

# Nuevas opciones terapéuticas en el Síndrome SAPHO: Fármacos anti - TNF - $\alpha$

## NEW THERAPEUTIC OPTIONS IN SAPHO SYNDROME: ANTI - TNF - $\alpha$

S. Arias Santiago (1), J. Aneiros Fernández (2), M. S. Girón Prieto (3), C. Martínez Peinado (3), R. Naranjo Sintés (1)

1) Departamento de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

2) Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

3) Departamento de Dermatología. Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

## Resumen

El síndrome SAPHO se caracteriza por la presencia de manifestaciones ostoarticulares junto con lesiones cutáneas diversas como acné, psoriasis pustulosa y pustulosis palmoplantar. Se han empleado diversos fármacos para el control de la enfermedad con resultados variados, recientemente se han introducido los anti-TNF- $\alpha$ , con buena respuesta de las manifestaciones cutáneas y osteoarticulares. Se discute la utilidad de estos nuevos fármacos para el tratamiento de esta patología.

Palabras clave: Síndrome SAPHO, fármacos Anti-TNF, infliximab.

## Abstract

SAPHO syndrome is characterised by the presence of osteoarticular symptoms along with a variety of cutaneous lesions such as acne, pustular psoriasis and palmoplantar pustulosis. Several agents have been used in order to control this disorder, with different levels of success. Recently, TNF- $\alpha$  blocking agents have been introduced in the treatment of SAPHO syndrome, usually with good response of both skin and osteoarticular manifestations. The usefulness of these new drugs is discussed in the present manuscript.

Key words: SAPHO syndrome, Anti-TNF- $\alpha$  agents, infliximab.

## 1. Síndrome SAPHO

El síndrome SAPHO es una entidad poco frecuente, de patogenia desconocida descrita inicialmente por Chamot et al (1) en 1987. Aparece generalmente en pacientes jóvenes, sin diferencias entre sexos (2) y se caracteriza por: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteomielitis. El dato fundamental es la combinación de una osteítis inflamatoria pseudoinfecciosa con lesiones cutáneas (3).

Se han utilizado múltiples tratamientos: antiinflamatorios, antibióticos, inmunosupresores e inmunomoduladores, con diferentes resultados. Los anti-TNF- $\alpha$  han sido recientemente introducidos para el tratamiento de esta enfermedad con buena respuesta de las

manifestaciones osteoarticulares y cutáneas. Se discute la utilidad de estos nuevos fármacos para el tratamiento de esta patología a partir de dos casos de síndrome de SAPHO que recibieron tratamientos biológicos para el control de la enfermedad.

## 2. Práctica Clínica

Caso 1. Mujer de 39 años con antecedentes personales de dislipemia e hipertensión que consultó por lesiones pustulosas localizadas en las palmas de las manos y plantas de los pies de varios meses de evolución. Las lesiones producían prurito y sensación de quemazón y no habían respondido al tratamiento con mupirocina tópica. No tenía fiebre ni otra sintomatología sistémica.

Además refería episodios de dolor e inflamación osteoarticular en la zona clavicular que trataba con antiinflamatorios no esteroideos con respuesta parcial.

La exploración física reveló la presencia de pústulas sobre piel sana localizadas en palmas de las manos y plantas de los pies, sin lesiones cutáneas a otro nivel, incluyendo mucosas y anejos cutáneos. Presentaba dolor con la palpación profunda a nivel de la articulación esternoclavicular, sin signos inflamatorios evidentes.

El cultivo negativo de las lesiones pustulosas y la presencia de paraqueratosis y cúmulos de neutrófilos en la epidermis formando las pústulas de Kogoj confirmaron el diagnóstico de psoriasis pustuloso. La radiografía de tórax mostró un aumento de la densidad ósea en las articulaciones esternoclaviculares derecha e izquierda y la gammagrafía con Tc99m y galio revelaron un aumento de la captación de origen no infeccioso. No se detectaron otras anomalías en el TAC toraco-abdominal y el HLA B27 fue negativo. Los estudios analíticos solicitados sólo mostraron un incremento de los parámetros inflamatorios de fase aguda (PCR: 5 mg/dL y VSG: 22 mm/H).

El diagnóstico final fue de síndrome SAPHO. Se pautó tratamiento tópico con clobetasol propionato en crema dos veces al día durante 15 días y antiinflamatorios no esteroideos para la inflamación osteoarticular, sin respuesta adecuada. La presencia de dislipemia contraindicaba el uso de fármacos como el acitretino y el metotrexate por lo que se decidió pautar infliximab 5mg/kg en infusión intravenosa cada 8 semanas tras pauta de inducción, con resolución de las lesiones cutáneas a partir de la semana 12 y de los problemas articulares. La paciente no ha presentado nuevos síntomas tras un año de tratamiento.

Caso 2. Varón de 45 años sin antecedentes personales de interés que consulta por presentar lesiones pustulosas en las plantas de los pies que producían importante dolor con la deambulación. Había realizado tratamientos previos con doxiciclina oral y corticoides tópicos sin respuesta adecuada. Además presentaba un dolor esternal que empeoraba con los movimientos y que evolucionaba por brotes, cediendo parcialmente a los antiinflamatorios no esteroideos.

A la exploración presentaba lesiones pustulosas en las plantas de los pies sobre una base levemente eritematosa, sin lesiones cutáneas a otro nivel. La exploración torácica fue anodina salvo la palpación de articulaciones costoesternales que era dolorosa.

La histología de las lesiones cutáneas era compatible con una psoriasis pustuloso y el resultado del cultivo fue negativo. La radiografía de tórax y la analítica practicada no mostraron alteraciones y el HLA B27 fue negativo. Sin embargo la gammagrafía con galio y Tc99m mostraron un aumento de captación a nivel de las articulaciones costoesternales.

Con el diagnóstico de síndrome SAPHO, se inició tratamiento con metotrexate (10 mg/semana) que tuvo que suspenderse por elevación de triglicéridos (650 mg/dl) y transaminasas. Se pautó infliximab a dosis de 5mg/kg cada 8 semanas tras pauta de inducción, con resolución de las lesiones cutáneas a partir de las 8 semanas y mejoría de los síntomas articulares. No se han observado recidiva de los síntomas tras seis meses de iniciar el tratamiento.

### 3. Comentarios

El síndrome SAPHO se define por uno de los siguientes criterios diagnósticos (4): a) osteomielitis crónica multifocal recurrente, estéril, axial, con o sin dermatosis, b) artritis aguda, subaguda o crónica asociada a una pustulosis palmoplantar, psoriasis pustulosa o acné severo y c) cualquier osteítis estéril asociada a pustulosis palmoplantar, psoriasis pustulosa o acné grave.

La afectación osteoarticular tiende a localizarse en la pared anterior del tórax, junto con osteítis aséptica, hiperostosis y artritis bilateral. Las manifestaciones cutáneas (3), aparecen en 2/3 de los pacientes y consisten principalmente en acné grave (acné fulminans, acné conglobata e hidradenitis supurativa), psoriasis pustulosa y pustulosis palmoplantar. Además se han asociado otras dermatosis neutrofilicas a este síndrome (5). Las lesiones de acné son más frecuentes en varones mientras que la pustulosis palmoplantar ocurre con más frecuencia en mujeres y cursan a menudo por brotes simultáneos con el cuadro osteoarticular.

La patogenia de este síndrome es desconocida. Para algunos autores se trata de una espondiloartropatía (6) seronegativa, porque con frecuencia afecta al esqueleto axial. También se ha relacionado con la infección por *Propionibacterium acnes* (7) y *Corynebacterium sp* (8), aislado en lesiones cutáneas y óseas, aunque su implicación en la patogenia de la enfermedad es dudosa, considerando en estos casos que se trata de un agente contaminante. Recientemente se ha descrito la presencia de altas concentraciones de TNF- $\alpha$  (9) en las biopsias óseas de pacientes con este síndrome, subrayando la importancia de este mediador en el mantenimiento de la inflamación. Además, algunos estudios analizan la importancia de factores emocionales (10) en el desarrollo y exacerbaciones de la enfermedad.

El escaso conocimiento de la patogenia de la enfermedad, ha determinado el uso de diversos tratamientos (11), en todo caso sintomáticos: AINES, corticoides, antibióticos, bifosfonatos (12) (pamidronato y ácido zolendrónico) y diferentes inmunosupresores o inmunomoduladores (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina A...) con resultados muy variados. En los últimos años, se ha introducido un nuevo grupo de fármacos, los anti TNF- $\alpha$  (9) (infliximab y etanercept), que han mostrado buenos resultados.

Hasta el momento hay recogidos en la literatura 18 pacientes con síndrome SAPHO en tratamiento con infliximab (8), con una excelente respuesta en todos ellos tras las primeras infusiones. En algunos casos la suspensión del tratamiento provocó un nuevo brote de la enfermedad. Las lesiones cutáneas mejoraron durante el primer mes en la mayoría de los pacientes, sin embargo hay dos casos descritos con pustulosis palmoplantar, que volvieron a recidivar tras varias infusiones con infliximab, y otra paciente que no había presentado inicialmente lesiones cutáneas y las desarrolló tras el inicio del tratamiento (8,13,14.)

La respuesta parece ser mucho mejor en los casos de acné intenso, aunque también se han descrito casos de pacientes tratados con infliximab por diversas patologías que desarrollan formas de acné grave (15).

No se conoce con claridad el mecanismo por el que en unos pacientes se produce mejoría de las lesiones cutáneas y exacerbación en otros. Las lesiones cutáneas de este síndrome se caracterizan por la presencia de un infiltrado neutrofílico (16).

Se ha estudiado (17), (18) como modifica infliximab la función de los neutrófilos, disminuyendo la expresión de la proteína de membrana proteinasa (3) y modificando el equilibrio de los receptores Fc $\gamma$  activadores e inhibidores tipo II para reducir la inflamación, en pacientes con artritis reumatoide. Además se ha observado que infliximab inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, lo que podría explicar en parte la acción antiinflamatoria.(19) En relación con la acción sobre estas células algunos autores han descrito neutropenia en el contexto del tratamiento con infliximab y recientemente se ha publicado un caso de neutrofilia no asociada a cuadro infeccioso alguno, en un paciente en tratamiento con este anti TNF- $\alpha$  (20, 21). Además se ha propuesto (13), que esta modificación en la función del neutrófilo podría favorecer la proliferación de *P. acnes* implicado en la patogenia de la enfermedad.

En la serie de 150 pacientes de Lee et al (22) tratados con fármacos anti TNF- $\alpha$  por diversas patologías, se describen 3 casos de psoriasis pustulosa palmoplantar en relación con estos tratamientos (infliximab, adalimumab y etanercept), apareciendo estas lesiones por primera vez en algunos de ellos. Posteriormente se ha publicado otra serie de 120 pacientes en tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  por diversas enfermedades que desarrollan una erupción psoriasiforme, destacando que en 37 de ellos aparecen manifestaciones de psoriasis palmoplantar (23).

A pesar de que el uso de infliximab se ha asociado a cuadros de psoriasis pustuloso, en los casos presentados en este estudio y otros publicados en la literatura<sup>8</sup> resolvió la sintomatología cutánea y articular, por lo que creemos que son una alternativa terapéutica eficaz para aquellos pacientes con síndrome SAPHO refractario a otros tratamientos. Sin embargo son necesarios más estudios controlados con series amplias de pacientes y mayor periodo de seguimiento para confirmar estos resultados.

## Referencias

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome pustulose hyperostose osteite (SAPHO). Resultats d'une enquête nationale: 85 observations. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54: 187-196
2. Vélez A, Moreno JC. Síndrome SAPHO. *Piel*. 1998; 13: 389-395
3. Trotta F, La Corte R, Bajocchi G, Manicardi S. Hyperostosis and multifocal osteitis: a purely rheumatological subset of the SAPHO syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8: 401-5.
4. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (Sapho): a new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 1988;6: 109-12.
5. Bachmeyer C, Begon E, Blum L, Cerf I, Petitjean B, Vignon-Pennamen MD, et al. Overlapping neutrophilic dermatosis in a patient with SAPHO syndrome. *Arch Dermatol*. 2007 Feb;143:275-6
6. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29: 159-71.
7. Gerster JC, Lagier R, Livio JJ. Propionibacterium acnes in a spondylitis with palmoplantar pustulosis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:337-9.
8. Moll C, Hernández MV, Cañete JD, Gómez-Puerta JA, Soriano A, Collado A, Sanmartí R. Ilium osteitis as the main manifestation of the SAPHO syndrome: response to infliximab therapy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 ;37:299-306.
9. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Jul;46(7): 1965-8.
10. Wohl Y, Bergman R, Sprecher E, Brenner S. Stress in a casae of SAPHO syndrome. *Cutis* 2003; 71: 63-7
11. Olivieri I, Padula A, Palazzi C. Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Exp Opin Investig Drugs* 2006; 15: 1229-33
12. Marshall H, Bromilow J, Thomas AL, Arden NK. Pamidronate: a novel treatment for the SAPHO syndrome? *Rheumatology* 2002;41:231-3.
13. 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* 2006;45: 730-3.
14. Widmer M, Weishaupt D, Brühlmann P, Michel BA, Forster A. Infliximab in the treatment of SAPHO syndrome: clinical experience and MRI response. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 250-1
15. Sladden MJ, Clarke PJ, Mitchell B. Infliximab-induced acne: report of a third case. *Br J Dermatol*. 2008 ; 158: 172.
16. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin. Rheumatol* 1994;8: 333-62.
17. Belostocki K, Pricop L, Redecha PB, Aydin A, Leff L, Harrison MJ, Salmon JE. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fcγ receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58: 384-8.
18. Matsumoto T, Kaneko T, Seto M, et al. The membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2008; 14: 186-92.
19. Pay S, Musaback U, Erdem H et al. Chimerical anti-TNF-alpha, infliximab, inhibits neutrophil chemotaxis and production of reactive oxygen species by blocking the priming effect of mononuclear cells on neutrophils. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2005; 27: 187-98.
20. Favalli EG, Varenna M, Sinigaglia L. Drug-induced agranulocytosis during treatment with infliximab in enteropathic spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 247-50.
21. Oliveira JP, Levy A, Morel P, Guibal F. Severe neutrophilia induced by infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 200-1
22. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, Audring H, Kary S, Burmester GR, Sterry W, Worm M. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol*. 2007 Mar; 156: 486-91.
23. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9: 1-14.