КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTS

СЛУЧАЙ НА СИНДРОМ SAPHO, ЛЕКУВАН СЪС ЗОЛЕНДРОНОВА КИСЕЛИНА И ХИДРОКСИХЛОРОХИН

С. Ламбова[1,2], Г. Хаджигеоргиев[3], Г. Гелов[4], П. Учиков[5,6]

[1]Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
[2]Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив
[3]Отделение по образна диагностика, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив
[4]Отделение по хирургия, МБАЛ – Хасково
[5]Катедра по специална хирургия, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
[6]Втора клиника по хирургия, УМБАЛ "Свети Георги" – Пловдив

Резюме: *Синдромът SAPHO се характеризира с комплекс от симптоми, в т.ч. кожни лезии, костно-ставни прояви като асептичен остеит (на предната гръдна стена или други зони на скелета), периферен синовит. Поради липсата на рандомизирани клинични проучвания и ниската честота на заболяването не съществуват утвърдени препоръки за терапия. Представяме клиничен случай на синдром SAPHO с остеит на гръдната кост и палмарна пустулоза, лекуван със золендронова киселина и хидроксихлорохин.*

Ключови думи: *SAPHO синдром, золендронова киселина, хидроксихлорохин*

Въведение

Синдромът SAPHO (акроним за Синовит, Акне, Пустулоза, Хиперостоза, Остеит/Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) е описан през 1960 г. и включва комплекс от симптоми, в т.ч. кожно ангажиране като палмоплантарна пустулоза, пустулозен псориазис, гноен хидраденит, тежко акне (фулминантно или акне конглобата) и костно-ставни прояви като периферен синовит или асептичен остеит на предната гръдна стена или друга зона на скелета. При възрастни най-често костното ангажиране засяга предната гръдна стена (65-90%). Възможно е обаче да бъдат засегнати и други скелетни зони. Втората по честота локализация на костното ангажиране е гръбначният стълб в гръдния му отдел (30%), следван от лумбален и цервикален отдел. Сакроилеит може да се наблюдава при 13 до 52% от пациентите, докато костите на крайниците и мандибулата се засягат рядко – до 10% от случаите [1]. Заболяването се наблюдава главно в млада и средна възраст и преобладава при жените. Мъжкият пол е по-често засегнат само при наличие на акне конглобата [2]. Синдромът SAPHO се наблюдава и при деца и се счита, че е рядък при лица над 60 години [3].

В част от случаите костно-ставните оплаквания са първоначална проява на заболяването, а в други те се проявяват едновременно с кожното засягане. Има наблюдения, че изолирани костни лезии са по-чести при деца. При млади пациенти е наблюдаван хроничен рецидивиращ мултифокален остеомиелит. Трябва да се отбележи, че кожните прояви могат да се явят години (понякога повече от 20) след костно-ставната патология. Счита се, че периферният синовит обичайно е с кратка продължителност и се повлиява добре от системни и локални противовъзпалителни лекарства. Костните лезии персистират в продължение на много години и пациентите имат епизоди на костна болка в засегнатата област. В еволюция хиперостозата остава стабилна при рентгенографско проследяване и симптомите се подобряват. Има съобщения и за моноцикличен ход на заболяването, както и за персистиране на активността повече от 20 години с последваща изява на ангажиране на нови костни зони. От лабораторните изследвания може да се установи умерена възпалителна реакция с повишаване на скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и нивата на С-реактивния протеин (CRP) [4]. Фактори, свързани с хроничния ход на забо-

ляването, са женски пол, повишени CYE и CRP, засягане на предната гръдна стена, периферен синовит, кожно ангажиране при дебюта [5].

Остеитът и хиперостозата са характерни находки при синдрома SAPHO. Последица са на хроничен възпалителен процес с включване на кортикалната и трабекуларната кост и се проявяват рентгенологично предимно с остеосклероза. Хиперостозата се визуализира като хронично ендостално и периостално задебеляване, стесняване на медуларния канал, което обикновено е хомогенно, но може да се наблюдава и хетерогенна структура с остеолитични зони. Хистологичните находки при синдрома на SAPHO включват признаци на остро до хронично възпаление, възпалителен гранулом с активирани остеокласти в ранните стадии, хиперостоза и фиброза на медуларната тъкан в късните стадии. Познаването на синдрома SAPHO е от съществено значение за клиничната практика, тъй като находките изискват диференциална диагноза с други патологични състояния като остеомиелит, сарком на Юинг, метастази, болест на Paget и др. [5].

Патогенеза

Етиопатогенезата на синдрома SAPHO остава неизяснена. Счита се, че това е автоинфламаторен синдром, който може да бъде свързан с различни фактори, включително имунна дисфункция, инфекция, генетично предразположение [6, 7]. Описана е връзка с Propionibacterium acnes в засегнатата област (наличие на бактерии или бактериални антигени) [5]. P. acnes е често срещан кожен сапрофит и участва в патогенезата на тежките форми на акне. От друга страна, в много случаи посявките от костна тъкан и ставни структури при синдром SAPHO са отрицателни [4]. Установено е повишаване на редица проинфламаторни цитокини, в т.ч. тумор-некротизиращ фактор (TNF)-α, интерлевкин (IL)-1, IL-8, IL-17, IL-18, рецептор-активатор на нуклеарен фактор капа-B (RANKL) [7].

Често използвани в практиката диагностични критерии за синдром SAPHO са предложените от Kahn и Khan (1994) (табл. 1) [4].

Съществува хипотеза, че синдромът SAPHO следва да се разглежда като клинична единица от групата на серонегативните спондилоартропатии [8]., но не всички автори подкрепят това схващане. Има и различни данни относно честотата на HLA-B27 антигена [5, 9, 10]. При 71 пациенти със синдром SAPHO не е открита асоциация с HLA-B27 антигена, който е бил положителен при 4% от изследваната популация [5] спрямо 8% честота при здрави лица от бялата раса [11]. Има и съобщения за по-висока честота на HLA-B27 антигена при други изследвани популации, варираща от 15% до 1/3 от случаите [4, 10].

Таблица 1. Критерии на Kahn и Khan (1994) за синдром SAPHO [4].

Наличие на някои от следните три клинични прояви е достатъчно за диагнозата
I. Хроничен рецидивиращ мултифокален остеомиелит
– Обичайно със стерилни посявки
– Може да има включване на гръбнака
– Със или без кожни прояви
II. Остър, подостър или хроничен артрит, асоцииран с някои от следните находки:
– Палмоплантарна пустулоза
– Пустулозен псориазис
– Тежко акне
III. Асептичен остеит (достатъчна е една локализация, вкл. спондилодисцит), асоцииран с някои от следните находки:
– Палмоплантарна пустулоза
– Пустулозен псориазис
– Псориазис вулгарис
– Тежко акне

Поради липсата на рандомизирани клинични проучвания и ниската честота на заболяването не съществуват утвърдени препоръки за лечение на синдрома SAPHO. Лечението е емпирично и цели повлияване на различните клинични прояви.

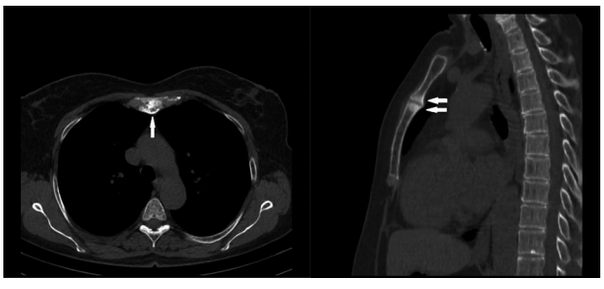
Клиничен случай

Представяме клиничен случай на 63-годишна жена, насочена за консултация с ревматолог по повод силна болка в предната гръдна стена с продължителност повече от 6 месеца. През последните 3 седмици преди консултацията пациентката забелязва поява на пустули по дланите (фиг. 1). От физикалното изследване не се установява синовит на периферните стави. От миналите заболявания при пациентката е налице постменопаузална остеопороза без патологични фрактури с 10-годишна давност, без антиостеопорозно лечение през последните 3 години. Пациентката има придружаваща спондилоза, остеоартроза на коленни стави I рентгенов стадий, лек феномен на Raynaud.



Фиг. 1. Палмарна пустулоза

От лабораторните изследвания: показателите на периферната кръвна картина бяха в референтни стойности, без данни за възпаление (CYE – 10 mm/h, CRP – 2,1 (< 6). От биохимичните изследвания – стойностите на серумен калций, трансаминази, креатинин и алкална фосфатаза бяха в референтни стойности. Не се установиха данни за инфекциозен фокус. Рентгенографията показа остеосклероза на гръдна кост (манубриум и тяло на гръдната кост). Компютърната томография на гръден кош демонстрира наличие на неравен контур в долната част на манубриума и в горната част на тялото на гръдната кост с хетерогенна костна структура в зоната на засягане с доминиране на остеосклерозата (фиг. 2).



Фиг. 2. Компютърна томография, която показва наличие на остеит на гръдна кост. Демонстрирана е хетерогенна костна структура с доминиране на остеосклерозата и неравен костен контур в долната част на манубриума и в горната част на тялото на гръдната кост (стрелки)

Еднократна инфузия на золендронова киселина доведе до пълно отзвучаване на болковия синдром в предната гръдна стена в рамките на 48 часа. Започна се терапия с хидроксихлорохин за повлияване на кожните лезии в доза 200 mg дневно. Не се регистрираха епизоди на предна гръдна болка за период от една година след приложението на золендронова киселина. 12 месеца след инфузията пациентката съобщи за лека болка в гръдната кост, когато бе приложена втора инфузия със золендронова киселина. След втората инфузия пациентката отново беше безсимптомна в продължение на 1 година и 2 месеца, когато отново се появи рецидив на болката в предната гръдна стена със значителен интензитет, която не се повлиява от приложението на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Пациентката получи трета инфузия със золендронова киселина. Общият период на проследяване е 2 г. и 6 м. Палмарната пустулоза имаше рецидивиращ ход през първите 6 месеца от лечението с хидроксихлорохин, с пълна ремисия на кожните прояви през следващите 2 години.

Обсъждане

Към момента няма утвърдени препоръки за лечение на синдрома SAPHO. Терапията е емпирична въз основа на проявите на заболяването и клиничния опит от наблюденията на клинични случаи, серии от случаи и публикации, базирани на опита в единични центрове. Терапията от първа линия за купиране на болката включва приложението на НСПВС и аналгетици. Антибиотиците обикновено не са ефективни [1], въпреки че има съобщения за клинични случаи с добър отговор [5, 8].

Бифосфонатите са синтетични аналози на пирофосфата и са мощни инхибитори на костната резорбция. Счита се, че имат и известна противовъзпалителна активност [1, 12] и инхибират секрецията на IL-1, -6 и TNF-α от макрофагите [13]. Има наблюдения за добър терапевтичен ефект на терапията с бифосфонати по отношение на костно-ставните прояви при синдром SAPHO [7, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. В допълнение, при синдрома SAPHO е описана повишена активност на остеокластите [5]. Zwaenepoel и съавт. (2016) съобщават резултати от лечение с бифосфонати в ретроспективно проучване, включващо 21 пациенти със синдром SAPHO. Бифосфонати са приложени при 14 болни, 8 от които са се повлияли и са постигнали пълна или частична ремисия [9]. Colina и сътр. (2009) съобщават за 14 болни със синдром SAPHO (10 жени и 4 мъже, средна възраст при дебюта на заболяването 40 години), рефрактерни на лечение с НСПВС, кортикостероиди и болестомодифициращи антиревматични лекарствени средства. БМАРЛС (сулфасалазин, метотрексат), които са лекувани с интравенозен памидронат в доза 60 mg в продължение на 3 последователни дни. Повлияването на костната болка е дефинирано като намаляване на стойностите от визуалната аналогова скала за болка с повече от 50%. При всички пациенти ангажиране на гръдната кост е било налице в началото на заболяването и при 2 случая е имало периферен моноартрит. При един пациент не е имало кожно засягане. Добър отговор е наблюдаван при 12 болни след 3 инфузии и при 8 от тях е постигната трайна ремисия [15]. Amital и съавт. (2004) провеждат проучване при 10 пациенти със синдром SAPHO (от които 7 жени, възраст към момента на поставяне на диагнозата между 26 и 68 години), които не се повлияват от НСПВС, перорални кортикостероиди, колхицин, метотрексат, сулфасалазин и TNF-α блокера – infliximab. Пациентите са лекувани с интравенозна инфузия 60 mg памидронат. При липса на отговор от първата апликация допълнителна инфузия е приложена след един

месец, а при частичен отговор – след 4 месеца. 9 болни са отговорили на терапията с памидронат, от които при 6 е наблюдавана пълна ремисия, а при трима – частичен отговор. Шестима от пациентите са получили две инфузии, двама са отговорили на четири инфузии, един пациент – на три и при един е била достатъчна единична апликация на медикамента [16]. Kopterides и съавт. (2004) съобщават за успешното лечение на синдром SAPHO със золендронова киселина при 18-годишен пациент от мъжки пол с болка и оток в челюстта и наличие на костна лезия на долната челюст, потвърдено при сцинтиграфия. Приложението на 4 mg золендронова киселина е довело до отзвучаване на симптомите за период от 6 месеца, когато се установява лек рецидив на симптомите. Приложена е втора апликация на медикамента, след която е имало безсимптомен период от 1 година, когато емпирично е приложена трета инфузия золендронова киселина [17]. Монотерапия със золендронова киселина е показала добър ефект и отзвучаване на симптомите при клиничен случай на SAPHO синдром с костно-ставно засягане на стерноклавикуларните стави и клавикулите [18]. Други бифосфонати, като перорален алендронат [19] и интравенозен ибандронат [20], също са показали добра терапевтична ефективност при клинични случаи със синдром SAPHO.

Системни кортикостероиди и конвенционални БМАРЛС също са прилагани с добър ефект при синдром SAPHO [1, 21]. При 120 пациенти със синдром SAPHO Hayem и съавт. (1999) съобщават добри резултати при 10 случая, лекувани с метотрексат, от които 6 са имали периферен артрит. Ефект не е регистриран при 18 болни, лекувани със сулфасалазин [8]. При клиничен случай на синдром SAPHO с костни, ставни и кожни прояви е наблюдаван добър ефект при лечение с конвенционалните БМАРЛС (сулфасалазин, метотрексат, хидроксихлорохин), изотретиноин и метилпреднизолон [21]. Терапията с ниска доза метотрексат е златен стандарт при лечението на ревматоиден артрит. Обикновено се използва и като средство от първа линия при псориатичен артрит с висока ефективност както за проявите на периферен артрит, така и за кожните лезии [22]. Метотрексат е използван с добър терапевтичен отговор при пациенти със синдром SAPHO и периферен синовит [23]. Има съобщения и за успешно лечение на ставно и кожно ангажиране с лефлуномид при клинични случаи със синдром SAPHO [24].

Биологични и таргетни синтетични БМАРЛС също са прилагани успешно при заболяването. В систематичен обзор Daoussis и сътр. (2019) правят заключението на базата на съществуващите литературни данни, че при пациенти със синдром SAPHO, които не се повлияват от конвенционални БМАРЛС, TNF-α блокерите са първи избор и подобрение на костно-ставното ангажиране се установява при 93.3% от случаите след тяхното приложение. При болни, при които TNF-α блокерите са неефективни, може да се използват биологични средства, насочени срещу цитокините IL-17 и IL-23. При използване на блокери на IL-17 е установено подобряване на кожните прояви в 57.1% от случаите (4/7), а по отношение на костно-ставното ангажиране – при 37.5% (3/8) от пациентите. Ustekinumab е показал ефиктивност в част от случаите по отношение на кожните (3/5) и костно-ставните прояви (2/4) [25]. В клиничен случай палмоплантарните пустули и гръдната болка в контекста на двустранно засягане на стерноклавикуларни стави и първо ребро се подобряват след лечение с метотрексат. Синовитът обаче е рефрактерен на НСПВС, метотрексат, хидроксихлорохин и TNF-α инхибитора etanercept. Приложението на JAK инхибитора тофацитиниб е довело до повлияване на ставния синдром [26].

В настоящия клиничен случай кожните лезии бяха успешно лекувани с хидроксихлорохин. Хидроксихлорокинът е антималарийно лекарство, използвано при различни ревматични заболявания. Медикаментът има имуномодулиращ ефект, като може да забави или да предотврати органна увреда и има антитромботични ефекти. Хидроксихлорокинът е слаба основа, която кумулира в лизозомите, поддържащи кисело pH. В ревматологията е показан за лечение на лек ревматоиден артрит, ставни и кожни прояви при системен лупус еритематозус и др. [27]. Антималарийните медикаменти обикновено се избягват при псориатичен артрит, тъй като има съобщения, че влошават псориазиса. Това явление обаче е поставено под въпрос и са налице наблюдения от някои автори за много ниска честота на активиране на псориазиса при лечение с хидроксихлорохин на пациенти с псориатичен артрит (2/114 за 3.5 години, Aydin и съавт., 2015).

Заключение

Поради липса на утвърден терапевтичен протокол при синдром SAPHO лечението на заболяването е емпирично и включва off-label приложение на медикаменти в зависимост от клиничните прояви на заболяването и адаптиране на терапията според наблюдавания терапевтичен отговор. Литературните данни и описаният клиничен случай са в подкрепа на приложението на золендроновата киселина като успешна терапевтична стратегия по отношение на костното ангажиране. Хидроксиклорохинът е имуномодулиращ медикамент, който може да се има предвид при синдром SAPHO за повлияване на кожното ангажиране.