

METOTREXATO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME SAPHO COMPLICADA POR QUELÓIDES

Azevedo VF*, Dal Pizzol VI**, Lopes H***, Coelho SP**, Czczko LEA****

Resumo

A síndrome SAPHO é uma entidade clínica pouco comum, de definição recente na literatura médica, que afeta tipicamente crianças, adultos jovens ou indivíduos de meia idade. Caracteriza-se pela associação de lesões de pele (acne, pustulose palmo-plantar ou hidradenite supurativa) com sinovite, hiperostose e osteíte, não havendo obrigatoriedade de todas as manifestações simultaneamente.

Relatamos o caso de um homem, atualmente com 42 anos, que iniciou acompanhamento no HC/UFPR em 1992 por presença de acne extenso. Tinha recebido vários diagnósticos ao longo dos anos e passou por vários cursos de antibioterapia, tentando controlar lesões pustulosas e de hidradenite. Estas lesões evoluíam com cicatrizes hipertróficas, sendo submetido, inclusive, a zetaplastia na nuca por limitação da mobilidade do pescoço. Em 1996 foi iniciada isotretinoína com boa resposta, porém houve retorno das lesões purulentas após finalizado o tratamento. Dez anos depois, foi tentado mais um ciclo de isotretinoína em outro serviço, quando apresentou artrite em membros superiores e inferiores, emagrecimento de 11kg em 3 meses e VHS de 131 mm na 1ª hora. Foi então diagnosticado como síndrome SAPHO e iniciado metotrexato 10 mg por semana, com melhora inicial expressiva. Ao longo da sua evolução, teve exacerbações articulares e cutâneas, porém atualmente mantém-se estável com 20 mg de metotrexato por semana e 5 mg de finasterida ao dia.

A síndrome SAPHO é uma doença rara, muitas vezes com diagnóstico difícil e tardio. As lesões de

pele deste paciente precederam em muitos anos as lesões articulares e mostraram-se um verdadeiro desafio terapêutico, tendo melhorado significativamente após a introdução do metotrexato. Embora a doença cutânea tenha sido complicada por desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas houve excelente resposta ao tratamento sem desenvolvimento de outras sequelas.

Palavras-chave: SAPHO; Metotrexato; Acne conglobata; Quelóide.

Abstract

SAPHO syndrome is an uncommon clinical entity, recently described in literature, which usually affects children, young adults and middle-aged people. It is defined by the association of skin lesions (severe acne, palmo-plantar pustulosis, suppurative hidradenitis), synovitis, hiperostosis and osteitis; however, not all manifestations are required for correct diagnosis.

We report a currently forty-two year-old man who initiated follow-up in 1992 for severe acne. His diagnosis changed along the years and has been treated with antibiotics many times to control pustule formation and hidrosadenitis, which evolved to keloidal scars, requiring neck zethaplasty due to limitation of mobility. In 1996 isotretinoin was started, with good response to treatment but recurrence after its completion. Ten years later, isotretinoin was being used again due to worsening clinical picture when the patient developed polyarthritis, lost 11kg in 3 months and was found to have an elevated erythrocyte sedimentation rate. SAPHO syndrome was then diagnosed by the Rheumatology clinic, which started methotrexate at 10mg per week to a good clinical response. Several cutaneous and articular flares have occurred since, however he is now clinically stable with methotrexate 20mg per week and finasteride 5mg per day.

*Médico coordenador do Ambulatório de Espondiloartrites e Professor Assistente em Reumatologia da Universidade Federal do Paraná

**Residente em Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR

***Residente em Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR

****Doutoranda do Curso de Medicina da UFPR

Ambulatório de Espondiloartrites do Hospital de Clínicas da UFPR

SAPHO syndrome is a rare disease and its diagnosis is often late and difficult. In this case, skin lesions preceded arthritis in several years and have been resistant to other common treatments. The patient had a better improve after initiation of methotrexate. Although the skin disease has evolved to keloids, the patient has had excellent treatment response.

Keywords: SAPHO; Methotrexate; Acne conglobata; Keloids.

Introdução

A síndrome SAPHO, cujo nome é um acrónimo cunhado em 1987 para a associação de sinovite, acne, pustulose palmo-plantar, hiperostose e osteíte¹, é uma entidade clínica pouco comum e pouco conhecida fora da especialidade de reumatologia. Para o diagnóstico desta enfermidade, não é obrigatório a presença simultânea de todas estas alterações, que podem inclusivé ocorrer em momentos diferentes da evolução clínica do paciente.

Tipicamente, a síndrome afeta crianças, adolescentes e adultos jovens, podendo ocorrer também em adultos de meia idade. O seu tratamento envolve o uso de diversos agentes de acordo com as manifestações presentes da doença, sendo utilizados antiinflamatórios, bifosfonatos, corticóides, imunomoduladores e isotretinoína, conforme a predominância de manifestações clínicas (ósseas, articulares ou cutâneas)²⁻⁵. Além disso, várias especialidades podem ser envolvidas no tratamento, como ocorreu no caso do paciente que apresentamos.

Caso Clínico

Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, atualmente com 42 anos, que iniciou acompanhamento no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) em 1992 por um quadro de lesões pustulosas da pele 2 anos antes. Com o diagnóstico inicial de escrofuloderma, foi tratado com sulfametoxazol e trimetoprim, sem melhoria. A biopsia de pele apresentava inflamação crónica de padrão tuberculóide, o que levou à suspeita de tuberculose, cuja investigação foi negativa, além de tratamento empírico, sem melhoria. Em 1996, foi submetido a exérese de hidradenite e definido o diagnóstico de acne

conglobata, sendo tratado com isotretinoína, com a qual houve uma melhoria inicial expressiva das lesões, mas que voltaram a aparecer no final do tratamento em menor quantidade e sempre com alguns focos purulentos, sendo submetido a antibio-terapia com sulfametoxazol e trimetoprim e tetraciclina. Devido ao padrão de cicatrização fibrosante das pústulas, com cicatrizes hipertróficas e quelóides, condicionando limitação da mobilidade do pescoço, foi submetido a zetaplastia em 1998 pelo Serviço de Cirurgia Geral do HC-UFPR.

As lesões de pele mantiveram-se estáveis até 2004, quando houve novamente agravamento do quadro, questionando-se então o diagnóstico de acne conglobata. Foi considerado, nesta altura, o diagnóstico de síndrome de hiperqueratose folicular com infecção secundária e feito novo ciclo de antibioterapia. A resposta ao sulfametoxazol e trimetoprim foi má, pelo que se optou por um novo ciclo de isotretinoína, iniciada em dezembro de 2005, desta vez com melhoria das lesões. A isotretinoína foi suspensa em abril de 2006, quando o paciente apresentou omalgia bilateral, emagrecimento, anorexia e tumefacção articular, sendo solicitado avaliação ao Serviço de Reumatologia.

Nessa altura, o paciente apresentava artrite dos ombros, cotovelos, punhos, interfalângicas distais e proximais de mãos, joelhos e túbio-társicas, associado a emagrecimento de 11kg em 3 meses e VS elevada – 131 mm na primeira hora. Na investigação complementar a radiografia da bacia não apresentava sacroilíte e o doente era HLA-B27 negativo. Fez-se então o diagnóstico de síndrome SAPHO e iniciou-se tratamento com metotrexato 10 mg semanal e diclofenac para tratamento da poliartrite (já usava finasterida 5 mg ao dia, prescrito pela Dermatologia). Evoluiu com boa resposta, porém lenta, das lesões de pele, do quadro articular e dos parâmetros inflamatórios. Teve exacerbações esporádicas do quadro cutâneo, sendo feito nova antibioterapia. Em 2009 apresentou novo agravamento do quadro articular, necessitando de aumento progressivo da dose do metotrexato para 15mg e posteriormente 20mg semanais para controle. As tentativas de parar a finasterida não obtiveram sucesso, necessitando sua manutenção continua até hoje. No momento, o paciente encontra-se estável, sem novas lesões de pele ou articulares, com melhora significativa de todo o quadro inicial, porém com cicatrizes extensas devido às lesões crônicas (Figuras 1a e 1b).

Em Junho de 2010 a radiografia da bacia mostrou sinais de sacroilíte direita.

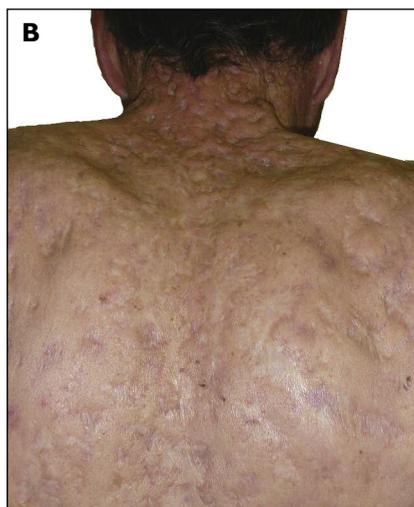


Figura 1a e 1b. Fotos atuais do paciente – destacam-se as áreas extensas de cicatrizes hipertróficas e quelóides

Discussão

Destacam-se neste caso a longa evolução das lesões da pele, com padrão deformante, e a dificuldade do seu controle e diagnóstico. As várias tentativas prévias foram infrutíferas, sempre com recidivas das lesões. Também é digno de nota o longo período de tempo entre as lesões de pele e o aparecimento de sintomas articulares, o que dificultou o diagnóstico da síndrome neste paciente. É comum que ocorra atraso no diagnóstico definitivo, tanto devido à raridade quanto às manifestações pouco usuais da síndrome, havendo relatos nos quais o diagnóstico demorou mais de 10 anos⁴.

A descrição inicial da síndrome SAPHO por Chamot *et al* englobava uma série de pacientes com características semelhantes, que na literatura já eram conhecidas por outros nomes como doenças separadas. Chamot agrupou estes casos sob uma denominação comum. Atualmente, a hipótese de síndrome SAPHO deve ser levantada na presença de doença cutânea inflamatória com manifestações osteoarticulares que satisfaçam os seguintes critérios^{1,2,6}:

- lesão de pele (acne conglobata, acne fulminans ou hidradenite) em conjunto com lesões osteoarticulares (sinovite, hiperostose ou osteíte)
- pustulose palmo-plantar e lesões osteoarticulares
- osteomielite crônica multifocal recidivante do esqueleto axial ou apendicular com ou sem lesões de pele associadas.

A síndrome SAPHO tem prevalência igual em ambos os sexos, entretanto é relatado uma frequência maior de pustulose palmo-plantar nas

mulheres^{4,7} e acne nos homens^{4,7} afetados. Cerca de 60% dos pacientes têm envolvimento cutâneo, que se pode apresentar de 2 até 20 anos após as lesões osteoarticulares e, em casos raros, o envolvimento cutâneo pode ser leve. A lesão de pele na síndrome SAPHO é um componente importante do diagnóstico, sendo um dos fatores que pode levar o paciente à consulta. Existem ainda relatos de associação desta síndrome com psoríase, dermatoses neutrofilicas e doenças intestinais inflamatórias, como a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn⁸⁻¹¹, devendo o médico estar atento para outras manifestações e associações.

A patogênese da síndrome ainda é desconhecida. A suspeita de um fator causal infeccioso recai sobre a bactéria *Propionibacterium acnes*, já que estudos relatam o seu achado nas lesões articulares de alguns pacientes (tanto na parede torácica anterior como na coluna vertebral e esqueleto apendicular) e o fato da síndrome responder à terapêutica antibiótica crônica em alguns pacientes^{5,8,12}. Entretanto, ao contrário de outras espondilrites, a presença do HLA-B27 é pouco frequente na síndrome SAPHO, e alguns estudos sugerem uma predisposição genética por *loci* fora do complexo principal de histocompatibilidade (MHC)¹². Embora exista suspeita de que a auto-imunidade possa desempenhar um papel, os auto-anticorpos não são detectados em muitos pacientes e não existe nenhum perfil específico¹²⁻¹⁴.

Pelo fato da síndrome SAPHO poder apresentar com frequência envolvimento do esqueleto axial e mais raramente do apendicular, muitos autores têm tentado demonstrar uma relação entre esta

entidade e as espondilartrites. Contudo, a síndrome SAPHO apresenta características cutâneas, articulares e radiográficas distintas^{2,8}, além de um perfil de resposta imune e adaptativa diferente, com poucos auto-anticorpos detectados e níveis de produção de citocinas diferentes^{12,13}.

O diagnóstico diferencial da síndrome SAPHO inclui osteomielite, osteonecrose asséptica, neoplasias ósseas primárias ou metastáticas, sarcoma de Ewing, artrite infecciosa e doença de Paget^{11,15}. Estudos relatam a dificuldade de se fazer este diagnóstico diferencial^{11,16,17}, podendo ser necessários diversos métodos invasivos e não-invasivos para a sua definição, como a cintigrafia óssea, biopsia óssea e tomografia por emissão de positrões.

Devido ao caráter crônico das lesões, que podem levar a deformidades osteo-musculares e cutâneas significativas e levam os pacientes a diversos especialistas (reumatologistas, dermatologistas, ortopedistas ou mesmo um clínico geral), alertamos para a existência da síndrome e para a necessidade do diagnóstico diferencial e tratamento adequado.

O metotrexato já tem o seu papel bem estabelecido no controle das lesões de pele de portadores de psoríase, além das manifestações articulares periféricas de portadores de espondiloartrites e de artrite reumatóide. Salientamos com este caso, uma excelente resposta com o seu uso; o controle das lesões de pele e articulares só foi obtido após a sua introdução.

Correspondência para

Valderilio Azevedo
Rua lamenha Lins 1110 AP. 11A
Rebouças
Curitiba-PR
CEP 80250-020
E-mail: valderilio@hotmail.com

Referências

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987; 54(3):187-196.
2. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and Systemic Disease. *Med Clin N Am* 2009; 93 1161-1181. doi:10.1016/j.mcna.2009.08.008
3. Matzaroglou C, Velissaris D, Karageorgos A., Marangos M., Panagiotopoulos E, Karanikolas M. SAPHO Syndrome Diagnosis and Treatment: Report of Five Cases and Review of the Literature. *The Open Orthopaedics Journal* 2009;3:100-106.
4. Moll C, Hernández MV, Cañete JD, et al. Ilium Osteitis as the Main Manifestation of the SAPHO Syndrome: Response to Infliximab Therapy and Review of the Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2008; 35: 299-306. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.08.004
5. Colina M, La Corte R, Trotta E Sustained remission of SAPHO syndrome with pamidronate: a follow-up of fourteen cases and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27: 12-115.
6. Bogas M, Afonso MC, Araújo D. Sacroiliíte e acne conglobata: uma forma de SAPHO. *Acta Reum Port* 2008; 33:370-371.
7. Cotten AR, Mentre A, Delaporte E, Duquesnoy B, Chastanet P. SAPHO Syndrome. *RadioGraphics* 1995; 15:1147-1154.
8. 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;8:13-22.
9. Bachmeyer C, Begon E, Blum L, et al. Overlapping Neutrophilic Dermatitis in a Patient With SAPHO Syndrome. *Arch Dermatol* 2007;147: 275-276.
10. Coloe J, Diamantis S, Henderson F, Morrell DS. Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome complicated by seven pulmonary emboli in a 15-year old patient. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:333-336. doi:10.1016/j.jaad.2009.02.049
11. Sampelean D, Adam M, Muntean V, Hanescu B, Domsa I. Pancreatic Hamartoma and SAPHO Syndrome: a Case Report. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18:483-486.
12. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology* 2008;47: 1160-1167.
13. Grosjean C, Hurtado-Nedelec M, Nicaise-Roland P, et al. Prevalence of Autoantibodies in SAPHO Syndrome: A Single-Center Study of 90 Patients. *The Journal of Rheumatology* 2010; 37:639-643.
14. Queiro R, Moreno P, Sarasqueta C, Alperi M, Riestra JL, Ballina J. Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis osteitis syndrome and psoriatic arthritis exhibit a differential immunogenetic profile. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 125-128.
15. Aguirre ACR, García DC, Gonzáles S, Guzmán Úbeda M.A., Font CR, Lammas-Elvira JM. Síndrome SAPHO. *Rev Esp Med Nucl* 2006; 25: 320-324.
16. Takeuchi K, Matsusita M, Takagishi K. A case of SAPHO (synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteomyelitis) syndrome in which [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography was useful for differentiating from multiple metastatic bone tumors. *Mod Rheumatol* 2007; 17:67-71. doi: 10.1007/s10165-006-0536-9
17. Yanamoto S, Kawasaki G, Yoshitomi I, Mizuno A. Diffuse Chronic Sclerosing Osteomyelitis of the Mandible With Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis: Report of a Long-Term Follow-Up Case. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:212217. doi:10.1016/j.joms.2009.04.121