



# Das SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis): Diagnostik und Therapie

Horst J. Koch, Gökhan Uyanik

Neurologische Universitätsklinik am Bezirksklinikum, D-Regensburg

## Quintessenz

- Das SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) ist ein seltener Symptomenkomplex, bei dem pustulöse Hautveränderungen zusammen mit rheumatischen Knochen-, Gelenk- und Hauterkrankungen bei variablem Befallsmuster (Osteitis, Synovitis), aber mit einer Präferenz sternokostoklavikularer Strukturen auftreten.
- Das Syndrom kann in jedem Lebensalter beginnen. Die Ursache ist entzündlich-enthesiopathisch ohne Hinweis auf Malignisierung mit rezidivierendem oder chronischem Verlauf.
- Die Diagnose stützt sich vor allem auf die Bildgebung (CCT, MRT, Szintigramm) bei unspezifischer Laborkonstellation.
- Therapiekonzepte sind interdisziplinär vorwiegend rheumatologisch und dermatologisch ausgerichtet, wobei sich symptomatisch-antiphlogistische, eventuell immunmodulatorische oder osteotrope (Biphosphonate) Behandlungsansätze sowie die physikalische Therapie bewährt haben.

## Summary

### SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis): diagnosis and therapy

- *The SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome is a rare symptom complex in which pustulous skin lesions are associated with rheumatic bone/joint symptoms assuming various forms (osteitis, synovitis) but preferentially affecting sterno-costo-clavicular structures.*
- *The syndrome may develop at any time of life. The cause is inflammatory-enthesopathic with no sign of malignancy, and the course is recurrent or chronic.*
- *Diagnosis is based on imaging (CCT, MRI, scintigram) with unspecific laboratory findings.*
- *The therapeutic concepts are interdisciplinary and chiefly geared towards rheumatology and dermatology, good results having been obtained with symptomatic-antiinflammatory and possibly immunomodulatory or osteotropic (biphosphonates) approaches and physiotherapy.*

Assoziation einer Pustulosis palmoplantaris (PPP) mit arthritischen oder vorwiegend sternokostoklavikulären hyperostotischen (SCCH) Veränderungen der vorderen Thoraxwand. Schon in den 1970er Jahren wurden die SCCH und die intersternokostoklavikulären Ossifikationen (ISSCO) als Entitäten einer Grunderkrankung auf unterschiedlicher Entwicklungsstufe aufgefasst. Sonozaki et al. fassten die PPP und die Arthroosteitis der vorderen Thoraxwand unter dem Begriff «pustulöse Arthroosteitis» (PAO) zusammen. Schilling et al. [2] beschrieben die Spondylarthrit hyperostotica pustulo-psoriatica (Spond.hyp.pp) als Assoziation einer Pustulosis plantaris und einer sternoklavikulären Hyperostosis. Da die Assoziation der PPP mit der SCCH und der chronisch rezidivierenden Osteomyelitis (CRMO) dermatologisch auch durch eine Acne fulminans, Acne conglobata und eine Hidradenitis gekennzeichnet sein kann, wurde ein gemeinsamer pathologischer Syndromkomplex wahrscheinlich. Einige Autoren sprechen bei einer Dominanz der Beschwerden der CRMO im Bereich der vorderen Thoraxwand von einem ACW-Syndrom (anterior chest wall) im Sinne einer Minimalvariante der CRMO. Als gemeinsamer Syndromkomplex wird das SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) postuliert. Da eine gemeinsame Pathophysiologie noch nicht belegt werden konnte, ist es sicherlich sinnvoll, von einem SAPHO-Dachsyndrom mit unterschiedlichen klinischen Ausprägungen zu sprechen, wobei die CRMO und die Spond.hyp.pp wichtige Entitäten repräsentieren. Das SAPHO-Syndrom in Verbindung mit Knochen-, Gelenk- und Hauterkrankungen subsumiert man auch unter den Oberbegriff «Skibo disease» (skin, bone disease).

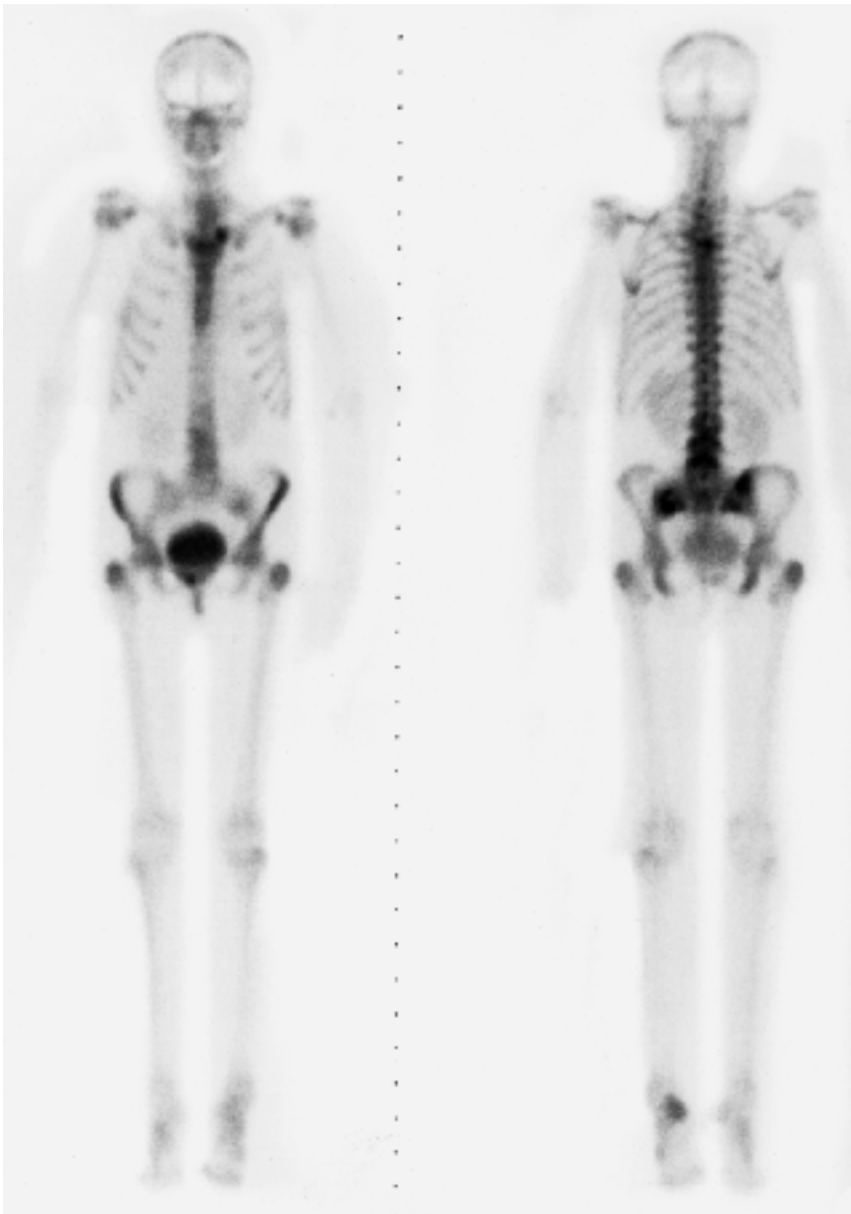
## Klinik

Das SAPHO-Syndrom wird charakterisiert durch osteoartikuläre Beschwerden mit Betonung der sternoklavikulären Gelenke und durch pustulöse Hautsymptome wie Psoriasis, palmoplantare Pustulosis, Akne oder Hidradenitis suppurativa [3]. Die PPP zeichnet sich durch sterile Pusteln der Hände und Füße auf fakultativ erythematösem

## Einführung

Die Arthroosteitis pustulosa (AOP) wurde erstmals als eigenständige rheumatologische Erkrankung von Sonozaki et al. [1] beschrieben. Typisch für diese Entität, die den seronegativen Spondylarthropathien zugeordnet wird, ist die

oder exfoliativem Grund aus. Histologisch lassen sich intraepidermal sterile und scharf begrenzte Pustulae nachweisen, wobei neutrophile Granulozyten dominieren. Die Hautläsionen gehen in 75% der Fälle der Knochenmanifestation etwa zwei Jahre voraus, können aber auch erst nach der Arthropathie auftreten [3]. Bei ungefähr 30% bzw. etwa 25% der Patienten lassen sich Veränderungen der Wirbelsäule und der Sakroiliakalgelenke nachweisen. Wirbelkörperdestruktionen mit Rückenschmerzen und neurologischer Symptomatik können durch das SAPHO-Syndrom ausgelöst werden und die Klinik bestimmen. Prinzipiell sind aber Skelettveränderungen, die das klinische Bild dominieren, auch an atypischen Lokalisationen (z.B. Befall des Schädelknochens) möglich.



**Abbildung 1**  
36jährige Patientin mit SAPHO-Syndrom (Abbildung zur Verfügung gestellt von Dr. med. Jörg Marienhagen, Nuklearmedizin, Universität Regensburg).

## Diagnostik

Eine rheumatologische Labordiagnostik ist sinnvoll, wobei beim SAPHO-Syndrom keine spezifischen Laborparameter existieren. Leicht erhöhte Entzündungswerte (BSG, CRP) liegen meist vor. Unspezifische Komplementerhöhungen (C3, C4) oder Immunglobulinanstiege werden beobachtet. Die Bildgebung einschliesslich Nativröntgen, CCT und MRT sowie nuklearmedizinische Untersuchungen (Szintigramm, PET) komplettieren die klinische Diagnostik und Therapieplanung. Eine Biopsie (Malignität?) kann erforderlich sein. Die Abbildung 1 zeigt das Beispiel eines planaren Knochenszintigramms einer Patientin mit SAPHO-Syndrom. Meist finden sich Merkmale osteoproliferativer (Hyperostose) und osteodestruktiver (Osteitis) Veränderungen [4]. Ein FDG-PET und die CT-gesteuerte Biopsie eines Herdes haben sich bewährt und die differentialdiagnostischen Zuordnungen (Malignom, Metastase, Morbus Paget, seronegative Spondylarthropathien) im Hinblick auf Behandlung und Prognose erleichtert. Neurologische Methoden (Elektrophysiologie, Lumbalpunktion) können notwendig sein, um Polyneuropathien oder entzündliche ZNS-Erkrankungen auszuschliessen. Die Abbildung 1 zeigt den Befund einer 36jährige Patientin mit einer Gewichtsabnahme von zwei bis drei Kilogramm innerhalb von drei Wochen, Nachtschweiss und Schlafstörungen mit zunehmenden Schmerzen in Schultern, Brust- und Lendenwirbelsäule und in den Beinen. Zeitgleich trat ein pustulöser Hautausschlag an Handflächen und Fusssohlen auf. In der planaren Ganzkörperszintigraphie wurden multiple verdächtige Mehranreicherungen vor allem im Bereich der Sternoklavikulargelenke, der mittleren und unteren Brustwirbelsäule, der unteren Lendenwirbelsäule, im lumbosakralen Übergang sowie im Bereich des Beckens festgestellt.

## Ätiologie

Die Ätiologie des SAPHO-Syndroms ist nicht vollständig geklärt. Japanische Autoren sehen eine mögliche Triggerfunktion von Hautinfektionen, wobei zwischen den dermatologischen und den osteoartikulären Manifestationen Intervalle von einem Jahr liegen können [3]. Der histologische Nachweis einer Psoriasis ist keine notwendige Bedingung für die Diagnosestellung. Neben immunologischen Faktoren könnte auch eine hereditäre Disposition für das SAPHO-Syndrom vorliegen. Die Erkrankung tritt bei Kindern auf und ist in Einzelfällen mit einer entzündlichen Darmkrankung assoziiert [5]. Als weitere Manifestation im Bereich der Wirbelsäule kommen Spondylodiscitiden im Rahmen des SAPHO-Syndroms vor [3]. Tumorähnliche ossäre Veränderungen in Zusammenhang mit dem SAPHO-Syndrom wer-

den in der Bildgebung gelegentlich beobachtet. Eine gemeinsame Pathogenese mit durch neutrophile Granulozyten und Monozyten gekennzeichnete entzündliche Infiltrate in den betroffenen Arealen von Haut, Knochen und Synovia erklärt den Syndromkomplex. Eine Enthesitis der kostoklavikulären Bänder, der eine Hyperostose folgt, und eine mögliche Arthritis oder Gelenkhautentzündung können auftreten. Diese kostoklavikulären histologischen Veränderungen entsprechen dem vierstufigen Prozess einer Psoriasis-Arthritis mit Störung des Proteoglykanstoffwechsels und nachfolgendem reaktivem Knochenumbau. Eine Infektassoziation (*Propionibacterium acnes*, Corynebakterien) wurde von einigen Autoren diskutiert und erklärt auch therapeutische Effekte der Antibiotikatherapie. Darüber hinaus werden auch extratopische Infekte und physikalische Einflüsse angeführt [6]. Dafür spricht die therapeutische Effizienz der Tonsillektomie. Immunologisch spielen möglicherweise Autoantikörper, zum Beispiel gegen das Stratum corneum, oder eine erhöhte Chemotaxis eine Rolle.

### Therapie und Verlauf

Die Langzeitprognose des SAPHO-Syndroms ist quoad vitam günstig, wobei jahrelange Remissionen mit erneuten Exazerbationen vorkommen [3, 7]. Auch bei Kindern ist mit mehrjährigen Verläufen zu rechnen [8]. Ossäre Komplikationen wie Frakturen und Deformationen können die Lebensqualität und Mobilität erheblich einschränken. Die Therapie des SAPHO-Syndroms ist sehr uneinheitlich, was einerseits auf die unterschiedlichen pathogenetischen Konzepte, andererseits auch auf die mögliche Heterogenität des Krankheitsbildes hinweist. Chirurgische Verfahren werden eher zurückhaltend beurteilt, sind aber bei Komplikationen wie Frakturen oder spinalen Affektionen zu diskutieren. Hagemann et al. [9] berichten über einen 57jährigen Patienten, der sich mit gürtelförmigen, nach ventral ausstrahlenden Schmerzen von einhalb Jahren Dauer und einem pustulösen Ausschlag an den Handflächen vorstellte. Im Szintigramm fanden sich Mehranreicherungen in der Brustwirbelsäule und in den Sternoklavikulargelenken. Nach Ausschluss eines Primärtumors wurde die Diagnose eines SAPHO-Syndroms gestellt und der Patient mit Clindamycin und Ibuprofen erfolgreich behandelt. Seno et al. [10] behandelten einen 46jährigen Patienten mit Pustulosis palmoplantaris, der neben thorakalen Beschwerden eine Osteomyelitis im linken Schläfenbein zeigte, effektiv mit Cyclosporin A. Insbesondere beim Nachweis von *Propionibacterium acnes* kann offenbar eine antibiotische Behandlung, zum Beispiel mit Azithromycin, erfolgversprechend sein [11]. Weitere Therapieschemata enthalten neben Steroiden, NSAR, Isoretinoin

[12], Sulfasalazin [8], Zytostatika, Interferone (INF- $\alpha$ ), Calcitonin (Osteoklastenhemmung) oder Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivate [3], Colchicin oder Doxycyclin [7]. In den letzten Jahren wurde auch über den erfolgreichen Einsatz von Biphosphonaten (z.B. Pamidronat, Zoledronsäure) berichtet, wobei der antiosteoklastische und möglicherweise auch der antiinflammatorische Effekt mit Suppression von IL-6, IL-1 oder TNF- $\alpha$  diskutiert wird [13]. TNF- $\alpha$ -blockierende Substanzen wie Infliximab oder Etanercept werden ebenfalls schon erfolgreich eingesetzt, und diese Erfahrungen korrespondieren mit den erhöhten TNF- $\alpha$ -Werten in Knochenbiopsien. Makrolide könnten teilweise über diesen TNF-vermittelten Mechanismus wirken [11]. Erfolgreiche Therapieveruche mit Methotrexat sind ebenfalls beschrieben [7]. In Einzelfällen können auch eine Tonsillektomie und bei spinalen Instabilitäten mit Nervenkompressionen ebenfalls chirurgische Interventionen im Bereich der Wirbelsäule sinnvoll sein [3]. Die Radiotherapie mit Dosen bis etwa 20 Gy kann bei therapieresistenten Patienten, ähnlich wie bei rheumatischen Erkrankungen, eine Therapieoption darstellen. Insbesondere das ACW-Syndrom scheint gut auf eine Entzündungsbestrahlung anzusprechen [14]. Alle pharmakologischen Therapieansätze sind, abgesehen von den symptomatisch und rheumatologisch etablierten Substanzen, als individuelle Heilversuche anzusehen und bedürfen ausführlicher Aufklärung und Verlaufsbeobachtung. Eine physikalische Therapie ist je nach Ausprägung der Beschwerden gemäss physiotherapeutischen Prinzipien sinnvoll.

### Ausblick

Die Syndrome, die unter dem Akronym «SAPHO» zusammengefasst werden, erfordern ein interdisziplinäres medizinisches Denken und Handeln. Primäre Ansprechpartner sind je nach Symptomkonstellation der Rheumatologe und der Dermatologe. Im Rahmen der Diagnostik spielen die Radiologie und die Nuklearmedizin eine wichtige Rolle. Weitere Fächer wie Orthopädie/Chirurgie oder Neurologie/Schmerztherapie können für die Therapieplanung Bedeutung gewinnen.

#### Abkürzungen

SAPHO	Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis
ACW	Anterior chest wall
SCCH	Sternokostoklavikuläre Hyperostose
CRMO	Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis
PPP	Pustulosis palmoplantaris
PAO	Pustulöse Arthroosteitis
AOP	Arthroosteitis pustulosa
ISCCO	Intersternokostoklavikuläre Ossifikation
Spond.hyp.pp	Spondarthritis hyperostotica pustulopsoriatica
Skibo disease	Skin, bone disease

**Literatur**

- 1 Sonozaki H, Kawashima M, Hongo O, et al. Incidence of arthro-osteitis in patients with pustulosis palmaris et plantaris. *Ann Rheum Dis* 1981;40:554–7.
- 2 Schilling F, Fassbender HG. Sternoclaviculare Hyperostose – pustulotische Arthroosteitis – Pustulosis palmaris et plantaris: Eine enthesiopathische Extremform der psoriatischen Spondarthritis? *Z Rheumatol* 1985;44:483.
- 3 Miyamoto M, Shirai Y, Nakayama Y, et al. A case report of synovitis acne pustulosis hyperostosis and osteitis syndrome presenting with spondylodiscitis. *J Nippon Med Sch* 2000; 67:191–7.
- 4 Boutin RD, Resnick D. The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin. *Am J Rheumatol* 1998;170:585–91.
- 5 Bazrafshan A, Zanjani KS. Chronic multifocal osteomyelitis associated with ulcerative colitis: a case report. *J Pediatr Surg* 2000;35:1520–2.
- 6 Ischibaschi A, Nishiyama Y, Endo M, et al. Orthopedic symptoms in pustular bacterid (pustulosis palmaris et plantaris): Tietze's syndrome and arthritis of manubriosternal joint due to focal infection. *J Dermatol (Tokyo)* 1977;4:53–9.
- 7 Hayem G, Bouchard-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:159–71.
- 8 Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine* 2001;68:245–51.
- 9 Hagemann D, Pfaffenbach B, Schmid G, Adamek RJ. Wirbelkörperdestruktionen mit massiven Schmerzen durch das SAPHO-Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:114–8.
- 10 Seno A, Arata J, Matsuura Y, Suemitsu I. Palmoplantar pustulosis with pustulotic arthroosteitis involving temporal osteomyelitis and meningitis. *J Dermatol* 2000;27:269–72.
- 11 Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: Eine anti-inflammatorische Wirksamkeit im Einsatz bei der chronisch-rekurrierenden multifokalen Osteomyelitis? Eine vorläufige Mitteilung. *Z Rheumatol* 2000;59:352–3.
- 12 Roldan JC, Terheyden H, Dunsche A, et al. Acne with chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible as part of the SAPHO syndrome: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001;39:141–4.
- 13 Kopterides P, Pikazis D, Koufos Ch. Successful treatment of SAPHO syndrome with zedronic acid. *Arthritis Rheum* 2004;50:2970–3.
- 14 Kutzner J, Störkel S, Schilling F, Zapf S. Die Bestrahlung als Therapie bei der schmerzhaften sternokostoklavikulären Hyperostose. *Med Klin* 1988;83:516–9.

**Korrespondenz:**

Dr. med. et Dr. rer. nat.

Horst J. Koch

MFPM DCPA

Neurologische Universitätsklinik

Universitätsstrasse 84

D-93053 Regensburg

[horst.koch@medbo.de](mailto:horst.koch@medbo.de)