

SAPHO Sendromu

SAPHO SYNDROME

Burçin ASLAN ÖZÇAKAR*, Şehim KUTLAY**

* Arş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,

** Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, ANKARA

Özet

SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) sendromu kemik, eklem ve deri tutulumuyla seyreden, kronik inflamatuvar bir antitedir. İlk kez 1987 yılında, Fransa'da, Chamot ve ark. tarafından tanımlanmıştır. SAPHO sendromunun en belirgin özelliği steril, inflamatuvar osteittir. En sık sternum, kosta ve klavikulalarda hiperostoz ve genişlemeyle karakterize, göğüs ön duvarı tutulumu görülür. Aksiyel iskelet (omurga, sakroiliak eklem) ve periferik kemikler de tutulmuş olabilir. Klinik olarak hastalar, ağrı, hassasiyet ve şişme ile gelirler. Deri tutulumu; palmoplantar püstüloz, püstüler psoriasis, akne konglobata, akne fulminans, süpüratif hidradeniti içerir. SAPHO sendromlu hastalarda, deri ve kemik tutulumlarının seyirleri genelde paralel gitmez. Başlangıçta akne ve püstülozun olmaması SAPHO sendromu tanısını ekarte ettirmez. SAPHO sendromunun tedavisi semptomatiktir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, kolşisin, sülfasalazin, metotreksat, kalsitonin, antibiyotikler, pamidronat ve anti tümör nekrozis faktör α 'nın da içinde bulunduğu çeşitli ilaçlar tedavi amacıyla kullanılmaktadırlar. SAPHO sendromunun alevlenmeler ve iyileşmeler ile giden dalgalı bir seyri vardır. Erken tanı, gereksiz araştırma ve tedavileri engeller. Hastalar, hastalıklarının kronik, ağrılı ama selim seyirinden haberdar edilmelidirler.

Anahtar Kelimeler: SAPHO, Osteit,
Sternokostaklavikular hiperostoz,
Palmoplantar püstüloz

T Klin FTR 2003, 3:107-116

Summary

SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis) syndrome is a chronic disorder combining skin, bone and joint manifestations. It was first described by Chamot et al in 1987, in France. The hallmark of this syndrome is an inflammatory osteitis, which is characteristically sterile. Bone involvement most commonly affects the anterior chest wall, where common findings include hyperostosis and enlargement of sternum, clavicles and ribs. The axial skeleton (spine and sacroiliac joints) and peripheral bones can also be involved. The clinical presentation is pain, tenderness and swelling. Skin disease includes palmoplantar pustulosis, pustular psoriasis, acne conglobata or fulminans, and hidradenitis suppurativa. The course of the skin and musculoskeletal manifestations are not necessarily parallel and the absence of pustulosis or acne at presentation does not exclude the diagnosis of SAPHO syndrome. The treatment is symptomatic. Various therapies include NSAIDs, corticosteroids, colchicine, sulfasalazine, methotrexate, calcitonin, antibiotics, pamidronat, TNF α blocking agents. The clinical course of the disease is relapsing and remitting. Early diagnosis can prevent unnecessary investigations and treatments. The patients should be informed about chronic, painful but benign nature of this disease.

Key Words: SAPHO, Osteitis,
Sternocostoclavicular hyperostosis,
Palmoplantar pustulosis

T Klin J PM&R 2003, 3:107-116

SAPHO Sendromu, Sinovit, Akne, Püstüloz, Hiperostoz, Osteit bulguları ile karakterize, kemik, eklem ve deri tutulumuyla seyreden, kronik bir bozukluktur (1).

İlk kez Windom ve arkadaşları, 1961 yılında, akne konglobata ile birlikte olan muskuloskeletal problemleri tanımladılar. Bunu; 1968'de, Japonya'da, Kato ve ark.nın palmaplantar püstülozun eşlik ettiği, ilk bilateral klavikular osteomyeliti

tanımlamaları takip etti. 1975'de, Köhler ve ark., sternokostaklaviküler hiperostoz adını verdikleri bir durumdan söz ederken, aynı hastalığın deri bulgularından bahsetmediler. Sonozaki ve ark., 1979 yılında, aynı zamanda ortaya çıkan göğüs ön duvarının artro-osteiti, püstüloz ve sakroileak tutulumu tanımladılar. Aynı araştırmacılar, 1981'de 53 tane püstüloz artroosteit vakası yayımlarken, bunu seronegatif spondiloartropatilerle ilişkili, ankilozan

spondilit, psoriatik artrit, Reiter sendromundan farklı, yeni bir romatolojik antite olarak sundular (2).

1987 yılında Fransada, Chamot ve ark. tarafından, başlıca göğüs ön duvarını tutan aseptik osteomyelit, palmaplantar püstüloz ve ciddi akneyle kombine muskuloskeletal problemleri olan hastalar üzerinde çok merkezli çalışma başlatıldı. Bu çalışmadan elde edilen veriler ve literatürün incelenmesi, tüm bu tanımlamalarda kemik tutulumunun, radyolojik görünümü ve patolojik özellikleriyle palmaplantar püstülozlu, akne konglabatalı ve deri problemi olmayan hastalarda birbirinin aynı olduğunu gösterdi ve bu sendrom SAPHO olarak tanımlandı. Böylece literatürde farklı adlandırmalarla tanımlanmış olan aynı durumun doktorlar tarafından daha iyi anlaşılması sağlandı (2).

Bazı araştırmacılar SAPHO'yu spondiloartropatiler grubuna sokup, bu durumu, aksiyal ve periferik tutulumun beraber bulunabilmesi, tetikleyici enfeksiyöz ajan varlığı, entesopatik değişikliklerin olması ve inflamatuvar barsak hastalıklarının artmış prevalansı ile açıklamışlardır.

SAPHO Sendromuna Dahil Edilebilecek Olan Durumların Farklı Adlandırılmaları

- Akne artrit veya akneyle birlikte olan spondiloartropati
- Akut psödoseptikartrit ve palmaplantar püstüloz
- Palmaplantar püstülozla birlikte olan artroosteit
- Püstülotik artroosteit
- Palmaplantar püstülozlu bilateral klavikular osteomyelit
- Fulminan aknenin kemik lezyonları
- Kronik multifokal cleido metafiz osteomyeliti
- Kronik rekürren multifokal osteomyelit ve palmaplantar püstüloz
- Kronik sklerozan osteit
- Klavikular hiperostoz ve akne artrit

- İntersternoklavikular ossifikasyon
- Jukstasternal artrit ve entezit
- Akneyle birlikte olan muskuloskeletal sendromlar
- Sternokostaklavikular hiperostoz
- Süpüratif hidradenit ile birlikte olan spondiloartropati
- Tietze sendromu (2)

Epidemiyoloji

SAPHO sendromu, çocuklarda, gençlerde ve orta yaşlı erişkinlerde gözlenmektedir. Altmış yaşından sonra enderdir. Kadın erkek oranı eşittir. Akneli olgular erkeklerde, palmaplantar püstülozlu olgular kadınlarda daha fazla görülür. Coğrafi dağılım açısından olguların çoğu, Japonya, Kuzey ve Batı Avrupadan gelmektedir. Birleşik Devletler ve Kanada'dan daha az sayıda olgu bildirilmiştir. Bu farklılığın etnik ve immünogenetik değişikliklere mi yoksa durumu belirlemekteki başarısızlığa mı bağlı olduğuna karar vermek zordur (2).

Etyopatogenez

SAPHO Sendromunun etyopatogenezini tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyöz ve genetik nedenler üzerinde çalışılmaktadır. SAPHO Sendromlu sınırlı sayıda olguda, Propionibacterium acnes kemik biyopsilerinde üretilebilmiştir. Edlund ve ark. 15 SAPHO sendromlu hastanın 11'de P.acnes'i üretmiştir (3). Wagner ve ark. 1997 yılında, 11 SAPHO'lu hastadan, bilgisayarlı tomografi (CT) eşliğinde biyopsi ile örnek almış ve 6 hastada P.acnesi üretmişlerdir. Bu hastalarda, antibiyotik tedavisinden sonra semptomatik iyileşme ve radyolojik değişikliklerde azalma rapor edilmiştir (4). Bu iki literatürün aksine, bildirilen olguların daha büyük bir kısmında kemik ve eklem kültürleri negatif bulunmuştur. Ayrıca ciddi akne olgularında da saptanan bu mikroorganizma kolayca çoğalan, yaygın deri saprofitidir. Ancak diğer yandan mikroorganizmanın lokal olarak enjekte edilmesi eklem lezyonlarına neden olabilir. Bu nedenle en azından yardımcı bir faktör olarak Propionibacterium acnes veya benzer düşük infektiveli organizmaların sorumluluğu dışlanamaz (8).

Akne fulminansda, dolaşan immün komplekslerin varlığı saptanmıştır. Sofman ve Prose, Propionibacterium acnes antijenlerine karşı olan immün komplekslerin kemiklerde biriktiği ve klinik olarak osteolitik lezyona yol açacak inflamatuvar kaskadı başlattığını savunmuştur (5).

Edlung tarafından yayınlanan bir çalışmada, SAPHO sendromunda HLA-B27 ilişkisi %30 olarak bulunmuştu (3). Fakat sonradan yapılan araştırmalar bu durumu desteklememiştir. Palmo-plantar püstüloz ve sternokostaklavikular hiperostoziste spesifik bir HLA paterni saptanamamıştır. SAPHO sendromu ile HLA-B27 ilişkisinin zayıf olarak nitelendirilmesi, literatürde bulunan ailesel olgu sayısının sınırlı olması, belli coğrafi bölgelerde hastalığın daha sık görülmesi, genetik faktörlerden çok, çevresel faktörlerin olası rolünü düşündürmektedir (6).

Klinik Özellikler

Kemik ve eklemlerin tutulumu

SAPHO sendromlu tüm hastalarda, kas iskelet sistemine ait belirtiler mevcuttur. Bunlar; osteit, hiperostoz ve sinovit şeklinde özetlenebilir. Semptomlar kronik, progresif ve dalgalı seyir gösterme eğilimindedir. Erken erozif ve geç hiperostotik değişiklikler gözlenir.

Hiperostoz, osteogenezis artışına bağlı olarak, kemikte genişleme, entezis bölgelerinde yeni kemik oluşumu ve eklem füzyonlarına neden olabilir. Düz grafilerde skleroz ve kemik dansitesinde artış şeklinde kendini gösterir. SAPHO sendromunda, en sık sternoklavikular hiperostozis görülür (8).

Kemiğin inflamasyonu olan osteit, SAPHO sendromunun en belirgin özelliğidir.

Kemik korteksi, medüller kanal veya her ikisi birden tutulabilir. Tutulan kemikte histopatolojik değişikliklere neden olur. Hastalığın akut safhasında, infeksiyöz osteomyelitten ayrılamayan, polimorfonükleer infiltratlar, ödem ve periostal kemik formasyonu görülür. İntermediate safhada mononükleer hücrelerin hakim olduğu kronik inflamasyon vardır. Geç safhada, osteoklast, osteoblast sayısı artar, kemik trabekülleri genişler. Sklerotik kemik değişiklikleri ve kemik iliği

fibrozisi görülür. Bakteri kültürleri genelde steril olarak değerlendirilmesine rağmen, sınırlı sayıda vakada, Propionibacterium acnes gibi düşük virulanslı mikrobiyal ajanlar, derin kemik biyopsi örneklerinde izole edilmiştir.

Sinovit, sinovyumun inflamasyonudur. Hassasiyet, ağrı, şişlik, kızarıklık ve hareket kısıtlılığı görülebileceği gibi, ağrı olmadan sadece şişlikle de hasta gelebilir. Bu sendromdaki eklem değişiklikleri, genellikle kemik ve cilt lezyonlarına sekonderdir. Osteitin komşu eklem yapılarına yayılmılarından köken alabilir (sakroiliak ve sternoklavikular eklemlerde) veya periferik eklemlerde aseptik artritler şeklinde olabilir (7).

SAPHO sendromunda kas iskelet sistemi tutulumu, genelde 3 anatomik bölgeyi hedef alır.

- a) Göğüs ön duvarı
- b) Aksiyel iskelet
- c) Periferik kemikler

A. GÖĞÜS ÖN DUVAR TUTULUMU

En sık görülen lokalizasyondur. Bir çalışmada %63 olarak bildirilmiştir (7). Bu yapının tüm komponentleri tutulmuş olabilir. Sternum, kosta ve klavikulalarda hiperostoz veya manibriosternal ve sternoklavikular eklemlerde artrit bulguları görülebilir. Klinik olarak hastalar, ağrı, hassasiyet ve bazen bunlara eşlik eden şişme ile gelirler. Hastalığın erken döneminde periostitin eşlik ettiği erozif değişiklikler; geç döneminde subkondral skleroz, hiperostoz ve bazen ankiloz gelişir. Radyografik olarak iskelet değişiklikleri gelişmeden önce ağrı görülebilir ve tanısız sorunlara yol açar. Bazı hastalarda göğüs kafesi hareketliliğinde azalma görülür.

Klavikula tutulumunda; ön ve oblik grafilerde, klavikuların biri yada her ikisi de genişlemiş ve yoğunluğu artmıştır. Bu değişiklikler, ya tüm kemiği tutar ya da lokalizedir. Radyografik olarak hiperostozisin göstergesi olan skleroz, homojen olabilmekle birlikte, fibriler, psödopagetik de olabilir. Bazı hastalarda, sklerotik bölgelerin ortasında belirgin osteoliz alanları görülebilmektedir. Periostit vardır. Genellikle osteolitik lezyonlar ülser akneye birlikte dir.

Sternumda, kemiğin tümünü ya da daha sık olarak yalnız manibriyumu tutan benzer değişiklikler ortaya çıkabilir. Kostakondral bölgede, bazı olgularda parsiyel veya total kaynaşmaya yol açan kemikleşmelerle birlikte, kaburgaların ön segmentleri de tutulmuştur. Eklemler de bu olaya katılır. Subkondral kemik düzensizdir. Eklem aralığı genişlemiş, daralmış ve hatta kapanmış olabilir. Bu, yalnız sternoklavikular eklem gibi gerçek sinovyal artikülasyonlarda değil aynı zamanda sinkondrozlarda (kostamanubriyel ve kostakondral eklemler) ve manibriyosternal eklem gibi simfizislerde de görülebilir. Düz grafilerde erozif defektler, sintigrafide artmış aktivite, eklem tutulumunu gösterir. Komşu ligamanlarda, göğüs kafesinin ve skapüler kuşağın hareketliliğinin kısıtlanmasına katkıda bulunan, sklerotik entesopati yapıyla kemikleşme olayına katılır. Posteriyor kosta kavsı, klavikulalarda görülen aynı lezyonları gösterebilir. Bu değişiklikler nadiren tam olarak birlikte görülür. Yayınlanan olguların çoğunda, patolojik olay göğüs duvarının yalnız sınırlı bir bölümünü tutmuştur (2).

B. AKSİYEL TUTULUM

SAPHO sendromunda omurga sıklıkla etkilenir. Bu oran bir çalışmada %32 olarak bildirilmiştir (8). Kronik lumbosakral veya servikal ağrı ve tutukluk dikkati vertebralara çekebilir. Bazı olgularda ise semptom yoktur ve lezyonlar yalnız radyografide görülebilir.

Radyografide, vertebral tutulum olduğunu düşündüren bulgular;

1. Vertebra komşu son plaklarda düzensizlik, erozyon ve skleroz artışı
2. Vertebra korpuslarının difüz hiperostozisi
3. Sindesmofit formasyonu, paravertebral ligamentte ossifikasyon
4. Spondilodiskittir (9).

Çoğu olgularda spinal lezyonlar, 2 ile 4 komşu vertebrayı tutacak şekilde segmentaldir. Torasik vertebralarda en sık tutulanlardır; bunu lomber, servikal ve sakral vertebralarda azalan sıklıkla takip eder. Periferik kemiklerde olduğu gibi, lokalize lezyonlar enfeksiyöz veya tümoral durumları

düşündürebilir. Bazı durumlarda, genellikle sakroileitle kombine olarak, ankilozan spondilitle bir bağlantı olasılığını akla getiren yaygın bir tutulum görülür (2).

Spondilodiskit:

Radyolojik olarak spondilodiskit çok sık görülen bir bulgudur ve palmoplantar püstülosisli hastaların %20'sinde görülür (11). Klinik olarak hastalarda lokalize hassasiyetin eşlik ettiği bel, boyun ağrısı ve hafif ateş olabilir. Nörolojik komplikasyon genelde bulunmaz. Hastalar bir müddet sonra asemptomatik hale gelirler. Aynı seviyeden rekürens görülmez. Ama vertebral kifoza neden olabilir.

Radyolojik değişiklikler eklem aralığında daralma, erozyon ve vertebral korpusların karşı tarafında sklerotik değişikliklerdir. Genellikle diskovertebral bileşkenin santral ve anterior bölümlerine lokalizedir. Vertebranın izole sklerotik lezyonları spondilodiskitten ziyade spondilit ile ilişkilidir. Radyolojik olarak enfeksiyöz ve inflamatuvar spondilodiskit birbirinden ayırd edilemez. Ancak, SAPHO sendromlu hastalarda spondilodiskit birden fazla seviyede veya aynı seviyede birkaç odakta olabilir. Bu enfeksiyöz diskitlelerde görülen bir bulgu değildir. Ayrıca SAPHO'lu hastalarda görülen spondilodiskit erken dönemde osteofit formasyonu, paravertebral ligamentlerde ossifikasyon ve vertebral korpusların hiperostozisi gibi yapısal değişikliklerle beraberdir.

Bilgisayarlı tomografide, inflamatuvar nedeni yansıtan, vertebral korpuslarda erozif değişiklikler görülür. Spinal kord kompresyonu veya absesi genelde görülmez. Sintigrafide hafif bir tutulum artışı gösterilir.

Diskit için en sensitif ve spesifik görüntüleme manyetik rezonansdır (MR). Radyografik ve sintigrafik olarak normal olan vertebralarda bile, MR'da inflamatuvar tutulum saptanabilir. SAPHO sendromlu hastaların MR bulguları; fokal veya difüz anormal kemik iliği sinyali, hiperintense paravertebral yumuşak doku şişmesi, intervertebral disklerde anormal sinyal, T₁ ağırlıklı sekanslarda hipointensite, T₂ ve kontrastlı T₁ ağırlıklı sekans-

larda hiperintensite görülür. Hastalar, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlara iyi cevap verirler (10).

Diğer aksiyal bulgular sakroileit, iliak ve pubik kemiklerin osteitidir. Sonozaki ve ark.'nın bildiriyle başlayarak pek çok yayında, sakroileitin hastaların önemli bir bölümünde görülebileceği ileri sürülmektedir. Bu oran %13-52 arasındadır (8). Bu sakroileit, spinal tutulumla birlikte olan veya olmayan düz ankilozan spondilitle görülüne benzeyebilir. Bununla birlikte, iki değişik özellik belirtilmelidir. Unilateral tutulum, ankilozan spondilitte olduğundan daha sıktır. Fransada yapılan çok merkezli çalışmada tanımlanan 85 hastanın 28'inde (%33) sakroileit bulunmaktaydı. Bu olgular arasında 13'ü kesinlikle unilateraldi. Ayrıca, bilgisayarlı tomografi incelemeleri, eklem iki kenarında, alışılmamış bir osteoskleroz olduğunu göstermiştir. Bu yerleşim SAPHO ve seronegatif spondiloartritler arasındaki olası bağlantı konusunu ortaya çıkarır (2).

İleum ve mandibula gibi yassı kemikler de tutulmuş olabilir; bunlar sklerotik ve biraz genişlemiş görünürler. Tek başına olduğunda ileumun tutulması genellikle asemptomatiktir; fakat sakroiliak eklemdeki erozif değişikliklerle kombine olabilir. Pubik kemik de tutulmuş olabilir. Diğer taraftan, mandibular hastalık genellikle asemptomatiktir. Temporomandibular eklemde erozif artrit neden olabilir (2,7).

Aksiyel iskelette hiperostozis yapan diğer nedenler SAPHO sendromu tanısı koyulmadan önce ekarte edilmelidir. Bunlar;

- 1) Seronegatif Spondiloartropatiler
- 2) DISH
- 3) Florosis
- 4) Retinoid tedavisi
- 5) Okronozis
- 6) Alkaptonüri
- 7) Hipoparatiroidizm (11).

C. PERİFERAL TUTULUM

Hastalığın seyrinde uzun kemikler de tutulur. Bu tutulum, sıklıkla gözardı edilmiş olup, tanıda güçlüklerle yol açabilir. 1972 yılında Gideon tarafın-

dan çocuklarda kronik reküren multifokal osteomyelit olarak adlandırılan tutulumun, sonraları yetişkinlerde de görülebileceği gösterilmiştir (12).

Kronik reküren multifokal osteomyelit: SAPHO sendromunun pediatrik formu olarak kabul edilen inflamatuvar bir kemik hastalığıdır. 7-12 yaş arası kız çocuklarda daha sıktır. Uzun kemik metafizleri, omurga, pelvis, omuz kuşağı, çenede görülebilir. Lezyonlar, genelde uzun kemiklerin metafizlerinden başlar ve karakteristik olarak miks litik-sklerotik doğasındadır. Unifokal veya multifokal olabilir. Yoğun skleroz ve periostit ile kemikler genişlemiştir. Tibia, klavikula, fibula, femur ve radiusda azalan sıklık sırasına göre bulunurlar. Bu lezyonlar, her zaman olmamakla birlikte, genellikle ağrı, şişme ve lokal ısı artışı gibi semptomlar gösterir. Komşu eklemlerde artrit gelişebilir. Multipl remisyon ve alevlenmelerle gider, ama uzun dönemde majör sekel bırakmadan remisyona girer. Radyografik değişiklikler, enfeksiyöz osteomyeliti veya başlıca Ewing sarkomu olmak üzere bir neoplastik kemik lezyonunu düşündürür. Ellerin ve ayakların kemikleri ender olarak tutulur. Histolojik olarak bakteriyel osteomyelitten ayrılamadığı için tanı güçtür. Biyopsilerde herhangi bir mikroorganizma izole edilememiştir. Bu nedenle antibiyotikler etkisizdir. Tedavide non steroid antiinflatuvar ilaçlar, cevap yoksa steroidler, sülfasalazin ve bifosfanatlar kullanılabilir (13).

SAPHO sendromunda, kemik lezyonları, artiküler ve periartiküler inflamasyonla birlikte olabilir. Artraljiler de sıktır. Bazılarında periartiküler tenosinovit gelişebilir. Eklem bulguları genelde osteitin genişleyerek, komşu eklem yapılarını etkilemesine sekonderdir. En sık ilium osteitine bağlı erozif sakroileit ve klavikular hipertrofiye bağlı sternoklavikular artrit görülse de, bazen periferik eklemlerde aseptik artritler görülebilir (7). Diz eklemine akut febril psödoenfeksiyöz artrit şeklinde değişik bir bulgu mevcuttur. Sinovyal muayene, normal olabileceği gibi, değişmiş polimorfonükler lökositlerle, birkaç monositin olduğu pleositik steril özellikte de görülebilir. Bazı hastalarda erozif ve destrüktif lezyonların olduğu seronegatif poliartrit gelişir (2).

Deri Tutulumu

SAPHO Sendromlu hastalar, çeşitli deri bulguları gösterirler. Bunlar;

1. Palmoplantar püstüloz
2. Akne konglobata
3. Akne fulminans
4. Süpüratif hidradenit

SAPHO sendromlu hastalarda, deri ve kemik tutulumlarının seyirleri genelde paralel gitmez. Cilt lezyonları her vakada olmayabilir. Bunun sebebi deri tutulumunun geçici olabilmesi veya kemik patolojisinin başlamasından yıllar sonra bile gelişebilmesidir. 1991'de Kahn tarafından yayınlanan bir vakada, hasta sternoklavikular kemik tutulumundan 20 yıl sonra palmoplantar püstüloz geliştirmiştir (14). Akne veya püstülozun olmaması SAPHO sendromu tanısını ekarte ettirmez.

Palmoplantar püstüloz (PPP), cildin polimorfonükleer lökosit içeren psödoabseleridir. Damar duvarı katılımı nedeniyle lökositoklastik vaskülit andırabilir. Püstül her zaman sterildir. Palmoplantar püstüloz, izole bir durum olarak ortaya çıkabileceği gibi, psoriasisın diğer lezyonlarıyla birlikte de meydana gelebilir. Histolojik olarak PPP ve psoriasis vulgaris birbirinden farklıdır. Psoriasisli hastaların %50'de HLA B13, B17 ve CW6 bulunurken, PPP'li hastalarda bu oran daha düşüktür (6).

Psoriasis vulgaris (PV), SAPHO sendromunun deri bulguları içinde sayılabilir mi?. O zaman SAPHO sendromu PsA'in bir alt gurubu mu?. Bu soruların yanıtı henüz kesinlik kazanmamıştır. SAPHO sendromunun tanımlandığı çok merkezli çalışmada psoriasis göze çarpan bir bulgu değildi ama prevalansı normal popülasyonda görüldüğünden üç kat fazlaydı (1). Helliwell SAPHO sendromunu PsA'nin bir alt grubu olarak klasifiye etmiştir. Bunu da psoriasis vulgarisde sternoklavikular ve manibriosternal inflamasyonun gösterilmesine bağlamıştır (30). Dumolord tarafından bildirilen bir aile vakasında ise, PsA'nin SAPHO sendromu ve spondiloartropati arasında kayıp halka olduğu sonucuna varılmıştır (15). SAPHO ve PsA'nin ayrı birer antite olduğunu savunanlar çoğunluktadır. Bu

konuyla ilgili ileri çalışmalar sürdürülmektedir.

Ciddi akneler, muskuloskeletal ve artiküler sendromlarla birlikte olabilir. Akne konglobatada, süpüratif kistik lezyonlar ve skarlar hakimdir. Bu lezyonlar, yüz, boyun ve gövdenin üst kısmında olduğu kadar, kalçalarda ve kolun üst kısımlarında görülür. Primer olarak erkekleri tutar ve akne vulgaristen, geç bir dönemde ortaya çıkması ve kronik olma eğilimi göstermesi nedeniyle ayrılır. Akne konglobatalı hastalarda daha sık görülen osteoartiküler tutulumlar; sakroileit ve periferik artropatidir (16).

Fulminan akne, genellikle kendi kendine sınırlı olan ve 13-19 yaş arası beyaz erkek çocuklarını tutan akut sistemik bir hastalıktır. Enderdir. Tipik olarak hastada 1-2 yıldır var olan akne, viral enfeksiyon, stres gibi nedenlerle, sırt, göğüs ve yüzde ileri derecede iltihabi ve ülseratif lezyonların görülmesiyle kötüleşir. Ateş, atralji, kilo kaybı ve ağrılı kemik lezyonları gibi çeşitli sistemik özelliklerle birlikte. Akut febril ülseratif akne konglobata adı da verilir. Fulminan akneli hastaların %90'unda osteolitik kemik lezyonları ve periostal reaksiyon saptanmıştır. Bu lezyonlar klavikula, sternum, uzun kemik ve ileumda daha sıktır. Muskuloskeletal semptomu olan fulminan akneli hastaların %30'unda sınırlı, deformasyon yapmayan artrit; %7'sinde sakroileit mevcuttur (16).

Süpüratif hidradenit, aksilla, kasık, perianal bölge gibi apokrin ter bezlerinin bulunduğu bölgelerde görülen, deri ve subkütanöz dokunun kronik iltihabi durumudur. Apokrin kanal, bezin genişlemesinden ve sekonder enfeksiyondan sonra tıkanır. Sonuç olarak, bez, çevre dokuda inflamasyona yol açarak rüptüre olur. Bu, deri ve deri altı dokusunda nodüller, kistler, apseler ve sinüs kanallarının oluşumuna yol açar.

Akne konglobata ve süpüratif hidradenit, aynı hastada, bazen baş derisinin dissekan selülit ile birlikte görülebilir. Bu beraberlik, foliküler oklüzyon triadı olarak adlandırılmıştır. Bu hastalıklarda sebace veya apokrin bezlerin tıkanması, sonradan iltihaplanarak nedbe oluşması ortak özelliklerdir.

Çeşitli serilerde deri tutulumunun hastaların 2/3'sinde görüldüğü rapor edilmiştir (1,3,10). Bununla birlikte, 2000 yılında Doornum tarafından düzenlenen bir çalışmada bildirilen, 6 Sapho sendromlu hastanın hiç birinde klasik palmoplantar püstüloz ve ciddi akne yoktu. Bir hastada palmar vezikül, 1 hastada psoriasis, 1 hastada akne vulgaris, 1 hastada nonspesifik maküler raş saptanırken, 2 hastada cilt lezyonu saptanmamıştı (8).

1999 yılında Hayem ve ark.nın Fransadan bildirdiği bir yayında, SAPHO sendromlu 120 vakanın 66'sında (%55) palmoplantar püstüloz, 37'de (%30.8) Psoriasis vulgaris, 30'de (%25) ciddi akne mevcuttu. Tek başına psoriasis 12 hastada mevcuttu. Bu hastaların hepsinin osteiti vardı. Bazı hastalar iki veya üç cilt tutulumuna birden sahipti. 19 hasta (%25.8)'nın hiç cilt tutulumu öyküsü yoktu. Cinsiyet ve deri tutulumunun ilişkisine bakıldığında ciddi akneli olgularda erkek üstünlüğü, palmoplantar püstülozlu veya psoriasisli olgularda kadın üstünlüğü gözlenmiştir. 30 yaşın altındaki vakalarda ciddi aknesi olan veya deri lezyonu olmayan hastaların sayısının PPP ve PV'li hastalara baskın olduğu bildirilmiştir (7).

Diğer Belirtiler ve Komplikasyonlar

1. Torasik çıkış sendromu ön göğüs duvarı tutulumu olan hastalarda sık rastlanan bir şikayettir. Subklavian ven trombozu olası bir komplikasyondur. Hastalar superior vena kava sendromuyla gelebilir.

2. Bilgisayarlı tomografik incelemede üst ön mediastende, semptomları açıklayan, sternumdan yayılan yumuşak doku kitlesi görülebilir. Bu mediastinal tümörü düşündürebilir.

3. Kemik ve eklem lezyonlarından sonra gelişen inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn ve ülseratif kolit) bildirilmiştir. Bu beraberlik, SAPHO sendromu ve seronegatif spondiloartritleri birbirine bağlayan ek bir kanıttır.

4. Vaskülit (Sternal osteit ve spondilite sekonder aortit)

5. Medulla spinalisin transiyent tutulumu

6. Plörezi ve perikardit (Üst torax osteitine sekonder)

7. Renal amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği

8. SAPHO sendromunun kemik tutulum bölgesinde iliak osteosarkom gelişmesi

9. Reaktif fibromatozis bildirilmiştir (7,17-20).

Tanı

Doğru tanıya genellikle diğer nedenler ekarte edildikten sonra erişilir. SAPHO sendromunun ayırıcı tanısında enfeksiyöz osteomyelit önemlidir. Radyolojik ve histolojik bulgular enfeksiyöz osteomyelitle benzerdir. Özellikle izole periferik kemik tutulumu olanlarda tanı koymak güçleşir. Ama ateşin olmaması, kültürlerin negatif çıkması ve antibiyotik tedavisiyle semptomlarda gerileme olmaması uyarıcı olmalıdır.

Belirgin periferik tutulumun olduğu olgularda, tümoral durumlar, monostotik olgularda Ewing sarkomu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Histolojik görünümün, osteoklast ve osteoblast artışı ile giden pagetoid görünümde olabileceği bilinmelidir. Hastanın yaşı ve paget hastalığının diğer bulguları ile ayırıcı tanı yapılabilir.

Bu tanısal problemler deri bulgularının olmadığı hastalarda görülür. Pratikte deri problemleriyle, iskelet-kas sistemi belirtileri arasındaki bağlantı farkedilemeyebilir. Tanıya yardımcı olması amacıyla ; 1988 yılında Benhamau tarafından ve 1994 yılında Kahn tarafından hazırlanan tanı kriterleri mevcuttur (7,21).

Benhamau Tarafından Hazırlanan Tanı Kriterleri

1. Şiddetli aknenin osteoartiküler belirtileri (Akne konglobata, akne fulminans, süpüratif hidradenit)

2. Palmoplantar püstülozisin osteoartiküler belirtileri

3. Hiperostozis ± deri belirtileri

4. Aksiyal veya periferik tutulumlu kronik reküren multifokal osteomyelit ± Deri belirtileri

Bu maddelerin birinin varlığı tanı için yeterlidir.

Dışlama Kriterleri

1. Septik osteomyelit
2. İnfeksiyöz göğüs ön duvarı artriti
3. İnfeksiyöz palmoplantar püstüloz
4. Palmoplantar keratodermi
5. Difüz idiyopatik iskelet hiperostozisi
6. Retinoid tedavisinin osteoartiküler manifestasyonu (7).

Retinoid tedavi; DISH'e benzeyen hiperostozise, difüz artralji ve miyaljilere, tendon ve ligaman kalsifikasyonlarına ve artrite neden olabilir (16).

Kahn Tarafından Hazırlanan Tanı Kriterleri

1. Kronik rekürren multifokal osteomyelit (Steril) ± deri belirtileri
 2. Steril; akut, subakut veya kronik artrit ile birlikte aşağıdaki deri belirtilerinden birinin olması
 - a) Palmoplantar püstüloz
 - b) Püstüler psoriasis
 - c) Akne konglobata, akne fulminans, süpüratif hidradenit gibi şiddetli akne
 3. Steril osteit + deri belirtileri
- Kriterlerden birinin varlığı tanı için yeterlidir (21).

Laboratuvar

Akut faz reaktanlarında orta dereceli bir yükseklik saptanır. (Eritrosit sedimentasyon hızı genelde <80). Lökosit sayımları ve alkalen fosfataz hafif artmış olabilir. RF negatiftir. HLA-B27; %30'dan az hastada pozitif olabilir. Diğer enfeksiyöz ajanlar için tüm testler normaldir.

Sinoviyal sıvı incelenmesi non spesifiktir. Steril, hafif inflamatuvar değişiklikler saptanır. Kemik sintigrafisinde göğüs ön duvarı tutulumu olan hastaların %70-90'ında artmış tutulum gözlenmiştir (22). Histolojik olarak kemik, subakut ve kronik steril osteomyelit özelliklerini gösterir (23). Pagetoid görünümde olabilir (24).

Son yıllarda kullanılmaya başlanan F18-FDG PET (flurodeoksiglukoz pozitron emisyon to-

mogrofisi) ile SAPHO sendromunun iskelet tutulumları, bakteriyel osteomyelit veya malignansilerden ayrılabilir (31).

Tedavi

SAPHO sendromunun tedavisi semptomatiktir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, kolşisin, sülfasalazin, methotreksat, kalsitonin, antibiyotikler, pamidronat ve anti tümör nekrozis faktör α 'nın da içinde bulunduğu çeşitli ilaçlar tedavi amacıyla kullanılmaktadırlar.

Osteoartiküler semptomların tedavisinde en sık nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır (3,10,24). Kortikosteroidler yan etkileri nedeniyle kısa süreli olarak, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir. Yavaş etkili ilaçlardan sülfasalazinin sınırlı sayıda olguda iyileşme sağladığına dair veriler literatürde mevcuttur (3,25). Antibiyotiklerin etkisi hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur. Azitromisin, anti inflamatuvar ve immümodülatuar etkileri nedeniyle, kronik rekürren multifokal osteomyelit tedavisinde önerilmektedir (26). Tetrasiklinler, antimikrobiyal, immünsupresan ve antikoajenaz etkileri nedeniyle SAPHO sendromu tedavisinde kullanılmışlardır. Ballara ve ark.nın yayınladığı iki vakada doksisisiklin tedavisinin sadece cilt lezyonlarının tedavisinde değil, aynı zamanda osteit ve sinovitin tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (27). Bu yayınların yanında antibiyotiklerin etkisiz olduğunu bildirenler de vardır (7).

SAPHO sendromlu hastaların, sternoklavikular eklem histopatolojisinde, osteoblast, osteoklast sayısının ve kemik turnoverının arttığı gösterildikten sonra; kemik yıkım inhibitörü olan bifosfanatların tedavide yeri olabileceği düşünülmüştür. Sayag-Boukris ve arkadaşları 6 SAPHO sendromlu hastada, 3 kez 60 mg iv pamidronat enjeksiyonu sonunda, 2. haftada ağrıda %50 iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (28). Von Doornum ve arkadaşları tek doz 30 mg iv pamidronat tedavisiyle bir hastada semptomlarda tamamen iyileşme, bir hastada ağrıda %50 azalma olduğunu göstermişlerdir (8).

Şimerik, anti-tümör nekrozis faktör α monoklonal IgG1 antikoru olan infliximabın da

SAPHO tedavisinde semptomlarda düzelme sağlandığı bildirilmiştir (29). Bu ilaçların etkinliğinin test edilmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Deri bulgularından; püstüler psoriasis topikal kortikosteroidlerden, şiddetli akne retinoidlerden fayda görebilir. Bu lezyonların tedavisi dermatolog tarafından yapılmalıdır.

Nadir olgularda ağrı kontrolü için, proksimal klavikular başın rezeksiyonu veya sinoviyektomi gibi cerrahi girişimler denenebilir.

Seyir

SAPHO Sendromunun alevlenmeler ve iyileşmelerle giden dalgalı bir seyri vardır. Genelde, periferik artiküler sinovit lezyonları kısa sürelidir. Sistemik ve lokal antiinflamatuvar ilaçlar, semptomların hızlı bir şekilde gerilemesine neden olur.

Diğer yandan kemik lezyonları, tutulan bölgede ağrı ve iltihap ataklarıyla birlikte, genellikle uzun yıllar boyunca sürer. Bir süre sonra semptomlar giderek hafifler ve hiperostoz, ard arda yapılan radyografik incelemelerde sabit olarak kalır. Ağrılı ama benign olarak nitelendirilen bu sendromun, ciddi komplikasyonlarına neden olabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç

SAPHO Sendromunun tanınması, kişileri kemik değişikliklerinin benzer olduğu, enfeksiyöz ve tümoral durumları tedavi etmek için, yanlışlıkla önerilen cerrahi girişim ve radyoterapi gibi, yanlış endikasyonlu terapötik girişimlerden koruyabilir. Hastalar hastalıklarının kronik, ağrılı ama selim seyrinden haberdar edilmelidirler (2).

KAYNAKLAR

1. Chamot AM, Benhamau CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome acné pustuleux hyperostose osteite(SAPHO): resultats d'une enquete nationale. Rev Rheum Mal Osteoartic 1987; 54:187-96.
2. Kahn M, Chamot AM. SAPHO Syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18:225-46.
3. Edlund E, Johnsson U, Lidgren L, Petterson H, Sturfelt G, Svensson B, et al. Palmoplantar pustulosis and sternocostoclavicular arthro-osteitis. Ann Rheum Dis 1988;47:809-15.
4. Wagner AD, Mai U, Hammer M, Zeidler H. Long term antibiotic therapy succesful in patients with SAPHO syndrome (abstract). Arthritis Rheum 1997; 40 (Suppl 9):62.
5. Sofman M, Prose N. Dermatoses associated with sterile lytic bone lesions. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 494-8.
6. Brandsen RE, Dekel S. SAPHO Syndrome. Dermatology 1993;186:176-80.
7. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O et al. SAPHO Syndrome: A Long-Term Follow up Study of 120 Cases. Semin Arthritis and Rheum, 1999; 29:159-71.
8. Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: Rare or Just Not Recognized? Semin in Arthritis and Rheum 2000 ;30:70-7.
9. Nachtigal A, Cardinal E, Bueau NJ, Sainte-Marie LG, Millette F. Vertebral involvement in SAPHO syndrome: MRI findings. Skeletal Radiol 1999 ;28:163-8.
10. Toussiroot E, Dupond JL, Wendling D. Spondylodiscitis in SAPHO syndrome. A series of eight cases. Ann Rheum Dis 1997; 56:52-8.
11. Cush J, Lipsky P. Reiter Syndrome and Reactive Arthritis. In:Koopman WJ,ed. Arthritis and Allied Condition a textbook of Rheumatology. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins Publishing, 14nd edition volume 1: 1338-9.
12. Schilling F, Sweden F. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis case report on adult CRMO with palmoplantar pustulosis. Akt Rheumatol 1997; 22:55-65.
13. Girschick H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. Orphanet Encyclopedia, March 2002.
14. Kahn MF, Bouvier MB, Palozzo E, Tebib J, Colson F. Sternoclavicular pustulotic osteitis (SAPHO): 20 Year İnterval Between Skin and Bone Lesions. J Rheumatol 1991; 18:1104-8.
15. Dumalord A, Gaudin Ph, Juvin R, Bost M, Pech M, Pheip X. SAPHO Syndrome or psoriatic arthritis? A familial case study. Rheumatology 1999;38:463-7.
16. Knitzer RH, Needleman B. Musculoskeletal Syndromes associated with acne. Semin Arthritis and Rheum. 1991;20:247-55.
17. Von Holsbeeck M, Martel W, Dequeker J, Favril A, Gielen J, Verschakelen J, et al. Soft tissue involvement, mediastinal pseudotümör, and venous thrombosis in pustulotic arthroosteitis: a study of eight new cases. Skeletal Radiol 1989; 18:1-8.
18. Valentin R, Gurtler KF, Schaker A. Renal amyloidosis and renal failure: a novel complication of the SAPHO syndrome. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:2420-3.
19. Legrand E, Audran M, Rousselet-Chapeau M, Le Levier F. İliak osteosarcoma in a patient with SAPHO syndrome. Rev Rheum Eng Ed 1995; 62:139-41.
20. Wagener P, Langer HE, Van Calker H, Vykopil KV, Heinz P. Reactive fibromatosis in pustulotic arthroosteitis. Clin Rheumatol 1989;8:274-6.
21. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO Syndrome. In: Wright and Helliwell(Eds.): Psoriatic arthritis. Baillieres Clinical Rheumatology 1994; 8:333-62.
22. Dihlmann W, Dihlmann SW, Hering L. Acquired hyperostosis syndrome (AHYS) (sternocostoclavicular hyperostosis, pustulotic arthro-osteitis, SAPHO syndrome). Bone scintigraphy of the anterior chest wall. Clin Rheumatol 1997; 16:13-24.

23. Fournie B. A broader concept of enthesitis and the hyperostosis osteitis periostitis (HOP) syndrome. *Rev Rheum Eng Ed* 1993;60:399-402.
24. Reith JD, Bauer TW, Schils JP: Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1368-77.
25. Rothschild B, Schils J, Lavelle H. Potential Therapeutic approach to SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29;5(April);332-4.
26. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: the antiinflammatory and local immunomodulatory effects in chronic recurrent multifocal osteomyelitis-a preliminary communication. *Z Rheumatol* 2000; 59:352-3.
27. Ballara SC, Siraj Qh, Maini RN, Venables P.J.W. Sustained response to doxycycline therapy in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum* 1999 Apr; 42(4):819-21.
28. Sayag-Boukris V, Laussadi S, Cormier C, Laroche F, Menkes CJ, Kahan A. Efficacy of pamidronate in the treatment of SAPHO syndrome (abstract). *Arthritis Rheum* 1998; 41(suppl 9):114.
29. Olivieri J, 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.
30. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991;30:339-45.
31. Pichler R, Weiglein K, Schmekal B, Sfetsos K, Maschek W. Bone scintigraphy using Tc-99m DPD and F18- FDG in a patient with SAPHO syndrome. *Scand J Rheumatol* 2003; 32:58-60.

Geliş Tarihi: 10.06.2003

Yazışma Adresi: Dr.Burçin ASLAN ÖZÇAKAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD
06100 Sıhhiye, ANKARA