



TRATAMIENTO DEL SÍNDROME SAPHO

ÁNGEL GARCÍA-APARICIO

Sección de Reumatología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España

RESUMEN

El síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteitis) representa una asociación de alteraciones musculoesqueléticas, sobre todo la hiperostosis de los huesos y las articulaciones de la pared torácica anterior, junto con varias entidades dermatológicas: acné fulminans, hidradenitis supurativa... Los antiinflamatorios no esteroideos son los fármacos empleados con mayor frecuencia, aunque su efecto no siempre se mantiene. Los agentes antimicrobianos han mostrado una eficacia variable en los casos en que se han utilizado. También los corticoides, el metotrexato o la sulfasalacina se han empleado en casos graves. Ningún tratamiento ha mostrado ser eficaz en todas las situaciones, por lo que se han empleado diferentes terapias con aceptables resultados. El pamidronato (un bifosfonato de segunda generación) es uno de los más prometedores agentes para los pacientes con síndrome SAPHO refractario a tratamiento convencional. En esta revisión también se presenta un caso tratado exitosamente con ácido zolendróico.

Los resultados preliminares con los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, infliximab y etanercept, indican otra posible opción terapéutica.

Palabras clave: Síndrome SAPHO. AINE. Osteomielitis crónica multifocal recurrente.

ABSTRACT

The SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome describes an association between musculoskeletal disorders, in particular hyperostosis involving the bones and joints of the anterior chest wall, and various dermatologic conditions: acne fulminans, hidradenitis suppurativa... Nonsteroidal anti-inflammatory drugs have been the most frequently used treatments. Unfortunately, the effectiveness of NSAID is neither consistent nor complete. Anti-infectious treatments have proved variable effectiveness in most reports in which they were tried. Corticosteroids, methotrexate or sulphasalazine can be used in the most severe cases. As no therapeutic modality has been shown to be effective, diverse therapeutic approaches have been tried in the management of SAPHO syndrome patients, with varying success. The second-generation bisphosphonate pamidronate is one of the promising new therapeutic agent for patients with refractory SAPHO syndrome. In this review, we also report the first case successfully treated with zoledronic acid.

Preliminary results suggest that tumoral necrosis factor alpha blocking agents, infliximab and etanercept, may be effective in SAPHO syndrome.

Key words: SAPHO syndrome. NSAID. Recurrent multifocal chronic osteomyelitis.

INTRODUCCIÓN

Hace casi 20 años, un grupo de autores franceses acuñó el término SAPHO para englobar un grupo heterogéneo de artropatías que se asociaba a la pustulosis palmoplantar y al acné conglobata¹. Bajo el acrónimo SAPHO se agrupan varias manifestaciones de un síndrome cuyas características clínicas son las siguientes: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis. Fundamentalmente, representa una afección ósea esclerosante e inflamatoria de la pared anterior del tórax, acompañada de sinovitis y asociada con la pustulosis palmoplantar o las formas graves de acné, como el acné conglobata o el acné fulminans². También la hidradenitis su-

purativa se asocia frecuentemente con esta enfermedad, cuya causa es desconocida. Afecta a niños o adultos jóvenes y es bastante raro en ancianos.

La prevalencia es desconocida, la mayoría de los casos descritos los encontramos en Francia, Japón, los países nórdicos, Australia, Alemania y España²⁻⁵. Esta curiosa distribución geográfica puede ser el resultado de variaciones étnicas o genéticas, aunque un dato que llama la atención es la práctica ausencia de casos comunicados en los países de origen anglosajón, sobre todo en Estados Unidos. Es posible que estos autores incluyan al síndrome SAPHO en el espectro de la artritis psoriásica, o que consideren al acné como una entidad diferenciada.



Sin duda alguna, hay una gran controversia sobre la nomenclatura de la enfermedad, y son numerosas las descripciones propuestas para una misma entidad: artrosteítis pustulosa, espondiloatropatía asociada con el acné, osteomielitis multifocal recidivante crónica, hiperostosis clavicular, etc. (tabla 1). Se han recogido hasta 40 denominaciones que pueden englobarse en el síndrome SAPHO⁶. Como es comprensible, la etiología, la fisiopatología y el tratamiento de esta enfermedad están en continua discusión.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se complementa con pruebas de imagen. La biopsia y los cultivos de las articulaciones afectadas son necesarios en casos dudosos, sobre todo para descartar otras posibilidades diagnósticas. En muchas

ocasiones el diagnóstico se hace por exclusión. Un mejor conocimiento de esta patología evitaría numerosos procedimientos invasivos, como biopsias repetidas o intervenciones quirúrgicas innecesarias.

Los datos de laboratorio son también inespecíficos. Los más frecuentes son una ligera leucocitosis, la anemia o el aumento de los parámetros inflamatorios. El pronóstico suele ser bastante benigno, aunque en algunos casos el dolor producido por la inflamación repetida es muy intenso y difícil de controlar. En algunos pacientes las manifestaciones cutáneas aparecen tras años de síntomas articulares, lo que complica aún más el diagnóstico⁷. Las complicaciones menos frecuentes son las trombosis venosas, las masas inflamatorias en el mediastino anterior o el síndrome del desfiladero torácico⁸⁻¹⁰.

El principal problema que se plantea al revisar el tratamiento del síndrome SAPHO es la escasa bibliografía disponible sobre este proceso, descrito la mayoría de las veces en casos clínicos aislados, en algunas series de pacientes que van aumentando con el paso de los años y, por supuesto, ausencia de ensayos clínicos controlados. Otra dificultad es la forma en que se puede cuantificar la respuesta a un tratamiento utilizado, pues solamente el alivio del dolor del paciente y el control de las lesiones con pruebas de imagen proporcionan una información de la respuesta favorable al tratamiento empleado.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en la piel, el esqueleto axial o los huesos planos, por lo que el abordaje terapéutico varía notablemente según lo lleven a cabo dermatólogos, reumatólogos, cirujanos maxilofaciales o traumatólogos. En la presente revisión nos centraremos en los síntomas osteoarticulares y, por tanto, en el tratamiento desde el punto de vista reumatológico.

ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS

La presentación clínica más característica es el dolor en la pared torácica anterior¹⁻³. La mayoría de los pacientes acude a la consulta por presentar dolor y tumefacción de las articulaciones esternoclaviculares, manubrioesternales y condrocostales. Ocasionalmente, pueden presentar lumbalgia inflamatoria o artritis periférica en forma de poliar-

Tabla 1 >

Sinonimias que pueden incluirse en el síndrome SAPHO

1. Artritis aguda pseudoaséptica y pustulosis palmoplantar (Chamot et al, 1986)
2. Artritis manubrio-esternal y psoriasis pustulosa (Larbre et al, 1986)
3. Artroosteítis con pustulosis palmoplantar (Sonozaki et al, 1979)
4. Osteomielitis clavicular bilateral con pustulosis palmar y plantar (Kat et al, 1968)
5. Osteomielitis crónica multifocal simétrica (Meller et al, 1984)
6. Osteomielitis crónica multifocal recurrente y pustulosis palmoplantar (Bjorsten et al, 1979)
7. Osteítis esclerosante crónica (Henderson et al, 1924)
8. Osteítis condensante de la clavícula (Jones et al, 1992)
9. Osteomielitis multifocal crónica de etiología desconocida (Kozlowski et al, 1984)
10. Osteomielitis multifocal estéril (Edwards et al, 1986)
11. Síndromes musculares esqueléticos asociados con el acné (Knitzer y Needleman, 1991)
12. Artroosteítis palmoplantar pustulosa (Tagaki et al, 1992)
13. Hiperostosis recurrente de la mandíbula (Keipert y Cambell, 1970)
14. Hiperostosis y esclerosis del manubrio esternal (Jurik et al, 1985)
15. Lesiones óseas en la pustulosis palmoplantar (Nilsson y Udden, 1984)
16. Espondiloatropatía con hidradenitis supurativa y acné conglobata (Rosner et al, 1982)
17. Hiperostosis esterno-costoclavicular (Chigira et al, 1986)
18. Artroosteítis esternocostoclavicular (Edlund et al, 1988)

tritis u oligoartritis. Con esta sintomatología, la práctica totalidad de los pacientes recibe antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En la mayoría de las ocasiones se obtiene un buen resultado, aunque debido a la recurrencia o a la pérdida de eficacia es necesario instaurar otros tratamientos. No hay ningún AINE que haya mostrado ser más eficaz que otro y tampoco está estandarizada la duración del tratamiento².

Algunas veces el dolor es tan intenso que es necesario el uso de codeína u otros opioides, e incluso antidepresivos como la amitriptilina¹¹.

En formas más graves se han empleado glucocorticoides a dosis medias con irregular resultado⁴. En caso de presentarse sinovitis, sobre todo de los miembros inferiores, la infiltración con glucocorticoides locales puede ser una opción interesante¹². También la colchicina ha demostrado ser beneficiosa en alguna situación².

En un trabajo retrospectivo de 120 pacientes se comprobó que el 94% había recibido algún AINE con resultado satisfactorio y escasa toxicidad. La prednisolona administrada de forma oral (el 19% de los pacientes), con una dosis media inicial de 22 mg/día, mostró ser bastante eficaz en los casos que no habían respondido a AINE¹².

ANTIBIÓTICOS

Como hemos mencionado anteriormente, la etiología del síndrome SAPHO es desconocida. Algunos autores creen que las características de las lesiones óseas sugieren un origen infeccioso¹³. En los casos en que se ha realizado una biopsia y un cultivo de las muestras se han observado gérmenes poco virulentos, principalmente *Propionibacterium acnes*^{14,15}. Éste es un saprofito de la piel implicado en las formas de acné grave. Al practicar la inyección intrarticular de este microorganismo se produjo una artritis erosiva en ratas¹⁶. También *P. acnes* se ha aislado en el líquido articular de pacientes con pustulosis palmoplantar y oligoartritis¹⁷. Sin embargo, aunque los antibióticos no han mostrado ser realmente eficaces, se han empleado en varios trabajos.

Wagner et al¹⁸ presentan 11 pacientes diagnosticados de síndrome SAPHO. En 6 de ellos se aisló *P.*

acnes tras la realización de una biopsia guiada por tomografía computarizada (TC). Cinco pacientes recibieron azitromicina 500 mg/día durante 3 días, y después una dosis cada 3 días durante 5 meses. El otro paciente, tras comprobar en el antibiograma la resistencia a la azitromicina, recibió doxiciclina 100 mg/día durante 5 meses. En todos los casos la pustulosis palmoplantar se resolvió a las 3 semanas, y tanto el dolor como la movilidad de las articulaciones afectadas mejoraron a los 2 meses. Esta mejoría también se pudo comprobar mediante resonancia magnética (RM). Sólo en 1 caso hubo recidiva tras suspenderse el tratamiento.

Recientemente, la azitromizina se ha empleado con éxito en 13 pacientes jóvenes diagnosticados de osteomielitis crónica multifocal recurrente (OCMR). La mitad mostró un alivio del dolor inmediato al tratamiento, con una mejoría de las lesiones en la RM. Los autores incluso postulan un posible efecto antiinflamatorio e inmunomodulador de este antibiótico¹⁹.

Las tetraciclinas han mostrado ser eficaces en el control de formas graves de acné. El tratamiento con doxiciclina 100 mg/día durante 1 año produjo una mejoría de las lesiones cutáneas y articulares (osteomielitis aséptica y sinovitis) en el caso de 2 pacientes jóvenes que no habían respondido a AINE combinado con otros antibióticos²⁰. Es importante destacar que en ambos casos los análisis microbiológicos fueron negativos. Sin embargo, en otros trabajos no se han obtenido beneficios con este tratamiento.

También se han utilizado diferentes antibióticos (p. ej., clindamicina, ciprofloxacino, ampicilina o minociclina), casi siempre con escasos resultados respecto a la mejoría de los pacientes²¹. En los últimos años se han empleado este tipo de fármacos en pacientes diagnosticados de OCMR, especialmente cuando está afectada la mandíbula²². Entre los especialistas en cirugía maxilofacial este asunto genera bastante discusión. En general, se aboga claramente por el origen infeccioso, y se recomienda el uso combinado de antibióticos y glucocorticoides para minimizar la respuesta inflamatoria²³. Sin embargo, otros autores preconizan una limpieza quirúrgica exhaustiva junto al tratamiento con antibióticos durante un tiempo prolongado. No obstante, el tratamiento intervencionista mediante descompre-

sión medular ósea no siempre reporta un buen resultado²⁴. Incluso se han probado otras terapias adicionales, como el empleo de oxígeno hiperbárico²³. Esta polémica ha llevado a algunos autores a distinguir como un subgrupo diferenciado los casos con afección mandibular aislada, y distinguir las OCMR englobadas en el síndrome SAPHO²⁵.

INMUNODEPRESORES

Otro de los puntos más controvertidos en el síndrome SAPHO es si debe incluirse en el grupo de las espondiloartropatías². La mayor prevalencia del antígeno de histocompatibilidad B27, la afección axial que compromete las articulaciones sacroilíacas o la asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal apoyan esta inclusión. De hecho, si se analizan los clásicos criterios diagnósticos de las espondiloartropatías se observa que este síndrome los cumple: seronegatividad, sacroileítis y artritis periférica inflamatoria. Sin embargo, la ausencia de casos familiares y las diferentes prevalencias del antígeno de histocompatibilidad B27 son argumentos contrarios. Al igual que ocurre en las espondiloartropatías, tanto la sulfasalazina como el metotrexato se han empleado en los casos resistentes a los AINE. En el trabajo de Hayem et al¹² el 15% de los pacientes fue tratado con sulfasalazina, la mayoría con escasos resultados. Bien distinto fue el caso de un paciente que mejoró a las pocas semanas de recibir sulfasalazina a dosis de 3 g/día y tras haber fracasado varios AINE¹¹.

En un trabajo retrospectivo se describe a 14 pacientes en edad infantil diagnosticados de OCMR, que según los autores corresponde a una variedad del síndrome SAPHO²². La sulfasalazina se empleó en 5 casos a dosis de 50 mg/kg/día, y se comprobó un alivio significativo del dolor que permitió reducir la dosis de AINE y glucocorticoides. Conviene destacar que más de la mitad de los niños (8 de 14) había recibido durante meses diferentes antibióticos sin evidenciar una clara mejoría.

La experiencia con metotrexato es también muy escasa. La mayor serie que encontramos es de 10 pacientes, 6 de los cuales tenían artritis periférica y estaban en tratamiento con prednisona (15-30 mg/día). Los autores únicamente manifiestan que el resultado fue bueno en 4 casos y parcialmente satisfactorio en 1¹². También fue buena la evolución

de un paciente tratado con metotrexato y espondilodiscitis inflamatoria como única manifestación del síndrome SAPHO²⁶.

BIFOSFONATOS

En los casos en que se ha podido obtener una biopsia de las lesiones más accesibles, la característica principal encontrada es la hiperostosis⁶. En una fase temprana de la enfermedad, el hallazgo predominante es un infiltrado inflamatorio compuesto sobre todo por leucocitos polimorfonucleares. Estos hallazgos histológicos deben correlacionarse con el curso clínico, pues podrían confundirse con una osteomielitis de origen infeccioso⁵. A medida que las lesiones van progresando aumentan las células mononucleares, sobre todo los linfocitos y las células plasmáticas. Las trabéculas óseas se esclerosan y se incrementa el número de osteoclastos y osteoblastos⁴. En el estadio final, la fibrosis es la característica principal. Sin embargo, ninguno de estos signos es diagnóstico del síndrome de SAPHO y pueden aparecer en numerosas entidades.

Los bifosfonatos son fármacos con gran potencia para inhibir la reabsorción ósea e inducen la apoptosis de los osteoclastos. Actualmente su uso está generalizado en el tratamiento de la osteoporosis o en la enfermedad de Paget. También en trabajos realizados *in vitro* han demostrado cierto efecto antiinflamatorio²⁷. Por tanto, estos aspectos convierten a los bifosfonatos en atractivos candidatos para los casos de hiperostosis, osteítis o dolor óseo resistente a terapia convencional. Además, los bifosfonatos han mostrado ser eficaces en otras enfermedades reumatológicas (espondilitis anquilosante, osteopatía hipertrófica, distrofia simpaticorrefleja) o en el tratamiento de la hipercalcemia de origen tumoral y metástasis óseas²⁸⁻³⁰.

De momento, en el síndrome SAPHO sólo se han empleado bifosfonatos de gran potencia: pamidronato y ácido zolendróico.

Pamidronato

El pamidronato es un bifosfonato de segunda generación que actúa sobre el remodelado óseo e interfiere en la producción de citocinas proinflamato-

rias, como la interleucina (IL) 6 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)³¹.

La primera experiencia de síndrome SAPHO tratado con bifosfonatos se publicó en el año 1993²¹. Un paciente recibió una dosis de 60 mg i.v. de pamidronato que le produjo una mejoría transitoria (3 meses) del dolor en la articulación esternoclavicular. En 1996, 2 pacientes recibieron un ciclo de 3 días consecutivos de pamidronato 60 mg/día. En ambos casos se produjo a los 2 meses un alivio del dolor y una regresión de las lesiones en las pruebas radiológicas³². Desde entonces, se han comunicado varios casos con buenos resultados tras el tratamiento con pamidronato¹². La mayoría son notas clínicas y algunos estudios abiertos con escaso número de pacientes.

Guignard et al³³ presentan un trabajo retrospectivo sobre 5 pacientes adultos con dolor refractario a los AINE. La duración media de la enfermedad previa al tratamiento con bifosfonato fue de 10,4 años, y 2 pacientes habían recibido tratamiento con glucocorticoides y diversos inmunodepresores sin mejoría. En 4 de ellos fue necesaria la biopsia ósea para confirmar el diagnóstico. Se administraron 60 mg de pamidronato durante 3 días consecutivos y se repetía este ciclo si se producían recidivas. Después de una semana, en todos los casos se obtuvo una respuesta satisfactoria (reducción superior al 50% del dolor en una escala analógica visual). Tras un seguimiento medio de 2,8 años, el número de ciclos de pamidronato osciló de 1 a 4. El intervalo entre estos ciclos, que refleja la duración de la eficacia, osciló entre 7 y 29 meses. En general, la tolerancia fue buena y sólo se produjo un breve episodio de fiebre de 38 °C durante la infusión. Cuatro de los 5 pacientes disminuyeron la ingesta de analgésicos, AINE o glucocorticoides. Estos prometedores resultados habían sido comunicados en forma de resumen 4 años antes de su publicación³⁴.

Recientemente se publicó la serie más numerosa de casos con síndrome SAPHO tratados con pamidronato³⁵. Se trata de un estudio abierto de 10 pacientes (7 mujeres y 3 varones), con edades comprendidas entre 26 y 73 años. Todos tenían una afección axial y periférica y 2 de ellos presentaban una sacroileítis. También todos tenían lesiones hiperostóticas en la pared torácica anterior. Cinco pacientes habían recibido tratamiento distinto a los AINE sin experimentar mejoría. En esta ocasión el

esquema de tratamiento varía con respecto al anterior. Se administró una única dosis de 60 mg i.v. de pamidronato; en caso de no responder se administraba otra dosis al mes y, si era necesario, a los 4 meses. Durante el período de seguimiento (24 meses) el intervalo mínimo entre dosis era de 4 meses. La respuesta se valoró en función del descenso (> 50%) en la intensidad y la duración del dolor y también en el descenso (> 50%) en el número de recidivas. Nueve de los 10 pacientes (90%) respondieron favorablemente al bifosfonato: 6 experimentaron una remisión completa (56%) y 3 una remisión parcial (33%); aunque todos ellos necesitaron más de una infusión. En 3 casos la remisión se produjo después de 2 infusiones, y en otros 2 la remisión fue completa tras 4 infusiones administradas cada 4 meses. Ninguno de estos 2 últimos pacientes necesitó una nueva dosis de pamidronato tras 2 años de seguimiento. No se especifica ningún acontecimiento adverso.

El número de dosis de pamidronato administradas y el intervalo entre las distintas infusiones es un asunto que aún permanece por clarificar. Otro grupo de autores comunica el caso de un varón de 42 años de edad, con un intenso dolor en la articulación manubrio esternal debido a hiperostosis y calcificación del primer arco costal³⁶. El tratamiento con distintos AINE (sulfasalazina, metotrexato o glucocorticoides) no había conseguido controlar la enfermedad. Por ello, se le instauró al paciente un tratamiento con pamidronato 60 mg i.v. cada 3 meses. Tras la tercera infusión el paciente experimentó un notable alivio del dolor. También se constató una disminución en la velocidad de sedimentación globular (VSG), de 50-28 mm/h, así como un descenso de la hidroxiprolina en orina (éste es uno de los marcadores de remodelado óseo y puede correlacionarse con la función de los osteoclastos). Se le administraron un total de 7 infusiones y permaneció asintomático 6 meses después de haber interrumpido el tratamiento. A diferencia de este caso, una única dosis de pamidronato i.v. fue suficiente para aliviar el dolor y los parámetros inflamatorios (VSG y proteína C reactiva [PCR]) en una mujer de 67 años de edad. En esta ocasión también mejoró incluso de las lesiones cutáneas, aunque el seguimiento fue sólo de 3 meses³⁷.

Los resultados del tratamiento con pamidronato en el síndrome SAPHO que acontece en la infancia son, cuando menos, esperanzadores. Se incluyeron

en un estudio retrospectivo³⁸ 7 pacientes de 9-15 años de edad, diagnosticados de síndrome SAPHO, con síntomas resistentes al tratamiento convencional. Las típicas manifestaciones de hiperostosis y osteítis fueron evaluadas con RM, TC o gammagrafía ósea, así como biopsia de las lesiones cuando la realización de ésta fue posible. El esquema terapéutico empleado fue: pamidronato 1 mg/kg/día hasta un máximo de 30 mg/día, durante 3 días consecutivos. Se utilizó esta pauta imitando la posología empleada en la osteogénesis imperfecta. También en este trabajo se plantea la polémica de si la OCMR es una entidad diferenciada o bien corresponde a la presentación del síndrome SAPHO en la infancia. En esta ocasión, los autores siguieron la nomenclatura empleada en los adultos, según los criterios diagnósticos de Khan⁶.

La primera infusión se administró durante 6 h y posteriormente en 4 h. La eficacia clínica se valoró en función del descenso en la intensidad o duración del dolor y una menor frecuencia en el número de recaídas. El intervalo mínimo entre ciclos de tratamiento era de 3 meses, y se podía extender si no había síntomas. En 2 casos fue suficiente con 2 ciclos de pamidronato para aliviar el dolor y la tumefacción de las articulaciones afectadas. En otro paciente tras el primer mes de tratamiento desapareció el dolor y se pudieron suspender los glucocorticoides. Después de 2,5 años, sólo necesitó 1 ciclo por año para mantener la remisión. El resto de los casos también tuvo buena evolución, aunque se mantuvieron los ciclos de tratamiento cada 3 meses, e incluso se dobló la dosis (60 mg) en una paciente. Tras la primera infusión hubo reacciones leves en 3 pacientes, siempre a causa de un aumento transitorio de la temperatura. Como es lógico, se discuten los efectos del pamidronato sobre el crecimiento infantil, aunque los autores concluyen que no hay datos para asegurar que los bifosfonatos puedan tener un efecto deletéreo sobre éste.

Como hemos comprobado, la dosis de pamidronato y la cadencia entre las distintas infusiones es un asunto que sigue investigándose. Olivé et al utilizaron un esquema distinto a los anteriores³⁹. Administraron 60 mg de pamidronato a 6 pacientes adultos con síndrome SAPHO y dolor torácico anterior resistente a AINE, sulfasalazina o metotrexato. La edad media de los pacientes era de 31 años. El tratamiento se administró los días 1, 7, 14,

28 y 56. Esta pauta es la que se ha empleado en las espondiloartropatías con afectación periférica⁴⁰. En todos los casos se comprobó una mejoría del dolor en una escala analógica visual. Es interesante destacar que tanto los valores de PCR como la captación de contraste con gammagrafía ósea, no se modificaron en ningún paciente tras el tratamiento.

Ácido zolendrónico

El ácido zolendrónico es el bifosfonato de mayor potencia del que se dispone actualmente. Aunque su uso está generalizado en las hipercalcemias de origen tumoral, también se ha empleado con éxito en otras alteraciones del metabolismo óseo⁴¹.

La experiencia con el ácido zolendrónico se limita a un único caso⁴², un varón de 18 años de edad que presentaba desde la infancia episodios recurrentes de dolor y tumefacción de la mandíbula, acompañados de lumbalgia inflamatoria y lesiones cutáneas hiperqueratósicas. Tras la realización de una gammagrafía ósea se comprobó una captación patológica en el hueso mandibular derecho, el esternón y la sínfisis púbica. En este caso también se realizó una biopsia ósea que reveló un infiltrado inflamatorio aséptico y un hueso de aspecto "pagetoide". El tratamiento con AINE no había evitado los numerosos episodios de dolor y tumefacción mandibular, por lo que se administró ácido zolendrónico.

La dosis empleada fue de 4 mg i.v., que se repitió a los 6 meses y al año según un protocolo empírico. La sintomatología comenzó a remitir tras la primera infusión, y el paciente permaneció asintomático desde la segunda. Al repetirse la gammagrafía ósea la captación del contraste había disminuido notoriamente con respecto a la basal.

Mucho antes del empleo de los bifosfonatos en el síndrome SAPHO también se había probado con buen resultado la calcitonina i.m. Misaki et al⁴³ describieron los casos de 2 pacientes con dolor intenso y osificación de las articulaciones esternoclaviculares. El tratamiento con elcatonina, 40 U 3 veces por semana, durante 9 y 16 semanas, respectivamente, produjo un rápido alivio del dolor y la regresión de las lesiones en las pruebas de imagen.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Sin duda alguna, la terapia biológica con los antagonistas del TNF- α ha sido uno de los grandes avances en el pronóstico de algunas enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide y las espondiloartropatías. Este mismo resultado se ha obtenido en otros procesos inflamatorios crónicos, fruto de una mayor experiencia con estos fármacos y un mejor conocimiento de su fisiopatología. Hasta la fecha actual, infliximab y etanercept se han probado en 4 pacientes con síndrome de SAPHO refractario al tratamiento habitual^{44,45}. Aunque hemos de ser cautos, pues se trata de casos aislados comunicados por algunos autores, los resultados son bastante prometedores.

Infliximab

La experiencia con infliximab se limita a dos varones y una mujer adultos. En los 3 casos había una afección de las articulaciones de la pared torácica anterior, con dolor e inflamación desde hacía varios años. Los distintos tratamientos con AINE, metotrexato, ciclosporina o bifosfonatos no habían conseguido un alivio significativo de los síntomas. Incluso en 2 casos se había intentado el tratamiento antibiótico con azitromicina y clindamicina sin obtener mejoría. Olivieri et al^{45,46} emplearon en 2 pacientes la pauta de 5 mg/kg de infliximab en monoterapia en las semanas 0, 2 y 6. La mejoría del dolor y la inflamación se comprobó tras la primera infusión. Un paciente necesitó una cuarta dosis 2 meses después de la última infusión debido a la reaparición de la sintomatología. Aunque el seguimiento es muy corto en ambos casos, 2,5 meses después de la última infusión, los resultados son por lo menos alentadores.

En el otro caso comunicado se emplearon 5 mg/kg de infliximab en la primera infusión y 3 mg/kg en otras 3, separadas por 4 semanas⁴⁶. Previamente a este tratamiento se demostró la sobreexpresión de TNF- α en la biopsia ósea mediante técnicas de hibridación *in situ* e inmunohistoquímica. También en esta ocasión tras la primera infusión se pudo constatar la mejoría de las lesiones, y no se apreciaron signos inflamatorios de ningún tipo durante el seguimiento. Debido a la aparición de episodios de dificultad respiratoria durante las infusiones, se substituyó infliximab por etanercept, en una pauta

de 25 mg s.c. 2 veces por semana, con lo que se obtuvo el mismo resultado.

Etanercept

Hay un único caso comunicado con la administración de este fármaco. Se trataba de una mujer de 44 años de edad, que desde hacía 4 años sentía dolor y presentaba una tumefacción de la mandíbula derecha, además de una afección de la pared torácica anterior y la columna dorsolumbar. Durante ese tiempo había recibido tratamiento con diversos AINE, clindamicina, metotrexato, azitromicina, etidronato, corticoides orales e intravenosos. Ninguno de estos tratamientos había conseguido mantener un alivio de la sintomatología articular. Al igual que en el caso anterior, en la biopsia ósea se estudió la expresión del TNF- α , que como se suponía estaba aumentada. Cuando se inició el tratamiento con etanercept (25 mg 2 veces a la semana) la paciente recibía 20 mg de prednisona v.o. A las 6 semanas esta dosis se redujo a la mitad, y durante los 9 meses siguientes, una dosis diaria de 7,5 mg fue suficiente para mantener la mejoría⁴⁴.

CONCLUSIÓN

Dos décadas después de su descripción, el síndrome SAPHO continúa siendo una rara entidad para los reumatólogos, cuya fisiopatología permanece aún por aclarar. El hecho de que haya pocos casos impide el desarrollo de ensayos clínicos controlados y, por tanto, los beneficios terapéuticos se basan en experiencias personales. Aunque la mayoría de las veces los AINE consiguen controlar el dolor y la inflamación de las articulaciones afectadas, los casos refractarios son un auténtico reto para los especialistas. Los bifosfonatos intravenosos, en especial pamidronato y zolendronato, parecen ser los fármacos que hasta la fecha han mostrado ser más eficaces. Sin embargo, la dosis y el intervalo entre las distintas infusiones no han sido convenientemente protocolizados. Al igual que en otras enfermedades inflamatorias, los antagonistas del TNF- α pueden ser una opción interesante en los casos resistentes, aunque debido al escaso número de pacientes todavía hemos de ser precavidos respecto a su uso. Sin duda alguna, un mejor conocimiento de esta enfermedad ayudaría a obtener mejores resultados con los distintos tratamientos empleados.

Bibliografía

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO). Resultats d'une enquête nationale. 85 observations. *Revue du Rhumatisme*. 1987;54:187-96.
2. Kahn MF, Chamot AM. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:225-41.
3. Olivé A, Pérez-Andres R, Rivas A, Holgado S, Casado E, Guma M, et al. The SAPHO syndrome: a study of 16 cases. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:61-3.
4. Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized? *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30:70-7.
5. Rutten HP, Van Langelaan EJ. The SAPHO syndrome-a report of two patients. *Acta Orthop Scand*. 2002;73:590-3.
6. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillière's Clin Rheumatol*. 1994;8:333-62.
7. Kahn MF, Bouvier M, Palazzo E, Tebib JG, Colson F. Sternoclavicular pustulotic osteitis (SAPHO). 20-year interval between skin and bone lesions. *J Rheumatol*. 1991;18:1104-8.
8. Legoupil N, Revelon G, Allain J, Voisin MC, Rahmouni A, Chevalier X, et al. Iliac vein thrombosis complicating SAPHO syndrome: MRI and histologic features of soft tissue lesions. *Joint Bone Spine*. 2001;68:79-83.
9. Lazzarin P, Punzi L, Cesaro G, Sfriso P, De Sandre P, Padovani G, et al. Thrombosis of the subclavian vein in SAPHO syndrome. A case-report. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999;66:173-6.
10. Cunningham T, Farrel J, Veale D, Fitzgerald O. Anterior mediastinal fibrosis with superior vena caval obstruction complicating the sinovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteomyelitis syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993;32:408-410.
11. Rothschild B, Schils J, Lavelle H. Potential therapeutic approach to SAPHO. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:332-4.
12. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:159-71.
13. Fallet GH, Lagier R, Gerster JC, Arroyo J. Sternocostoclavicular hyperostosis (SCCHO) with palmoplantar pustulosis (PPP). *Clin Exp Rheumatol*. 1987;5:135-41.
14. Edlund E, Johnsson U, Lidgren L, Pettersson H, Sturfelt G, Svensson B, et al. Palmoplantar pustulosis and sternocostoclavicular arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:809-15.
15. Kirchhoff T, Merkesdal S, Rosenthal H, Prokop M, Chavan A, Wagner A, et al. Diagnostic management of patients with SAPHO syndrome: use of MR imaging to guide bone biopsy at CT for microbiological and histological work-up. *Eur Radiol*. 2003;13:2304-8.
16. Trimble BS, Evers CJ, Ballaron SA, Young JM. Intraarticular injection of *Propionibacterium acnes* causes an erosive arthritis in rats. *Agents Actions*. 1987;21:281-3.
17. Schaefferbeke T, Lequen L, De Barbeyrac B, Labbe L, Bebear CM, Morrier Y, et al. *Propionibacterium acnes* isolated from synovial tissue and fluid in a patient with oligoarthritis associated with acne and pustulosis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1889-93.
18. Wagner AD, Mai U, Hammer M, Zeidler H. Longterm antibiotic therapy successful in patients with SAPHO-syndrome. *Arthritis Rheumatism* 1997;40 Suppl 9:62.
19. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report. *Z Rheumatol*. 2000;59:352-3.
20. Ballara SC, Siraj QH, Maini RN, Venables PJ. Sustained response to doxycycline therapy in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42:819-21.
21. Watts RA, Crisp AJ, Hazleman BL, Daunt SO, Jenner JR. Arthro-osteitis: a clinical spectrum. *Br J Rheumatol*. 1993;32:403-7.
22. Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine*. 2001;68:245-51.
23. Roldan JC, Terheyden H, Dunsche A, Kampen WU, Schroeder JO. Acne with chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible as part of the SAPHO syndrome: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2001;39:141-4.
24. Bianchi G, Marinelli A, Frizziero A, Mercuri M. Hyperostosis and osteitis in Sapho syndrome: conservative or surgical treatment. *Chir Organi Mov*. 2004;89:45-9.
25. Baltensperger M, Gratz K, Bruder E, Lebeda R, Makek M, Eyrich G. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004;32:43-50.
26. Cabay JE, Marcellis S, Dondelinger RF. Inflammatory spondylodiscitis as a unique radiological manifestation of the SAPHO syndrome. *J Radiol*. 1998;79:337-40.
27. Maksymowich WP. Bisphosphonates for arthritis: a confusing rationale. *J Rheumatol* 2003;30:430-4.
28. Maksymowich WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:766-73.
29. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004 24;363:1377-85.
30. Conte P, Coleman R. Bisphosphonates in the treatment of skeletal metastases. *Semin Oncol*. 2004;31 Suppl 10:59-63.
31. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkonen J. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res*. 1995;12:916-22.
32. Collange C, Brantus JF, Sidot C, Meunier PJ. Sapho syndrome with femoral hyperostosis. Two case-reports. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996;63:367-70.
33. Guignard S, Job-Deslandre C, Sayag-Boukris V, Kahan A. Pamidronate treatment in SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine*. 2002;69:392-6.
34. Sayag-Boukris V, Loussadi I, Cormier C, Laroche F, Menkes CJ, Kahan A. Efficacy of pamidronate in the treatment of SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum* 1998; 41 Suppl 9:114.
35. Amital H, Applbaum YH, Aamar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:658-61.
36. Courtney PA, Hosking DJ, Fairbairn KJ, Deighton CM. Treatment of SAPHO with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1196-8.
37. Susanto CR, Nanayakkara PW. The skin is the clue. *Eur J Intern Med*. 2003;14:493-4.
38. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1246-51.
39. Valls-Roc M, Sanmarti M, Salles M, Holgado S, Olive A. SAPHO syndrome and pamidronate revisited. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:137.
40. Maksymowich WP, Lambert R, Jhangri GS, Leclercq S, Chiu P, Wong B, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:144-55.



41. Reid IR. Bisphosphonates: new indications and methods of administration. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:458-63.
42. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2970-3.
43. Misaki T, Dokoh S, Mori E. Calcitonin treatment for intersternocostoclavicular ossification: clinical experience in two cases. *Ann Rheum Dis*. 1991;50:813-6.
44. Olivieri I, Padula A, Ciancio G, Salvarani C, Niccoli L, Cantini F. Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:375-6.
45. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hulsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1965-8.
46. Olivieri I, Padula A, Ciancio G, Salvarani C, Niccoli L, Cantini F. Persistent efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade therapy in SAPHO syndrome: comment on the article by Wagner et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1467.

