



Localizador: 13045

## Síndrome SAPHO: Aportación de una serie de tres casos y revisión de la bibliografía médica

SAPHO syndrome: A report of a series of three cases and review of the literature

Nerea Barrado-Solís,\* Beatriz Rodrigo-Nicolás,\* Paula Molés-Poveda,\*  
Juan Antonio Castellano-Cuesta,\* Esther Quecedo-Estébanez,\* Enrique Gimeno-Carpio\*

### Palabras clave:

Síndrome SAPHO,  
osteoarticular,  
pustulosis, acné.

### Key words:

SAPHO Syndrome,  
osteoarticular,  
pustulosis, acne.

### RESUMEN

El síndrome SAPHO surgió para designar la asociación de patología osteoarticular y cutánea. SAPHO es el acrónimo de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis, los cinco componentes fundamentales. Presentamos una serie de tres pacientes diagnosticados en nuestro hospital de síndrome SAPHO, dos de ellos mostraron clínica cutánea y osteoarticular, mientras que el tercero carecía de manifestaciones cutáneas, aunque los hallazgos radiográficos fueron tan específicos que permitieron su sospecha diagnóstica.

### ABSTRACT

The SAPHO syndrome emerged to describe the association of osteoarticular and cutaneous pathology. SAPHO stands for synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis, the five key components. We present a series of three patients diagnosed with SAPHO syndrome at our hospital, two of them showed cutaneous and osteoarticular clinical, while the third had no skin manifestations, although radiographic findings were so specific that allowed its diagnostic suspicion.

El síndrome SAPHO fue descrito por primera vez por Chamot y colaboradores en 1987 para unificar bajo un solo término, distintas entidades que reúnen la asociación de patología osteoarticular y diferentes lesiones cutáneas neutrofílicas.<sup>1</sup>

Presentamos a tres pacientes diagnosticados en nuestro hospital de síndrome SAPHO gracias a los hallazgos clínicos y radiológicos. Queremos resaltar la importancia de realizar un diagnóstico precoz para evitar tratamientos innecesarios en estos pacientes, motivo por el cual debemos tener presente esta entidad.

mativas con pústulas en el tobillo izquierdo, así como descamación en cuero cabelludo, datos que nos sugirieron el diagnóstico de psoriasis pustuloso. No presentaba lesiones activas ni cicatrices de acné.

Análiticamente, destacaban unos reactantes de fase aguda levemente elevados. Por su parte, los anticuerpos antinucleares y el HLA B27 fueron negativos.

En las pruebas de imagen realizadas no se evidenciaron signos de sacroileítis, pero en la tomografía axial computarizada (TAC) se obser-

\* Servicios de Dermatología y Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España.

Conflicto de intereses:  
Ninguno.

Recibido: 04/Abril/2012.  
Aceptado: 09/Julio/2014.



## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Mujer de 19 años de edad, seguida en Reumatología desde hacía unos meses por dolor a nivel glúteo y costal derecho. Se remitió a Dermatología por la aparición de unas lesiones eritematodescamativas a nivel del tobillo izquierdo.

Al examen físico, pudimos observar una evidente tumefacción en la zona clavicular derecha (Figura 1), lesiones eritematodesca-



Figura 1. Caso 1: tumefacción en zona clavicular derecha.

vó un engrosamiento de la clavícula derecha con signos de hiperostosis, esclerosis y zonas de erosiones óseas. La resonancia magnética (RM) mostró edema a dicho nivel, así como afectación de partes blandas adyacentes. El cultivo de una de las pústulas fue negativo.

La paciente actualmente se mantiene asintomática con tratamiento a base de antiinflamatorios no esteroideos.

### Caso 2

Mujer de 47 años de edad remitida desde Medicina Interna por lesiones pustulosas y pruriginosas en las palmas de las manos. Estaba en estudio por dolor crónico que padecía desde 2007 a nivel de la columna dorso-lumbar, articulación esterno-clavicular y hombro izquierdo, con brotes de tumefacción en dichas localizaciones. Tampoco presentaba historia de acné ni otras dermatosis.

A la exploración pudimos observar lesiones pustulosas descamativas que le causaban intenso prurito y que afectaban la totalidad de la región palmar de ambas manos (Figura 2). No había lesiones en las plantas de los pies ni en ninguna otra localización.

No se objetivaron alteraciones analíticas, pero el TAC torácico realizado evidenció una irregularidad en la articulación esternocostal y marcada esclerosis esternal, así como una osteítis en las vértebras dorsales confirmada en una RM dorso-lumbar.

La paciente fue tratada con corticoides tópicos y antiinflamatorios con mejoría clínica.

### Caso 3

Varón de 31 años de edad, de hábito marfanoide, seguido en Reumatología por la aparición de dolor



Figura 2. Caso 2: pustulosis palmo-plantar.

clavicular derecho y en columna lumbar de características inflamatorias. No refería historia de lesiones pustulosas ni acné.

A la exploración, se apreciaban unas clavículas prominentes y dolorosas a la palpación.

La analítica sanguínea fue normal, salvo una elevación de los reactantes de fase aguda. Se le realizó un TAC esternoclavicular que mostró lesiones líticas con un borde escleroso a nivel clavicular derecho. Una proyección tridimensional evidenció una fusión de la primera articulación esternocostal izquierda, así como un aumento del espacio articular entre el esternón y la clavícula derecha (Figura 3). Por último, se decidió confirmar el diagnóstico con una gammagrafía ósea con tecnecio, la cual reveló depósitos patológicos del radiotrazador a nivel de la articulación acromioclavicular izquierda, esternoclavicular, esternón y porción superior de sacroiliacas (Figura 4).

El paciente inició tratamiento con corticoides a dosis bajas y antiinflamatorios y actualmente se encuentra asintomático. Durante los cuatro años de seguimiento, el paciente no ha desarrollado lesiones cutáneas.

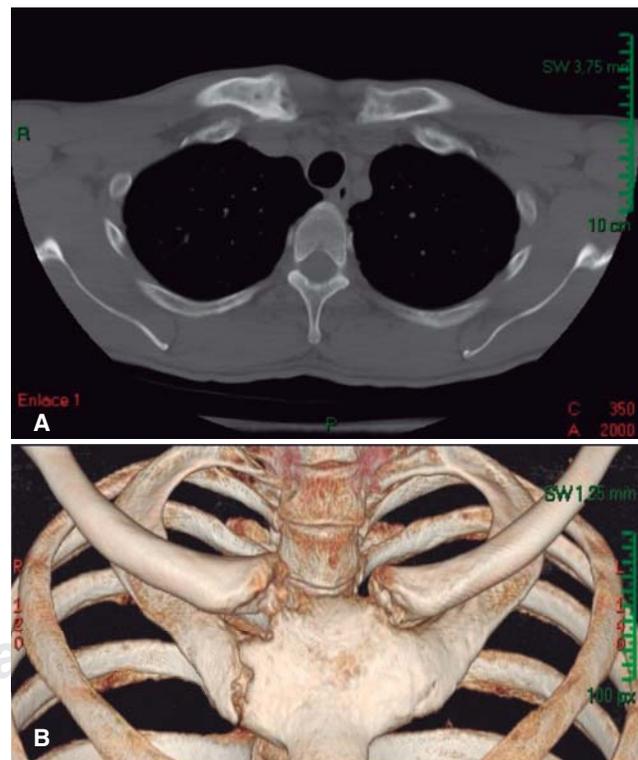


Figura 3. Caso 3: A) Hiperostosis y borde escleroso en clavícula derecha. B) Fusión de la primera articulación esternocostal izquierda y aumento del espacio articular entre el esternón y la clavícula derecha.

## COMENTARIO

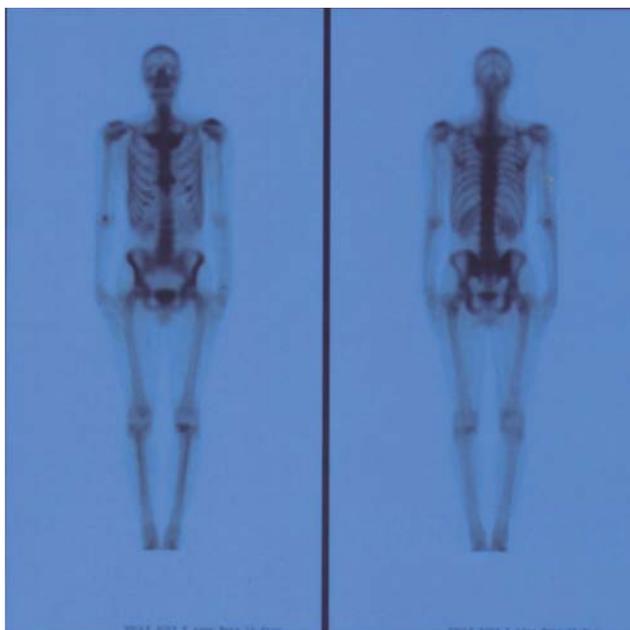
Desde que se describió el síndrome SAPHO en la década de los 80, han sido numerosos los casos diagnosticados en determinadas regiones, manteniendo cierta distribución geográfica, lo que indica que podría tratarse de una enfermedad infradiagnosticada que está pasando inadvertida, o bien es diagnosticada en otras entidades. Así, se ha observado una prevalencia más elevada en países centroeuropeos con Francia y Alemania a la cabeza. Más raros aún son los casos que se han comunicado en Estados Unidos, Israel y Japón.<sup>2</sup>

A nivel nacional, una de las series más largas registradas se ha presentado en el Hospital Universitario Germans Trias i Puyol, donde se realizó un estudio retrospectivo que incluyó un total de 52 pacientes diagnosticados de síndrome SAPHO en quienes se observaron sus características dermatológicas, clínicas y radiológicas.<sup>3</sup>

Suele presentarse en individuos jóvenes con un ligero predominio en el sexo femenino.

Clásicamente, se han establecido cinco criterios diagnósticos:

- Dolor óseo local con inicio gradual.
- Lesiones multifocales, en especial en huesos largos, tubulares y columna vertebral.



**Figura 4.** Caso 3: Gammagrafía con tecnecio: aumento de la captación a nivel del esternón, articulación acromioclavicular y articulaciones sacroiliacas.

- Cultivos negativos de las lesiones cutáneas.
- Curso crónico con exacerbaciones y remisiones con fármacos antiinflamatorios.
- Erupciones cutáneas neutrofílicas, sobre todo pustulosis palmoplantar, pustulosis no palmoplantar, psoriasis vulgar y acné severo.<sup>4</sup>

En cuanto a la etiopatogenia, ésta continúa sin dilucidarse, aunque diferentes autores han apoyado principalmente dos teorías. En la primera, se ha postulado el papel patogénico del *Propionibacterium acnes*, ya que se ha hallado su crecimiento hasta en 67% de las biopsias óseas. Este patógeno se manifestaría en individuos genéticamente predispuestos con disfunción innata de sus neutrófilos a una reacción inflamatoria con aumento de citocinas como IL-1, IL-8, IL-18 y TNF alfa. Los detractores de esta teoría argumentan que el *P. acnes* es un contaminante común que forma parte de la flora de nuestra piel y por lo tanto, en su gran mayoría se trata de contaminación al extraer la muestra a través de la punción cutánea.<sup>5</sup> Por otra parte, ciertos autores son partidarios de incluir esta entidad dentro del espectro de las espondiloartropatías seronegativas, dada su similitud con éstas.

A lo largo de la pasada década se ha descrito un nuevo grupo de síndromes autoinflamatorios, entre los que se ha incluido el síndrome SAPHO.<sup>6</sup> Éstos son un conjunto de entidades caracterizadas por episodios recurrentes de inflamación sistémica, siendo el origen de toda una disregulación del sistema inmunológico innato a nivel del inflammasoma, que da lugar a una hiperactivación inmune y a una intensa respuesta inflamatoria, todo ello en ausencia de estímulo infeccioso y de anticuerpos. Estas entidades cursarán característicamente con episodios de fiebre, erupciones neutrofílicas y afectación ósea y sinovial. Dentro de este grupo encontramos la fiebre mediterránea familiar, el síndrome periódico asociado al receptor del TNF alfa, el síndrome de la HiperIgD, la fiebre periódica acompañada de estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA), síndromes asociados a criopirinas y al síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA). No obstante, no se sabe con certeza si el síndrome SAPHO está relacionado con estos síndromes autoinflamatorios desde el punto de vista inmunogenético y etiopatogénico, por lo que se requerirán más estudios para llegar a conclusiones.

El componente fundamental del síndrome SAPHO es la afectación osteoarticular. El motivo principal de consulta es el dolor en la región torácica anterior (65-90%), 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 sacroiliaca, huesos largos como el fémur distal y la tibia proximal, los cuerpos vertebrales y articulaciones periféricas. Los principales síntomas son dolor, aumento de la temperatura local y tumefacción.

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 pustulosis palmoplantar consiste en una erupción monomorfa de pústulas estériles de 2 a 4 mm de tamaño y de aparición abrupta. La tríada de oclusión folicular, que abarca un grupo de entidades entre las que se encuentran el acné conglobata, la hidrosadenitis supurativa y la celulitis disecante del cuero cabelludo, también puede presentarse en el síndrome SAPHO. Estas manifestaciones pueden preceder, aparecer simultáneamente o surgir hasta 20 años después de la clínica ósea, por lo que debe mantenerse una actitud expectante. Se ha observado un predominio de acné en el sexo masculino y pustulosis palmoplantar en el sexo femenino.<sup>7</sup> En nuestro estudio, las dos mujeres manifestaron pustulosis palmoplantar y ninguno de los pacientes presentó acné.

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>8</sup>

El diagnóstico diferencial se plantea con diferentes entidades, entre ellas la artritis psoriásica, las espondiloartropatías y la osteomielitis. Habrá que descartar artritis psoriásica cuando coexistan psoriasis y artritis, bien sea axial o periférica. En un porcentaje nada despreciable de pacientes con síndrome SAPHO existe sacroileítis (13-52%), que a menudo será unilateral. Sin embargo, en la artritis psoriásica es excepcional la afectación de la pared torácica anterior, mientras que va a ser frecuente la afectación articular de las manos y la distrofia ungueal. En cuanto al segundo grupo, hasta en 25% de los pacientes con espondilitis anquilosante existe dolor en la región torácica anterior. La sacroileítis también es muy frecuente, aunque suele ser bilateral. En ambas entidades existe mayor positividad del HLA B27 respecto a la población general, aunque en la espondilitis anquilosante es positivo hasta en 90% de los casos, mientras que en el síndrome SAPHO, la asociación es menos consistente (entre 15 y 30%). Por último, la osteomielitis presenta una histología muy similar a la encontrada en fases iniciales del síndrome

SAPHO. No obstante, la afectación multifocal, el compromiso de la pared torácica anterior y la ausencia de fiebre nos orientan más hacia síndrome SAPHO.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Éste requerirá un alto grado de sospecha cuando la afectación sea en localizaciones atípicas o cuando la clínica cutánea esté ausente. Ciertas pruebas de imagen serán de gran ayuda, entre ellas la técnica «estándar de oro» que es el TC, pues es la técnica que mejor visualiza las articulaciones de la pared torácica anterior. La RM nos permitirá diagnosticar sinovitis y afectación de partes blandas. La radiografía simple ayuda poco, ya que suele ser normal.

Existen ciertos hallazgos radiológicos muy específicos de este síndrome: esclerosis, erosiones e hiperostosis, principalmente en huesos y articulaciones torácicas, como ya hemos comentado. A nivel de las articulaciones sacroiliacas, es muy específica la asociación de una sacroileítis moderada, junto con una osteoesclerosis extensa del hueso iliaco adyacente. A nivel vertebral, podemos encontrarnos con espondilodiscitis, hiperostosis difusa, osteofitos y osificación del ligamento paravertebral. Otros hallazgos menos frecuentes son adelgazamiento del periostio y endostio, áreas de osteólisis, entesopatía inflamatoria y fusiones articulares.<sup>9</sup>

La gammagrafía ósea es otra técnica muy útil en este síndrome. En ella encontraremos típicamente lo que se ha denominado imagen «en cabeza de toro» que representa aquellas zonas de mayor captación del radiotrazador, siendo un dato muy específico la captación del marcador en múltiples localizaciones simultáneamente.

La biopsia ósea, en general, no suele ser necesaria. Se recurre a ella en casos de difícil diagnóstico diferencial. En la histología pueden observarse característicamente tres fases. Una fase inicial muy similar a una osteomielitis; una fase intermedia, con infiltrado mononuclear y osteonecrosis; y una fase tardía, con esclerosis trabecular y fibrosis de la médula ósea, junto con un infiltrado de linfocitos con ocasionales células plasmáticas e histiocitos. A nivel cutáneo, la histología mostrará pseudoabscesos neutrofílicos, común en las diferentes manifestaciones dermatológicas del síndrome SAPHO.

El tratamiento es empírico a falta de ensayos clínicos controlados. Como primera línea se han utilizado los antiinflamatorios, que resultan efectivos para el manejo del dolor en la mayoría de los pacientes. Cuando no ha habido respuesta, se ha recurrido a otros tratamientos como los corticoides orales, fármacos modificadores de la enfermedad como metotrexate o sulfasalazina, o la isotretinoína en pacientes con lesiones cutáneas severas. 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 que se reserva esta medicación para casos refractarios. En cuanto a la antibioterapia, su uso es controvertido y en general no es recomendado, ya que se requieren pautas largas y se han publicado casos de reaparición de la clínica tras su suspensión.<sup>10</sup> De manera más reciente, 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>

El pronóstico del síndrome SAPHO es en general bueno. Su curso es crónico con periodos de remisión y de exacerbación, manteniendo una buena capacidad funcional a largo plazo.<sup>12</sup>

## CONCLUSIÓN

En la actualidad el síndrome SAPHO es una entidad poco frecuente, aunque su mejor caracterización está permitiendo un aumento en su sospecha y por ende, en su diagnóstico; por lo que es de esperarse que en los próximos años se diagnostiquen muchos casos más.

Desde la aparición del término SAPHO numerosos han sido los autores que han discutido su existencia como una

entidad independiente; sin embargo, hoy en día está más ampliamente aceptado, dadas sus características clínicas y radiológicas distintivas.

Resulta fundamental para el dermatólogo el conocimiento de sus principales manifestaciones, así como la sospecha en aquellos casos de psoriasis, sobre todo pustuloso o acné severo asociado a dolores osteoarticulares.

El diagnóstico de confirmación debe realizarse con pruebas de imagen, principalmente TAC o RM de la zona afectada, siendo la gammagrafía ósea también de gran utilidad.

El manejo terapéutico de primera elección son los antiinflamatorios. En caso de no responder, puede recurrirse a otros fármacos como corticoides, metotrexate o sulfasalazina o fármacos biológicos. Recientemente se han propuesto los bifosfonatos intravenosos como otra opción terapéutica muy válida.

Para concluir, aún existe gran controversia en torno a la etiopatogenia. Varios autores han relacionado este síndrome con un proceso infeccioso, mientras que otros lo han incluido en el grupo de las espondiloartropatías. No obstante, también parecen estar implicados factores inmunológicos, genéticos y ambientales como el estrés, hasta el día de hoy poco esclarecidos, por lo que se requerirán más estudios en torno a este campo.

Correspondencia:

**Dra. Nerea Barrado Solís**

**E-mail:** nerba\_87@hotmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zhao Z, Li Y, Li Y, Zhao H, Li H. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome with review of the relevant published work. *J Dermatol*. 2011; 38: 155-159.
2. Khanna L, El-khoury GY. SAPHO Syndrome-A Pictorial Assay. *Low Orthop J*. 2012; 32: 189-195.
3. Salles M, Olivé A, Pérez-Andrés R, Holgado S, Mateo L, Riera E, Tena X. The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 245-249.
4. Beretta-Piccoli B, Sauvain M, Gal I, Schibler A, Saurenmann T, Kressebuch H, Bianchetti M. SAPHO syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literatura. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 594-601.
5. Rohekar G, Inman RD. Conundrums in nosology: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 55: 665-669.
6. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)-a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 409-415.
7. Gmyrek R, Grossman M, Rudin D, Scher R. SAPHO syndrome: Report of three cases and review of the literature. *Cutis*. 1999; 64: 253-261.
8. Naves JE, Cabré E, Mañosa M, Grados D, Olivé A, Domènech E. A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. *Dig Dis Sci*. 2013; 58: 2138-2147.
9. Earwaker JWS, Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skeletal Radiol*. 2003; 32: 311-327.
10. Assmann G, Kueck O, Kirchoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Pfeundsich M et al. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R140.
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. Tohme-Noun C, Feydy A, Belmatoug N, Krainik A, Fantin B, Menu Y. Cervical involvement in SAPHO syndrome: imaging findings with a 10- year follow-up. *Skeletal Radiol*. 2003; 32: 103-106.