

# SAPHO-Syndrom

## Ein aktueller Überblick

C. Fiehn<sup>1</sup>; C. Plathow<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden; <sup>2</sup>Radiologie Baden-Baden

### Schlüsselwörter

SAPHO-Syndrom, Osteitis, Spondylitis, TNF-Inhibitoren, Antibiotika, Bisphosphonate

### Zusammenfassung

Das SAPHO-Syndrom ist eine Erkrankung, die besondere Herausforderungen an die Differenzialdiagnose durch Rheumatologen und Radiologen stellt. Von anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen unterscheidet sich das SAPHO-Syndrom durch den überwiegenden Befall des Knochens in Form einer Osteitis, während die Arthritis oft eher im Hintergrund steht. Das SAPHO-Syndrom kommt häufig, aber nicht immer, in Assoziation mit der charakteristischen Hauterscheinung der palmaroplantaren Pustulosa-Form der Psoriasis vor, und die nosologische Einteilung dieses Syndroms bereitet immer noch Schwierigkeiten. Der gehäufte Nachweis von *Propionibacterium acne*, wie auch das zumindest passagere Ansprechen vieler Patienten auf das Antibiotikum Azithromycin, macht eine bakterielle Genese der Erkrankung möglich. In neuerer Zeit wurden mit Erfolg Biologika, vor allem TNF-Inhibitoren, eingesetzt, die in Fallsammlungen in einer großen Anzahl der Patienten ein Ansprechen induzieren konnten.

### Keywords

SAPHO-Syndrome, osteitis, spondylitis, TNF-Inhibitors, antibiotics, bisphosphonates

### Summary

SAPHO-syndrome is a disease which has specific challenges for differential diagnosis by rheumatologists and radiologists. In contrast to other inflammatory rheumatic diseases the SAPHO syndrome mainly involves the bone as it induces osteitis, while arthritis of the joints is not regularly found. The SAPHO syndrome often associates with the typical skin manifestation of palmaro-plantaris pustulosa and the nosological classification of the syndrome still is not clear. The frequent detection of *Propionibacterium acne* and the, although transitory, response to the antibiotic azithromycin makes a bacterial genesis of the disease possible. Currently biologic drugs, in particular TNF-inhibitors, were successfully used in case studies in which in large numbers of the patients a response could be induced.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Fiehn  
ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden  
Rotenbachtalstr. 5, 76530 Baden-Baden  
Tel.: 0 72 21/352-401, Fax: 0 72 21/352-490  
E-Mail: c.fiehn@acura-kliniken.com

### SAPHO-syndrome

An overview  
arthritis + rheuma 2013; 33: 213–222

SAPHO ist ein Akronym für die Anfangsbuchstaben von Synovitis, Akne, Pustolosis, Hyperostosis und Osteitis. Dies sind die Manifestationen, die in unterschiedlicher Ausprägung die klinischen Besonderheiten dieses Erkrankungssyndroms ausmachen.

Der Begriff wurde 1987 von Chamot (1) et al. geprägt, die damit einer sehr heterogenen Gruppe von Krankheitsbildern und -begriffen einen Überbegriff verliehen. Das von Dihlmann beschriebene akquirierte Hyperostose-Syndrom (2), die im japani-

schen Schriftgut verwendete pustulöse Arthro-Osteitis (3), wie auch die chronisch-rekurrierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) (4) sind Beschreibungen klinischer Bilder, für die sich heutzutage international der Überbegriff des SAPHO-Syndroms durchgesetzt hat.

Auch wenn inzwischen die Zuordnung all dieser sehr unterschiedlichen klinischen Bilder zu dieser Übergruppe weitgehend akzeptiert ist, so ist die nosologische Einordnung des SAPHO-Syndroms weitgehend ungeklärt. Die häufige, aber auch nicht immer vorhandene Assoziation mit der Pustulosa-Form der Psoriasis, der proliferative Charakter der knöchernen Veränderungen, der oft zu beobachtende Befall der Wirbelsäule oder von straffen Gelenken wie der Synchronchondrosis sterni oder dem Iliosakralgelenk und auch die Häufung chronisch entzündlicher Darm-erkrankungen bei der Erkrankung lassen eine Verwandtschaft zu der Erkrankungsgruppe der Spondyloarthritis vermuten (5). Allerdings existieren beim SAPHO-Syndrom keine Übergangsformen zu den anderen Spondyloarthritis (z. B. Daktylitis oder Uveitis werden nie beobachtet) und die Erkrankung ist nicht HLA-B27-assoziiert.

Das SAPHO-Syndrom ist selten, Schilling hat 2004 eine Prävalenz von 0,04 Prozent vermutet (6), epidemiologische Daten fehlen aber fast vollständig. Colina et al. berichten von einer Symptombdauer von ca. fünf Jahren bis zur Diagnosestellung (7), was dem außergewöhnlich variablen klinischen und radiologischen Bild der Erkrankung zuzuschreiben sein dürfte. Das SAPHO-Syndrom ist darüber hinaus auch für die Patienten durch starke Schmerzen oft erheblich beeinträchtigend. Das Spektrum der Therapien umfasst u. a. moderne, immunologisch basierte Medikamente wie z. B. TNF-alpha-Hemmer, für deren Um-



**Abb. 1**  
Effloreszenzen einer palmoplantaren Pustulosa (PPP) der Handfläche

## Histomorphologische Veränderungen und mögliche Pathogenese

Auch wenn Synovitis und Periostitis auftreten können, so ist doch die aseptische Osteitis neben der Pustulosa der Haut die charakteristische Manifestation des SAPHO-Syndroms. In der akuten Phase findet man eine Entzündung mit einer Vielzahl von neutrophilen Granulozyten, Ödem und reaktiver Knochenneubildung. In diesem Stadium ist die Histologie von einer bakteriellen Osteomyelitis nicht zu unterscheiden. Im weiteren Verlauf dominieren dann eher die Lymphozyten den histologischen Entzündungsprozess und später im chronischen Verlauf wird man vor allem sklerotische Knochen trabekel und Markfibrose finden (8). In den Läsionen lässt sich eine vermehrte Bildung von TNF-alpha und Interleukin (IL)-8 messen, die auch die Aktivierung und Migration von Makrophagen und anderen mononukleären Zellen in die Entzündung mitbewirken. Dies zeigt, dass die histologi-

gang eine besondere Expertise benötigt wird. Zur Differenzialdiagnose und Therapie des SAPHO-Syndrom ist, wie bei anderen schweren oder seltenen rheumatischen Erkrankungen, daher eine besondere Interdisziplinarität gefragt, die neben dem erfahrenen Rheumatologen einen Radiologen mit besonderer Erfahrung in Osteoradiologie umfasst. Außerdem kann bei den kindlichen und jugendlichen Formen des CRMO der Pädiater und – wenn ein

biopischer und feingeweblicher Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen notwendig wird – auch der Orthopäde und der Pathologe als weitere wichtige Ansprechpartner benötigt werden. Das SAPHO-Syndrom kann daher als ein gutes Beispiel für eine Erkrankung angesehen werden, die in eine spezialärztliche rheumatologische Versorgung mit besonderen interdisziplinären Strukturen gehört.

**Tab. 1** Typische Manifestationen des SAPHO-Syndroms – Übersicht

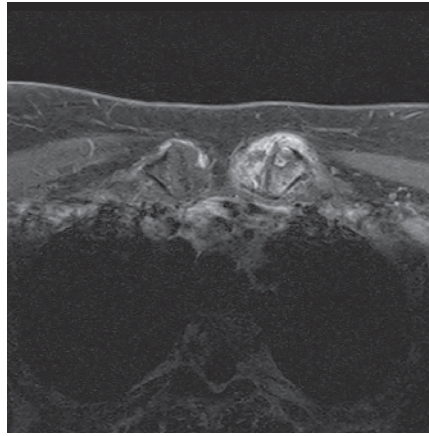
Lokalisationen	Klinische Manifestation	Bildgebung	Häufigkeit (Erwachsene)
Vordere Brustwand (Sternum, Klavikula und Sternokosto- und Sternoklavikulargelenk)	Druckschmerz und knöcherne Schwellung durch Osteitis, Arthritis und kostoklavikuläre Enthesiopathie	Weichteilschwellung im kostoklavikulären Raum (▶ Abb. 2), Hyperostose der Klavikula meist medial beginnend und gegebenenfalls erosive oder ankylosierende Sternoklavikulararthritis (▶ Abb. 3), Bull-Head-Sign im Szintigramm (▶ Abb. 4)	60 bis 95 %
Wirbelsäule	Spontan- und Stauchungsschmerz meist thorakale Wirbelsäule, seltener auch LWS, HWS oder IS-Gelenk	Unter Umständen erosive Wirbelkörper-Eckläsionen, abakterielle Spondylodiszitis mit gegebenenfalls osteodestruktiven und osteosklerotischen Anteilen (▶ Abb. 5), paravertebraler Weichteilsaum und gegebenenfalls Ossifikation, meist einseitige Sakroiliitis (▶ Abb. 6)	32–52 %
Periphere Langknochen (Klavikula medial beginnend, distaler Femur, Tibia, Humerus, Radius, Ulna, Fußknochen)	Schmerzen und Schwellungen	Multipel oder monostotisch, Osteitis und gegebenenfalls Periostitis (▶ Abb. 7) mit oft gemischt osteolytischen und sklerotischen, teilweise hyperostotischen Veränderungen	30 % (bei kindlicher CRMO häufiger)
Flache Knochen (Os ilium, Mandibula u. a.)	Schmerzen und Schwellungen	Sklerotische Läsionen an das IS-Gelenk grenzend (▶ Abb. 6), an der Mandibula meist einseitige unilaterale Sklerose und starke periostale Reaktion	11 %
„sympathische“ Arthritis	Gelenkerguss und Schwellung	Synovitis und Erguss in den der Osteitis benachbarten Gelenken (z. B. IS-Gelenk bei Iliitis oder Kiefergelenk bei Osteitis der Mandibula)	23 % (27)

schen Veränderungen wenig charakteristisch sind. Die Biopsie verdächtiger Läsionen dient deshalb dem Ausschluss anderer Erkrankungen wie Malignomen oder aber Mykobakteriosen des Knochens, aber nicht der positiven Diagnosebestätigung.

Zur Pathogenese bestehen bisher kaum konkrete Daten, auf die sich eine Hypothese aufbauen ließe. Einige Aspekte hat man allerdings von dem im Kindesalter häufigeren Krankheitsbild der chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO) erfahren: So zeigt die CRMO familiäre Häufungen und Konkordanz in eineiigen Zwillingen (9), was für einen genetischen Hintergrund spricht. Darüber hinaus wird bei einem Teil der Patienten eine Assoziation mit bakteriellen Infektionen, insbesondere dem Akneerreger *Propionibacterium acnes*, aber auch anderen Erregern vermutet. Dies kann auch das manchmal beobachtete Ansprechen auf Antibiotika, und dabei insbesondere auf den Wirkstoff Azithromycin, erklären. Vermutlich beruht das SAPHO-Syndrom daher auf autoinflammatorischen Prozessen, die aus der Wechselwirkung zwischen genetischer Bereitschaft und der Auseinandersetzung mit teilweise auch ubiquitär vorhandenen Erregern entstehen. Da ähnliche Bedingungen auch bei anderen Erkrankungen, wie z. B. den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, zugrunde liegen, ist zu hoffen, dass zukünftige Fortschritte in der Erforschung dieser Erkrankungen auch dem Verständnis des SAPHO-Syndroms zugute kommen werden.

## Klinische und radiologische Charakteristika

Das SAPHO-Syndrom ist ein Überbegriff für eine ganze Reihe sehr variabler und unterschiedlich ausgeprägter klinischer Syndrome. Man zählt sie nach Freyschmidt auch zu den SkiBo (Skin-Bone)-Diseases (10), da kutane Manifestationen bei ca. 80 Prozent der Patienten vorkommen (7). Die häufigste kutane Manifestation ist die palmaroplantare Pustulosa-Form der Psoriasis (PPP) (► Abb. 1), die bei ca. 55 Prozent der Patienten gefunden wird. Die PPP befallt Hand- und Fußflächen in Form von sterilen, gelblichen und einigen Millime-



**Abb. 2** T1w-FS post KM in Höhe der Sternoklavikulargelenke: Es findet sich ein kontrastmittelaufnehmender Weichteilsaum bei Arthritis mit Synovialitis des linken Sternoklavikulargelenks



**Abb. 3** CT im Knochenfenster in Höhe des Sternoklavikulargelenks bei einem Patienten mit SAPHO-Syndrom: Es finden sich ausgeprägte gelenknahe ossäre Erosionen sowie Mehrsklerosierungen. Darüber hinaus zeigt die BWS eine Hyperostosezone an der Vorderkante des Wirbelkörpers.

tern großen Bläschen. Das Besondere an dieser Manifestation ist, dass sie vor allem in den ersten Jahren meist schubweise mit oft langjährigen Remissionen verläuft. Sie muss also keineswegs zum Zeitpunkt des Auftretens der Skelettmanifestation des SAPHO-Syndroms vorhanden sein. Da diese Hautmanifestation aber vom Aspekt her sehr typisch, ja fast unverwechselbar, ist, hilft heutzutage oft eine fotografische Dokumentation durch den Patienten schon bei der Diagnose. Als zweithäufigste Manifestation findet sich eine schwere Akne, die bei 15 bis 18 Prozent der Patienten mit SA-

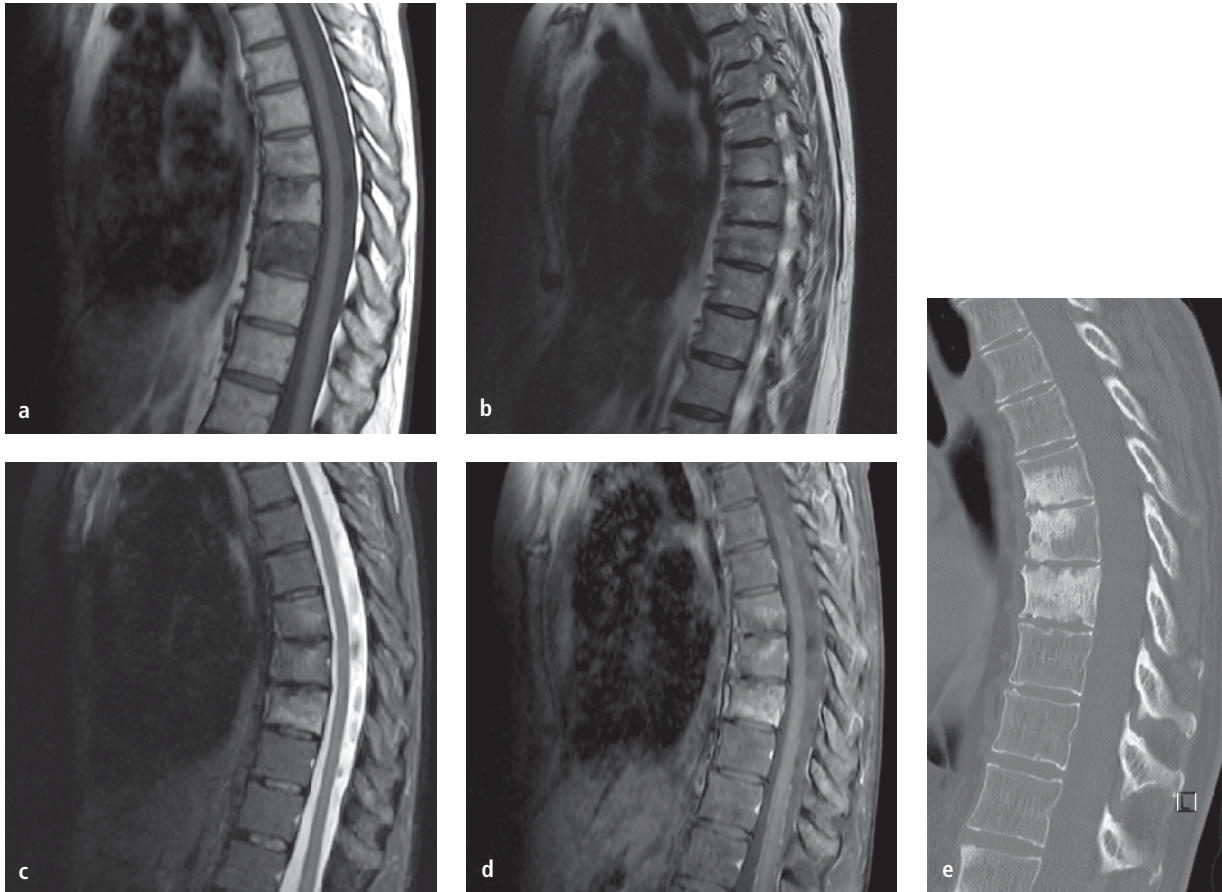


**Abb. 4** Nuklidverteilung in der Spätphase (Knochenphase) im Skelettszintigramm bei einem Patienten mit SAPHO-Syndrom. Es findet sich eine leichte Osteitis im Bereich der Mittelfußknochen sowie eine Sternoklavikularbeteiligung rechts betont (angedeutetes sogenanntes Bull-head sign).

PHO-Syndrom vorkommt. Selten wird eine neutrophile Dermatose oder ein Sweet-Syndrom beobachtet.

Die wichtigsten Charakteristika der Skelettmanifestationen sind in ► Tabelle 1 aufgelistet (8).

Das entzündliche Thoraxwandsyndrom mit dem bevorzugten Befall der Klavikula und den sterno- und kostoklavikulären Gelenken ist die häufigste klinische Manifestation (► Abb. 2, ► Abb. 3). Eine Sonderstellung nimmt die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) ein, die im Kindesalter häufiger ist und eine unterschiedliche klinische Ausprägung besitzt (► Abb. 7). Die CRMO der Kinder und Jugendlichen betrifft häufig die langen Röhrenknochen, die Klavikula, die Mandibula und das Becken. Im Erwachsenenalter sind dagegen häufiger das Sternoklavikular- und Kostalgelenk betroffen. Es ist erwähnenswert, dass die CRMO im Erwachsenenalter durchaus weder chronisch noch rekurrend oder multifokal verlaufen



**Abb. 5** Patientin mit ausgedehnter Spondylitis BWK 7–9 bei SAPHO-Syndrom. In der T1w (a) stellen sich die Mehrsklerosierungen hypointens, die Veränderungen stellen sich in der T2w nur schwer demarkierbar dar (b) (cave nebenbefundlich Wirbelkörperhämangiom in BWK 6). In der STIR (short tau inversion recovery)-Sequenz (c) finden sich angrenzende Ödemzonen. In der

T1w-FS post KM (d) zeigen die Zonen ein Kontrastmittelenhancement im Sinne einer Spondylitis. In der CT (e) im Knochenfenster demarkieren sich deutlich die massiven Mehrsklerosierungen, insbesondere grund- sowie deckplattennah.

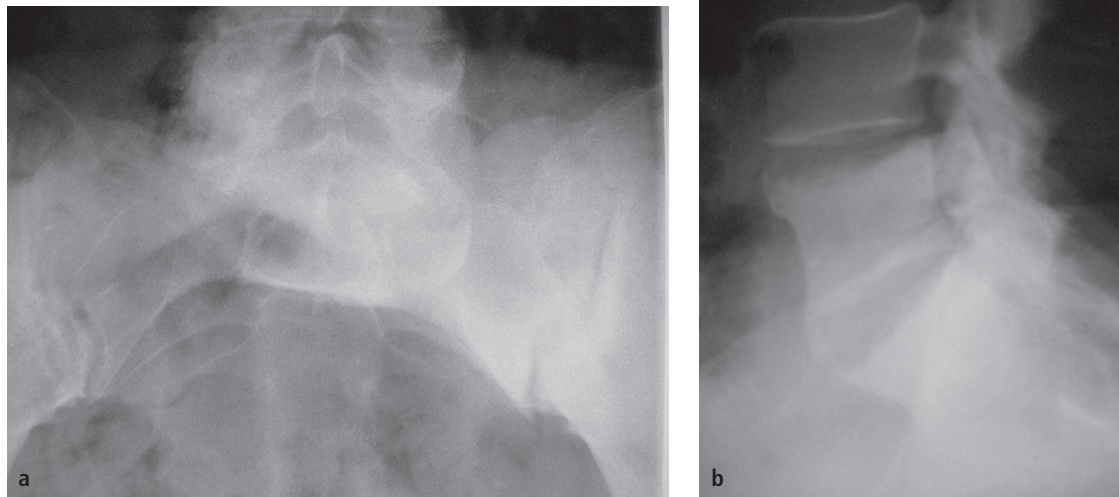
muss, so dass die Bezeichnung dieses Krankheitsverlaufs missverständlich ist.

## Diagnose und Differenzialdiagnose

Das SAPHO-Syndrom äußert sich neben den Hautmanifestationen vor allem durch Schmerzen und Schwellungen der betroffenen Knochen und Gelenke und gegebenenfalls auch Bewegungseinschränkungen. Manchmal zeigen sich subfebrile Temperaturen. Die laborchemischen Entzündungszeichen wie Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein sind meist leicht bis mäßig erhöht, können aber auch im Normalbereich liegen. Spezifische laborchemische Parameter existieren nicht, HLA-B27 wie auch die rheumaserologi-

schen Werte wie Rheumafaktor, Anti-CCP-Antikörper und ANA, sind typischerweise negativ. Für die Diagnose ist die Identifikation der palmaroplantaren Pustulosa, die als typische kutane Manifestation bei 55 Prozent der Patienten auftritt, sehr hilfreich. Bei dieser muss die seltene palmo-plantare Keratodermie als Differenzialdiagnose berücksichtigt werden, die aber keine Pusteln bildet. Des Weiteren spielt die Bildgebung eine entscheidende Rolle. Dabei ist wichtig, dass die konventionelle Röntgendiagnostik besonders im Frühstadium eine sehr niedrige Sensitivität hat, da im Röntgen sichtbare ossäre Veränderungen typischerweise erst in fortgeschrittenen Stadien auftreten. Nur 16 Prozent der im MRT findenden Läsionen lassen sich im Frühstadium im Röntgen zeigen (11). Die MRT ist der Goldstandard der Diagnostik, da es

auch das Knochenödem und die Weichteilanteile als Frühmanifestation der Erkrankung darstellt. Für die Diagnostik kann ein Skelettszintigramm sehr hilfreich sein, da es weitere, unter Umständen klinisch inapparente Herde, nachweisen kann (► Abb. 4). Dies ist für die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu beispielsweise einer bakteriellen Osteomyelitis hilfreich. Einen ähnlichen Zweck verfolgt das Ganzkörper-MRT, bei dem unter Umständen auch multiple Herde bereits in einem frühen Stadium nachgewiesen werden können. Es wurde gezeigt, dass 67 Prozent der im Ganzkörper-MRT nachgewiesenen Herde klinisch noch nicht symptomatisch waren (11). In Einzelfällen wurde auch der Nachweis von aktiven Herden im 18FDG-PET/CT berichtet und soll auch zwischen malignen und entzündlichen Läsionen un-



**Abb. 6** Osteitis von Sakrum, Os Ileum links und LWK 5 mit begleitender IS-Arthritis im konventionellen Röntgen des IS-Gelenks anterior-posterior (a) und seitlich (b) bei einer Patientin mit SAPHO-Syndrom. Im Gegensatz zu einer Spondyloarthritis zeigen sich deutliche Sklerosezonen in den dem IS-Gelenk benachbarten Knochen. Darüber hinaus ist der Prozess einseitig. Das

IS-Gelenk wird bei einer solchen Manifestation des SAPHO-Syndroms durch die unmittelbare Nachbarschaft zur Osteitis mit betroffen („sympathische Arthritis“ nach Schilling). LWK 5 zeigt in der Seitenaufnahme (b) hyperostotische Spangenbildung, die Mixtaphyten, wie sie bei Spondyloarthritiden gefunden werden, ähneln.

terscheiden können (12, 13). Abschließende Studien stehen hier aber noch aus.

Die Histologie ist, wie bereits beschrieben, beim SAPHO-Syndrom unspezifisch. Eine Histologiegewinnung muss also nur erfolgen wenn eine maligne Erkrankung oder aber eine tuberkulöse Osteitis oder Spondylitis nicht anders ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus kann durch eine Nadelbiopsie z. B. eines verdächtigen Herdes im Wirbelkörper eine mikrobiologische Untersuchung zur Keimbestimmung bei Verdacht auf eine bakterielle Spondylitis ermöglicht werden. Die spezifischen Charakteristika der Bildgebung mit Berücksichtigung der oft multilokulären

Befunde und die Assoziation mit der PPP macht eine Biopsie jedoch meist entbehrlich.

Für die Klassifikation wurden von Benhamou et al. Kriterien vorgeschlagen, die angewendet werden können, wenn vorher eine bakterielle Ursache, die diffuse idiopathische skelettale Hyperostose (DISH), die palmoplantare Hyperkeratose und Nebenwirkungen einer Retinoidtherapie ausgeschlossen sind (5).

Ein SAPHO-Syndrom kann danach angenommen werden, wenn einer der folgenden Punkte vorhanden ist:

- Osteoartikuläre Manifestationen einer Acne conglobata, Acne fulminans oder Hirsutadenitis suppurativa,
- osteoartikuläre Manifestationen einer PPP,
- Hyperostose des vorderen Thorax, der Wirbelsäule oder der Gliedmaßen mit oder ohne Dermatose,
- CRMO mit oder ohne Dermatose.

Diese Klassifikationskriterien eignen sich allerdings nur sehr begrenzt als differenzialdiagnostische Hilfe.

**Tab. 2** Differenzialdiagnose des SAPHO-Syndroms

Differenzialdiagnose	Unterscheidung
Unspezifische bakterielle und tuberkulöse Spondylitiden und Osteitiden	multilokuläre Manifestationen, geringere paravertebrale Weichteilkomponente (i. d. R. < 1 cm Durchmesser), prominente Sklerosezonen, begleitende anteriore Läsionen der Wirbelkörper, keine epidurale Beteiligung, keine Abszesse, keine Sequester
Malignome	geringere Weichteilkomponente, Sklerosezonen
Spondyloarthritiden	unilaterale Sakroiliitis mit prominenter Sklerose, keine Bildung von typischen Syndesmophyten, periphere Gelenke in Nachbarschaft einer Osteitis betroffen

## Therapie und Prognose

Das SAPHO-Syndrom ist eine Erkrankung, deren Ätiopathogenese bisher nur ungenügend verstanden und deren Klassifikation in gängige Kategorien ebenfalls sehr schwierig ist. Weiter oben wurde ausgeführt, dass das SAPHO-Syndrom eine Verwandtschaft mit den Spondyloarthritiden, aber auch mit den primär entzündlichen Erkrankungen wie z. B. den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hat. Gleichzeitig wurden immer wieder bakterielle Ursachen der Erkrankung diskutiert,

auch weil das Krankheitsbild der CRMO den bakteriellen Osteomyelitiden ähnelt und weil bei einem Teil der Patienten Bakterien, insbesondere *Propionibacterium acne*, in den Läsionen nachgewiesen werden können. Entsprechend dieser Vielzahl pathogenetischer Hypothesen wurden daher auch verschiedene Ansätze der Therapie verfolgt, wobei keine einzige placebo-kontrollierte Studie publiziert ist. ► Tabelle 3 stellt verschiedene Therapieansätze dar, die zumindest in Fallserien als wirksam beschrieben waren.

Ein wesentlicher erster Pfeiler der Therapie ist der mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), die oft eine sehr gute und rasche Wirkung haben. Auch werden passagere Glukokortikoidtherapien in mittelhohen Dosen mit symptomatischer Besserung eingesetzt. Der Einsatz traditioneller DMARDs wie z. B. Methotrexat (14) oder auch Leflunomid (15) wurde beschrieben, ihr Wert ist aber insgesamt eher fraglich und ihr Einsatz von den meisten Autoren nicht favorisiert.

Bisphosphonate, deren Wirkprinzip angesichts der überwiegenden Knochenpathologie der Erkrankung sinnvoll erschei-

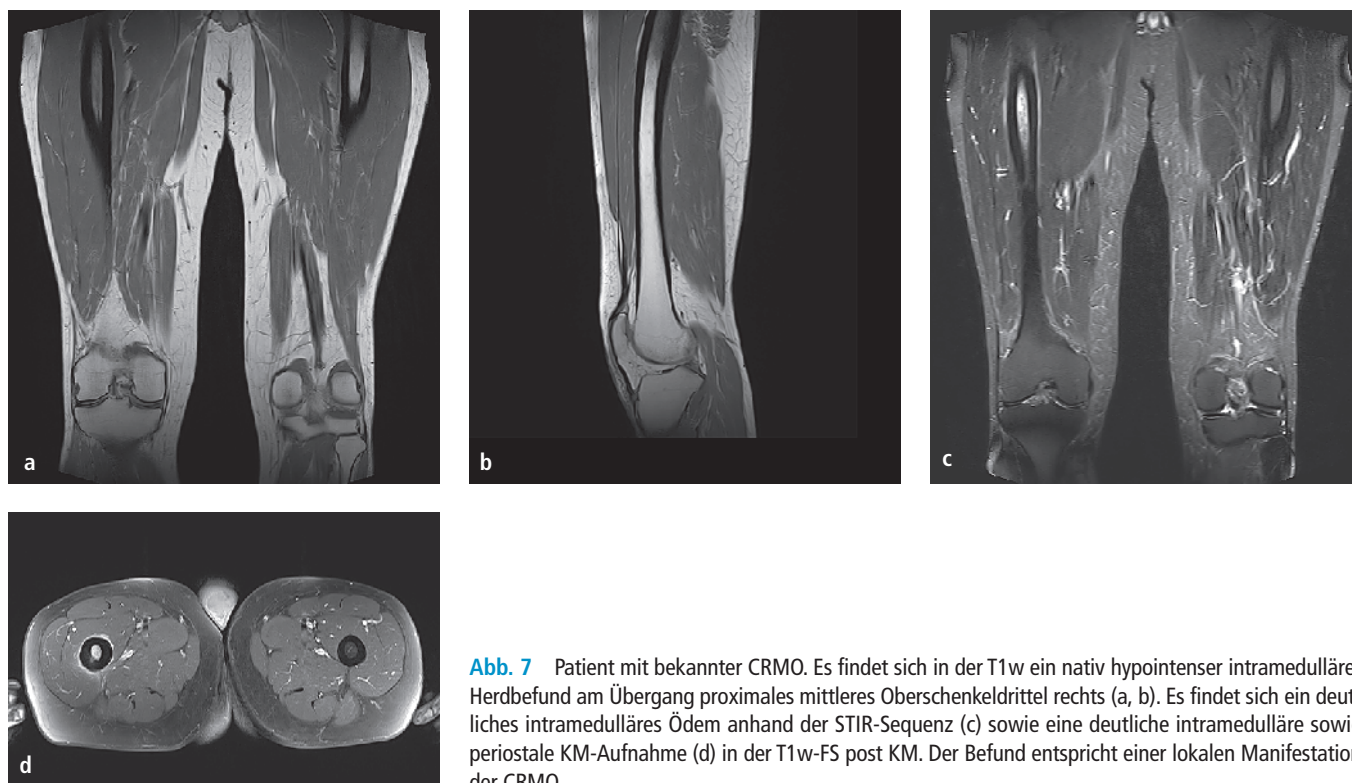
**Tab. 3** Spezifische medikamentöse Therapieoptionen des SAPHO-Syndroms nach Versagen einer NSAR-Therapie. Therapieempfehlungen aus prospektiven kontrollierten Studien existieren nicht. Darüber hinaus wurde auch für Glukokortikoide, Methotrexat und Leflunomid in Einzelfällen ein Ansprechen berichtet. DMARDs haben sich zur Behandlung des SAPHO aber nicht durchgesetzt.

Wirkstoffklasse und Substanz	Erfolgreich eingesetzte Dosis	Referenz
<b>Bisphosphonate</b>		
Pamidronat i. v.	60 mg i. v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen (einmalig)	(16, 17)
Alendronat	70 mg p. o. einmal wöchentlich	
<b>Antibiotika</b>		
Azithromycin	500 mg/d für sechs Tage, dann zweimal pro Woche	(5, 18)
<b>TNF-Inhibitoren und andere Biologika</b>		
Infliximab	3–5 mg/kg KG i. v. alle sechs bis acht Wochen	(19–22)
Etanercept	50 mg s. c. einmal wöchentlich	
Adalimumab	40 mg s. c. alle 14 Tage	
Anakinra	100 mg täglich	(23)

nen, wurden verschiedentlich mit Erfolg eingesetzt. So beschrieb Colina et al. ein gutes Ansprechen bei zwölf von 14 Patienten nach einer dreitägigen Therapie mit Pamidronat je 60 mg i. v. (16). Bei acht der Patienten wurde eine anhaltende Remissi-

on erzielt. Aber auch Therapieeffekte von Alendronat wurden beschrieben (17).

Die mutmaßliche bakterielle Genese der Erkrankung hat schon früh dazu geführt, dass Antibiotika zur Behandlung des SAPHO-Syndroms eingesetzt wurden. In



**Abb. 7** Patient mit bekannter CRMO. Es findet sich in der T1w ein nativ hypointenser intramedullärer Herdbefund am Übergang proximales mittleres Oberschenkeltriertel rechts (a, b). Es findet sich ein deutliches intramedulläres Ödem anhand der STIR-Sequenz (c) sowie eine deutliche intramedulläre sowie periostale KM-Aufnahme (d) in der T1w-FS post KM. Der Befund entspricht einer lokalen Manifestation der CRMO.

einer der wenigen prospektiven Interventionsuntersuchungen prüften Assmann et al. 2009 die Wirkung einer Antibiotikatherapie auf den Verlauf des SAPHO-Syndroms (18). Bemerkenswert ist dabei, dass von 37 Patienten mit SAPHO-Syndrom 21 eine Nadelbiopsie der Läsion hatten und dabei bei 14 Patienten *Propionibacterium acne* in der bakteriologischen Kultur gewachsen ist. Bei 27 der ursprünglichen 37 Patienten wurde dann eine Antibiotikatherapie (bei 25 der 27 mit Azithromycin) über 16 Wochen durchgeführt. Tatsächlich kam es zu einer signifikanten Verbesserung der MRT-Befunde und der klinischen Aktivität der Osteitis, dem Hautbefund der PPP und der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten. Zwölf Wochen nach Absetzen der Therapie hatten aber alle Patienten einen Rückfall der Erkrankung. Die Autoren schlossen daraus, dass mit einer passageren Antibiotikatherapie keine dauerhafte Verbesserung der Erkrankung zu erreichen ist. Es bleibt unklar, ob Resistenzmechanismen von Erregern dafür verantwortlich sind oder aber die Wirkung der Antibiotika – und da vor allem Azithromycin – auf pharmakologische Wirkungen der Substanz, unabhängig von dem antibakteriellen Effekt, zurückzuführen sind.

Ein wesentlicher Fortschritt in der Behandlung des SAPHO-Syndroms hat sich durch den Einsatz von TNF-Inhibitoren ergeben. Zu Beginn überwogen Berichte über den erfolgreichen Einsatz von Infliximab in kleineren Fallserien (19). Im Weiteren wurde aber auch das Ansprechen auf die anderen TNF-Inhibitoren berichtet (20, 21). Hayem et al. berichteten 2010 von der bisher größten Fallsammlung von 45 Patienten mit SAPHO-Syndrom, die mit Infliximab, Etanercept oder Adalimumab behandelt worden waren (22). Es zeigte sich übereinstimmend zu den vorangegangenen Publikationen ein Ansprechen bei ca. 60 Prozent der Patienten, von denen zwischen der Hälfte und drei Viertel eine Remission erzielten. Eindeutige Unterschiede zwischen den einzelnen TNF-Inhibitoren beobachteten sie nicht. Es ist erwähnenswert, dass unter TNF-Inhibitoren paradoxerweise Schübe der kutanen Manifestationen des SAPHO-Syndroms beobachtet werden, was in der

### Fazit für die Praxis

- Das SAPHO-Syndrom ist charakterisiert durch eine Osteitis als Leitbefund der Erkrankung.
- Betroffen sind im Erwachsenenalter häufig die Thoraxwand mit Sternum und Klavikula und der Wirbelsäule mit eher chronischem Verlauf. Bei Kindern und Jugendlichen zeigt sich dagegen in höherer Frequenz das Bild der chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis, bei der vor allem die langen Röhrenknochen, die Klavikula, die Mandibula und das Becken betroffen sind.
- NSAR, Bisphosphonate, das Antibiotikum Azithromycin und TNF-Inhibitoren wurden mit Erfolg bei der Erkrankung eingesetzt. Kontrollierte Studien fehlen jedoch.

Serie von Hayem et al. bei drei von 45 Patienten der Fall war.

Schließlich wurde in einzelnen Fällen auch der Interleukin-1-Antagonist Anakinra zur Behandlung des SAPHO-Syndroms versuchsweise eingesetzt und zeigte in einer Fallserie von sechs Fällen bei fünf ein Ansprechen (23).

Die Prognose des SAPHO-Syndroms ist sehr variabel. Das typische CRMO, wie es besonders im Kindes- und Jugendalter auftritt, hat einen ausgeprägten rekurrenden Charakter mit asymptomatischen Phasen. Allerdings bestehen auch bei dieser Erkrankungsform chronische Verläufe mit undulierender Krankheitsaktivität ohne Phasen kompletter Remission. Dies scheint umso mehr der Fall zu sein, je später die Krankheit beginnt und die Erkrankung aus dem Kindesalter in die Adoleszenz oder das Erwachsenenstadium andauert oder erst dann beginnt (6). Im Erwachsenenalter scheinen die chronischen Verlaufsformen insgesamt häufiger zu sein. So ist die Verlaufsform einer Spondylarthritiden hyperostotica pustulo-psoriatica nach Schilling (6, 24, 25) oft über viele Jahre und Jahrzehnte aktiv und führt zu schweren Behinderungen und Beeinträchtigungen wie bei den Spondylarthritiden. Das SAPHO-Syndrom kann durch fibrosierende Weichteilentzündungen zu Komplikationen wie

z. B. Thrombosen von nahe an Osteitiden vorbeiführenden Gefäßen (26) führen. Insgesamt sind solche Verläufe jedoch selten und die Patienten mit SAPHO-Syndrom sind vor allem durch die stark schmerzhaften Osteitiden in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt.

### Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Danksagung

Wir danken Dr. med. Gerhard Kittel und Dr. Klaus Meier, Baden-Baden, für die Hilfe bei der Suche nach Patienten für die Auswahl des CRMO-Bildes.

### Literatur

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF et al. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987; 54 (3): 187–196.
2. Dihlmann W, Dihlmann SW. Acquired hyperostosis syndrome: spectrum of manifestations at the sternocostoclavicular region. *Radiologic evaluation of 34 cases. Clin Rheumatol* 1991; 10 (3): 250–263.
3. Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40 (6): 547–553.
4. Bjorksten B, Gustavson KH, Eriksson B et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. *J Pediatr* 1978; 93 (2): 227–231.
5. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6 (2): 109–112.
6. Schilling F. SAPHO-Syndrom. <http://www.orphanet/data/patho/DE/de-sapho.pdf> Orphanet Enzyklopädie. 1–10–2004.
7. Colina M, Govoni M, Orzincolo C, Trotta F. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (6): 813–821.
8. Depasquale R, Kumar N, Lalam RK et al. SAPHO: What radiologists should know. *Clin Radiol* 2012; 67 (3): 195–206.
9. Tlougan BE, Podjasek JO, O'Haver J et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: a report of seven cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2009; 26 (5): 497–505.

10. Freyschmidt J, Freyschmidt G. Haut- Schleimhaut- und Skeletterkrankungen – Skibo-Diseases. Heidelberg: Springer 1996.
11. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology* 2009; 252 (3): 842–851.
12. Inoue K, Yamaguchi T, Ozawa H et al. Diagnosing active inflammation in the SAPHO syndrome using 18FDG-PET/CT in suspected metastatic vertebral bone tumors. *Ann Nucl Med* 2007; 21 (8): 477–480.
13. 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 (1): 67–71.
14. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29 (3): 159–171.
15. Scarpato S, Tirri E. Successful treatment of SAPHO syndrome with leflunomide. Report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (5): 731.
16. Colina M, La CR, Trotta F. Sustained remission of SAPHO syndrome with pamidronate: a follow-up of fourteen cases and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27 (1): 112–115.
17. Fioravanti A, Cantarini L, Burrioni L et al. Efficacy of alendronate in the treatment of the SAPHO syndrome. *J Clin Rheumatol* 2008; 14 (3): 183–184.
18. Assmann G, Kueck O, Kirchoff T et al. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 (5): R140.
19. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (6): 730–733.
20. Ben AK, Dran DG, Gottenberg JE et al. Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome. *J Rheumatol* 2010; 37 (8): 1699–1704.
21. Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N et al. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (8): 1505–1512.
22. Hayem G, M'Barek RB, Toussirot E et al. SAPHO Syndrome Treated by TNF alpha-Blocking Agents. Report of 45 Cases. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (10): S954.
23. Wendling D, Prati C, Aubin F. Anakinra treatment of SAPHO syndrome: short-term results of an open study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (6): 1098–1100.
24. Schilling F, Kessler S. Das SAPHO-Syndrom: klinisch-rheumatologische und radiologische Differenzierung und Klassifikation eines Krankengutes von 86 Fällen. *Z Rheumatol* 2000; 59 (1): 1–28.
25. Schilling F, Kessler S. Spondylarthritiden hyperostotica pustulo-psoriatica: Nosologische Untersuchung mit klinischer und radiologischer Darstellung innerhalb des SAPHO-Syndroms. *Rofo* 1998; 169 (6): 576–584.
26. Legoupil N, Revelon G, Allain J et al. Iliac vein thrombosis complicating SAPHO syndrome: MRI and histologic features of soft tissue lesions. *Joint Bone Spine* 2001; 68 (1): 79–83.
27. Schilling F, Kessler S, Eckhardt A, Stofft E. Die „sympathische Arthritis“ – ein Symptom der chronischen rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO). *Akt Rheumatol* 2001; 26: 61–74.

