala i nije imala bol u predelu grudne kosti. U navedenom periodu nije imala egzacerbaciju kožnih promena na dlanovima. Predloženo je da pacijentkinja nastavi sa profilaksom antibiotikom u narednih 16 nedelja, sa jednomesečnom pauzom. Kontrolni pregled nakon 5 meseci: Stanje nepromenjeno, nije bilo recidiva kožnih promena, biološki sindrom inflamacije miran. Godinu dana nakon toga, pacijentkinja je bez antibiotske terapije, povremeno koristi NSAIL, i nije imala recidive bolesti.

DISKUSIJA

Anti TNF-alfa terapija se pokazala efikasnom u lečenju koštanoglobnih manifestacija, mada, i tu dolazi do recidiva bolesti nakon prekida terapije, a kod nekih pacijenata dolazi i do pogoršanja pustuloze [14,18]. Ono što je ograničavajući faktor je i cena biološke terapije. Mi smo se kod naše pacijentkinje odlučili za antibiotsku terapiju azithromycin-om, vodeći se studijom koju su uradili Assmann i sar. [8]. Oni su dali značajan doprinos, koji pokazuje vezu SAPHO sindroma sa P. acnes. U ovoj studiji rađena je biopsija iglom osteolitičnih žarišta kod 21-og pacijenata i nađena je pozitivna kultura na P. acnes u 14 pacijenata tj. 67%. Takođe, u ovoj studiji je rađeno snimanje MR pre i posle terapije od 16-sto nedeljnog tretmana azithromycinom, gde je nađena značajna regresija osteolitičnih promena. Međutim, aktivnost bolesti se povećala nakon prestanka terapije [8]. Mi smo, kod naše pacijentkinje, sproveli dva ciklusa od po 16 nedelja, uz jednomesečnu pauzu između ciklusa. Nakon dve godine od početka bolesti, nije bilo recidiva.

SAPHO sindrom je bolest iz grupe seronegativnih spondilartropatija, koja se često ne prepoznaje na vreme, naročito kod oblika sa blažom kliničkom slikom. Scintigrafija, uz MR i CT, predstavlja zlatni standard u dijagnozi SAPHO sindroma, a naročito osteolitičnih žarišta. Terapija bisfosfonatima i inhibitorima TNF-alfa, u značajnom broju bolesnika, daje dobre rezultate u smanjenju kliničkih tegoba, ali se recidivi bolesti javljaju po prekidu, nakon kraćeg ili dužeg vremena. Kombinovana terapija anti TNF lekovima i antibioticima mogla bi da bude razumljiva opcija [8].

S obzirom da se radi o remisivnoj bolesti, smanjena aktivnost bolesti može biti prirodan tok bolesti, a da nije posledica efikasne antibiotske terapije. Zbog toga je neophodno sprovesti randomizovane placebo kontrolisane kliničke studije, koje bi dokumentovale efikasnost antibiotske terapije, kao i istražiti mehanizme neefikasnog odgovora domaćina u iskorenjivanju P.acnes [8].

ZAKLJUČAK

Ovaj rad ima za cilj da se proširi znanje o ovom retkom entitetu i da se on lakše prepoznaje. Naročito, da se o ovom entitetu pored reumatologa, dermatologa, pedijataru, upoznaju i ostale komplementarne grane, kao što su, ortopedi, hirurzi i lekari drugih specijalnosti.

LITERATURA

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187-96
2. Schilling F. SAPHO syndrome, Orphanet encyclopedia, October 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-SAPHO.pdf>
3. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop* (2015) 9:19-27
4. Rozin AP. SAPHO syndrome: Is a range of pathogen-associated rheumatic diseases extended? *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:131
5. Khanna L, El-Khoury GY (2012) SAPHO syndrome—a pictorial essay. *Iowa Orthop J* 32:189-195
6. Thakur U, Blacksins M, Beebe K, Neilson JC, Dashefsky B, Tagoylo G (2012) Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): role of imaging in diagnosis. *Radiography* 18:221-224
7. De Souza A, Solomon GE, Strober BE (2011) SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab and methotrexate. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 69:185-187
8. Assmann G, Kueck O, Kirchoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Pfreundschuh M, Zeidler H, Wagner AD: Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: interventional study. *Arthritis Res Ther* 2009, 11:R140
9. Assmann G, Simon P. The SAPHO syndrome - Are microbes involved. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2011.
10. Rozin AP, Nahir AM (2007) Is SAPHO syndrome a target for antibiotic therapy? *Clin Rheumatol* 26:817-820
11. Arnson Y, Rubinow A, Amital H (2008) Secondary syphilis presenting as SAPHO syndrome features. *Clin Exp Rheumatol* 26:1119-1121
12. Rozin AP: From molecular mimicry to cross-reactivity or pathogen expansion? A hypothesis. *Clin Rheumatol* 2007, 26: 285-288
13. Kahn MF, Khan MA (1994) The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 8:333-362
14. Тюхова А.Г., Бочкова. Е.Ю., Братыгина Е. А., Бунчук Н. В. Синдром SAPHO: описание двух наблюдений // Научно-практическая ревматология . 2009. №5. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-sapho-opisanie-dvuh-nablyudeniy>
15. Assmann G SAPHO syndrome: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/32472.pdf>
16. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, Kahn, MF, Meyer O. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin, Arthritis Rheum.* 1999 Dec;29(3):159-71
17. Colina M, La Corte R, Trotta F: Sustained remission of SAPHO syndrome with pamidronate: a follow-up of fourteen cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27:112-115
18. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F: In SAPHO syndrome antiTNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45:730-733