



## Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Διαδραστική συζήτηση  
περιστατικών

*Με διαδικτυακή παρακολούθηση*



Ρευματολογική προσέγγιση στην αυτοφλεγμονή

## «Hit the Jak to beat SAPHO»

Παπαδημητρίου Ευάγγελος

Ειδικευόμενος Παθολογίας

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



**INFLATHRACE**  
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΗΜΟΚΡΕΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

## Περιστατικό

Γυναίκα 52 ετών, δικηγόρος, έγγαμη, με δύο τέκνα, ελεύθερο ιστορικό

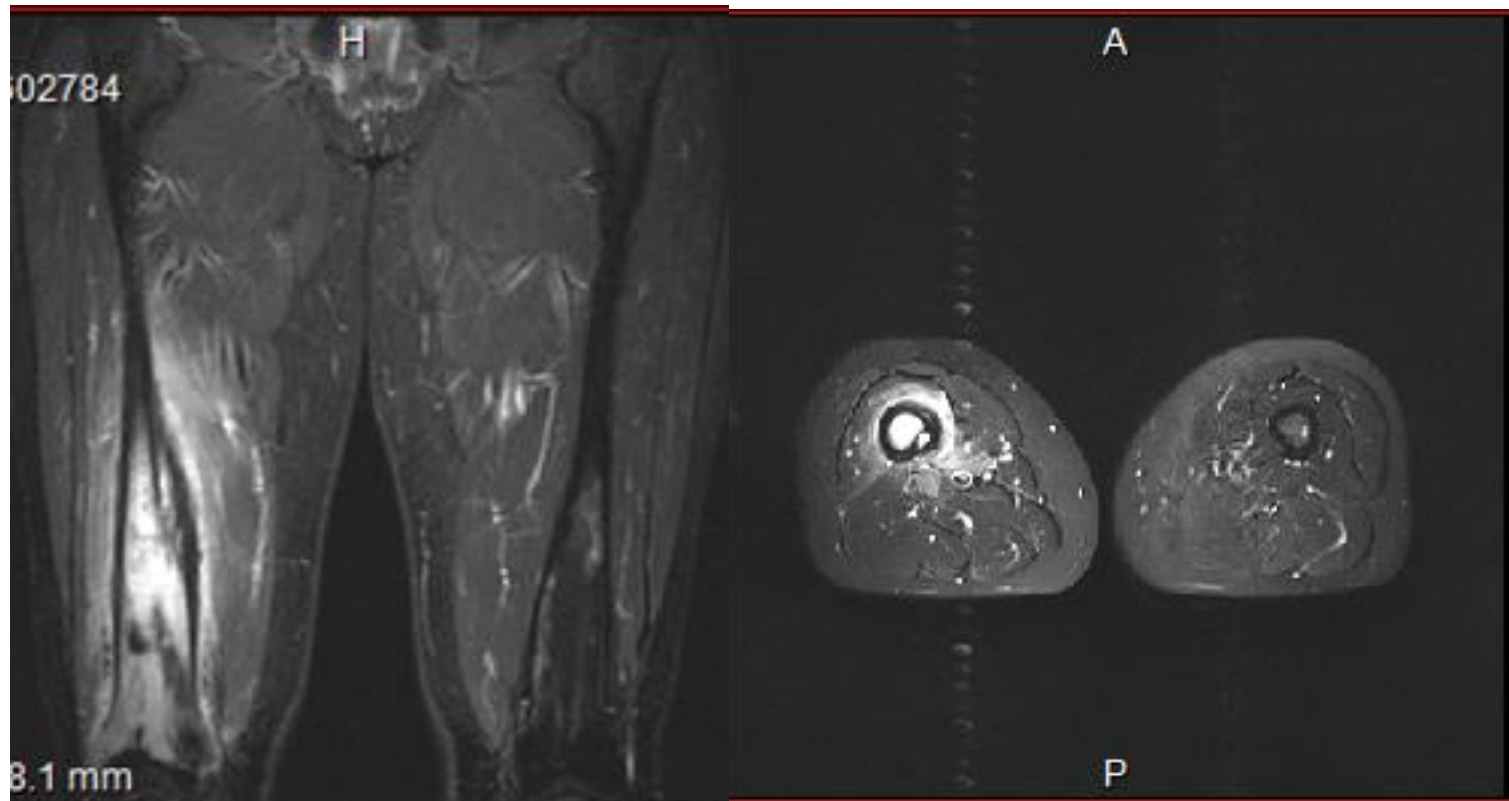
- **6/2018:** Διάχυτα μυοσκελετικά άλγη, **ιδίως στην ΟΜΣΣ** και το **δεξιό μηρό**, αλλά και στο στέρνο και στις κλείδες
- Διερεύνηση οσφραλγίας → MRI : οστικό οίδημα → υποχώρηση συμπτωμάτων με λήψη ΜΣΑΦ
- **10/2018:** Επαναληπτική MRI → βελτίωση, αλλά διαπίστωση εσίων οστικού οιδήματος στη ΘΜΣΣ
- **11/2018:** Σπινθηρογράφημα οστών με Tc-99m → οστεοβλαστική δραστηριότητα στη λαβή του στέρνου, το ΔΕ μηριαίο οστό, σε πολλούς σπονδύλους (Θ6, Θ7, Θ8, Θ9, Ο5, Ι1)



## Περιστατικό

- **12/2018**: Βιοψία οστού → αρνητική για κακοήθεια
- Σταδιακή επιδείνωση και άλγος στο δεξιό μηρό
- **1/2019** : CT & MRI ΔΕ μηριαίου → χρόνια οστεομυελίτιδα, παρουσία «αποστήματος» στα μαλακά μέρια





## Περιστατικό

- **03/2019:** Νέα κατευθυνόμενη βιοψία → οστικές δοκίδες με θέσεις ενεργού οστικής ανακατασκευής με παρουσία ενεργοποιημένων οστεοβλαστών & οστεοκλαστών, αθροίσεις κυττάρων χρόνιας φλεγμονής
- Καλλιέργειες αρνητικές



## Δερματολογικά ευρήματα



# SAPHO

**S**ynovitis

**A**cne

**P**ustulosis

**H**yperostosis

**O**steitis

- Σπάνιο, χρόνια, υποτροπιάζον, αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο
- Προσβάλλει συνήθως γυναίκες, 30-50 έτων
- Επίπτωση 1/10.000

### Οστεοαρθρική προσβολή

- Πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα 65-90%
- Αξονική προσβολή 50%, 1/3 ιερολαγονίτιδα
- Μακρά οστά 5%
- Ολιγοαρθρίτιδα
- Ενθεσίτιδα

### Δερματική προσβολή 60-90%

- PPP(παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση) 90%
- Σοβαρής βαρύτητας ακμή 15%
- Ψωρίαση 14%
- Ιδρωταδενίτιδα, Γαγγραινώδες πυόδερμα

Συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, καταβολή, απώλεια βάρους

## Εργαστηριακά ευρήματα

- CRP, ESR ↑ 50%
- WBC, PLT ↑
- HLA-B27, 2-13%

## Ακτινολογικά ευρήματα

- XR: πάχυνση του φλοιού, οστεοσκληρωτικές και οστεολυτικές εστίες, αυξημένη πυκνότητα της μυελικής κοιλότητα, ιερολαγονίτιδα
- CT: οστική υπερπλασία, προσβολή στερνοκλειδικών αρθρώσεων
- MRI: οστικό οίδημα (low signal on T1WI sequence, a high signal on T2WI)
- WBBS: Bull's head sign,



# Κριτήρια

Benhamou and colleagues <sup>48</sup>	Kahn and Khan <sup>49</sup>	Kahn <sup>50</sup>
At least 1 of the following 4 conditions: (1) Osteoarticular manifestations of acne conglobate, acne fulminans, or hidradenitis suppurativa; (2) Osteoarticular manifestation of PPP; (3) Hyperostosis (of the ACW, limbs or spine) with or without dermatosis; (4) CRMO involving the axial or peripheral skeleton with or without dermatosis	At least 1 of the following 3 conditions: (1) Chronic recurrent multifocal sterile and axial osteomyelitis, with or without dermatosis (2) Acute, subacute, or chronic arthritis associated with PPP, pustular psoriasis, or SA (3) Any sterile osteitis associated with PPP, pustular psoriasis, or SA	At least 1 of the following 5 conditions: (1) Bone–joint involvement associated with PPP and psoriasis vulgaris (2) Bone–joint involvement associated with SA (3) Isolated sterile hyperostosis/osteitis (4) CRMO (children) (5) Bone–joint involvement associated with chronic bowel diseases Exclusion: Infectious osteitis, tumoral conditions of bone, non-inflammatory condensing lesions of bone.
ACW, anterior chest wall; CRMO, chronic recurrent multifocal osteomyelitis; PPP, palmoplantar pustulosis; SA, severe acne; SAPHO, synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis.		

# Αιτιοπαθογένεια

## Γενετική προδιάθεση

nucleotide polymorphisms(MDM2, T309G,p53,G72C,rsrs6908425,CDKAL1 T>C)  
HLA-A26, HLA-B39, and HLA-B61

## Περιβαλλοντικοί παράγοντες

## Λοιμώδης παράγοντες

Cutibacterium acnes, Staphylococcus aureus, Haemophilus parainfluenzae, Treponema pallidum and Actinomycetes,

## Απορρύθμιση ανοσοποιητικού συστήματος

neutrophil hyperactivity, reduced natural killer (NK) cells, imbalance between Th-17 and regulatory T cells (T-reg), elevated IL-1,IL-6, IL-8, IL-17 and TNFα, excessive osteoclast activity

## Αιτιοπαθογένεια - IL 1 mediated

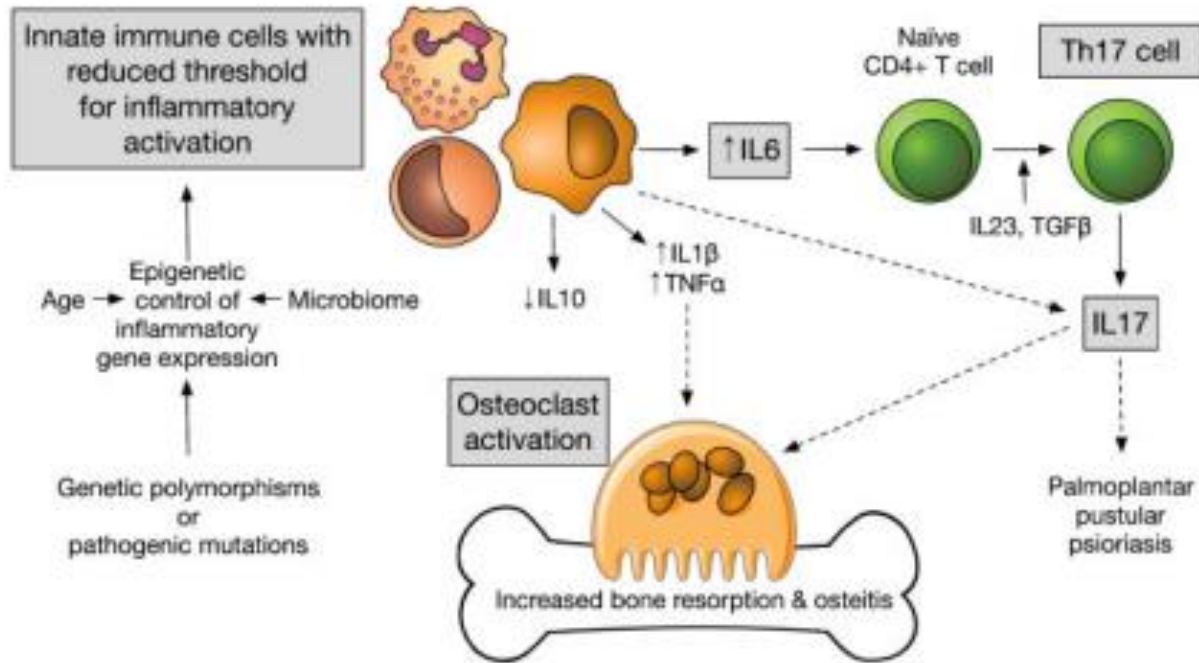
- Αυξημένη έκφραση IL 1 και TNFα μονοκύτταρα naive ασθενών
- Αυξημένη ενεργοποίηση NLRP3 → inflammasome → IL-1β
- Ανταπόκριση στην θεραπεία με anti IL 1
- Ομοιότητες με άλλα αυτοφλεγμονώδη IL 1 mediated σύνδρομα

	Synovitis	Hyperostosis	Osteitis	IL-1	Others
SAPHO	+	+	+	+	Acne, Pyoderma gangrenosum, Hidradenitis suppurative, C.Acnes
PAPA	+			+	Acne
PASS	+			+	Acne
MAJEED			+	+	Neutrophilic dermatosis
DIRA	+	+		+	Neutrophilic dermatosis

Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T et al. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol* 2012;145:6976

Goenka A, Roderick M, Finn A, et al.. The jigsaw puzzle of chronic non-bacterial osteomyelitis: are anti-IL17 therapies the next piece? *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:459–61. 10.1093/rheumatology/kez492

# Αιτιοπαθογένεια

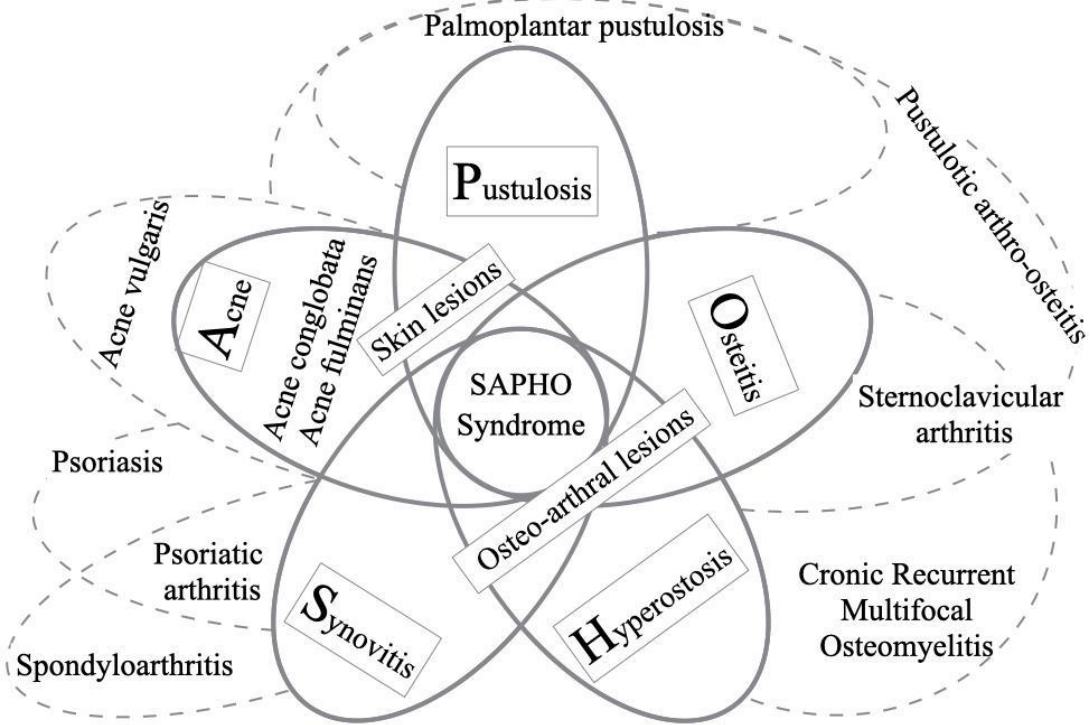




# SAPHO vs SpA spectrum

	Similarity		Differences	
	SAPHO	SpA spectrum <sup>a</sup>	SAPHO	SpA spectrum <sup>a</sup>
Clinical features				
Skin	PPP Pustular psoriasis Psoriasis vulgaris (rare) Hidradenitis suppurativa Pyoderma gangrenosum (rare)		Severe acne	Nail dystrophy
Osteoarticular features	Peripheral arthritis Axial involvement Sacroiliitis Enthesitis		Predominant anterior chest involvement	Less common/subclinical anterior chest involvement seen in PsA
Genetics	Positive HLA-B27 in a minority of SAPHO patients		No HLA-B27 association by some studies	High prevalence of +HLA-B27 in AS
Immunogenic profile	Elevation of a series of proinflammatory cytokines: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-17, IL-18 Involvement of the IL-23/Th17 axis			
Infectious etiology	Infectious trigger (C. acnes in SAPHO; streptococci in psoriasis)		C. acnes isolated from bone lesions	Pathogens associated with reactive arthritis
Imaging	Axial skeleton: Vertebral corner lesions Spondylodiscitis Osteitis at enthesal sites and juxta-articular (SAPHO & PsA) Paravertebral ossifications Syndesmophytes Ankylosis Sacroiliitis (less common in SAPHO vs SpA) MRI - bone marrow edema in active lesions Peripheral joints: joint space narrowing, periarticular osteopenia, and bone erosions		Multiple skeletal lesions; Bone scintigraphy - Bull's head' pattern; Osteitis in long bones Hyperostosis Osteolytic lesions and osteosclerosis	
Treatment <sup>b</sup>	Bisphosphonates (AS, SAPHO) Some response to conventional DMARDs and apremilast (case reports in SAPHO) Good response to anticytokine biologics (TNFi, IL17i, IL12/23i, IL23i) and JAKi (case reports in SAPHO)		Temporary response to antibiotics; colchicine (limited evidence); Anti-IL1 and antiHL6 biologics	

# Overlapping



## Θεραπευτικές επιλογές

**cDMARDs** → αποτελεσματικά στην αρθρίτιδα, κακή ανταπόκριση στην οστική και δερματική νόσο

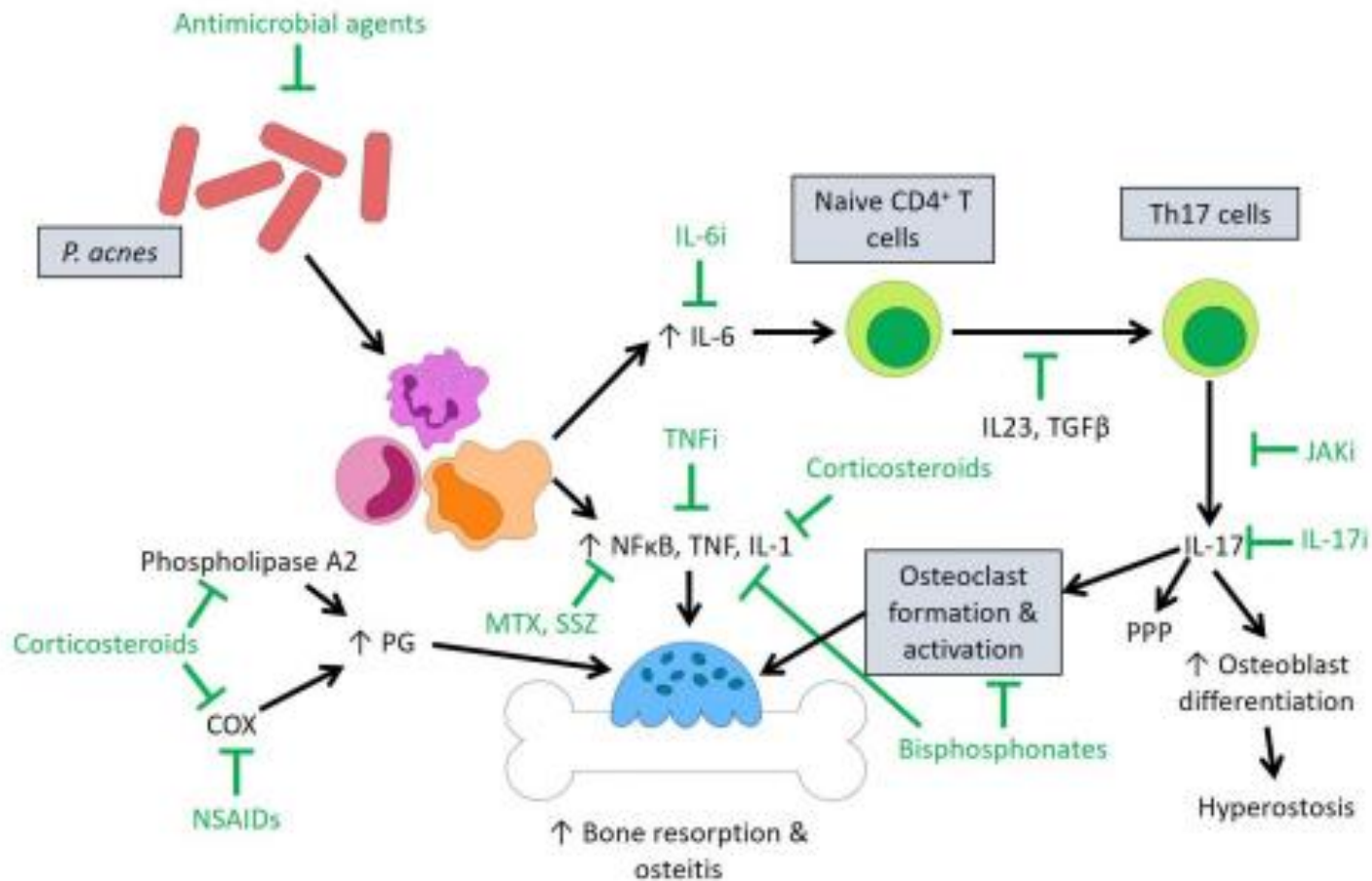
**TNFs** → 2/3 υποτροπή ή επιδείνωση της δερματικής νόσου

**IL12/23** → θεραπευτική απάντηση ~60% για οστική + δερματική νόσο

**IL17** → πολύ καλή απάντηση στο δέρμα, ~65% απάντηση στα οστά

**JAKis** → καλή απάντηση στην οστική όσο και στην δερματική νόσο

	TNF	IL-1	IL-6	IL-23	IL-17	JAK	PDE-4inh
Osteoarticular symptoms	+++	++	-	+	++	+++	++
Cutaneous symptoms	++	-	-	+	+++	+++	++



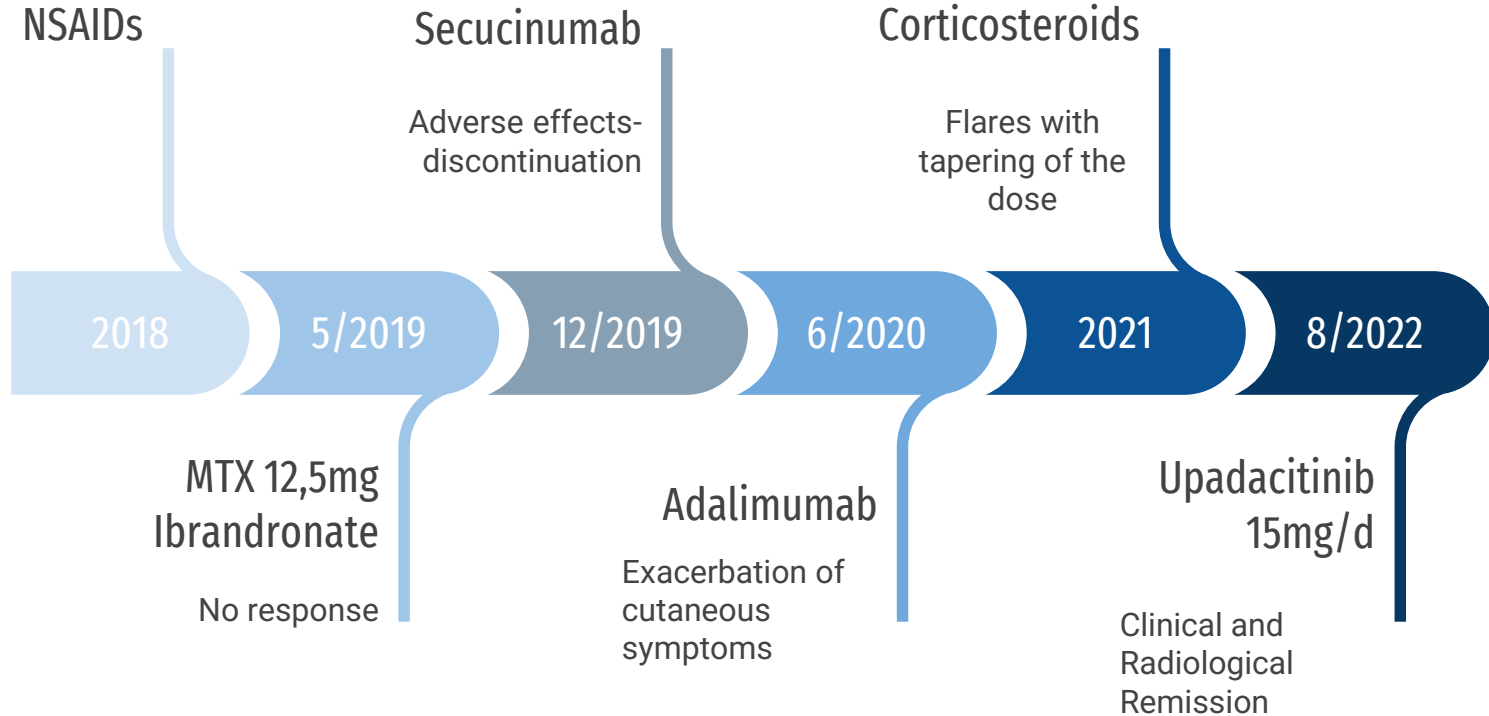
## Περιστατικό

- **05/2019:** Έναρξη **ιμπανδρονάτης** (150mg/μήνα, για 6 μήνες) και μεθοτρεξάτης (12,5 mg/εβδομάδα) → μη αποτελεσματικά
- **12/2019:** Έναρξη **secukinumab** → διάρροιες
- Ενδοσκοπικός έλεγχος: χωρίς ΦΝΕ → Medrol 32mg ημερησίως → βελτίωση
- Υποτροπή με tapering κορτιζόνης

## Περιστατικό

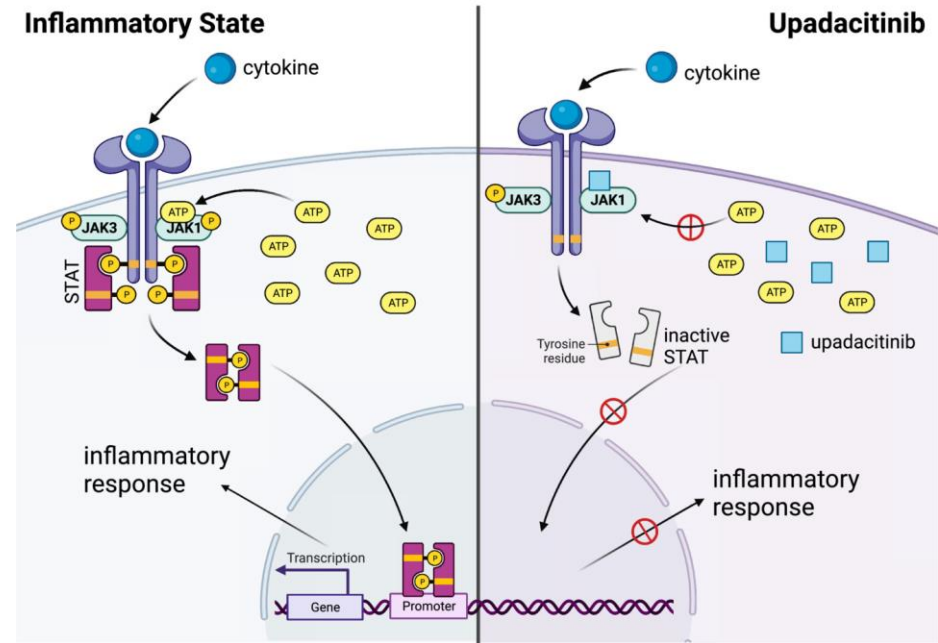
- **06/2020** : Έναρξη Adalimumab 40mg κάθε 2 εβδομάδες
- Βελτίωση άλγους, χωρίς γαστρεντερικά ενοχλήματα, αλλά...
- Ψωρίαση παλαμών και πελμάτων
- Διακοπή adalimumab
- Δεν επιθυμεί βιολογικό, παραμονή σε μέτριες προς χαμηλές δόσεις κορτιζόνης
- **Εκ νέου εμφάνιση άλγους ΔΕ μηρού**

# Σύνοψη περιστατικού



# Upadacitinib

- JAK1 inhibition
- Άμεση ανταπόκριση, ύφεση των οστεοαρθρικών και των δερματολογικών συμπτωμάτων
- Cases 11/2023 με καλή αποτελεσματικότητα τόσο στην οστική όσο και στην δερματική νόσο



Spinelli, F. R., Colbert, R. A., & Gadina, M. (2021). *JAK1: Number one in the family; number one in inflammation?* *Rheumatology*, 60(Supplement\_2), ii3–ii10.

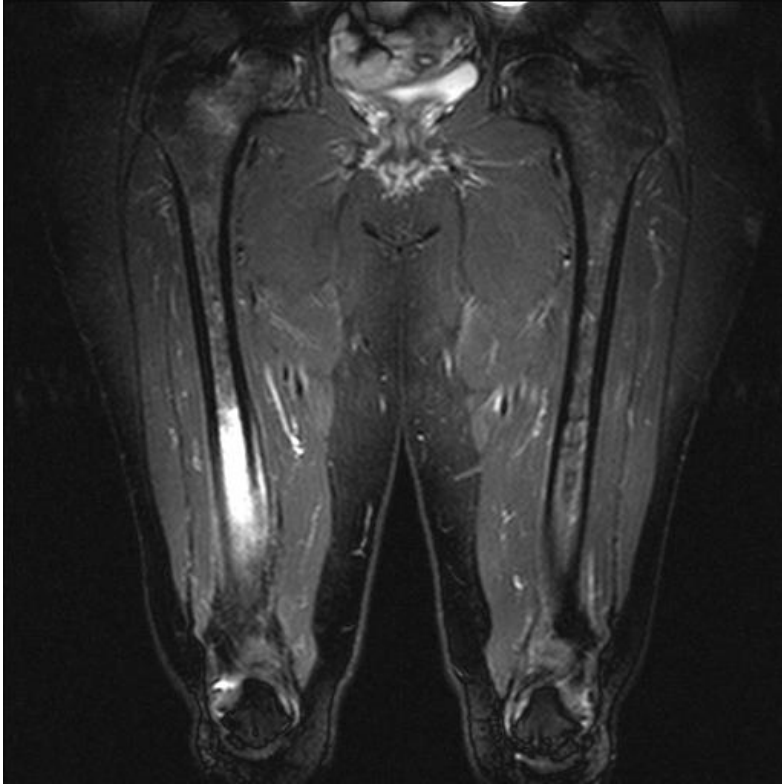
doi:10.1093/rheumatology/keab024

Ma M, Lu S, Hou X, Li C. Novel JAK-1 inhibitor upadacitinib as a possible treatment for refractory SAPHO syndrome: A case report. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(11):2335-2337.

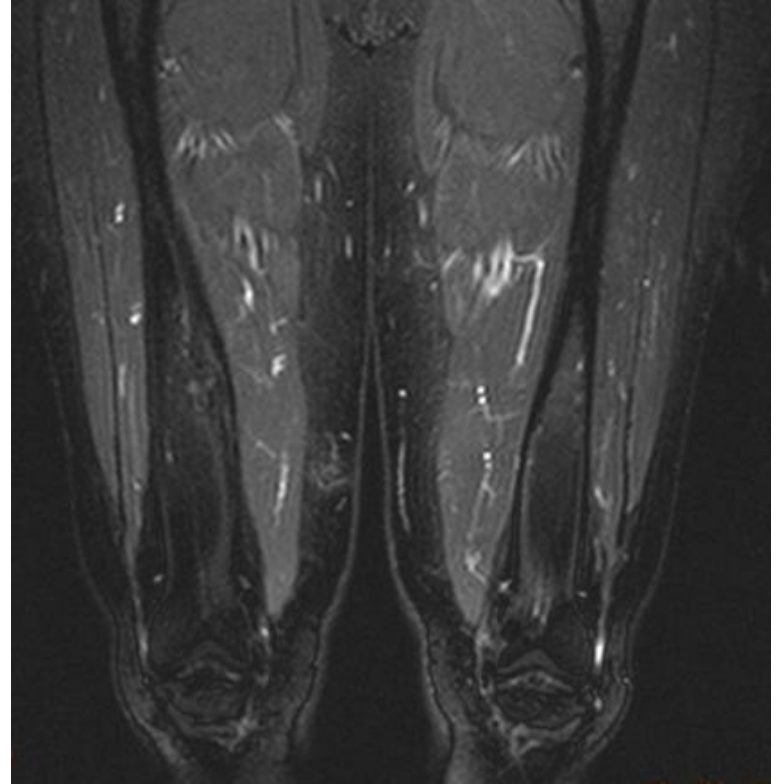
doi:10.1111/1756-185X.14774



ΠΡΙΝ



ΜΕΤΑ



ΠΡΙΝ



ΜΕΤΑ



## Key points

- ❖ Το SAPHO είναι ένα σπάνιο, χρόνια αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο
- ❖ Χαρακτηριστική είναι η προσβολή του πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος και του δέρματος(PPP, Acne)
- ❖ Η παθογένεση του συνδρόμου δεν είναι πλήρως κατανοητή
- ❖ Η διάγνωση του παραμένει δύσκολη λόγω της ετερογένειας των ευρημάτων
- ❖ Η θεραπεία παραμένει εμπειρική

**Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας**