



SAPHO-syndroom met acrodermatitis continua van Hallopeau

M.E. Weijns^{1*}, A. Kersbergen^{2*}, R. van Doorn³, L.E. Vos⁴

Het SAPHO-syndroom is een zeldzame aandoening met zowel huid- als osteoarticulaire afwijkingen. Hier beschrijven wij een patiënt met de weinig voorkomende combinatie van het SAPHO-syndroom met acrodermatitis continua van Hallopeau.

CASUS

Een patiënte van 79 jaar presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met sinds enkele jaren pijnlijke, verspringende ontstekingen van de toppen van de vingers en de tenen met loslating van een teennagel. Hierbij waren soms acraal pustels aanwezig. Eerdere orale behandelingen (fluconazol, ciprofloxacine en claritromycine) en topicale behandelingen met clobetasolzalf en miconazolcrème hadden geen effect.

Patiënte was bekend met hidradenitis suppurativa, had enkele jaren geleden een episode met erythema nodosum doorgemaakt, werd onderzocht door de mond-kaak-aangezichtschirurg vanwege recidiverende kaakklachten en liep bij de reumatoloog met pijnklachten van schouders, borstbeen en nek met verdenking op sterno-costo-claviculaire hyperostose (SCCH).

Bij lichamelijk onderzoek werden palmar enkele lenticulaire erosies gezien, passend bij een ingedroogde vesikel. Meerdere nagels toonde distale onycholyse, subunguale hyperkeratose en putjes (figuur 1). De linker hallux was erythemateus en geïndureerd, de nagel was geel verkleurd niet adherent aan het nagelbed met een dystrofisch aspect, waarbij bij druk pus subunguaal vrijkwam (figuur 2).

Differentiaal diagnostisch werden overwogen een acrodermatitis continua van Hallopeau (ACH), nagelpsoriasis, onychomycose, paronychia of jicht. Bij KOH-preparaten en kweken van de vinger- en teennagels werden geen schimmels of gisten aangetoond. Kweek van de huidschilfers toonde evenmin een microbiële oorzaak. In de urine werd geen verhoogd urinezuur gevonden en er werden geen afwijkingen op de X-voet gezien.



Figuur 1. Linker hand periunguaal erytheem van de eindphalanx van digitus 4 met onychodystrofie en subunguaal pus. Overige digititonen distale onycholyse en olieplekfenomeen.



Figuur 2. Onychodystrofie met subunguaal pussig beslag ter plaatse van de hallux links.

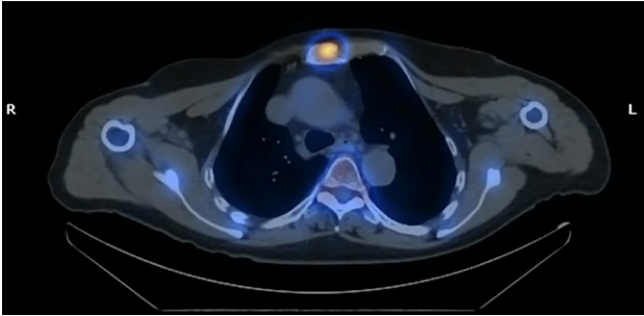
¹ Aios dermatologie, LUMC

² Semi-arts dermatologie, Haaglanden MC

³ Dermatoloog, LUMC

⁴ Dermatoloog, Haaglanden MC

* Beide auteurs hebben een gelijke bijdrage geleverd



Figuur 3. Abnormaal verhoogde uptake van 18F-FDG op de PET-CT scan ter plaatse van het costochondrale-gewricht 1 links en de manubriosternale synchondrose.

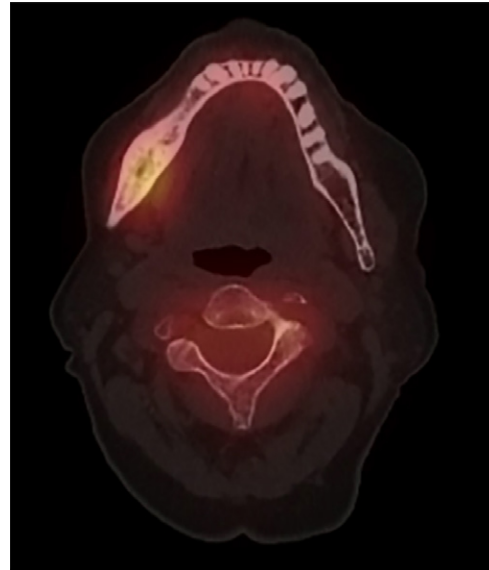
In samenwerking met de reumatoloog werd skeletscintigrafie verricht. Er werd verhoogd botmetabolisme waargenomen ter plaatse van de onderkaak rechts, het costochondrale-gewricht 1 links en manubrio-sternale gewricht (figuur 3 en 4). Dit bevestigde de verdenking op SCCH. Op basis van het voorkomen van deze bevindingen, tezamen met de huidafwijkingen allen gekenmerkt door neutrofiele infiltraten, stelden wij de diagnose: synovitis-acne-pustulose-hyperostose-osteïtis (SAPHO)-syndroom.

Patiënte werd door de reumatoloog behandeld met adalimumab (Humira). Dit leidde tot afname van de gewrichts- en huidklachten, zoals duidelijke vermindering van de pijn, erytheem en subunguale pustelvorming. Helaas moest de Humira na 1,5 jaar gestaakt worden bij verlies van effect en de ontwikkeling van antistoffen tegen adalimumab. Momenteel worden de acrale huidafwijkingen in partiele remissie gehouden met intermitterend eenmaal daags clobetasolzalf onder occlusie. Meerdere systemische therapieën zoals acitretine dan wel biologicals als guselkumab of secukinumab zijn overwogen, patiënte zag hiervan af.

BESPREKING

Het SAPHO-syndroom is een zeldzame aandoening met osteoarticulaire en huidafwijkingen. De afkorting SAPHO wordt gebruikt als een paraplu-term voor verschillende combinaties van osteoarticulaire afwijkingen die worden gekenmerkt door inflammatoire, steriele osteïtis of synovitis en hyperostose, met huidafwijkingen die vallen binnen het spectrum van neutrofiele dermatosen. [1]

Typische locaties van de gewrichtsklachten zijn ter plaatse van de anterieure borstwand (65-90%), ruggenwervels en sacro-iliacale gewrichten (32-52%). Ook betrokkenheid van het kaakgewricht is beschreven. Huidafwijkingen worden gezien bij 55-80% van de patiënten met het SAPHO-syndroom. Deze presenteren zich vaak simultaan met de gewrichts-afwijkingen, echter kunnen ook jaren voor of na de eerste gewrichtsklachten opkomen. Palmoplantaire pustulose wordt frequent binnen het SAPHO-syndroom beschreven (50-75%), maar ook combinaties met acne conglobata, hidradenitis suppurativa, Sneddon-Wilkinson syndroom, Sweet-syndroom en pyoderma gangrenosum zijn beschreven. [2,3]



Figuur 4. Abnormaal verhoogde uptake van 18F-FDG op de PET-CT scan ter plaatse van de rechteronderkaak.

Het ziekteverloop wordt gekarakteriseerd door remissies en exacerbaties en dit kan leiden tot invaliderende mobiliteitsbeperkingen en pijn. Slechts bij een minderheid van de patiënten is er sprake van een zelflimiterend beloop. [4,5]

ACH is een zeldzame steriele pustuleuze aandoening van de toppen van vingers en tenen met nagelbetrokkenheid uitend in onychodystrofie. In gevallen van forse inflammatie kan osteïtis van de onderliggende falanx, met osteolyse, dieper gelegen destructie veroorzaken. [6] ACH wordt gezien als een gelokaliseerde variant van palmoplantaire pustulose en is daarmee onderdeel van het SAPHO-syndroom. In de literatuur is slechts één casus beschreven van ACH bij het SAPHO-syndroom. [7]

PATHOGENESE

De pathogenese van het SAPHO-syndroom lijkt multifactorieel waarbij genetische, infectieuze en immunologische componenten in de literatuur worden beschreven. Wat betreft de infectieuze component wordt met name een pathogene rol van *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) gesuggereerd, omdat deze bij een deel van patiënten uit botbiopten geïsoleerd is. Omdat dit niet bij alle patiënten het geval is lijkt een directe causale relatie minder waarschijnlijk. Mogelijk speelt *P. acnes* een rol in het uitlokken van een abnormale systemische immunoreactie. [8]

Een mogelijke genetisch bijdragende component is gebaseerd op studies waarin HLA-B27 dragerschap vaker werd gezien bij patiënten met het SAPHO-syndroom. Daarnaast is er overlap in lichamelijke klachten van zowel het SAPHO-syndroom en seronegatieve spondylartropathieën. Bij de laatstgenoemde staat de associatie met HLA-B27 vast. Er bestaat geen associatie tussen ACH en HLA-B27. [9,10]

Dysregulatie van het immuunsysteem bij het SAPHO-syndroom uit zich door toegenomen productie van pro-inflammatoire cytokines IL-1, IL-8, IL-18 en TNF-alpha. [11]

Het diagnostisch- en behandeltraject behoeft een multidisciplinaire aanpak waarbij dermatoloog, reumatoloog, radioloog en eventueel orthopeed en kaakchirurg betrokken zijn. Vanwege de lage incidentie en grote variatie aan klinische presentaties is er geen algemeen geldende behandelstrategie beschikbaar, maar zal per patiënt gepersonaliseerd ingesteld moeten worden. Eerstelijnsbehandeling met NSAID's heeft de voorkeur bij osteoarticulaire klachten en topicale antibiotica bij huidafwijkingen zoals hidradenitis suppurativa (HS) of acne klachten. Als tweedelijnsbehandeling bij dermatologische klachten als palmoplantaire pustulose zijn acitretine en methotrexaat te overwegen. Hierbij gaat de voorkeur uit naar acitretine aangezien dit vaker verbetering geeft op de osteoarticulaire klachten. Bij acneïforme huidafwijkingen bestaat de eerste- en tweedelijnsbehandeling uit respectievelijk orale antibiotica (tetracyclines) en isotretinoïne. Bij de laatste is ook verbetering van osteoarticulaire klachten beschreven. [12]

Derdelijns behandeling met biologics kan worden toegepast voor zowel huid- als osteoarticulaire klachten. Hierbij gaat de voorkeur uit naar TNF-alpha blokkers. Infliximab wordt het meest frequent gebruikt bij patiënten met SAPHO, maar alle anti-TNF-alpha blokkers lijken effectief te zijn. In het geval van een combinatie met HS, inflammatoire darmziekten of pyoderma gangrenosum, gaat de voorkeur naar adalimumab en infliximab. [13,14]

Case reports laten gunstige resultaten zien van bisfosfonaten, anti-interleukine (1, 12/23, 17) therapie en Janus kinase (JAK) inhibitoren, waarbij vooral antilichamen gericht tegen IL-17 en JAK inhibitoren effectief lijken te zijn bij huidafwijkingen in het kader van het SAPHO-syndroom. [12,15]

LITERATUUR

1. Wang M, et al. Mandibular involvement in SAPHO syndrome: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:312.
2. Chen W, et al. Does SAPHO syndrome exist in dermatology? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1501-1506.
3. Nguyen MT, et al. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:254-65.
4. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994; 8:333.
5. Magrey M, Khan MA. New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11:329-33.
6. Sehgal VN, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatology*. 2011;50:1195-211.
7. Komiya K, et al. Expression of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme and matrix metalloproteinase-3 in SAPHO Syndrome synovium - A rare case accompanied by acrodermatitis continua of

LEERPUNTEN

- Het synovitis-acne-pustulose-hyperostose-osteïtis (SAPHO)-syndroom is een zeldzame aandoening die herkend kan worden aan de combinatie van een verschillende pustuleuze huidafwijkingen zoals gezien bij acne, palmoplantaire pustulose, Sneddon-Wilkinson syndroom en Sweet syndroom, met bot-gewrichtsklachten.
- Acrodermatitis continua van Hallopeau kan een onderdeel zijn van het SAPHO-syndroom.
- Bij diagnose en behandeling is een multidisciplinaire aanpak essentieel.

TREFWOORDEN

SAPHO-syndroom - SCCH - acrodermatitis continua van Hallopeau – palmoplantaire pustulose

BELANGENVERSTRENGELING

Geen financiële belangenverstreming.

Hallopeau: A case report and review of anti-TNF-α therapy. InTech. 2012.

8. Assman GPS. The SAPHO syndrome – Are microbes involved? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2011;25:423-34.
9. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2015;9:19-27.
10. Aljuhani F, et al. The SAPHO Syndrome: A single-center study of 41 adult patients. *Journal of Rheumatology*. 2015;42:329-334.
11. Hurtado-Nedelec M, et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology*. 2008;47:1160-1167.
12. Montonen M, Lindqvist C. Diagnosis and treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003; 15:69.
13. Daoussis D, et al. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:618.
14. Yang Q, et al. SAPHO Syndrome with palmoplantar pustulosis as the first manifestation successfully treated with adalimumab. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2022; 15:2547-54.
15. Cheng W, et al. New insights in the treatment of SAPHO Syndrome and medication recommendations. *Journal of Inflammation Research*. 2022;15:2365-80.

CORRESPONDENTIEADRES

Marieke Weijns

E-mail: m.e.weijns@lumc.nl