

INNOVACIÓN EFFACLAR DUO (+) FPS 30



EFICACIA PROBADA EN LESIONES PIGMENTARIAS

- Reducción visible de marcas pigmentarias: 67%

2 ACTIVOS COMPLEMENTARIOS PARA PREVENIR HPI*

- **PROCERAD™** Reduce la inflamación y melangénesis
- **[XL]-PROTECT™** Sistema filtrante UVB/UVA + complejo antioxidante

TEXTURA AGRADABLE

- Aplicación placentera del producto: 89%
- Ideal como base de maquillaje

*Hiper-pigmentación post inflamatoria.

LA ROCHE-POSAY. LA EXIGENCIA DERMATOLÓGICA

SALUD ES BELLEZA

No.: 123300EL950585



INNOVACIÓN
EFFACLAR DUO (+) FPS 30
Acné leve a moderado
+ protección contra UV

SAPHO: un síndrome autoinflamatorio de difícil diagnóstico y manejo

Hinojosa-Arias E¹, Torres-Lozada V²

Resumen

Se comunica el caso de un paciente masculino de 34 años de edad que padecía acné conglobata, hidrosadenitis supurativa, sinovitis y escoliosis. Las lesiones cutáneas iniciaron a los 13 años, la escoliosis se detectó desde los 5 años de edad y la sinovitis inició hacía un año. Los estudios complementarios revelaron elevación de los reactantes de fase aguda, HLA-B27 negativo y el gammagrama óseo mostró osteomielitis multifocal con datos de hiperostosis y osteítis, con lo que se conformó el diagnóstico de síndrome SAPHO. Como complemento se realiza una revisión amplia del tema.

PALABRAS CLAVE: síndrome SAPHO, osteomielitis multifocal crónica recurrente, gen de la prolina-serina-treonina fosfatasa que interactúa con la proteína 2 (PSTPIP2), autoinflamación.

Dermatol Rev Mex 2017 July;61(4):317-333.

SAPHO: An autoinflammatory syndrome of difficult diagnosis and management.

Hinojosa-Arias E¹, Torres-Lozada V²

Abstract

We describe a case of SAPHO syndrome with an unusual presentation in a man of 34 years who had acne conglobata, hidradenitis suppurativa, synovitis and scoliosis. Skin manifestations started at 13, scoliosis and synovitis at 5 and 33 years of age, respectively. Complementary tests revealed: elevated acute phase reactants, HLA-B27 negative, and multifocal osteomyelitis in bone scan, which permitted to reach the diagnosis of SAPHO. We also provide an extensive review of the disease.

KEYWORDS: SAPHO syndrome; chronic recurrent multifocal osteomyelitis; proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2 (PSTPIP2); autoinflammation

¹ Servicio de Dermatología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco.

² Jefe del servicio de Dermatología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: julio 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dra. Elia Hinojosa Arias
elia.hinojosa.arias@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Hinojosa-Arias E, Torres-Lozada V. SAPHO: un síndrome autoinflamatorio de difícil diagnóstico y manejo. Dermatol Rev Mex. 2017 julio;61(4):317-333.

ANTECEDENTES

El acrónimo SAPHO describe un síndrome que se distingue por sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis. Es un raro trastorno de causa compleja, en algunos casos se ha identificado positividad de HLA-B27 e implicado alteraciones en algunos genes, más la participación de la bacteria *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). La mayor parte de los casos se han reportado en Japón y Europa. Aparece principalmente en la infancia o adultez temprana, con ligero predominio en el sexo femenino; sin embargo, entre los que padecen acné predomina el sexo masculino. Es frecuente la pustulosis palmoplantar, acné severo e hidrosadenitis supurativa; esta última tiene alta morbilidad y escasa respuesta al tratamiento. Los casos severos se asocian con erosiones en huesos de las manos y los pies e inflamación intermitente en la metáfisis de los huesos tubulares, los huesos planos y el esqueleto axial en forma bilateral y simétrica. La articulación más afectada es la esternocostoclavicular (70-90%); el gammagrama óseo con ^{99m}Tc (tecnecio 99) es un procedimiento muy sensible para la detección de una imagen conocida como "asta de toro" en esta región articular. El tratamiento incluye desde AINES hasta terapia biológica. El pronóstico a largo plazo generalmente es bueno, la evolución consta de remisiones y exacerbaciones; la enfermedad misma y las secuelas generan un grave efecto psicológico en los pacientes afectados.¹⁻⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 34 años de edad que a los 5 años padeció asimetría torácica que ocasionaba dolor leve sólo en decúbito lateral, inició con acné a los 13 años junto con hidrosadenitis supurativa a nivel axilar e inguinal de forma bilateral, con remisiones y exacerbaciones frecuentes. Ha sido hospitalizado en múltiples ocasiones por padecer fiebre y malestar general, se le han efectuado varios drenajes quirúrgicos

de abscesos y fistulectomías en el transcurso del padecimiento. En la exploración dermatológica se observó una dermatosis diseminada a la cara, el cuello, el tronco, el abdomen, las axilas y las ingles, con tendencia a la simetría, con predominio en el tronco, y constituida principalmente por lesiones de aspecto nodular, tractos sinusales y cicatrices atróficas e hipertróficas, algunas retráctiles (**Figura 1**). La exploración músculo-esquelética reveló sinovitis interfalángica distal en el dedo índice de la mano izquierda, con recurrencia de la inflamación cada dos a tres meses en el último año; deformidad axial secundaria a escoliosis y asociada con dolor leve únicamente en posición decúbito lateral. Además, tenía leve disminución de la rotación interna de la articulación coxofemoral izquierda. No había antecedentes familiares de artritis o trastornos cutáneos. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitos de 11.2 miles/mL, neutrófilos de 11.0 miles/mL, VSG de 40 mm/h, proteína C reactiva (PCR) de 3.8 mg/L y HLA-B27 negativo. Los cultivos cutáneos de secreción de abscesos fueron positivos para *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). La evaluación radiográfica mostró osteítis en la tercera costilla izquierda, escoliosis torácica, reabsorción ósea en las falanges distales de manos, hiperostosis en la metáfisis del húmero izquierdo y esclerosis en los huesos de la cintura pélvica (**Figura 2**). El gammagrama óseo con ^{99m}Tc mostró datos de osteomielitis multifocal; con hiperostosis frontal y signo de "astas de toro" como datos característicos (**Figura 3**). Con base en los datos clínicos y radiográficos, se diagnosticó síndrome SAPHO asociado con hidrosadenitis supurativa severa y osteomielitis multifocal crónica recurrente. Se inició tratamiento con ciprofloxacino 500 mg/12 h, clindamicina 300 mg/8 h, metotrexato 10 mg/semana, isotretinoína 20 mg/día, alendronato 5 mg/día, diclofenaco 100 mg/12 h, ácido fólico 5 mg/día y aplicación tópica de gel con peróxido de benzoilo en combinación fija con clindamicina c/24 h y limpieza facial con jabón en barra



Figura 1. A. Tórax anterior y abdomen con abscesos, sinus tractus y cicatrices retráctiles, además de asimetría torácica que denota escoliosis marcada. B. Inflamación de la articulación interfalángica distal del dedo índice izquierdo. C. Hidrosadenitis supurativa en la axila derecha.



Figura 2. A. Escoliosis dorso-lumbar con ligera disminución de los espacios intervertebrales. B. Hiperostosis en metafisis del húmero izquierdo. C. Quistes intraóseos en todos los ápices de las falanges distales de los dedos de las manos. D. Esclerosis leve en las crestas iliacas, articulación coxofemoral y sínfisis de pubis.

con ácido salicílico mañana y noche. A los dos meses de iniciar el manejo médico se observó alivio del 100% de las lesiones cutáneas; sin embargo, a pesar del apego al tratamiento hubo recaídas posteriores con evolución tórpida. Lamentablemente por la situación económica del paciente no fue posible administrarle otro tipo de tratamientos.

DISCUSIÓN

El síndrome SAPHO se considera en la actualidad un trastorno autoinflamatorio poligénico, en el que hay una reacción anormalmente exacerbada del sistema inmunitario innato que deriva en un proceso inflamatorio crónico y estéril.¹ Representa un raro binomio clínico-radiológico constituido por manifestaciones cutáneas, junto con lesiones esqueléticas asépticas.² Desde 1960 se han utilizado más de 50 términos para denominar esta enfermedad,³⁻⁵ pero el término actual lo propusieron en 1987 Chamot y colaboradores,⁶ desde entonces se han escrito múltiples artículos con la principal característica ósea: hiperostosis esternoclavicular y diversos problemas en la piel, la pustulosis palmoplantar es la más prevalente (característica no presente en nuestro caso). En 1998, Boutin y Resnick⁷ publicaron una revisión en la que enumeran una lista reducida con las distintas denominaciones que han aparecido en la bibliografía médica y que encuadran a este síndrome (**Cuadro 1**).

El síndrome SAPHO es una afección rara, posiblemente debido a que se ha subdiagnosticado. La prevalencia estimada varía entre <1/10,000 y 40/100,000 afectados.⁵ Los casos descritos se en-

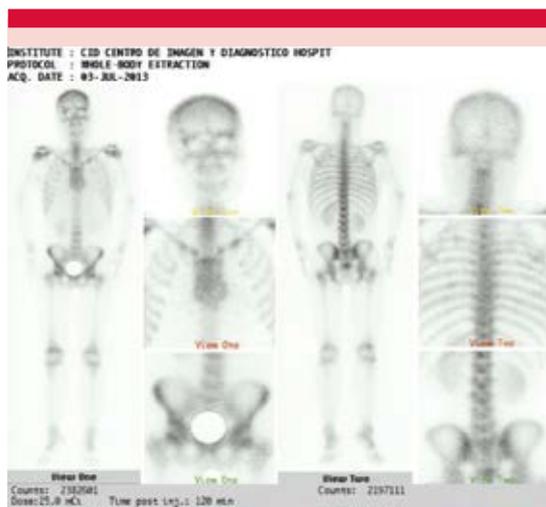


Figura 3. En la gammagrafía ósea se detecta hipercaptación moderada, multifocal y simétrica del trazador principalmente en la zona craneal, la pared anterior del tórax y la cresta iliaca. En view one (rojo) se muestra la característica imagen en “asta de toro”, en la que están afectadas la articulación esternocostoclavicular bilateral y manubriosternal.

cuentran fundamentalmente en Japón y Europa (Escandinavia, Francia, Alemania, Suiza, Bélgica, Inglaterra y España)^{8,9} y con menos frecuencia en Australia, Canadá y Estados Unidos.^{10,11} Los reportes en Latinoamérica son escasos. Los estudios reportan mayormente niños, adoles-

centes y adultos jóvenes; sin embargo, puede manifestarse a cualquier edad, es más común en las mujeres que en los hombres (2:1), pero entre los pacientes con acné predomina el sexo masculino, aunque en una serie española se reportaron cifras iguales en uno y otro sexo.^{1,2,5,10}

Algunos autores consideran al síndrome SAPHO una variante de la artropatía psoriásica, debido a la osteítis multifocal crónica que es el principal signo diagnóstico y por las lesiones pustulosas palmoplantares, ya que son histológicamente indiferenciables de la psoriasis pustular.¹² Algunas descripciones clasifican al síndrome como una artropatía seronegativa independiente de la artritis psoriásica, ya que se ha encontrado positivo el HLA-B27 incluso en 30% de los afectados⁶ (nuestro paciente fue HLAB27 negativo). Se ha asociado el gen LPIN2, responsable de la expresión clínica del síndrome de Majeed, pero no se han encontrado alteraciones en este gen en individuos con síndrome SAPHO. Aunque comparte múltiples similitudes clínicas con el síndrome PAPA, tampoco se han encontrado mutaciones en el gen prolina-serina-treonina fosfatasa que interactúa con la proteína 1 (PSTPIP1). En dos modelos de ratón se identificaron variaciones en el gen prolina-serina-treonina fosfatasa que interactúa con la proteína 2 (PSTPIP2), no así en individuos con SAPHO; sin embargo, sólo

Cuadro 1. Denominaciones previas de síndrome SAPHO

Osteítis esclerosante crónica (Henderson y colaboradores, 1924)
Osteomielitis clavicular bilateral con pustulosis palmar y plantar (Kat y colaboradores, 1968)
Hiperostosis recurrente de la mandíbula (Keipert y colaboradores, 1970)
Osteomielitis crónica multifocal recurrente y pustulosis palmoplantar (Bjorsten y colaboradores, 1979)
Arthroosteitís con pustulosis palmoplantar (Sonozaki y colaboradores, 1979)
Espondiloartropatía con hidradenitis supurativa y acné conglobata (Rosner y colaboradores, 1982)
Lesiones óseas en la pustulosis palmoplantar (Nilsson y colaboradores, 1984)
Osteomielitis crónica multifocal simétrica (Meller y colaboradores, 1984)
Hiperostosis y esclerosis del manubrio esternal (Jurik y colaboradores, 1985)
Hiperostosis esterno-costoclavicular (Chigira y colaboradores, 1986)
Osteomielitis multifocal estéril (Edwards y colaboradores, 1986)
Artritis manubrio-esternal y psoriasis pustulosa (Larbre y colaboradores, 1986)
Artritis aguda pseudoaséptica y pustulosis palmoplantar (Chamot y colaboradores, 1986)

Tomado y modificado de la referencia 44.

se han buscado intencionalmente en 10 de los más de 1,000 casos reportados en la bibliografía médica.⁵ La alta prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal también lo ha asociado con anomalías en el gen *NOD2*, relacionado con un reconocimiento bacteriano alterado, lo que conlleva a una respuesta inmunitaria anormal hacia los peptidoglucanos bacterianos, activando así la vía proinflamatoria del factor de transcripción nuclear kapa-beta (NF- κ B).¹³ Assmann y su grupo¹⁴ encontraron en 36 pacientes con SAPHO una insuficiente respuesta de p53, lo que favorecía una apoptosis menos efectiva de los neutrófilos y mayor transcripción del NF- κ B, debidas a elevadas frecuencias del alelo T309G y del genotipo GG del gen *Mdm2* (regulador negativo de p53) en esos pacientes. Esta asociación genética es la más significativa hasta el momento.⁵ Ferguson y colaboradores¹⁵ también identificaron alteraciones intrínsecas en la función de los neutrófilos y capacidad reducida para generar oxidación interna (en el caso reportado por cuestiones de infraestructura hospitalaria no fue posible realizar estudios genéticos).

En cuanto a la teoría del reconocimiento alterado de los patrones bacterianos y la existencia de cuadros de acné severo en pacientes con este proceso, se ha relacionado a *P. acnes* como el principal desencadenante del síndrome SAPHO, ya que esta bacteria se ha aislado en biopsias de hueso y en lesiones tisulares de la pared anterior del tórax, la espina dorsal y el esqueleto apendicular de los pacientes, además de la respuesta adecuada en algunos de ellos al tratamiento antibiótico crónico contra *P. acnes*.

En un modelo *ex vivo* de la activación de los polimorfonucleares por *P. acnes*, se sugiere una compleja implicación de esta bacteria, que puede desencadenar una forma de osteítis reactiva y una posterior desensibilización crónica debida a la persistencia de este agente

en la piel humana. Además de la activación de los polimorfonucleares, se libera IL-8 y TNF- α por los monocitos, queratinocitos, sebocitos y células dendríticas, a través de un circuito de retroalimentación paracrino autoamplificado. Además, enzimas como la lipasa, esterasa y la hialuronidasa potencian la diseminación y la colonización ósea en SAPHO (en el caso de nuestro paciente sólo pudimos cultivar *S. aureus* quizá como un contaminante no causal del proceso). Los polimorfonucleares, además, median la elevación de IL-18, citocina que orquesta el reclutamiento de células inflamatorias en los huesos y articulaciones. RANKL (ligando del receptor activador para NF- κ B) media la diferenciación de los osteoclastos y también juega un papel importante en la destrucción ósea en estos pacientes. TNF- α está implicado en la osteítis crónica, sinérgicamente con RANKL y se reportó que 66% de los pacientes con osteomielitis multifocal crónica recurrente tenían concentraciones elevadas de TNF- α .¹⁴

En los últimos años ha tomado importancia el papel de la interleucina 1 y la formación de inflamomas en las enfermedades autoinflamatorias, incluido el síndrome SAPHO. La inflamación aguda es desencadenada por diversos estímulos y está encaminada a restaurar la homeostasia de los tejidos; sin embargo, la inflamación crónica es destructiva y dañina para los mismos. En la mayoría de los casos la inflamación de la piel representa un proceso protector; sin embargo, una respuesta inmunitaria exagerada o la sobreexpresión de citocinas resulta en autoinflamación crónica. La citocina proinflamatoria esencial en este proceso es la interleucina 1 (IL-1), que es un potente mediador de fiebre, dolor, inflamación y vasodilatación, que induce respuestas locales y sistémicas reguladas por la activación y secreción de la caspasa-1. Una vez que la IL-1 se une a su receptor (IL-1RI) se produce un complejo citoplasmático de proteínas conocido como inflamoma, que forma parte

del sistema inmunitario innato y es responsable de producir inflamación en respuesta a diversos patrones moleculares, como el ácido úrico, ATP, ADN, moléculas infecciosas, etc. Existen cuatro tipos de inflamasomas Aim2, NLRP1, NLRP3 y NLRC4. El inflamasoma Aim2 es activado por el ensamblaje de ADN de doble cadena viral y bacteriano, el inflamasoma NLRP1 por dipéptido murámico y el NLRC4 por flagelinas. El inflamasoma NLRP3 es el más importante, ya que monta una respuesta hacia una amplia variedad de patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs) y patrones moleculares de daño tisular (DAMPs). La activación de éste no sólo induce la secreción de IL-1 β y de IL-18, además, activa una forma lítica de muerte celular llamada piroptosis. Las células piroptóticas que son caspasa-1 dependientes producen fragmentación del ADN y de la membrana celular, lo que induce una fuerte respuesta inflamatoria a través de la liberación de citocinas proinflamatorias, como IL- β . En contraste, la apoptosis es inmunológicamente silente. Las mutaciones en el complejo NLRP3 son la causa de una familia de enfermedades genéticas autoinflamatorias conocidas como síndromes periódicos asociados con la criopirina (CAPS), caracterizados por episodios recurrentes de fiebre, lesiones cutáneas de tipo urticaria, inflamación sistémica y artritis. En ratones se ha visto que el inflamasoma es espontáneamente hiperactivo al inducir inflamación neutrofílica en la piel a través de una respuesta inmunitaria dominada por TH17,¹⁶ por lo que se cree que en SAPHO, al igual que en el síndrome PAPA, no hay un bloqueo en la activación de la caspasa 1, lo que daría lugar al incremento en la liberación de IL-1, produciéndose una respuesta inflamatoria muy severa, secundaria probablemente a la interacción del sistema inmunitario innato con *P. acnes* (**Figura 4**). Asimismo, Colina y colaboradores¹⁷ evidenciaron en un paciente concentraciones altas del receptor P2X₇ (primordial para la activación del inflamasoma mediante la unión a ASC, proteína

asociada con la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasas), que aumenta la secreción de IL-1 β en SAPHO.

El espectro clínico del síndrome SAPHO es amplio y complejo, las manifestaciones osteoarticulares se consideran los signos pivote de la enfermedad. El dolor e inflamación intermitentes, de comienzo insidioso de manera bilateral y simétrica son característicos, comúnmente en la metáfisis de los huesos tubulares, los huesos planos y el esqueleto axial (espinas dorsales, costillas, pelvis, esternón y clavículas).¹⁸ La sinovitis se observa en 30% de los adultos afectados, es raro en niños.³ La zona implicada más particularmente es la pared anterior del tórax, donde las articulaciones esternoclavicular, costoesternal y manubrioesternal están afectadas en 65 a 90% de los casos.⁵ El dolor suele preceder a los cambios radiográficos y generalmente existe dificultad para los movimientos del hombro secundario a la afectación esternocostal. El estudio del líquido sinovial en estos pacientes muestra un patrón inflamatorio leve con predominio de células mononucleares. La osteítis con la subsecuente hiperostosis son las manifestaciones posteriores, la articulación más dañada también es la esternocostoclavicular, caracterizada por calcificación de las áreas terminales y medias de las clavículas con afectación de la porción superior del esternón y las costillas, acompañándose de eritema, edema y dolor en los tejidos blandos circundantes. Cuando hay hiperostosis se manifiesta una excesiva osteogénesis, que ocurre cercana al canal medular o subyacente a la corteza ósea, con proliferación endóstica o perióstica. En términos radiológicos, se aprecia osteoesclerosis con engrosamiento de las trabéculas y la cortical. Estos cambios se pueden apreciar mejor en la tomografía y se diagnostican tempranamente como una reacción perióstica aislada y artritis de la articulación manubrioesternal. En la gammagrafía puede apreciarse el aspecto en "cabeza de toro" o "cuernos de

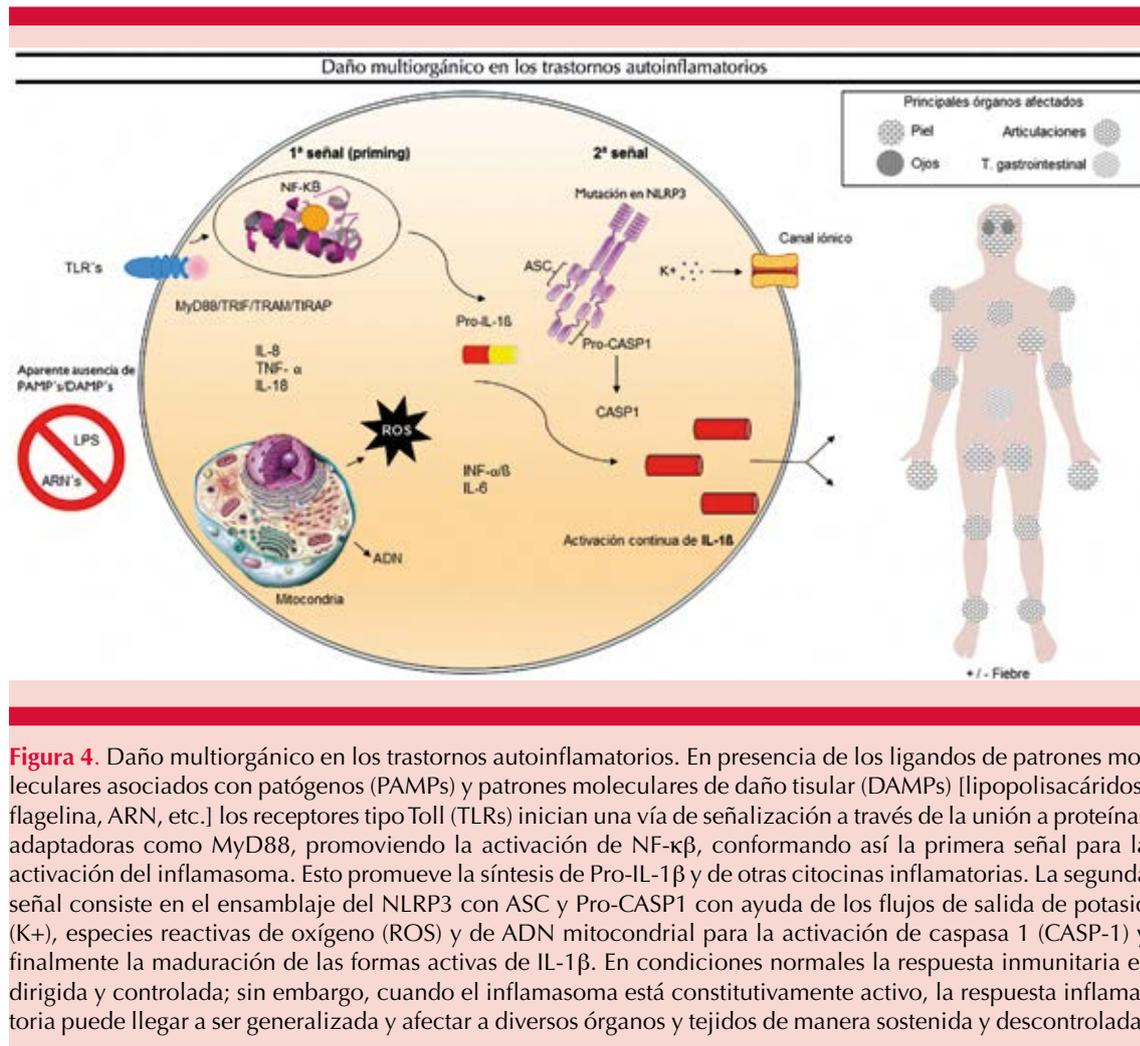


Figura 4. Daño multiorgánico en los trastornos autoinflamatorios. En presencia de los ligandos de patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs) y patrones moleculares de daño tisular (DAMPs) [lipopolisacáridos, flagelina, ARN, etc.] los receptores tipo Toll (TLRs) inician una vía de señalización a través de la unión a proteínas adaptadoras como MyD88, promoviendo la activación de NF- κ B, conformando así la primera señal para la activación del inflamasoma. Esto promueve la síntesis de Pro-IL-1 β y de otras citocinas inflamatorias. La segunda señal consiste en el ensamblaje del NLRP3 con ASC y Pro-CASP1 con ayuda de los flujos de salida de potasio (K⁺), especies reactivas de oxígeno (ROS) y de ADN mitocondrial para la activación de caspasa 1 (CASP-1) y finalmente la maduración de las formas activas de IL-1 β . En condiciones normales la respuesta inmunitaria es dirigida y controlada; sin embargo, cuando el inflamasoma está constitutivamente activo, la respuesta inflamatoria puede llegar a ser generalizada y afectar a diversos órganos y tejidos de manera sostenida y descontrolada.

toro", debido a la acumulación del trazador en la región esternoclavicular, el manubrio esternal corresponde a la cabeza y las dos clavículas a los cuernos, este signo es característico en la enfermedad.

La afectación de otros sitios diferentes a la pared anterior del tórax se han descrito en 25% de los pacientes.¹⁹⁻²² Las estructuras óseas de las manos y de los pies rara vez son afectadas, esto se observa principalmente en los niños, al igual que la osteomielitis focal recurrente que se distingue por afectar múltiples articulacio-

nes simultáneamente¹⁸ (nuestro paciente tenía osteomielitis multifocal, con predominio en la pared anterior del tórax y sin evidencia de dolor e inflamación). La artritis periférica puede volverse erosiva, especialmente en pacientes adultos con hidrosadenitis. Otro hallazgo es la afectación sacroiliaca, que se ha encontrado en 13 a 52% de los pacientes,⁵ en algunos sujetos se observa una exuberante esclerosis sacroiliaca con ausencia de lesiones características en la piel. La afectación sacroiliaca puede llegar a confundirse con otras afecciones, como espondilitis anquilosante y con frecuencia la

sacroilitis es unilateral (nuestro sujeto de estudio exhibió afectación iliaca, pero también lesiones cutáneas). En la columna vertebral puede apreciarse hiperostosis, que simula sindesmofitos en el ligamento vertebral anterior.¹⁹ La afectación axial puede extenderse hacia el espacio articular y cartilaginoso y ocasionar una espondilodiscitis, hallazgo que se ha reportado en algunas series cercano a 32%, demostrándose cambios predominantes de remodelación, esclerosis de los platillos terminales y disminución del espacio intervertebral, también similar al visto en espondilitis anquilosante. El daño vertebral puede originar un colapso parcial o completo del cuerpo vertebral afectado (nuestro paciente tenía osteítis vertebral, escoliosis y disminución intervertebral dorsal). Se han descrito localizaciones óseas inusuales, como el cráneo, como lo describieron DiMeco y colaboradores,²³ quienes reportaron el primer caso al respecto (nuestro paciente tenía afectación a este nivel). También se ha descrito daño mandibular incluso en 10% de los casos y el aspecto radiológico evidencia lesiones escleróticas entremezcladas con lesiones líticas que provocan deformidad mandibular en algunos estadios terminales. En un caso se reportó sordera debido a la osteomielitis esclerosante causada por la inflamación aséptica crónica diseminada desde la mandíbula al oído interno y hueso temporal.^{24,25} Los huesos largos están afectados entre 5 y 10% de los casos.⁵

La segunda característica clínica relevante en SAPHO es la afectación de la piel, que puede ocurrir entre 20 y 60% de los casos.²⁶ En series grandes se reporta hasta 80%.¹⁸ Como el acrónimo lo indica, las dos principales afecciones dermatológicas asociadas son pustulosis y acné.¹⁸ La pustulosis palmoplantar, según las series, se manifiesta aproximadamente en 50 a 75% de los casos,^{5,22} es simétrica, con pústulas estériles, eritema y descamación de las palmas y plantas.¹⁴ El acné se manifiesta en 40%,²⁶ generalmente en sus formas severas como

acné conglobata o fulminans (25%) o como foliculitis acneiforme (nuestro paciente no padecía pustulosis palmoplantar, pero sí acné e hidrosadenitis). La hidrosadenitis supurativa se encuentra más comúnmente en un subgrupo de pacientes afroamericanos con SAPHO, tiende a asociarse con morbilidad alta, mala respuesta al tratamiento médico y a menudo los pacientes requieren intervenciones quirúrgicas. Steinhoff y colaboradores¹¹ reportaron siete casos de SAPHO asociado con hidrosadenitis supurativa, con lesiones cutáneas localizadas en las ingles, las axilas, la región perianal, el cuello y el tórax. Con frecuencia los casos de hidrosadenitis severa se asocian con erosiones óseas de manos y pies.²⁵

De forma menos común se han descrito otras expresiones clínicas dermatológicas en SAPHO, como síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso y otras dermatosis neutrofilicas. La inclusión de psoriasis vulgar, descrita en varias publicaciones, aún sigue en discusión, pero se ha descrito en un tercio de los pacientes asociada con pustulosis palmoplantar y acné y de forma aislada en 5-10% de los casos.^{5,21,25,26}

La afectación cutánea en el síndrome SAPHO no siempre ocurre paralelamente con la afectación osteoarticular. Sallés y su grupo²⁷ reportaron en su serie de 52 pacientes que las manifestaciones articulares fueron anteriores a las manifestaciones cutáneas en 60% de los pacientes, mientras que las cutáneas fueron anteriores a las articulares en 17% y simultáneas en 23%; 37% no tuvo afectación cutánea, sólo ósea (en nuestro caso las manifestaciones óseas iniciaron en la infancia y las cutáneas en la adolescencia). El intervalo de la aparición de lesiones cutáneas varía entre 2 y 40 años antes o después de los síntomas reumatológicos. Se tiene registrado que al menos 15% de los adultos y más de 70% de los niños pueden nunca experimentar lesiones en la piel, mientras que otros pueden exhibir dos o incluso tres diferentes dermatosis.

Otras manifestaciones asociadas con este síndrome incluyen la existencia de fiebre, como lo demostró el estudio de Colina y colaboradores,²⁰ en el que la fiebre persistente de bajo grado en 19 de sus 71 pacientes con SAPHO fue una característica notable. Los casos con SAPHO e hidrosadenitis supurativa pueden tener daño ocular con uveítis anterior y queratitis, además de proteinuria persistente, vasculitis leucocitoclástica y osteosarcoma osteoblástico^{11,26} (en nuestro caso no se observó ninguna de estas anomalías a pesar de la existencia de hidrosadenitis supurativa). El síndrome SAPHO se ha asociado también con enfermedad inflamatoria intestinal en 8 a 10% de los pacientes y comúnmente aparece después de que el síndrome haya iniciado.^{3,5,28} La mayoría de los autores, como Kahn y su grupo,²⁹ describen en sus series predominio de la enfermedad de Crohn y afirman que es tres a cuatro veces más frecuente que la colitis ulcerativa⁵ (nuestro paciente no mostró datos clínicos de enfermedad inflamatoria intestinal).

Para el diagnóstico de esta enfermedad se han recopilado cuatro criterios esenciales (**Cuadro 2**). Sin embargo, no existe un consenso general acerca de estos criterios y definitivamente no ejemplifican la diversidad de manifestaciones

clínicas cutáneas y osteoarticulares. Es decir, existen evidencias al día de hoy para considerar que más bien se trata de un grupo de enfermedades con manifestaciones espectrales y en ocasiones sobreposiciones que escapan de los acrónimos como SAPHO y PAPA, en los que el cuadro puede estar incompleto o tener manifestaciones adicionales no incluidas en el acrónimo.

El abordaje diagnóstico en SAPHO es limitado porque los resultados pueden ser similares a los de otras enfermedades inflamatorias. Puede producirse elevación de la VSG y de la PCR, además, el conteo leucocitario puede estar normal, ligeramente elevado o muy elevado.¹⁹ La VSG y la PCR aumentadas se asocian con el curso crónico de la enfermedad. Las inmunoglobulinas y anticuerpos son negativos en casi todas las series de casos revisadas, por ello, se considera un síndrome antiinflamatorio y no alérgico o autoinmunitario.¹³ Los títulos de ANAS se han elevado hasta $31:160$ en algunas series de casos, pero las determinaciones resultan cuestionables en algunos casos, también se han encontrado anticuerpos antitiroperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG), pero esos pacientes mostraban hipertiroidismo evidente. Los valores

Cuadro 2. Criterios para el diagnóstico de síndrome SAPHO

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Probables asociaciones
Manifestaciones osteoarticulares con pustulosis palmoplantar	Osteomielitis infecciosa o artritis séptica	Psoriasis vulgar
Manifestaciones osteoarticulares con acné conglobata, acné fulminans o hidrosadenitis supurativa	Manifestaciones osteoarticulares por administración de retinoides	Enfermedad inflamatoria intestinal
Hiperostosis con o sin manifestaciones cutáneas	Pustulosis palmoplantar infecciosa	Características de espondilitis anquilosante
Osteomielitis multifocal crónica recurrente del esqueleto axial o periférico con o sin manifestaciones cutáneas	Queratodermia palmoplantar blenorrágica	Otro tipo de dermatosis neutrofílica

Sólo se requiere la existencia de uno de los cuatro criterios de inclusión en ausencia de los criterios de exclusión. Tomado y modificado de la referencia 5.

del factor reumatoide han resultado negativos. En algunas series, se han encontrado significativamente aumentados TNF- α , IL-18 e IL-8 en estos pacientes comparados con sujetos sanos. La existencia de HLA-B27 se reporta entre 3 y 30% de los pacientes; sin embargo, la mayoría de los autores concuerda en una frecuencia por lo menos más alta que en la población general.^{5,19,30} Realmente no hay una clara asociación ni con el HLA-B27, HLA-Bw6, HLA-B39, HLA-B61, HLA-B51, B52 o A26,^{26,31} ya que no se han encontrado positivos en todos los pacientes con SAPHO.

Se ha encontrado *P. acnes*, en algunos cultivos de piel y hueso de estos pacientes y de forma menos frecuente estafilococos coagulasa negativos y raramente coagulasa positivos.²⁶ Los hallazgos de las biopsias óseas se han descrito ampliamente. Reith y su grupo³² hacen una propuesta de clasificación histológica, dividiéndola en tres fases: fase temprana, en la que hay un claro predominio de polimorfonucleares; fase intermedia, en la que predomina la inflamación crónica con un infiltrado mononuclear y fase tardía, en la que el hueso trabecular está esclerótico y el componente inflamatorio es menos evidente prevaleciendo la fibrosis.²³

El sitio diana de los síntomas clínicos a nivel óseo en la mayoría de los pacientes es la pared anterior del tórax. Por tomografía computada de multicortes se ha demostrado la hiperostosis a este nivel con bastante precisión. En la imagen por resonancia magnética los cambios inflamatorios del hueso aparecen como áreas hipointensas en T1 y como hiperintensas en T2.^{20,33} La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc es sumamente útil en la evaluación diagnóstica (sensibilidad de 93%¹) porque puede evidenciar el daño de regiones inusuales, asintomáticas o en donde no se observaron hallazgos en las radiografías simples, demostrando la intensa captación o acumulación del isótopo trazador radiactivo en los huesos afectados (como en el caso de nuestro paciente).

El diagnóstico de este síndrome parte primordialmente de la diferenciación con otras enfermedades autoinflamatorias pustulares neutrofílicas, que al igual que SAPHO, constituyen un espectro de condiciones no infecciosas que asocian inflamación sistémica y daño multiorgánico, en ausencia de una evidente circulación de anticuerpos o una respuesta mediada por las células T antígeno-específicas, y en las cuales la IL-1 β parece jugar un papel crítico.^{3,16} Las más representativas son:

Síndrome PAPA (artritis piógena, acné y pioderma gangrenoso). El primer caso se describió en 1975; sin embargo, el acrónimo fue acuñado por Lindor y colaboradores en 1997.³⁴ Se trata de una afección autosómica dominante causada por una mutación de sentido erróneo en el gen PSTPIP1, localizado en el cromosoma 15q24.3-q25.1, en donde la sustitución de glicina 258 por alanina (p.Gly258Ala) lleva al intercambio de nucleótidos homocigotos c.773G>C. Este gen codifica la proteína 1 de anclaje CD2, que normalmente inhibe las señales inflamatorias mediadas por pirina y la activación de la caspasa 1, que conlleva a la producción descontrolada de IL-1 β . Los análisis genotípicos de las familias afectadas demuestran un penetrancia variable, incluyendo portadores genéticos sin síntomas y otros con características típicas del síndrome dentro de la misma familia. En términos clínicos se manifiesta como una dolorosa y recurrente artritis monoarticular aséptica en la primera década de la vida. Los codos, rodillas y tobillos son las articulaciones afectadas con más frecuencia, en la historia natural de la enfermedad, la persistente inflamación conlleva a una significativa destrucción ósea. El acné severo noduloquístico y el pioderma gangrenoso tienden a manifestarse en la adolescencia y pueden persistir hasta la adultez. El acné incluso puede perdurar hasta la séptima década de la vida. La hidrosadenitis supurativa se ha reportado en pocos casos, pero es una característica clínica consistente.

Otras manifestaciones dermatológicas descritas incluyen rosácea y psoriasis. Los hallazgos de laboratorio incluyen leucocitosis, elevación de los reactantes de fase aguda, IL-1 β y TNF- α . La pancitopenia inducida por sulfonamida se ha reportado en 23 a 40% de los pacientes con síndrome PAPA, aunque el significado de estas observaciones no es bien comprendido. Los episodios responden adecuadamente con etanercept, adalimumab e infliximab. La respuesta con anakinra ha sido más variable, pero parece ser más efectiva en el tratamiento de las lesiones articulares que en la enfermedad cutánea. Las manifestaciones articulares pueden tratarse también con corticoesteroides; sin embargo, el acné puede ser exacerbado con la terapia sistémica. El drenaje quirúrgico articular y los corticoesteroides intralesionales también pueden ser benéficos. La combinación de los tratamientos con anakinra y agentes anti-TNF asocian mayor riesgo de infección, por lo que deben tomarse con precaución. Los retinoides tópicos y sistémicos han sido efectivos en combinación con los agentes biológicos para el tratamiento del acné. El fenómeno de patergia comúnmente se observa secundario a una vacunación a edad temprana o a un mínimo traumatismo, por lo que los pacientes deben evitar al máximo lesiones tegumentarias.^{3,16,35,36}

Síndrome PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidrosadenitis supurativa). Fue nombrado en la bibliografía por primera vez en 2012 por Braun-Falco y colaboradores.³⁷ En este trastorno no se detectó una mutación en el gen PSTPIP1, pero sí el incremento en las repeticiones microsatélite de CCTG en la región promotora de PSTPIP1, lo que deriva en la alteración en la expresión del gen. Se ha descubierto que las sustituciones de aminoácidos codificados por los exones 10 y 11 provocarían artritis piógena (PAPA), mientras que las repeticiones/duplicaciones en el promotor pudieran estar implicadas en el síndrome de los abscesos estériles y en el síndrome PASH. El sín-

drome de los abscesos estériles se ha reportado principalmente en franceses y se distingue por abscesos esplénicos profundos en 93% de los casos, en el hígado en 40% y en el pulmón en 17%, dolor, fiebre y leucocitosis. La enfermedad inflamatoria intestinal se ha reportado en 66 a 70% de los pacientes, de los que 13% corresponde a enfermedad inflamatoria intestinal, el resto de los casos se asocia con enfermedad de Crohn, policondritis, gammapatías monoclonales y sus manifestaciones en la piel incluyen abscesos cutáneos, pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet incluso en 20%. Generalmente los abscesos intraabdominales son múltiples y pueden afectar de manera concomitante el bazo, el hígado, los nódulos linfáticos mesentéricos, el espacio retrofaríngeo o esplénico o el tejido celular subcutáneo. El síndrome PASH, al contrario del síndrome PAPA y síndrome de los abscesos estériles, tiene una clara predilección por la piel y no muestra artritis ni daño visceral, por lo que representa una afección intermedia, en la que quizá la localización y severidad del defecto determinará el órgano afectado. El síndrome PASH se alivia parcialmente con fármacos anti-ILb.^{38,39}

Síndrome PAPASH (artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné e hidrosadenitis supurativa). Marzano y colaboradores⁴⁰ fueron los primeros en describirlo en 2013. Este padecimiento también se asocia con mutaciones en el PSTPIP1. Estudios recientes revelan una mutación de sentido erróneo (p.E277D), en donde hay una sustitución de nucleótidos (c.831G \rightarrow T) en los exones 10 y 11 del gen PSTPIP1. Los síndromes PAPA, PASH y PAPASH son afecciones que forman parte de un mismo espectro, pero deben definirse individualmente de acuerdo con sus manifestaciones clínicas y las mutaciones genéticas específicas de cada síndrome.³⁸

Síndrome DIRA (deficiencia del receptor antagonista de IL-1). Lo describieron en 2009 Aksentijevich y colaboradores.⁴¹ Tiene herencia

autosómica recesiva, causado por mutaciones en el gen de IL1RN que codifica el receptor antagonico de la IL-1 (cromosoma 2q14), el cual es un candado endógeno para la regulación de la actividad de la IL-1; como no existe el regulador, hay una excesiva acción proinflamatoria de la misma. La pérdida homocigótica de la función del gen es causante de la enfermedad, porque los heterocigotos portadores de la mutación parecen ser asintomáticos. A la fecha, se han publicado menos de 20 casos en Estados Unidos, Canadá, los Países Bajos, Brasil y Puerto Rico. Se cree que la primera generación de mutaciones en estas distintas poblaciones geográficas son las mutaciones fundadoras. La existencia de los alelos de las mutaciones fundadoras en los Países Bajos y Puerto Rico se estima entre 0.2 y 1.3%, respectivamente. El síndrome DIRA se distingue por aparecer en la etapa perinatal como una dermatitis pustular que semeja psoriasis pustular, osteomielitis multifocal aséptica y periostitis (principalmente en los huesos largos y en la pared torácica anterior), leucocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda. Entre el nacimiento y las 2.5 semanas de vida se manifiesta distrés fetal, erupción pustular, inflamación articular, dolor con el movimiento y lesiones orales. En prematuros es típicamente notorio que la fiebre esté ausente. El rango de la erupción cutánea varía desde un par de pústulas hasta la pustulosis generalizada. Puede haber cambios ictiosiformes y ungueales como hoyos (*pitting*) y onicomadesis. La muerte es secundaria a la insuficiencia multiorgánica múltiple debida a la severa respuesta inflamatoria y a la hemosiderosis pulmonar con progresiva fibrosis intersticial. La secuenciación genética es requerida para el diagnóstico definitivo. El síndrome DIRA puede ser tratado efectivamente con anakinra, lo que sugiere el papel potencial del antagonismo de IL-1 para el tratamiento de las enfermedades con fenotipo pustular. Los individuos con mutaciones menos nocivas pueden ser tratados con corticosteroides y acitretina.^{3,38}

Síndrome de Majeed. Es una rara enfermedad autosómica recesiva, descrita por el propio Majeed⁴² en 1989. Aparece en la niñez y se manifiesta por la tríada clásica de osteomielitis multifocal crónica recurrente, anemia diseritropoyética congénita y dermatosis neutrofílica crónica difusa (psoriasis, pustulosis palmoplantar, síndrome de Sweet, etc.). Se acompaña de fiebre alta, dolor severo, anemia crónica, inflamación de los tejidos blandos de los huesos largos, fallo de medro, hepatomegalia, contracturas articulares y atrofia muscular. Es causado por una mutación homocigota en el gen LPIN2 que se localiza en el cromosoma 18p, que codifica a la lipina 2 y está asociado con enfermedades metabólicas. Las mutaciones en este gen en ratones causan lipodistrofia, hígado graso, hipertrigliceridemia, intolerancia a la glucosa, neuropatía periférica y aterosclerosis. En humanos las mutaciones en este gen no parecen producir anomalías metabólicas, aunque recientemente se demostró que LPIN2 regula las señales proinflamatorias que son producidas por los macrófagos cuando se exponen a grandes cargas de ácidos grasos saturados. En algunos pacientes se ha observado buena respuesta clínica con anakinra o canakinumab (**Cuadro 3** y **Figura 5**).^{36,43}

Un gran número de tratamientos se han reportado como útiles en pacientes con síndrome SAPHO. Varios reportes de casos y series descriptivas indican que los AINES a dosis habituales alivian el dolor osteoarticular. No hay ningún AINE que haya mostrado ser más eficaz que otro y tampoco está estandarizada la duración del tratamiento. Si el dolor es más intenso es necesaria la administración de opioides. También hay efectos benéficos reportados con glucocorticoides y con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como el metotrexato (10 mg/semana) y la sulfasalazina (3 g/día). Los corticosteroides más prescritos son prednisona administrada vía oral, a dosis iniciales de 15-30 mg/día o prednisolona 22 mg/día; también se han prescrito

Cuadro 3. Trastornos autoinflamatorios con afectación cutánea

Síndrome	Gen afectado	Cromosoma	Proteína alterada
SAPHO*	PSTPIP2	18q21.3-18q22	PSTPIP2
	MDM2	12q14.3-q15	Ubiquitina ligasa E3
	NOD2	16q21	NOD2
	NLRP3	1q44	Criopirina
PAPA	PSTPIP1	15q24.3-q25.1	PSTPIP1
PASH	PSTPIP1	15q24.3-q25.1	PSTPIP1
PAPASH	PSTPIP1	15q24.3-q25.1	PSTPIP1
DIRA	IL1RN	2q14	IL1RN
De Majeed	LPIN2	18p11.31	Lipina 2

* Posibles asociaciones etiopatológicas.

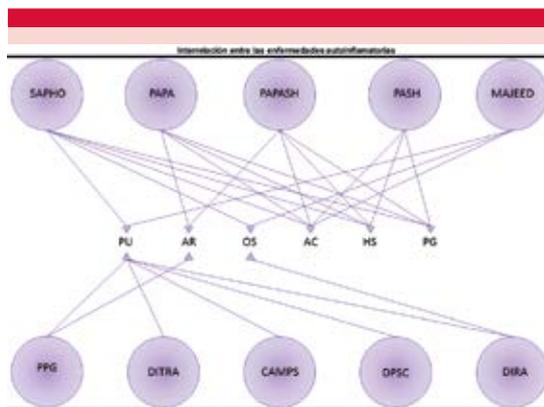


Figura 5. Espectro fenotípico más consistente de algunas de las enfermedades autoinflamatorias y la posible conexión entre ellas.

AC: acné; AR: artritis; CAMPS: psoriasis pustulosa mediada por CARD-14; DIRA: deficiencia del receptor antagonista de IL-1; DITRA: deficiencia del receptor antagonista de la IL-36; DPSC: dermatosis pustulosa subcorneal; HS: hidrosadenitis supurativa; OS: osteítis; PG: pioderma gangrenoso; PPG: psoriasis pustulosa generalizada; PAPA: artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné; PAPASH: artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné e hidrosadenitis supurativa; PASH: pioderma, acné e hidrosadenitis supurativa; PU: pustulosis; SAPHO: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis.

esteroides intraarticulares. Los pacientes con cultivos positivos para *P. acnes* pueden mejorar con antibióticos, no sólo debido a sus propiedades

bactericidas, sino a sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, pero después de la suspensión de los antibióticos el efecto se nulifica. La azitromicina es la más prescrita a dosis de 500 mg/día durante tres días, y después una dosis cada tres días durante cinco meses, de igual forma se puede administrar doxiciclina a dosis de 100 mg/día durante 5-12 meses, con alivio de las lesiones cutáneas a las tres semanas y de las óseas a los dos meses, cambios que se evidenciaron por imagen de resonancia magnética. También se han prescrito clindamicina, ciprofloxacino, ampicilina o minociclina, pero casi siempre con escasos resultados.

La calcitonina, que actúa disminuyendo el recambio óseo a dosis de 40 UI tres veces por semana, durante 9 a 16 semanas, ha demostrado mejoría clínica y radiológica.^{1,44} Otros medicamentos prescritos son los bisfosfonatos, por su posible actividad antiinflamatoria al suprimir la secreción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , además de inhibir la reabsorción ósea. Los más administrados son el pamidronato a dosis de 60 mg vía intravenosa (iv), seguida de otra aplicación al mes y luego cada cuatro meses, con un total de siete administraciones, de esa manera el paciente puede estar asintomático durante seis meses. Otra forma de administración es la de 60 mg/día durante tres días consecutivos, con

repetición del ciclo si se producen recidivas, en algunos casos hubo reducción del dolor superior a 50% en la escala analógica visual, disminución de los reactantes de fase aguda, regresión de las lesiones en las pruebas radiológicas y duración de la eficacia de 7 a 29 meses. El ácido zolen-drónico se ha prescrito a una dosis única de 4 mg iv, luego a los seis meses y después al año, también con alivio clínico y radiográfico.

Por su relación clínica y fisiopatológica con las espondiloartropatías, psoriasis y enfermedad de Behçet, se han administrado bloqueadores de TNF- α , que en algunos casos han demostrado alivio clínico de la inflamación al disminuir la IL-8 y el mismo TNF- α (probado por hibridación *in situ* e inmunohistoquímica en biopsias de hueso) después de 28 días de tratamiento con etanercept (25 mg vía sc dos veces en la semana), con respuesta mantenida por un periodo de nueve meses; sin embargo, su administración debe reservarse para casos severos y resistentes.^{27,44} Moll y colaboradores⁴⁵ reportaron respuestas óseas favorables inmediatamente después de la primera infusión con infliximab (5 mg/kg iv en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada seis semanas), en la piel, especialmente las lesiones acneiformes mostraron alivio durante los tres primeros meses de iniciar la terapia. Un paciente con enfermedad de Crohn padeció síndrome SAPHO durante su tratamiento con infliximab y otros autores reportaron aumento en la recurrencia o empeoramiento de las manifestaciones cutáneas con este agente farmacológico.^{5,46,47}

Los inhibidores de la interleucina 1 han ofrecido respuestas favorables en pacientes en los que ha fallado el tratamiento con anti-TNF- α . El anakinra, antagonista del receptor 1 de la IL-1, fue prescrito por Colina y su grupo¹⁷ en un paciente con SAPHO a dosis de 100 mg vía subcutánea (sc) por día y posteriormente se aumentó el intervalo a cada 48 horas con buenos resultados. Otras opciones son canakinumab (150 mg sc/

mes), rilonacept (160 mg sc/semana) y gevokizumab (30-60 mg sc/mes).

Recientemente, Firinu y colaboradores⁴⁸ prescribieron ustekinumab en un caso, un anticuerpo contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23, después del fracaso de múltiples fármacos, incluyendo golimumab y anakinra, la dosis prescrita fue de 90 mg sc en monoterapia con la que se logró significativa reducción de las manifestaciones cutáneas y osteoarticulares después de dos años de tratamiento, sin efectos adversos. Este agente podría ser una opción terapéutica prometedora, considerando que también inhibe la producción celular TH17 (asociada con manifestaciones inflamatorias de hueso y piel), y que recientemente se encontró aumentada en sangre periférica de pacientes con SAPHO.

Sin embargo, no hay estudios controlados aleatorizados y doble ciego para demostrar más ampliamente la eficacia de todos estos fármacos, por lo que las opciones terapéuticas en su mayoría están basadas en reportes anecdóticos.^{1,26,48} Nosotros recomendamos el tratamiento según la severidad del cuadro clínico; como primera opción están los AINES/opioides y los antibióticos; en segundo término y ante casos más severos están los corticoesteroides, la calcitonina, los bisfosfonatos, la isotretinoína, los FARME y finalmente los modificadores de la respuesta biológica. Los fármacos pueden combinarse para mayor beneficio terapéutico y de acuerdo con la respuesta del enfermo. Sin lugar a dudas, en casos severos las terapias biológicas serán la primera línea de tratamiento; sin embargo, su costo no siempre las hace accesibles.

El pronóstico generalmente es bueno, pero ampliamente variable. En la minoría, la enfermedad es de alivio espontáneo o sigue un curso indolente crónico, pero en el resto de los pacientes se distingue por seguir un patrón de exacerbaciones y remisiones continuas.¹ Las complicaciones in-

capacitantes son poco frecuentes, aún los casos más crónicos experimentan mejoría gradual. La artritis periférica en SAPHO puede volverse erosiva en una minoría de los casos. Es frecuente observar obstrucciones venosas o trombosis como resultado de la importante inflamación diseminada desde los huesos o articulaciones al tejido adyacente, o que la tumefacción pueda confundirse con un tumor (signos principalmente observados a nivel clavicular). La osteomielitis multifocal crónica recurrente ha registrado normalización de la estructura ósea incluso en casos de esclerosis en los primeros cinco años después de la remisión; sin embargo, la enfermedad se mantiene activa en ~60% de los pacientes. En una media de 13 años después del diagnóstico, un cuarto de los pacientes continúa experimentando dolor y 49%, fracturas patológicas. Además, la osteomielitis multifocal crónica recurrente puede ocasionar deformidades óseas permanentes, anormalidades en la longitud de las extremidades, e incluso falla generalizada del crecimiento. Un gran número de pacientes son sometidos a decorticaciones o resecciones parciales o totales para corregir estos defectos; sin embargo, debido a la alta tasa de recurrencia, la cirugía debe limitarse para casos con limitaciones funcionales severas y con importantes problemas estéticos.^{1,3,5} Las manifestaciones osteoarticulares y cutáneas pueden generar un fuerte efecto en la salud emocional de los pacientes (nuestro paciente padecía depresión menor, por lo que fue derivado a recibir atención psiquiátrica).

CONCLUSIONES

La patogénesis del síndrome es probablemente multifactorial, donde están implicados factores genéticos e infecciosos y el sistema inmunitario innato parece jugar un papel sustancial.

El diagnóstico preciso depende de establecer la correlación correcta entre la extensa variabilidad

clínica en términos osteoarticulares y cutáneos y no de contemplar las manifestaciones de manera aislada.

Debe tenerse una clara definición de todos los síndromes porque comparten similitudes, pero la alteración genética es diferente; si bien el tratamiento puede coincidir, es importante su distinción en términos epidemiológicos.

En general, los distintos tratamientos mitigan los síntomas, pero no logran la curación total, incluso la enfermedad se vuelve resistente después de un tiempo con terapia con biológicos; es decir, la terapéutica tiene un perfil paliativo y tal vez la terapia génica en los próximos años genere opciones de tratamiento definitivas para estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Burgemeister LT, Baeten DL, Tas SW. Biologics for rare inflammatory diseases: TNF blockade in the SAPHO syndrome. *Neth J Med* 2012;70:444-449.
2. Martín M, Ruiz R, Fernández I, Blasco J y col. Síndrome SAPHO. *Rev Intern Dermatol Dermocosm* 2002;5:106-108.
3. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin* 2013;31:405-425.
4. Raichholz G, Staffieri R, Celoria G, Siegrist C. Síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis). *An Fund Dr. JR Villavicencio* 2006;14:176-179.
5. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, et al. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:254-265.
6. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, et al. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187-196.
7. Boutin RD, Resnick D. The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin. *Am J Roentgenol* 1998;170:585-591.
8. Espino A, Vidal A, Farran N, Monastyrsky V. Síndrome de SAPHO. *Semergen* 2008;34:369-371.
9. Olive A. El síndrome SAPHO y otras espondiloartropatías mal definidas. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:212-216.
10. Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:70-77.
11. Steinhoff JP, Cilursu A, Falasca GF, Guzman L, Reginato AJ. A study of musculoskeletal manifestations in 12 patients with SAPHO syndrome. *J Clin Rheumatol* 2002;8:12-22.

12. Kahn MF, Chamot AM. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:225-246.
13. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, Grootenboer-Mignot S, et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1160-1167.
14. Assmann G, Wagner AD, Monika M, Pfoehler C, et al. Single-nucleotide polymorphisms p53 G72C and Mdm2 T309G in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30:1273-1276.
15. Ferguson PJ, Lokuta MA, El-Shanti HI, Muhle L, et al. Neutrophil dysfunction in a family with a SAPHO syndrome-like phenotype. *Arthritis Rheum* 2008;58:3264-3269.
16. Contassot E, Beer HD, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13590.
17. Colina M, Pizzirani C, Khodeir M, Falzoni S, et al. Dysregulation of P2X7 receptor-inflammasome axis in SAPHO syndrome: successful treatment with anakinra. *Rheumatology* 2010;49:1416-1418.
18. Beretta-Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I, Schibler A, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000;159:594-601.
19. Sánchez A, Contreras Rojas A, Rondón F, y col. Síndrome SAPHO. *Rev Colomb Reumatol* 2002;9:56-61.
20. 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;61:813-821.
21. 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;18:1104-1108.
22. Carroll MB. Sternocostoclavicular hyperostosis: a review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011;3:101-110.
23. DiMeco F, Clatterbuck RE, Li KW, McCarthy EF, Olivi A. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome presenting as a primary calvarial lesion. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2000;93:693-697.
24. Letts M, Davidson D, Birdi N, Joseph M. The SAPHO syndrome in children: a rare cause of hyperostosis and osteitis. *J Pediatr Orthop* 1999;19:297-300.
25. Marsot-Dupuch K, Doyen JE, Grauer WO, de Givry SC. SAPHO syndrome of the temporomandibular joint associated with sudden deafness. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:902-905.
26. De Souza A, Solomon GE, Strober BE. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab and methotrexate. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011;69:185-187.
27. Sallés M, Olivé A, Perez-Andres R, Holgado S, et al. The SAPHO syndrome: A clinical and imaging study. *Clin Rheumatol* 2011;30:245-249.
28. Yamasaki O, Iwatsuki K, Kaneco F. A case of SAPHO syndrome with pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease masquerading as Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:339-341.
29. Kahn MF, Bouchon JP, Chamot AM, Palazzo E. Chronic enterocolopathies and SAPHO syndrome. 8 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59:91-94.
30. Schilling F, Kessler S. [SAPHO syndrome: clinico-rheumatologic and radiologic differentiation and classification of a patient sample of 86 cases]. *Z Rheumatol* 2000;59:1-28.
31. Yabe H, Ohshima H, Takano Y, Koyanagi T, et al. Mucosal lesions may be a minor complication of SAPHO syndrome: a study of 11 Japanese patients with SAPHO syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30:1277-1283.
32. Reith JD, Bauer TW, Schils JP. Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1368-1377.
33. Song X, Sun W, Meng Z, Gong L, et al. Diagnosis and treatment of SAPHO syndrome: A case report. *Exp Ther Med* 2014;8:419-422.
34. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:611-615.
35. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol* 2013;2013:513782.
36. Geusau A, Mothes-Luksch N, Nahavandi H, Pickl WF, et al. Identification of a homozygous PSTPIP1 mutation in a patient with a PAPA-like syndrome responding to canakinumab treatment. *JAMA Dermatol* 2013;149:209-215.
37. 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;66:409-415.
38. Gönül M, Cevirgen B, Ozge H, Kaya AH. New described dermatological disorders. *Biomed Res Int* 2014;2014:616973.
39. André MF, Piette JC, Kémény JL, Ninet J, et al. Aseptic abscesses: a study of 30 patients with or without inflammatory bowel disease and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2007;86:145-161.
40. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol* 2013;149:762-764.
41. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426-2437.
42. Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, Teebi AS, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the

- association with Sweet syndrome in two siblings. *J Pediatr* 1989;115:730-734.
43. Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:735-749.
 44. García-Aparicio A. Tratamiento del síndrome SAPHO. *Semin Fund Esp Reumatol* 2005;6:11-19.
 45. Moll C, Hernández MV, Cañete JD, Gómez-Puerta JA, et al. 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.
 46. 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.
 47. Pielfort D, García AM. Síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteitis y tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral. *Semin Fund Esp Reumatol* 2010;11:2-6.
 48. Firinu D, Murgia G, Lorrai MM, Barca MP, et al. Biological treatments for SAPHO syndrome: an update. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014;13:199-205.

**XXVIII Congreso Mexicano de
Dermatología
Centro de Convenciones, Querétaro, Qro.
22-26 de mayo de 2018**

