



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Caso clínico

### Síndrome SAPHO en la infancia. Presentación de un caso clínico

Manuel Vargas Pérez\* y Belén Sevilla Pérez

Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España



#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2016

Aceptado el 30 de septiembre de 2016

On-line el 16 de diciembre de 2016

##### Palabras clave:

Síndrome SAPHO

Hiperostosis

Acné

Bifosfonatos

#### R E S U M E N

El acrónimo síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) engloba tanto manifestaciones cutáneas como muculoesqueléticas, entre ellas hiperostosis de los huesos y de las articulaciones de la pared torácica anterior, asociado a manifestaciones cutáneas; acné fulminans e hidradenitis suppurativa. Los criterios diagnósticos no han sido validados en niños. El tratamiento inicial con antiinflamatorios no esteroideos en ocasiones es insuficiente y puede ser preciso asociar corticoides, fármacos modificadores de la enfermedad, antagonistas del factor de necrosis tumoral o bifosfonatos.

Presentamos el caso clínico de un escolar con afectación poliarticular, osteoartritis de articulación esternoclavicular con importante componente inflamatorio y acné conglobata, con buena respuesta al tratamiento con pamidronato por vía intravenosa.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

#### SAPHO syndrome in childhood. A case report

#### A B S T R A C T

The acronym of SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis) combines a cluster of cutaneous and musculoskeletal manifestations, such as hyperostosis of bones of the anterior chest wall associated with acne fulminans and hidradenitis suppurativa. There are no validated diagnostic criteria in children. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are not always sufficient, and the use of corticosteroids, disease-modifying agents, tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors or bisphosphonates may be necessary.

We present the case of a child with polyarticular involvement, osteoarthritis of the sternoclavicular joint with severe inflammatory disorders and acne conglobata, with an excellent response to intravenous pamidronate.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

##### Keywords:

SAPHO syndrome

Hyperostosis

Acne

Bisphosphonates

#### Introducción

El síndrome SAPHO es una entidad propuesta por primera vez en 1987 por Chamot et al.<sup>1</sup> que engloba una serie de manifestaciones cutáneas y osteoarticulares que incluyen sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis<sup>2</sup>. Estas manifestaciones conforman el acrónimo y permiten unificar diferentes cuadros clínicos descritos de forma independiente previamente.

La prevalencia de esta entidad no está bien establecida, aunque la mayoría de las series la estiman inferior a 1/10.000<sup>2</sup>, afectando sobre todo a niños y adultos jóvenes. El predominio respecto al sexo supone actualmente una controversia, encontrando series con un predominio femenino<sup>3</sup> y otras sin diferencias entre ambos<sup>4</sup>.

El origen de esta entidad es aún desconocida, postulándose una causa multifactorial, en la que el *Propionibacterium acnes*, bacteria anaerobia de crecimiento lento e implicada en las lesiones de acné, se ha aislado en cultivos de zonas con osteítis. También, en menor medida, se han aislado otras bacterias de baja virulencia, pudiendo esto provocar una disfunción o activación tanto del sistema inmunitario innato como del mediado por células T en individuos genéticamente predispuestos<sup>2,5,6</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vargasperez@gmail.com](mailto:vargasperez@gmail.com) (M. Vargas Pérez).

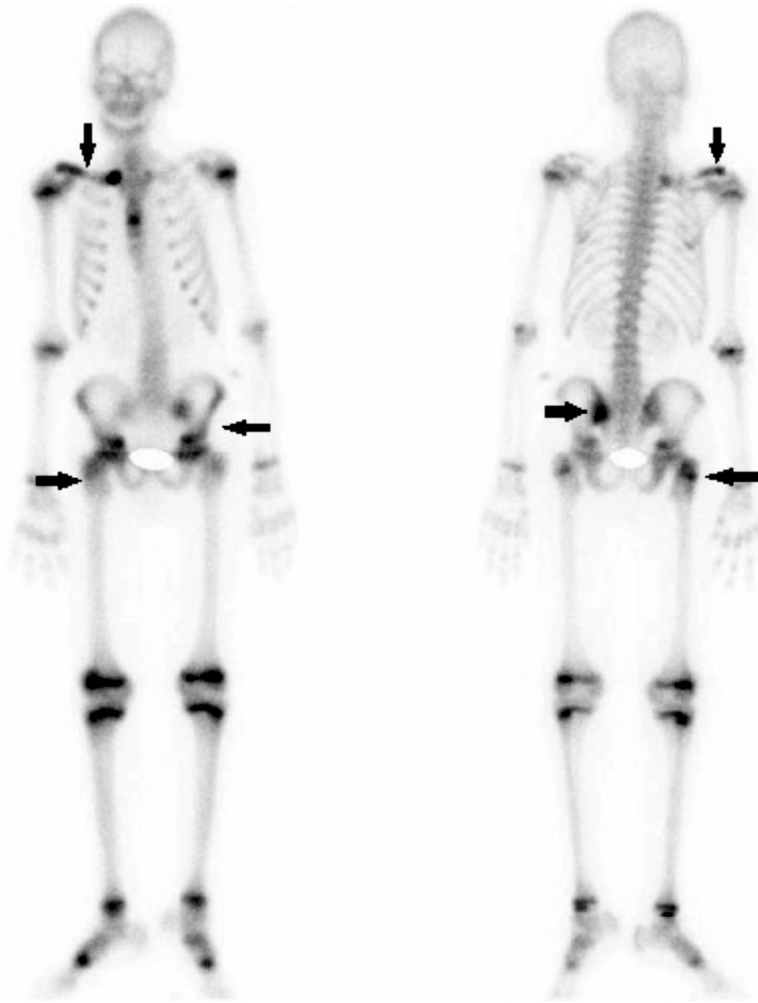


Figura 1. Gammagrafía ósea que muestra múltiples zonas de captación (flechas).

### Caso clínico

Varón de 13 años, con cuadro constitucional de un mes de evolución con pérdida de peso de hasta 7 kg, fiebre no elevada vespertina, rigidez matutina y dolor osteoarticular en distintas localizaciones, que le despierta por las noches y le impide la actividad cotidiana. Destaca una importante inflamación en articulación esternoclavicular derecha y afectación sacroilíaca bilateral. Asocia lesiones de acné conglobata en cara, espalda y raíz de miembros superiores, que aparecen en los 2 meses previos a los síntomas musculoesqueléticos. No refiere antecedentes personales ni familiares de interés.

En la gammagrafía ósea se observan depósitos patológicos de captación localizados a nivel de ambas epífisis de clavícula derecha (más evidente en región proximal), codo y trocánter mayor de fémur derecho, articulación sacroilíaca izquierda y base de primer metatarso de ambos pies (fig. 1). La radiografía convencional muestra una hiperostosis de extremo proximal de clavícula derecha. Y en la resonancia magnética (RM) se aprecia extenso edema óseo subcortical en ambas vertientes de articulación sacroilíaca izquierda muy indicativo de sacroilítis. Edema óseo en hueso subcortical de ambos acetábulos, en trocánter mayor y zona intertrocanterea derecha, indicativo de osteítis (fig. 2). En la ecografía articular se detecta una sinovitis en el codo y la rodilla derechos. En el estudio sanguíneo destaca una elevación de parámetros inflamatorios, con una velocidad de sedimentación inicial de 80 mm/h y proteína C reactiva de 18,8 mg/l, el HLA B27 es negativo, así como la autoinmunidad y el factor reumatoide. La fosfatasa alcalina se encuentra

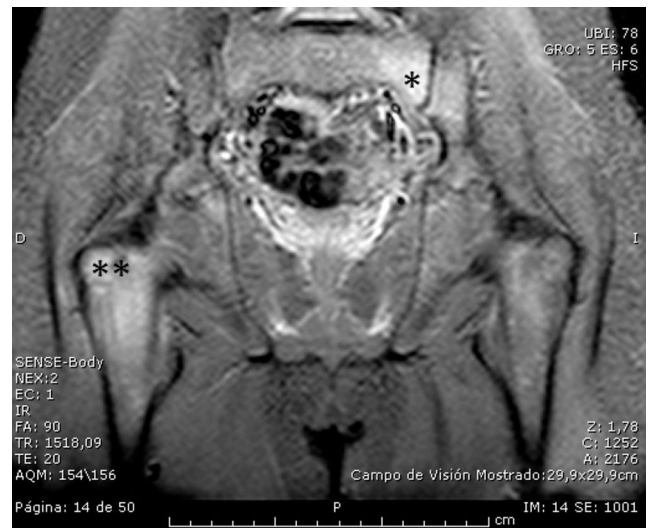


Figura 2. Resonancia magnética con edema óseo indicativo de sacroilítis izquierda (\*) y osteítis de fémur proximal derecho (\*\*).

en niveles normales para la edad. Y los cultivos y serologías son negativos.

Se realiza una biopsia ósea del trocánter mayor derecho por ser la zona más accesible con resultado anatomopatológico compatible

con fibrosis de la cortical sin otros hallazgos, descartándose proceso tumoral e infeccioso.

Se inicia tratamiento de primera línea con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), primero ibuprofeno (15 mg/kg/dosis), después con indometacina (25 mg/8 h), con respuesta parcial. Durante su estudio recibe también un ciclo de cloxacilina por vía intravenosa y después oral. Tras realizar la biopsia, y ante la sospecha de síndrome SAPHO, se inicia tratamiento con pamidronato por vía intravenosa, recibiendo un total de 5 ciclos (un ciclo/mes). Durante su administración, aunque es bien tolerada, presenta como efectos adversos fiebre y diarrea. Tanto la sintomatología general como el dolor osteoarticular y la rigidez desaparecen tras iniciar tratamiento con pamidronato, permitiendo el descenso de antiinflamatorios hasta su suspensión tras un segundo ciclo. También se produce una normalización de los parámetros inflamatorios.

## Discusión

El síndrome SAPHO es una entidad rara, crónica, recurrente y cuyo diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, especialmente cuando se afectan articulaciones atípicas o las manifestaciones cutáneas están ausentes.

La afectación osteoarticular suele ser insidiosa en forma de osteítis, hiperostosis, sinovitis, artropatía o entesopatía, acompañada de dolor en ocasiones incapacitante que empeora con la movilización. También puede presentarse con tumefacción, enrojecimiento, calor o limitación del movimiento en la zona afectada, así como rigidez matutina o cojera si incluye huesos largos. Asimismo, la osteítis, entendida como inflamación del hueso, puede afectar a la corteza, la médula ósea o a ambos, mientras que la hiperostosis puede provocar fusión articular debido al crecimiento excesivo del hueso<sup>6</sup>. Por otra parte, las manifestaciones sistémicas son poco frecuentes, aunque fiebre o elevaciones de reactantes de fase aguda pueden producirse<sup>2</sup>.

La distribución de las lesiones osteoarticulares depende de la edad de presentación, con predominio de la región esternoclavicular en la adolescencia, mientras que en la infancia afecta más a huesos largos y con una amplia variabilidad a columna lumbar y pelvis<sup>7</sup>.

La artritis está presente en más del 90% de los casos y suele ocurrir en las articulaciones adyacentes a los huesos afectados, tanto en niños como adultos, siendo las articulaciones esternoclaviculares y esternocostales las más afectadas, seguidas de rodillas, caderas y tobillos, y menos frecuentemente las articulaciones pequeñas de manos y pies<sup>5,6</sup>. Por último, hay un pequeño número de casos publicados con afectación de la articulación temporomandibular<sup>6</sup>.

La sinovitis es infrecuente en la infancia<sup>5</sup> y la entesopatía puede originar osificación del ligamento y finalmente desarrollar puentes óseos a través de las articulaciones<sup>6</sup>.

Las manifestaciones cutáneas pueden presentarse al mismo tiempo que las osteoarticulares, pero también años antes o después o incluso no presentarse en ningún momento a lo largo de la vida, aunque de forma general el intervalo suele ser menor de 2 años. La pustulosis palmoplantar es la más frecuente, seguida de acné conglobata (predominantemente en niños) e hidrosadenitis supurativa (predominantemente en niñas), siendo bastante resistentes al tratamiento con un curso crónico y prolongado<sup>2,5,6</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. (tabla 1) o los de Kahn modificados en 2003 (tabla 2)<sup>6</sup>.

**Tabla 1**

Criterios de inclusión y exclusión del síndrome SAPHO

|                        |   |
|------------------------|---|
| Criterios de inclusión | Manifestaciones osteoarticulares con acné conglobata, acné fulminans o hidradenitis supurativa<br>Manifestaciones osteoarticulares con pustulosis palmoplantar<br>Hiperostosis con/sin dermatosis<br>Osteomielitis crónica recurrente multifocal afectando a esqueleto axial o periférico, con/sin dermatosis |
| Criterios posibles     | Psoriasis vulgar<br>Enteropatía inflamatoria<br>Características de espondilitis anquilosante<br>Presencia de infecciones de bacterias de poca virulencia  |
| Criterios de exclusión | Osteomielitis séptica<br>Artritis séptica de la pared torácica<br>Pustulosis palmoplantar infecciosa<br>Hiperostosis esquelética idiopática difusa, excepto por asociación fortuita<br>Manifestaciones osteoarticulares a causa de tratamiento con retinoides   |

**Tabla 2**

Criterios diagnósticos propuestos por Kahn y modificados en 2003

|                        |   |
|------------------------|---|
| Criterios de inclusión | Afectación osteoarticular asociada a pustulosis palmoplantar y psoriasis vulgar<br>Afectación osteoarticular asociado a acné severo<br>Hiperostosis/osteítis estéril (adultos) <sup>a</sup><br>Osteomielitis crónica recurrente multifocal (niños)<br>Afectación osteoarticular asociada a enfermedades intestinales crónicas |
| Criterios de exclusión | Osteitis infecciosa<br>Condiciones tumorales en el hueso<br>Lesiones no inflamatorias de condensación del hueso   |

<sup>a</sup> Excepto crecimiento de *Propionibacterium acnes*.

Respecto a las pruebas complementarias, la radiografía simple es poco rentable en etapas precoces, con series que refieren detectar solo un 16% de las lesiones que se visualizan por RM. Aunque en ocasiones nos permitirá detectar osteítis e hiperostosis con adelgazamiento cortical, periostitis y osificación del ligamento, que son sobre todo visibles en etapas más avanzadas<sup>2,6</sup>. Mediante RM es posible monitorizar la actividad de la enfermedad diferenciando lesiones activas y crónicas; además, visualizar edema de la médula ósea e inflamación de los tejidos blandos<sup>6</sup>. Por otro lado, evita la radiación ionizante en pacientes pediátricos<sup>5</sup>. La gammagrafía ósea adquiere un papel fundamental para localizar zonas afectadas clínicamente silentes y, en ocasiones, permite descartar infecciones y tumores. Además, su sensibilidad es muy alta para la zona anterior del tórax y a veces muestra captación en las articulaciones esternoclaviculares con aspecto típico en cabeza de toro, hallazgo muy característico del síndrome SAPHO<sup>7,8</sup>.

Todas estas exploraciones ayudan a realizar el diagnóstico e iniciar un tratamiento precoz, evitando la progresión del daño osteoarticular. También permite diferenciar otros procesos, como osteomielitis, metástasis óseas u otras espondiloartropatías, aunque en ocasiones es preciso recurrir a la biopsia para alcanzar el diagnóstico definitivo y descartar otras patologías. Un caso particular lo constituye la osteomielitis crónica multifocal recurrente, con la que aún se debate si se trata de la forma pediátrica del síndrome SAPHO o son entidades diferentes, como muestra la serie de Kaiser et al.<sup>2,5-7,9</sup>.

El tratamiento clásico se ha realizado con AINE, corticoides y fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato, sulfasalazina y azatioprina, que se han mostrado eficaces en algunos

casos, reservándose los fármacos biológicos como infliximab y los bifosfonatos para los refractarios. De ellos, el pamidronato, gracias a su efecto antiosteoclástico y antiinflamatorio al suprimir la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , es el más utilizado teniendo una respuesta muy rápida en la reducción del dolor y la mejoría de la funcionalidad con escasos efectos adversos<sup>5,6</sup>, como mostraron las series de Kerrison et al.<sup>10</sup> en 2004 y Miettunen et al.<sup>11</sup> en 2009. La dosis de pamidronato y el intervalo de administración no están establecidos, aunque generalmente se administra en ciclos por vía intravenosa a 1 mg/kg con máximo entre 30-60 mg/día. Los ciclos se administran en 1 o 3 días consecutivos con intervalos que varían entre 1 y 3 meses, aunque en ocasiones se tiene en cuenta el periodo de ausencia de síntomas<sup>5,10,11</sup>.

Por otra parte, debido a la posible participación del *P. acnes* en el síndrome SAPHO, la antibioterapia también forma parte del tratamiento habitual, sobre todo con azitromicina por su acción antimicrobiana, antiinflamatoria e inmunomoduladora, y la doxicilina, aunque en general no han mostrado un gran efecto, salvo en los casos con cultivos positivos<sup>2,5,6</sup>.

El TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria y reguladora de otras citocinas como IL-1, IL-6 e IL-8, que también intervienen activamente en el proceso inflamatorio.

Sobre infliximab se han publicado varias series de casos con buena respuesta tanto cutánea como musculoesquelética, con excepción de la pustulosis palmoplantar, que a veces no responde al tratamiento, e incluso se han detectado casos de exacerbación de las manifestaciones cutáneas<sup>6</sup>.

Otros anti-TNF, como etanercept y adalimumab, han sido utilizados con buenos resultados y, aunque en otras patologías crónicas inflamatorias se prefiere infliximab respecto a otros anti-TNF, por su rapidez de acción, en el síndrome SAPHO no se han demostrado diferencias<sup>12</sup>. Por otro lado, recientemente se han publicado 2 casos aislados de administración subcutánea de certolizumab pegilado y ustekinumab, ambos en monoterapia, con mejoría de las manifestaciones articulares y cutáneas sin efectos adversos relevantes hasta el momento, aunque probablemente aún sea necesaria una mayor experiencia.

Asimismo, la demostración de pacientes que responden a anakinra abre la puerta de fármacos que neutralizan la vía IL-1, sobre todo en aquellos que no mejoran con los anti-TNF, por tanto, se espera con gran interés la publicación de resultados a medio-largo plazo de este fármaco<sup>13</sup>.

En cualquier caso, los fármacos biológicos han sido utilizados en su mayor parte en los casos con síndrome SAPHO crónicos, generalmente una vez que los tratamientos convencionales han fallado.

La cirugía se reserva para tratamiento de las deformidades secundarias a la progresión de la enfermedad o para pacientes con escasa respuesta a tratamiento médico.

El curso de la enfermedad, en general, es muy variable, aunque la mayoría tienen un patrón crónico con exacerbaciones separado por periodos cortos de mejoría o un curso de recaídas y remisiones, más típica en niños, con intervalos de semanas a meses, incluso años. Los factores identificados como predictores de curso crónico son sexo femenino, afectación de la pared anterior del tórax, artritis

periférica, lesiones cutáneas y elevación de reactantes de fase aguda al diagnóstico<sup>3</sup>.

El pronóstico es relativamente bueno incluso en los pacientes con afectación crónica, los cuales también tienden a una mejoría progresiva, siendo raras las complicaciones incapacitantes<sup>5</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

El presente trabajo no ha contado con ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome pustulose hyperostose osteite (SAPHO). Resultats d'une enquete nationale: 85 observations. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1987;54:187–96.
2. Magrey M, Khan MA. New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:329–33.
3. 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;61:813–21.
4. Sallés M, Olivé A, Perez-Andres R, Holgado S, Mateo L, Riera E, et al. The SAPHO syndrome: A clinical and imaging study. *Clin Rheumatol.* 2011;30:245–9.
5. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO Syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:254–65.
6. Rukavina I. SAPHO syndrome: A review. *J Child Orthop.* 2015;9:19–27.
7. Centeno Jiménez M, Díaz-Delgado Peñas R, Calvo Rey C, Collado P. Síndrome SAPHO de presentación infrecuente. *Reumatol Clin.* 2007;3:87–9.
8. Quirico Rodríguez M, Cásans Tormo I, Redal Peña MC, López Castillo V. Importancia del estudio gammagráfico óseo en el diagnóstico del síndrome de SAPHO. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29:127–30.
9. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, Relly C, Berthet G, Bolz D, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: A retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:25.
10. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1246–51.
11. Miettunen PM, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:2.
12. Firinu D, Murgia G, Lorrain MM, Barca MP, Peralta MM, Manconi PE, et al. Biological treatments for SAPHO syndrome: An update. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014;13:199–205.
13. Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, Del Giacco SR. SAPHO syndrome current developments and approaches to clinical treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:35.