

Rodica Eremciuc ¹, Olesea Grin ², Ninel Revenco ^{1,2}

PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI SAPHO LA COPII - CAZ CLINIC

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

² IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

SAPHO SYNDROME IN CHILDREN

Key words: SAPHO syndrome, children

Background: the SAPHO syndrome was defined as a distinct entity more than 20 years ago, its classification within rheumatologic pathologies, the mechanism and the methods of treatment remain a matter of debate.

Methods and materials: The present report presents a clinical case of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO syndrome) in an adolescent male.

Results: At the onset of the disease the patient complained skin lesions since 1 year, the last 3 months associated with bone pain. Laboratory assays revealed slightly increased acute phase reactants. By X-ray and bone scintigraphy were revealed multiple bone lesions. Thus, a diagnosis of SAPHO syndrome was suspected. He responded very well to a combination therapy of nonsteroid anti-inflammatory drugs, antibiotics and retinoids. No relapse of joint pain was reported in 3 months follow up.

Conclusions: The present case highlights the importance of using multiple imaging modalities to precise the diagnosis of SAPHO and indicates that early treatment of SAPHO is extremely important for a positive outcome. Despite a good prognosis, involvement of multiple organ systems could complicate the disease course. Delayed diagnosis of SAPHO can lead to continuous pain affecting the quality of life and emotional consequences caused by disfiguring skin manifestations.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ SAPHO У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: синдром SAPHO, дети

Введение: Синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) был определен в качестве самостоятельного диагноза более 20 лет назад, а его классификация в рамках ревматологических заболеваний, механизм и методы лечения остаются предметом дискуссий до сих пор.

Методы и материалы: В данном сообщении представлен клинический случай подростка мужского пола с синдромом SAPHO.

Результаты: Мальчик в возрасте 15 лет впервые обратился на консультацию ревматолога с жалобами на пустулезные высыпания в области лица и грудной клетки в течение 1 года, а в последние 3 месяца появились боли в области грудно-ключичного соединения и крестцового соединения справа.

В лабораторных исследованиях отмечалось незначительное увеличение острофазовых показателей (СОЭ, С реактивный белок). Рентгенологические методы выявили множественные повреждения – гипертрофия грудины и ключицы и остеит на сцинтиграфии. Таким образом, был заподозрен диагноз синдрома SAPHO.

На фоне лечения НПВП, антибиотиками и ретиноидами состояния пациента улучшилось.

Выводы: Данный случай подчеркивает важность использования нескольких методов исследования для точного диагноза и указывает на то, что раннее лечение SAPHO является чрезвычайно важным для положительного результата. Несмотря на хороший прогноз, вовлечение нескольких систем может осложнить течение заболевания, а поздняя диагностика SAPHO может повлиять на качество жизни.

Introducere. Sindromul SAPHO include următoarele simptome : sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoză, osteită. [1] Pentru prima dată acronimul SAPHO a fost introdus de către medicul reumatolog francez Chamot în anul 1987.[2] Acest sindrom face

parte din grupul bolilor rare, cu prevalența estimată a fi <1/10,000. Conform unui studiu japonez, se constată sindromul SAPHO la aproximativ 4% dintre pacienții cu spondiloartropatii seronegative.[1,4] Datele epidemiologice rămân a fi incomplete întrucât erorile

diagnostice sunt condiționate de diversitatea înaltă a manifestărilor cutanate și musculoscheletice. [5] Sindromul SAPHO poate fi raportat la orice vârstă, însă cel mai des se atestă la copii și adultul tânăr.[2,5] Criteriile de diagnostic propuse în literatura de specialitate nu sunt unanim acceptate pentru utilizarea lor în practica pediatrică (tabel 1). [8, 10]

Material și metode. Pacientul A în vârstă de 15 ani a fost consultat în Clinica de Reumatologie prezentând un sindrom articular inflamator de aproximativ 3 luni. Copilul a fost examinat clinic și paraclinic (investigații de laborator și instrumentale).

Rezultate. Pacientul primar se adresează la reumatolog cu acuze la un sindrom articular manifestat prin artralгии, tumefiere și hiperemie locală la nivelul articulațiilor sternoclaviculare bilaterale, artralгии fără tumefiere și fără limitarea mișcărilor în articulația umerilor, precum și dorsalgii. Anterior apariției manifestărilor osteoarticulare, copilul a prezentat o formă severă de acnee timp de 1 an, cu o evoluție progresivă pe fundal de tratament cu doxiciclină. Date anamnestice personale sau eredocolaterale sugestive nu au fost depistate.

Clinic, la inspecția tegumentelor se pun în evidență multiple erupții acneice localizate difuz la nivelul feței, trunchiului, membrilor superioare, pe alocuri fiind conglobate, cu formare de pustule. De asemenea, se constată elemente psoriatică la nivelul coatelor bilaterale. Manifestările osteoarticulare sunt caracterizate prin deformarea cu tumefiere a articulației sternoclaviculare bilaterale însoțită de sindrom algic constant, de intensitate moderată (SVAD 50 mm) cu exacerbare la palpare. De asemenea, se relevă hipertrofie osoasă la nivelul claviculei și sternului. Date clinice de afectare a organelor interne nu s-au depistat.

Rezultatele preliminare ale analizelor de laborator au evidențiat creșterea rectanților de fază acută cu viteza de sedimentare a hematiilor de 24 mm/h și proteina C- reactivă de 12 μg/ml. Analizele imunoserologice sunt negative pentru antistreptolizina O, factorul reumatoid, titrul ANA, antiADNdc, antiCCP și HLA B27. Rezultat negativ s-a constatat și pentru culturile bacteriene prelevate la nivelul erupțiilor acneice. Imagistic, examenul radiologic convențional relevă zone de hiperostoză sternoclaviculare bilaterale, iar prin scintigrafia scheletică se observă zone de captare patologică a PRF la același nivel, precum și în articulația sacroiliacă dreaptă. S-a inițiat tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene, retinoizi cu administrare peros și antibioterapie (macrolide), cu ameliorare ulterioară a stării pacientului.

Discuții. Mecanismul patogenetic incomplet elucidat al sindromului SAPHO, stă la baza dificultăților de diagnostic – interpretarea și corelarea gamei variate de manifestări clinice, precum și validarea criteriilor de diagnostic. În literatura de specialitate sunt prezentate 3 mecanisme patogenetice: mimicria mole-

culară, depunerea de complexe imune și deteriorarea barierei imune. Mai mult, se presupune și potențialul rol al agenților infecțioși, în special *Propionibacterium acnes*. [1,9,10]

Evaluarea clinică minuțioasă este primordială pentru suspectarea sindromului SAPHO.[1,5,10] Manifestările cutanate și osteoarticulare pot surveni concomitent, însă de cele mai multe ori se constată consecutivitatea cronologică de apariție a lor, ceea ce explică durata îndelungată a bolii de la debutul ei și până în momentul stabilirii diagnosticului – fenomen constat și în cazul clinic expus (fig. 1,2). Componentul fundamental al sindromului rămâne a fi osteita, în asociere cu sau fără afectare cutanată. [1]Astfel, de cele mai multe ori pacienții prezintă afectare osteoarticulară – artralгии, tumefiere și limitarea mișcărilor în articulațiile implicate. La copii și adultul tânăr, cel mai frecvent este afectată regiunea sternoclaviculă (65%–90% dintre pacienți), însă pot fi modificări și la nivelul coloanei vertebrale (33%), pelvisului (13%–52%) și oaselor lungi (30%), cel mai rar fiind implicată mandibula – în mai puțin de 10% cazuri. [2] Sindromul articular este descris a fi insidios la debut, însă cu agravare progresivă până la exacerbarea sindromului algic în timpul mișcărilor sau la palpare. [5] Osteomielite multifocală cronică recurentă este specifică pentru sindromul SAPHO la copii, fiind considerată parte componentă a sindromului. [1] Un studiu descriptiv a 53 de cazuri evidențiază că afectarea cutanată survine în medie cu 2 ani înainte de debutul manifestărilor musculoscheletice în 70 % cazuri. Totodată, la copii se constată mai rar față de adulți. [5] La pacienții cu sindrom SAPHO cu afectare cutanată, într-un număr mare de cazuri a fost depistat *Propionibacterium acnes* în lichidul sinovial, însă rolul acestuia în patogenia bolii nu este complet elucidat.[7,10]

Diagnosticul de laborator nu este specific: poate fi constatată creșterea markerilor proinflamatori încă din etapele inițiale ale bolii, precum și a nivelului IgA[1,10] Conform unor studii imunologice, HLA



Fig.1. Acnee conglobată, pe alocuri cu formare de pustule la un pacient cu sindrom SAPHO

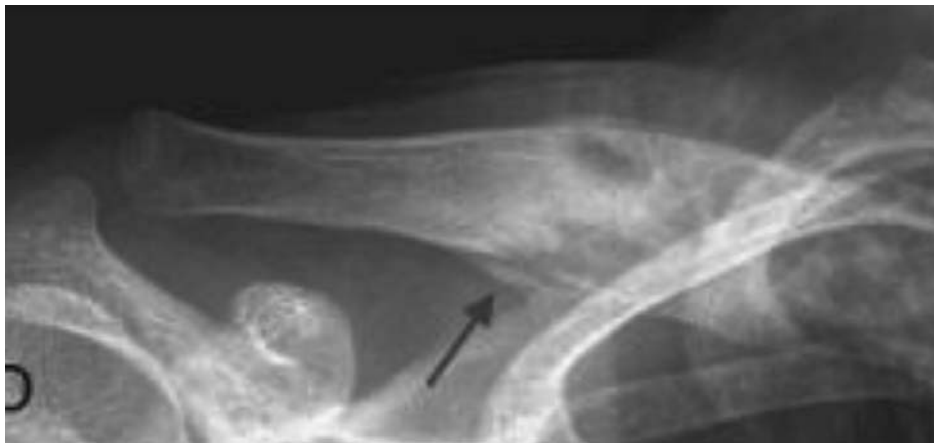


Fig. 2. Hiperostoza osoasă evidențiată prin radiografia articulației sternoclaviculare

B27 a fost evidențiat doar la 3 din 71 pacienți. Un alt studiu descriptiv efectuat pe 29 pacienți, resping ipoteza autoimună în patogeneza sindromului, evidențind absența anticorpilor antinucleari, antiCCP și a factorului reumatoid. [1,7,11]

Metodele imagistice de diagnostic sunt definitorii, oferind posibilitatea de a confirma osteita și hiperos-

toza. Examenul radiologic standard este de o sensibilitate scăzută, de elecție fiind recomandată computer tomografia.[2,9] Examinarea cu izotopi posedă sensibilitate mai înaltă, evidențind zonele de afectare asimptomatică. Totodată, se utilizează cu scop de monitorizare în dinamică a bolii și de precizare a gradului de activitate.[4,6,9]

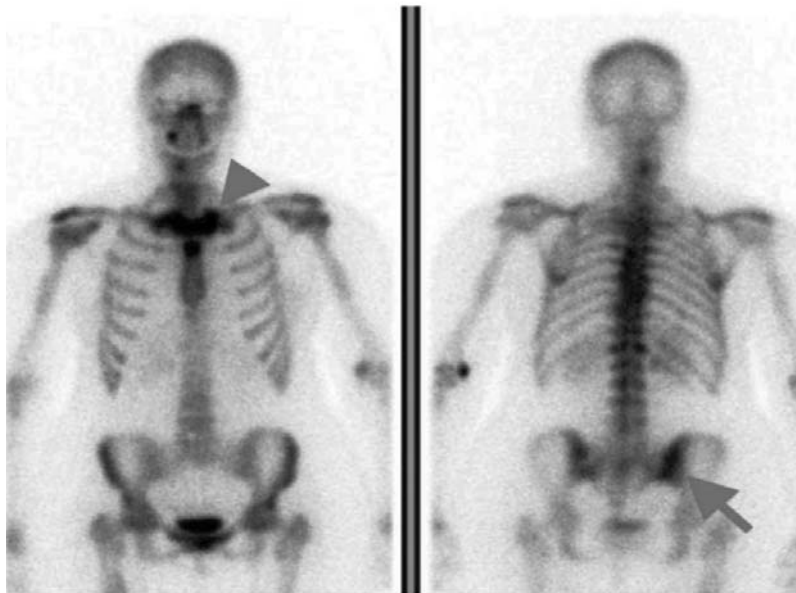


Fig.3. Captarea patologică a izotopilor în zonele afectate (sternoclaviculară sub formă de cap de bour și sacroiliacă) la scintigrafia osoasă, regim corp integru

Diagnosticul sindromului SAPHO se bazează pe istoricul bolii, manifestările clinice și confirmare imagistică (radiologic, scintigrafic și CT) - fig.2,3. [2,9] Primele criterii de diagnostic au fost elaborate în 1994 de către Kahn, însă actualmente pe o scară mai largă sunt utilizate criteriile de includere și excludere propuse de către Benhamou, 2003. [1,4,5,8] Diagnosticul poate fi stabilit în baza prezenței a cel puțin 1 din cele 4 criterii de includere (tabel 1).[1,5,8]

Factorii de prognostic ai evoluției cronice a bolii sunt sexul feminin, afectarea peretelui anterior al tora-

celui, artrita periferică, leziunile cutanate și creșterea reactanților de fază acută. [6] Conform studiilor, mai mult de 50% dintre pacienții cu sindromul SAPHO au o evoluție cronică, 35% - evoluție ondulantă cu exacerbări și remisiuni, iar 13% - evoluție limitată a bolii. [1]

Diagnosticul diferențial al sindromului SAPHO este de a exclude osteomielitele infecțioase, osteosarcoma, sarcoma Ewing, metastazele osoase, granulomul eozinofilic, maladia Paget, spondilodiscita infecțioasă, osteoartrita sternoclaviculară ș.a. La copii, este necesar de a fi exclusă și artrita idiopatică juvenilă. [5,11]

Criterii de diagnostic al sindromului SAPHO (Kahn, ACR, 2003)

Includere:	Excludere:
<ul style="list-style-type: none"> • Implicare osteoarticulară cu pustuloză palmo-plantară și psoriazis vulgar • Afectare osteoarticulară asociată acnee severe • Hiperostoză/ osteită aseptică izolată*(adulti) • Osteomielită cronică, recurentă, multifocală (copii) • Afectare osteoarticulară asociată BII 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteită infecțioasă • Afectarea tumorală osoasă • Leziuni noninflamatorii compresive al osului
*cu excepția P.acnes	

Actualmente, nu sunt elaborate și validate protocoale de tratament.[1,5,8] Opțiunile terapeutice sunt direcționate simptomatice pentru ameliorarea sindromului algic.[2] Drept preparate de primă linie sunt recomandate antiinflamatoarele non-steroidiene și analgeticele. Alte preparate – glucocorticosteroizii, DMARD, preparatele biologice anti-TNF α și anti-IL1, precum și bifosfonații manifestă efecte benefice la unii pacienți, însă rămân neefective în alte cazuri. [5] Din alt punct de vedere, luând în considerare probabila implicare și a *Propionibacterium acnes* în patogenia sindromului SAPHO, poate fi utilizată și antibioterapia, preparate de elecție fiind azitromicina și doxiciclina. Eficacitatea azitromicinei se datorează efectului antimicrobian, antiinflamator și imunomodulator. Iar în cazul celui de-al doilea preparat – doxiciclina, studiile au evidențiat un efect pozitiv la pacienții cu culturi pozitive. [6,9]

Concluzii

Sindromul SAPHO reprezintă o opțiune de diagnostic în special la pacienții cu evoluție cronică și/sau atipică a bolii.[1] Suspectarea și recunoașterea lui clinică este importantă pentru a evita proceduri invazive suplimentare, precum și polipragmazia sau antibioterapia irațională a afecțiunilor osteoarticulare. [5] Acest caz clinic prezentat pune în evidență asocierea clinică a modificărilor cutanate cu afectarea osteoarticulară, totodată confirmată imagistic. S-a stabilit că inițierea tratamentului oportun în termene timpurii ameliorează prognosticul pe termen lung. Astfel, se impune recunoașterea clinică a acestui sindrom de către întreaga comunitate medicală, cu implicarea echipelor multidisciplinare, în mod special – a reumatologului, dermatologului și ortopedului.

Bibliografie

1. Anic B. et al., Clinical Features of the SAPHO Syndrome and their role in Choosing the Therapeutic Approach: Report of Four Patients and Review of the

Literature, Acta Dermatovenerol Croat 2014; 22(3): 180-188;

2. Divya B.L., Rao P.N., SAPHO syndrome with acne fulminans and severe polyosteitis involving axial skeleton, Indian Dermatol Online J 2016;7:414-7, DOI 10.4103/2229-5178.190495

3. Kai S. et al., Sacroiliitis and Spondylitis with Sternoclavicular Hyperostosis: SAPHO or an Ankylosing Spondylitis Variant?, Chin Med J 2016;129:1101, DOI 10.4103/03666999.172607

4. Kakoki K. et al., Renal dysfunction due to hydronephrosis by SAPHO syndrome: a case report, Clinical Case Reports 2015; 3(8): 686-689; DOI 10.1002/ccr3.286

5. Nguyen M.T. et al., The SAPHO Syndrome, Semin Arthritis Rheum 42:254-265, 2012; DOI 10.1016/j.semarthrit.2012.05.006

6. Pérez M.V., Pérez B.S., Síndrome SAPHO en la infancia. Presentación de un caso clínico, Reumatol Clin. 2016; DOI 10.1016/j.reuma.2016.09.007

7. Przepiera-Bwdzak H., Brzosko M., Fischer K., Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome, Mediators of Inflammation, 2015, Article ID 785705, 7 page, DOI 10.1155/2015/785705

8. Rukavina I., SAPHO syndrome: a review, J Child Orthop (2015) 9:19-27; DOI 10.1007/s11832-014-0627-7

9. Schaub S1, Sirkis HM2, Kay J, Imaging for Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis (SAPHO) Syndrome, Rheum Dis Clin North Am. 2016 Nov;42(4):695-710. doi: 10.1016/j.rdc.2016.07.011

10. Song X. et al., Diagnosis and treatment of SAPHO syndrome: a case report, Exp Ther Med. 2014 Aug; 8(2): 419-422; DOI 10.3892/etm.201401758

11. Zimmermann P., Curtis N., Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome – A challenging diagnosis not to be missed, J Infect. 2016 Jul 5; 72 Suppl:S106-14. DOI 10.1016/j.inf.2016.04.030