

**4<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Πρόγραμμα  
Εκπαίδευσης στη Ρευματολογία**

**10<sup>ος</sup> κύκλος μαθημάτων  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ  
ΠΑΘΗΣΕΙΣ**

**Σύνδρομο SAPHO και άλλα σύνδρομα άσηπτης  
οστεΐτιδας**



**ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ**  
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Νικόλαος Κούγκας  
Επιμ. Α΄ Ρευματολόγος  
Δ΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ  
08/04/2023

# Evidence based medicine

1. Benhamou et al, Clin Exp Rheumatol 1988
2. Rukavina I et al, J Child Orthop. 2015
3. Hayem G et al, Semin Arthritis Rheum. 1999
4. Assmann G et al, Arthritis Res Ther. 2009
5. Rozin AP, Arthritis Res Ther. 2009
6. Jansson AF et al, Acta Paediatr. 2011
7. Cox AJ et al, Curr Rheumatol Rep. 2017
8. Lukens JR et al, Nature. 2014
9. Parperis, K et al, Rheumatology International
10. Johnson R , Curr Sports Med Rep. 2003

# Περίγραμμα ομιλίας

- Σύνδρομο SAPHO
- Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO)/chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)
- Osteitis condensans ilii
- Osteitis pubis

# Περίγραμμα ομιλίας

- **Σύνδρομο SAPHO**
- Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO)/chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)
- Osteitis condensans ilii
- Osteitis pubis

# Εισαγωγικά στοιχεία-επιδημιολογία

- Η πρώτη περιγραφή ασθενούς με σοβαρή φλεγμονώδη ακμή και περιφερική αρθρίτιδα το 1961
- Ακρωνύμιο SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) και καταγραφή ως σύνδρομο το 1987<sup>1</sup>
- Άλλες ονομασίες στη βιβλιογραφία<sup>2</sup>
  - sternocostoclavicular hyperostosis
  - acne-associated spondyloarthropathy
  - pustulotic arthro-osteitis
- Επιπολασμός στη λευκή φυλή 1/10.000
- Συνηθέστερα σε ηλικίες 30-50 και επικράτηση των γυναικών ιδίως <30 έτη<sup>3</sup>

# Παθοφυσιολογία

- Αυτοφλεγμονώδης παρά αυτοάνοση διαταραχή(απουσία αυτο-αντισωμάτων)
- Αυξημένα επίπεδα Th17 κυττάρων, IL-1, IL-17, IL-8 and TNF-α στον ορό
- Παρά την οικογενειακή προδιάθεση καμία αποδεδειγμένη συσχέτιση με HLA
- *Propionibacterium acnes* σε βιοψίες οστεοαρθρικών βλαβών στα 2/3 σε 1 μελέτη με 21 ασθενείς<sup>4</sup>
- *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Actinomyces* έχουν επίσης συσχετιστεί<sup>5</sup>

# Κλινική εικόνα-οστεοαρθρική προσβολή

- Συνήθως πολυεστιακή ασύμμετρη εντόπιση, αλλά συχνή και η προσβολή μιας μόνο ανατομικής θέσης
- Υποκλινική προσβολή (διαπιστωμένη με την απεικόνιση μόνο)
- Σταδιακή η έναρξη των συμπτωμάτων
- Οστεΐτιδα
  - Εστιακή φλεγμονή του φλοιού, του μυελώδους αυλού ή και των 2
- Υπερόστωση
  - Ενδοοστική ή/και περιοστική
  - Σκληρηντικές αλλαγές λόγω πάχυνσης δοκιδώδους και φλοιώδους οστού και μείωσης μυελικού καναλιού
  - Συνύπαρξη οστεολυτικών βλαβών σε μερικές περιπτώσεις

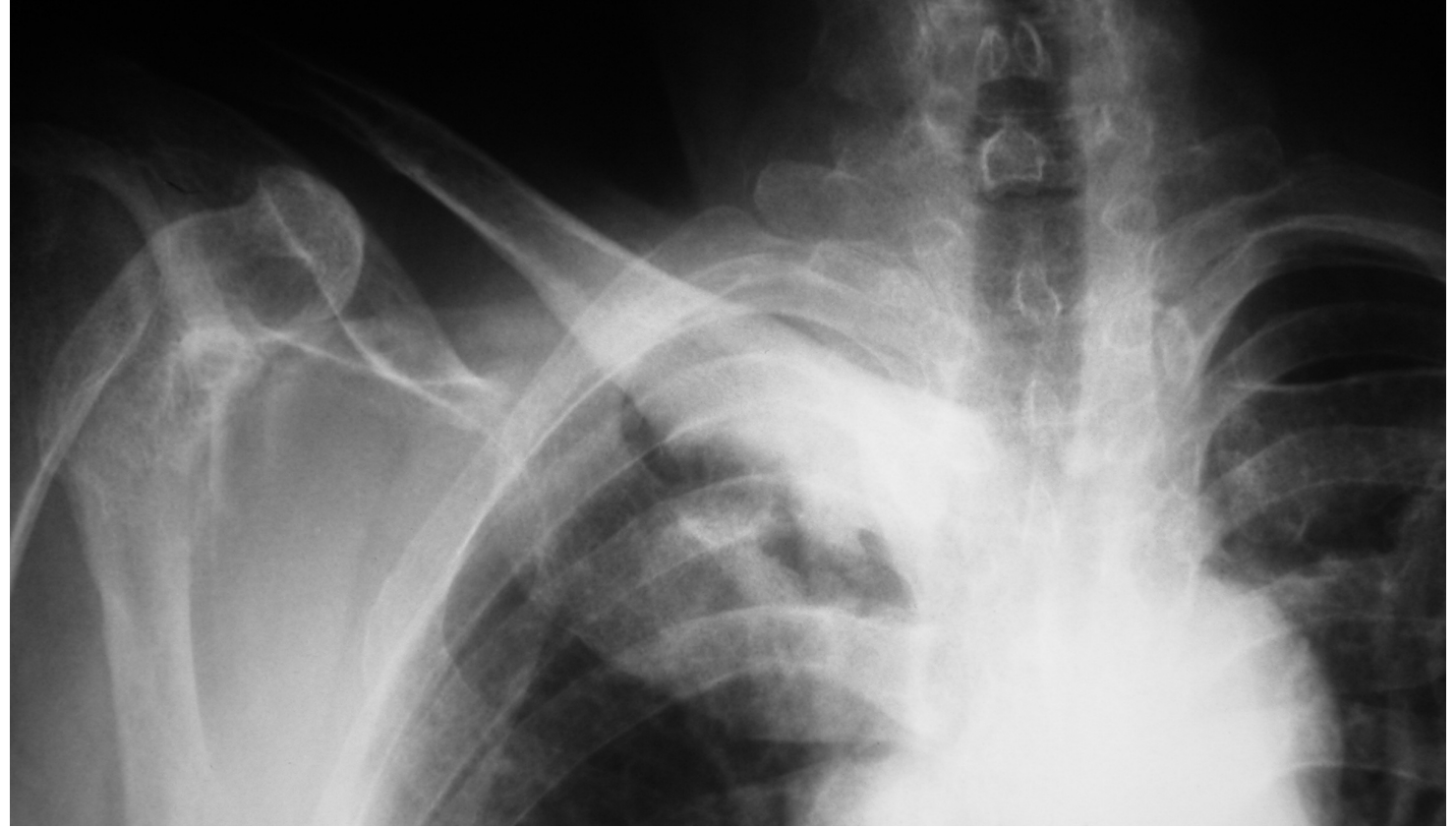
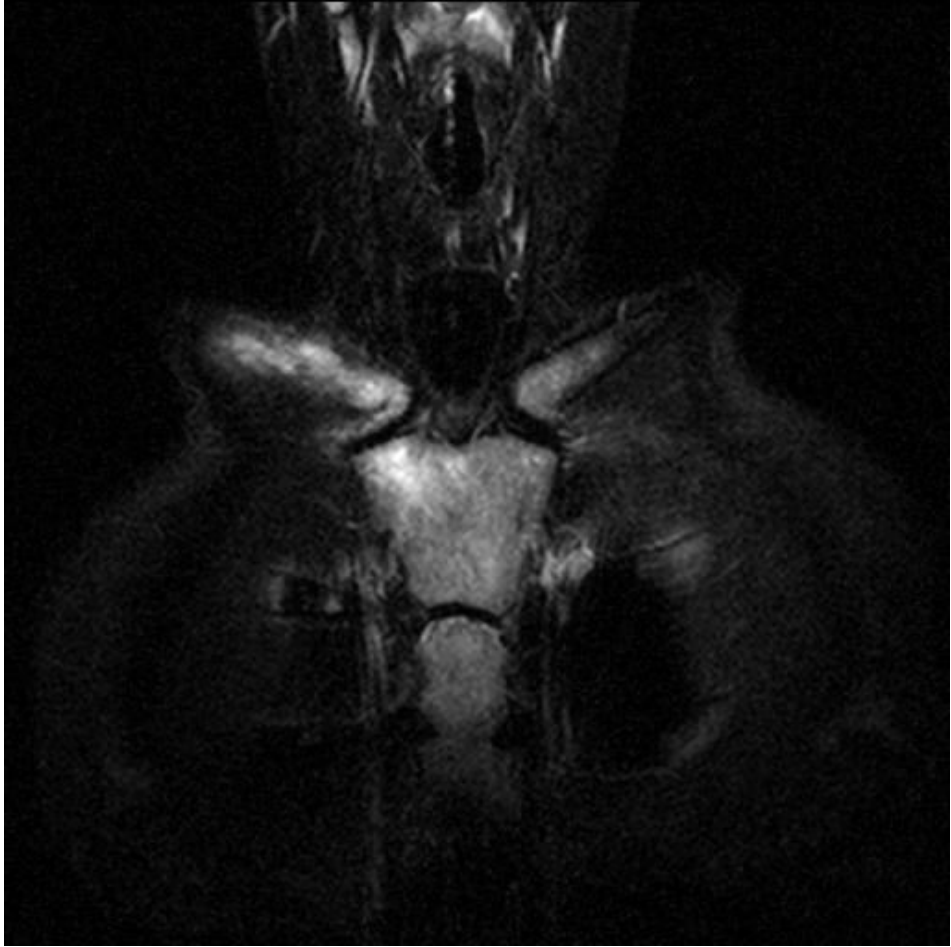
# Κλινική εικόνα-οστεοαρθρική προσβολή

- Πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα (ανώτερο ιδίως και συμμετρικά) στο 75%
  - Μεσότητα ως το τέλος της κλείδας
  - Στερνο-κλειδική άρθρωση
  - Στερνο-πλευρική άρθρωση
  - Ένωση λαβής-σώματος στέρνου
  - Πλευρο-κλειδικού συνδέσμου
- Αξονικός σκελετός στο 50%
  - Θωρακική μοίρα
  - Πρόσθια σπονδυλικά σώματα
  - Πολυεστιακή, συχνά συνεχόμενη προσβολή
  - Ιερολαγονίτιδα 25%, ασύμμετρη
  - Ενθεσίτιδα



# Κλινική εικόνα-οστεοαρθρική προσβολή

- Αρθρίτιδα (συνήθως μη διαβρωτική) μεγάλων αρθρώσεων <30% πιο συχνά στα κάτω άκρα (ισχία, γόνατα, ποδοκνημικές)
- Συχνό συνοδό οίδημα μαλακών μορίων
- Μακρά οστά <25%
- Κάτω γνάθος (μορφή διάχυτης σκληρυντικής οστεομυελίτιδας) ιδίως σε νεαρές γυναίκες



Courtesy of Prof Karantanas

# Κλινική εικόνα-δερματική προσβολή

- 70% ταυτόχρονα ή πριν τις οστεο-αρθρικές εκδηλώσεις.Οι υπόλοιποι περίπου στα επόμενα 2 χρόνια
- Οι εξάρσεις από το δέρμα συνήθως ανεξάρτητα παρά ταυτόχρονα με τις οστεο-αρθρικές
- Ακμή 25%
  - Οζώδης
  - Ιδίως στους άνδρες
  - Πρόσωπο, θώρακα, ράχη
  - Υπολειπόμενες ουλές

# Κλινική εικόνα-δερματική προσβολή

- Φλυκταίνωση
  - Παλαμών και πελμάτων 60%
  - Πιο συχνά στις γυναίκες
  - Φλυκταινώδης ψωρίαση
- Σπανιότερες εκδηλώσεις
  - Σύνδρομο Sweet
  - Ιδρωταδενίτιδα
  - Γαγγραινώδες πυόδερμα
  - Ψωρίαση κατά πλάκας

# Διάγνωση

- Κατά βάση κλινική
- Συμβατή απεικόνιση
- Εργαστηριακός έλεγχος (αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, απουσία αυτό αντισωμάτων)
- Αποκλεισμός άλλων νοσημάτων:
  - Λοιμώξεις
  - Κακοήθεια
  - Άλλα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα

# Διάγνωση

**Table 1** Diagnostic criteria proposed for SAPHO syndrome.

Benhamou 1988 <sup>21</sup>	Kahn 1994 <sup>3</sup>	Kahn 2003 <sup>22</sup>
<b>Inclusion criteria</b>		
1 of the following 4: Osteoarticular manifestations with acne conglobata, acne fulminans, or HS Osteoarticular manifestations with PPP  Hyperostosis (of the anterior chest wall, limbs, or spine) with or without dermatosis CRMO involving the axial or peripheral skeleton with or without dermatosis	1 of the following 3: Acute, subacute, or chronic arthritis associated with PPP, pustular psoriasis, or SA Any sterile osteitis associated with PPP, pustular psoriasis, PV or SA  CRMO, usually sterile or with presence of <i>P. acnes</i> , spine might be involved, with or without skin condition	1 of the following 5: Bone–joint involvement associated with SA  Bone–joint involvement associated with PPP and PV Isolated sterile hyperostosis/osteitis (adults) (exception: growth of <i>P. acnes</i> )  CRMO (children)  Bone–joint involvement associated with chronic bowel diseases
<b>Exclusion criteria</b>		
Septic osteomyelitis with the exception of <i>P. acnes</i> Infectious ACW arthritis Infectious PPP Palmoplantar keratoderma (Vidal-Jacquet syndrome) Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), except for fortuitous association of this frequent condition Osteoarticular manifestations (mainly hyperostosis) of retinoid therapy		Infectious osteitis Tumoral conditions of the bone Non-inflammatory condensing lesions of the bone
<b>Sometimes reported</b>		
Possible association with psoriasis vulgaris Possible association with inflammatory enterocolopathy Features of ankylosing spondylitis Presence of low-virulence germ infections ( <i>P. acnes</i> ) in osteoarticular lesions Association acne vulgaris-ACW hyperostosis		

# SAPHO vs SpA

## Ομοιότητες

- Προσβολή αξονικού σκελετού και ενθέσεων
- Συνύπαρξη με ΙΦΝΕ (10%)
- Θεραπευτικές επιλογές

## Διαφορές

- Ετερόπλευρη ιερολαγονίτιδα με πιο συχνή προσβολή της λαγόνιας μοιρας
- Οστείτιδα και δευτεροπαθως υμενίτιδα της ιερολαγόνιας αρθρωσης
- Χαμηλός επιπολασμός HLA-B27
- Μικρή υπεροχή του γυναικείου φύλου

# Θεραπεία

- 1<sup>ης</sup> γραμμής
  - ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή
  - Ρετινοειδή για την ακροφλυκταίνωση
  - Τετρακυκλίνες μόνο για την σοβαρή ακμή
- 2<sup>ης</sup> γραμμής
  - Μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, κολχικίνη
  - Anti-TNFα
- 3<sup>ης</sup> γραμμής
  - Διφωσφονικά
  - Anti- IL-1
  - Anti-IL-12/23
  - Anti-IL-17
  - Janus kinase (JAK) inhibitors



# Περίγραμμα ομιλίας

- Σύνδρομο SAPHO
- Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO)/chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)
- Osteitis condensans ilii
- Osteitis pubis

# Εισαγωγικά στοιχεία-επιδημιολογία

- Χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας
- Σποραδική εμφάνιση ή στα πλαίσια άλλου αυτοφλεγμονώδους νοσήματος (DIRA, Majeed syndrome)
- Σπάνια νόσος με περιγραφές σε όλες τις φυλές και τις εθνικότητες
- Έναρξη πιο συχνά μεταξύ 7 και 12 ετών<sup>6</sup>
- Υπεροχή του γυναικείου φύλου 4-5/1

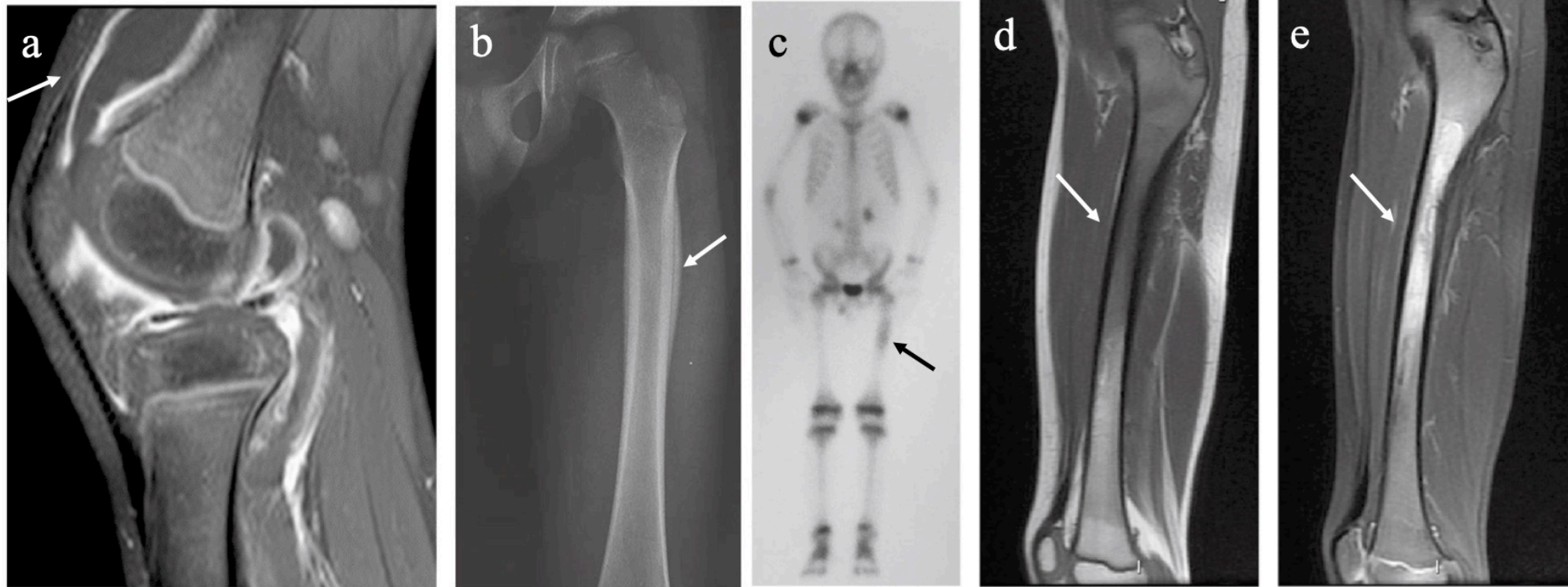
# Παθοφυσιολογία

- Πιθανή συσχέτιση με οστεοκλάστες
- Αυτοφλεγμονώδης νόσος που σχετίζεται με αλλοίωση του μικροβιώματος του εντέρου ενώ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ανισορροπία μεταξύ των προ- και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών<sup>7</sup>
- Σε ζωικό μοντέλο CRMΟ, οι διατροφικές αλλαγές φάνηκε να μεταβάλλουν την πορεία της νόσου<sup>8</sup>
- Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (HFD), η οποία συνοδεύτηκε από σημαντικές αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου, προστάτευσε τα ποντίκια από οστεϊτιδα

# Κλινική εικόνα

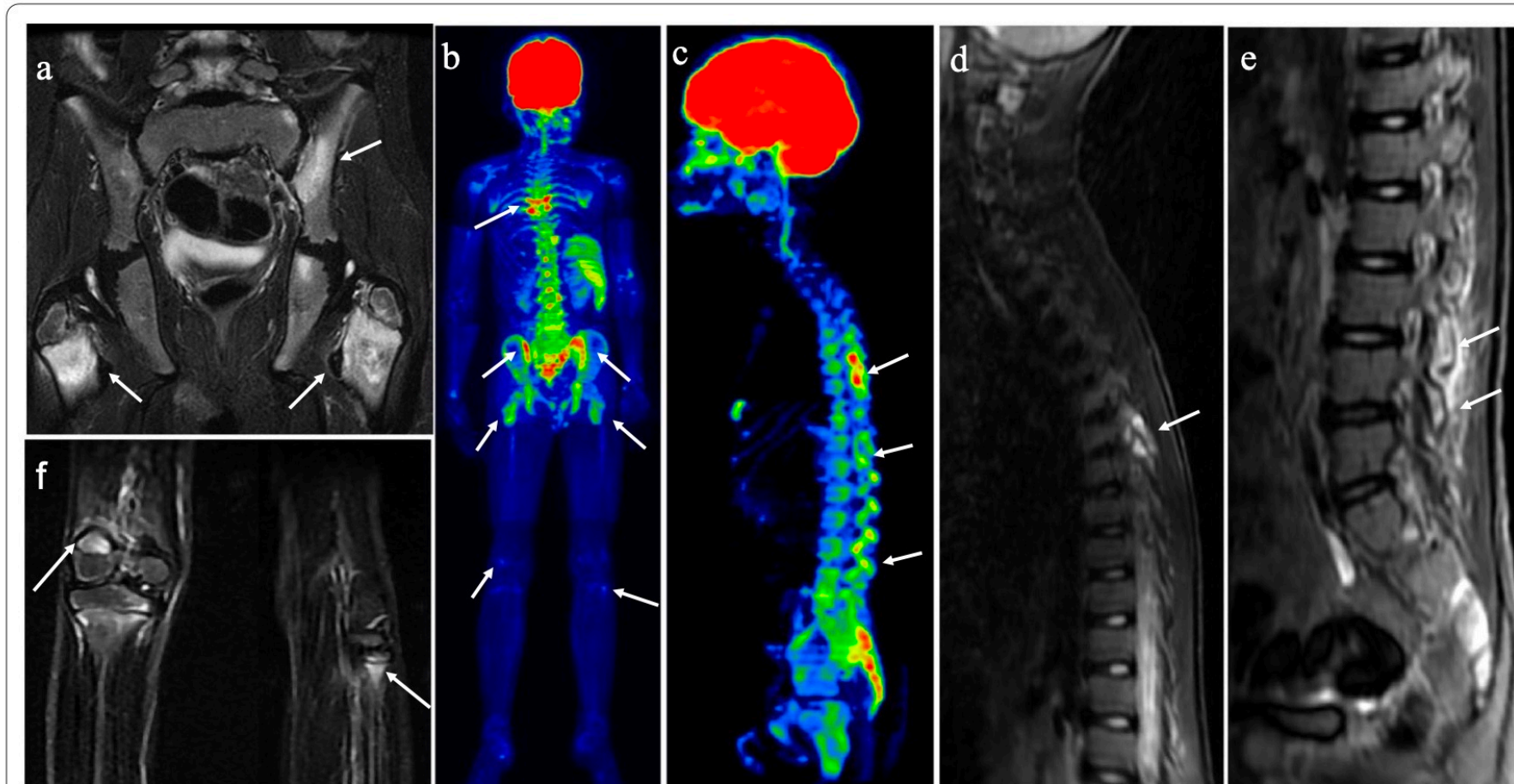
- Οστικό άλγος προοδευτικά επιδεινούμενο με επεισοδιακό ή χρόνιο χαρακτήρα
- Τοπική ευαισθησία και κάποιες φορές με συνοδό οίδημα ή θερμότητα
- Μία ή πολλαπλές ανατομικές περιοχές, κατά μέσο όρο 3 ή 4
- Προσβολή οποιοδήποτε οστού (πλην του κρανίου)
- Πιο συχνά μεταφύσεις μακρών οστών, ιδίως κάτω άκρων
- Εντόπιση και σε πλευρές, κλείδα, άνω άκρα, οστά τις πυέλου και κάτω γνάθο

# Απεικόνιση



**Fig. 2** A 5-year-old boy presented with a swollen and painful right knee. Sagittal fat-saturated T1-weighted image (ceFST1WI) shows synovitis with joint effusion and inflammatory changes in adjacent soft tissues (**a**). After 5 months, he presented pain in his left thigh. Plain radiograph showed a single-layered periosteal reaction on the proximal diaphysis of the left femur (**b**) and bone scintigraphy shows uptake on this site (**c**). Sagittal T1WI (**d**) and fat saturated T2WI (FST2WI) (**e**) show edema and periosteal thickening of the proximal diaphysis of the femur. The diagnosis of chronic nonbacterial osteomyelitis was confirmed with histopathological nonspecific inflammatory changes and negative culture results from two bone biopsies. Synovitis occurs in 5–30% of cases of CNO and single lesions and diaphyseal involvement are rare forms of presentation (“SAPHO-like”)

# Απεικόνιση



**Fig. 4** 10-year-old child with CNO and a history of intermittent hip pain since he was 4 years old with elevated markers of inflammation under investigation for juvenile idiopathic arthritis. MRI of the pelvis showed bone marrow edema in the intertrochanteric periphyseal regions and in the sacroiliac joint (a), which was suggestive of CNO. WB-MRI was performed on the same day (b–f). Functional diffusion-weighted imaging (DWI) sequences (b and c) detected multiple lesions in the posterior elements of the thoracolumbar spine, sacroiliac joints and intertrochanteric regions, in addition to the distal metaphysis of the right femur and proximal metaphysis of the left fibula. The lesions are demonstrated in STIR morphological sequences as signal change with an edema pattern in the corresponding locations (d, e and f). HLA B27 was positive

# Σχετιζόμενες καταστάσεις

- Σύγχρονη ή και μελλοντική εμφάνιση
- Ακροφλυκταίνωση παλαμών πελμάτων
  - Πιο συχνή
  - Επιδείνωση σε περιόδους έξαρσης των οστικών αλγών
- Ψωρίαση
- Ακμή
- IBD
- Enthesitis related arthritis (ERA)
- Γαγγραινώδες πυόδερμα

# Διάγνωση

- Κατά βάση κλινική
- Απεικόνιση της πάσχουσας ανατομικής περιοχής, εργαστηριακός έλεγχος (αυξημένοι δείκτες φλεγμονής)
- Βιοψία οστού σε περιπτώσεις απουσίας άλλων κλινικών ευρημάτων προς αποκλεισμό
  - Λοιμώδους οστεομυελίτιδας
  - Κακοήθειας (ιδίως οστεοσαρκώματος όπου είναι συχνή η προσβολή της διάφυσης)



# Θεραπεία-πρόγνωση

- ΜΣΑΦ
- DMARDs, διφωσφονικά
- Anti-TNFα
- Από ήπια μέχρι πολύ σοβαρή νόσο με επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
- Κακοί προγνωστικοί παράγοντες
  - Πολυεστιακή προσβολή
  - Μακροχρόνια αθεράπευτη προσβολή με αυξημένους δείκτες φλεγμονής
  - Ανδρικό φύλο
  - Εξωοστικές εκδηλώσεις (αρθρίτιδα, ακροφλυκταίνωση, ακμή, IBD)

# SAPHO & CRMO

**Table 1**  
Characteristic features of SAPHO and CRMO

		SAPHO	CRMO
Shared characteristic features	Relapsing and remitting	+++	+++
	Multifocal involvement	+++	+++
	Several subclinical sites	++	++
	Early bone marrow edema	+++	+++
	Osteitis	+++	+++
	Skin manifestations	+++	+
Distinguishing characteristic features	Sternocostal involvement	+++	—
	Sole clavicular involvement	—	++
	Long bone metaphyses	—	+++
	Synovitis	+++	—
	Ankylosis	++	—
	Paravertebral enthesopathy	++	—
	Vertebra nigra	+	—
	Vertebra plana	—	+

+++ , most commonly seen; ++ , seen with moderate frequency; + , less commonly seen; — , not a recognized feature.

# Περίγραμμα ομιλίας

- Σύνδρομο SAPHO
- Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO)/chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)
- **Osteitis condensans ilii**
- Osteitis pubis

# Osteitis condensans ilii

- Μη φλεγμονώδης, καλοήθης διαταραχή
- Σκλήρυνση του λαγόνιου οστού παρακείμενα της ιερολαγόνιου άρθρωση, τυπικά αμφοτερόπλευρα και με τριγωνικού σχήμα
- Πιο συχνά σε γυναίκες μετά από τοκετό
- Ο εκτιμώμενος επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό είναι 0,9–2,5% και σε ασθενείς που αξιολογήθηκαν για φλεγμονώδη αρθρίτιδα έως 8,9%<sup>9</sup>
- Μηχανικό stress και αστάθεια των ιερολαγόνιων αρθρώσεων πιθανή αιτία της διαταραχής

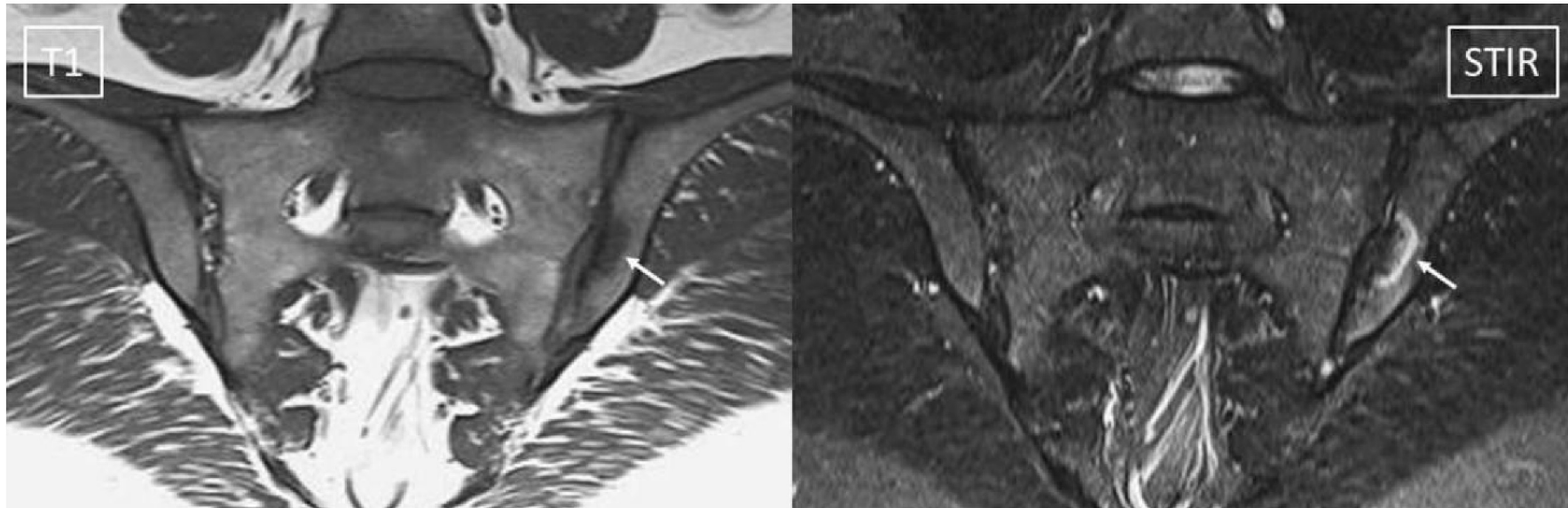
# Osteitis condensans ilii

- Συνήθως τυχαίο απεικονιστικό εύρημα
- Οσφυαλγία και αίσθημα δυσκαμψίας χωρίς φλεγμονώδη χαρακτηριστικά
- Τυπικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά
  - Σχεδόν αποκλειστική προσβολή του λαγόνιου οστού
  - Απουσία διαβρώσεων, στενώσεων και αγκύλωσης των ιερολαγόνιων αρθρώσεων
  - Απουσία ευρημάτων από τη σπονδυλική στήλη
- ΜΣΑΦ, φυσιοθεραπεία
- Καλοήθης πορεία με συχνή αυτόματα υποστροφή των απεικονιστικών ευρημάτων

# Differential Diagnosis and Pitfalls

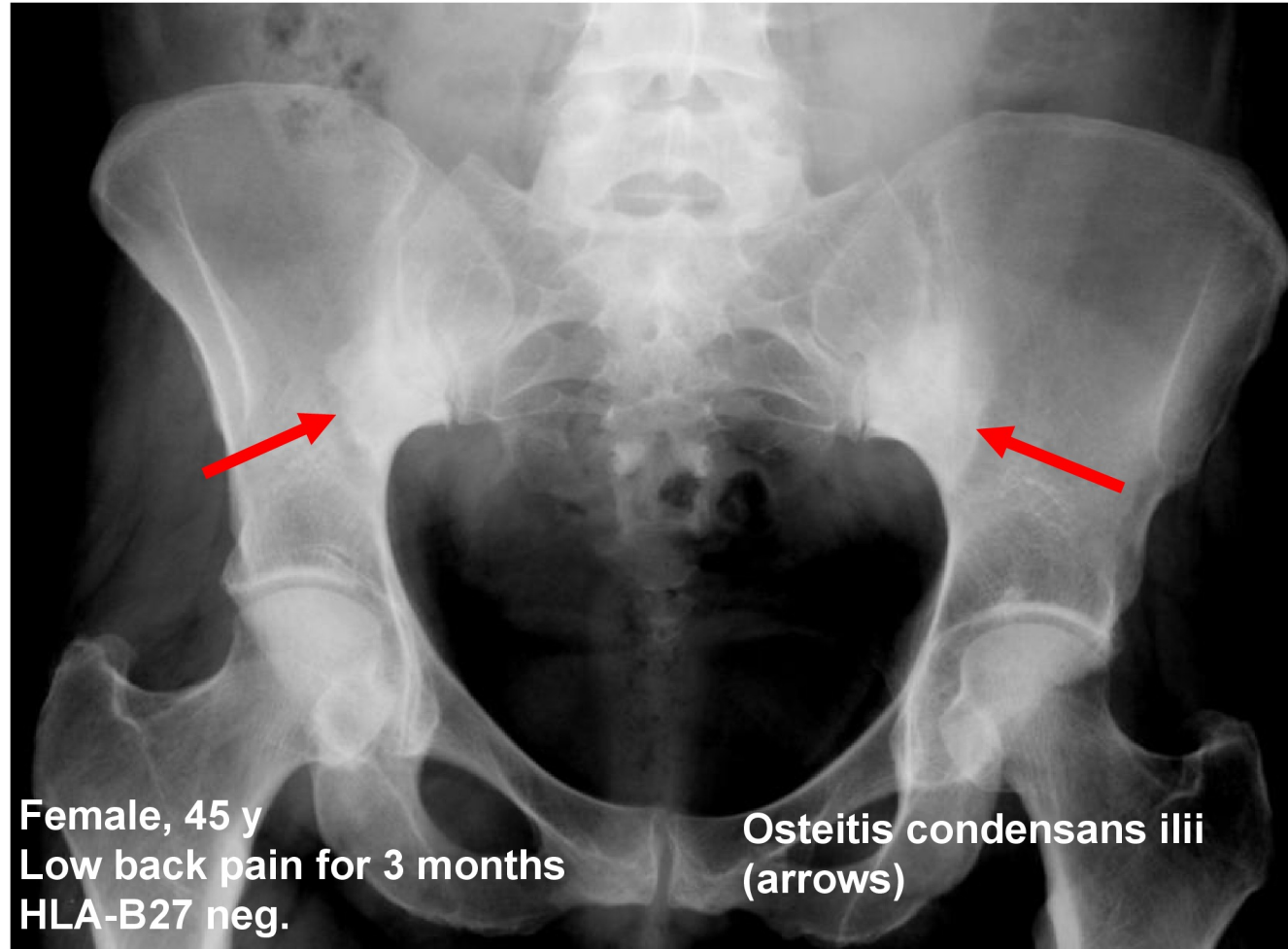
## Osteitis Condensans Ilii (OCI)

A 28-year-old female with persistent low back and buttock pain of 4 years duration, performed 1 year after the 2nd pregnancy. C-reactive protein normal; HLA-B27 positive. Pelvic radiograph - bilateral iliac sclerosis with joint space narrowing and minimal irregularity of the joint surface.



- STIR - abnormal increased signal (arrow) in the left iliac bone, with a non-specific appearance
- The BMO has an arcuate contour surrounding an area of diminished signal intensity on the T1-weighted sequence (arrow on T1) that corresponded to radiographic sclerosis.
- The T1 sequence did not show evidence of structural damage (erosion, fat metaplasia or ankylosis) except for sclerosis, which is a non-specific observation.

# Differential Diagnosis of Sacroiliitis



# Differential Diagnosis of Sacroiliitis





# Περίγραμμα ομιλίας

- Σύνδρομο SAPHO
- Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO)/chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)
- Osteitis condensans ilii
- Osteitis pubis

# Osteitis pubis

- Ιδιοπαθής, φλεγμονώδης προσβολή της ηβικής σύμφυσης
- Επίπτωση μεταξύ αθλητών 0,5-6,2 %
- Σχετίζεται με τραύμα ή παρατεταμένη καταπόνηση
- Άλλες αιτίες εγκυμοσύνη, προηγούμενα χειρουργεία στην πύελο
- Πιθανός παθογεννητικός μηχανισμός: μικροτραυματισμοί, διατάσεις μυών, οστεονέκρωση και οστεοχονδρίτιδα της ηβικής σύμφυσης
- Κλινικά: πυελικός πόνος, απουσία άλλων συμπτωμάτων
- Κλινική διάγνωση σε συνδυασμό με απεικόνιση
- Θεραπεία ΜΣΑΦ, στεροειδή, φυσιοθεραπεία