

## PUSTULOZĂ PALMO-PLANTARĂ ASOCIATĂ CU DURERE OSTEOARTICULARĂ

## PALMOPLANTAR PUSTULOSIS ASSOCIATED WITH OSTEOARTICULAR PAIN

SIBEL ALI \*,\*\*\*\*, ANCA COJOCARU\*, IRINA TUDOSE\*\*\*, OLGUȚA ANCA ORZAN\*,\*\*

### Rezumat

Pustuloza palmo-plantară (PPP) este o patologie cronică inflamatorie rară ce se caracterizează prin apariția recurentă de pustule sterile. PPP este una dintre manifestările cutanate care poate apărea la pacienții cu sindrom SAPHO (sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoza, osteită), o patologie rară caracterizată prin asocierea de diverse forme de artropatie și afecțiuni cutanate neutrofile. În această lucrare prezentăm cazul unei paciente cu pustuloză palmo-plantară și durere osteoarticulară la nivelul hemitoracelui stâng și a articulației sterno-costale stângi care au ridicat suspiciunea de sindrom SAPHO.

**Cuvinte cheie:** pustuloză palmo-plantară, sindrom SAPHO, dermatoze neutrofile

### Summary

Palmoplantar pustulosis (PPP) is a rare chronic inflammatory disease, characterized by the recurrent appearance of sterile pustules. PPP is one of the skin manifestations that can occur in patients with SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), a rare syndrome, characterized by the association of various forms of arthropathy and neutrophilic skin conditions. In this paper, we present the case of a patient with palmoplantar pustulosis and osteoarticular pain in the left hemithorax and left sternocostal joint that raised the suspicion of SAPHO syndrome.

**Keywords:** palmoplantar pustulosis, SAPHO syndrome, neutrophilic dermatoses

Intrat în redacție: 23.05.2022

Acceptat: 22.06.2022

Received: 23.05.2022

Accepted: 22.06.2022

\* Departamentul de Dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, România  
Department of Dermatology, „Elias” University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România  
University of Medicine and Pharmacy „Carol Davila”, Bucharest, Romania

\*\*\* Departamentul de Anatomie Patologică, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, România  
Department of Pathology, „Elias” University Emergency Hospital, Bucharest

\*\*\*\*sibel.ali@rez.umfcd.ro

## Introducere

Pustuloza palmo-plantară (PPP) este o patologie cronică inflamatorie rară ce se caracterizează prin apariția recurentă de pustule sterile de până la 10 mm, asociate cu eritem, hiperkeratoză, descumare și fisuri dureroase, localizate la nivel palmar și/sau plantar. Distribuția este în general bilaterală, iar simptomatologia prezintă frecvent prurit și senzație de arsură.

PPP este una dintre manifestările cutanate care poate apărea la pacienții cu sindrom SAPHO (sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoză, osteită), o patologie rară caracterizată prin asocierea de diverse forme de artropatie și afecțiuni cutanate neutrofile. Artropatia sindromului SAPHO implică în general peretele toracic anterior, cu durere, sensibilitate și edem la nivelul sternului și al articulațiilor sale.

În această lucrare prezentăm cazul unei paciente cu pustuloză palmo-plantară și durere osteoarticulară la nivelul hemitoracelui stâng și a articulației sterno-costale stângi care au ridicat suspiciunea de sindrom SAPHO.

## Prezentare de caz

Pacientă în vârstă de 53 de ani, fumătoare, care se prezintă în clinica noastră în decembrie 2021 pentru apariția de leziuni pustuloase asociate cu dureri osteoarticulare la nivelul hemitoracelui stâng și a articulației sterno-costale stângi, cu debut de aproximativ 2 luni.

Examenul obiectiv general la internare este în limite fiziologice. La examenul cutanat local se decelează plăci și placarde eritemato-scuamoase, papule, pustule și eroziuni dureroase la nivel palmar și plantar bilateral (**Fig. 1, 2**).

Asocierea pustulozei palmo-plantară cu durerea osteoarticulară la nivelul hemitoracelui stâng și a articulației sterno-costale stângi au ridicat suspiciunea de sindrom SAPHO. În cadrul investigațiilor paraclinice, se efectuează punch-biopsie 4mm de la nivel palmar stâng, care confirmă diagnosticul de pustuloză palmo-plantară (**Fig. 4**). Ecografia sânului stâng decelează o formațiune tumorală hipocogenă de aproximativ 1/0.08 cm și adenopatie axilară bine vascularizată. Ecografia țesuturilor moi și radiografia toracică nu decelează modificări pato-

## Introduction

Palmoplantar pustulosis (PPP) is a rare chronic inflammatory disease, characterized by the recurrent appearance of sterile pustules up to 10 mm, associated with erythema, hyperkeratosis, scaling, and painful erosions, located on the palms and soles. The distribution is generally bilateral, and the symptoms include pruritus and burning sensation.

PPP is one of the skin manifestations that can occur in patients with SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), a rare syndrome, characterized by the association of various forms of arthropathy and neutrophilic skin conditions. SAPHO syndrome arthropathy usually involves the anterior chest wall, with pain, tenderness, and edema in the sternum and regional joints.

In this paper, we present the case of a patient with palmoplantar pustulosis and osteoarticular pain in the left hemithorax and left sternocostal joint that raised the suspicion of SAPHO syndrome.

## Case presentation

A 53-year-old female, an active smoker, came to our clinic for the onset of numerous small pustules on erythematous background on her palms and feet, associated with osteoarticular pain in the left hemithorax and left sternocostal joint.

The clinical examination at admission was within physiological limits. At the local cutaneous examination, bilaterally detected erythematous-squamous plaques, placards, papules, pustules, and painful erosions on the palms and plants (**Fig. 1 and 2**).

The association of palmoplantar pustulosis with osteoarticular pain in the left hemithorax and left sternocostal joint has raised suspicion of SAPHO syndrome. During the paraclinical investigations, a 4 mm punch biopsy was performed on the left palm, which confirmed the diagnosis of palmoplantar pustulosis (**Fig. 4**). Ultra-sound of the left breast revealed a hypoechoic tumoral mass of 1/0.08 cm and vascularized axillary adenopathy. Soft tissue ultrasound and chest radiography showed no pathological changes. Tumor markers were



Figura 1. Papule, pustule, cruste, scuame și eroziuni dureroase pe fond eritematos, la nivel palmar stâng.  
Figure 1. Pustules, papules, crusts, and scaling on an erythematous background, on the left palm.



Figura 2. Pustule și eroziuni pe fond eritematos, la nivel plantar drept.  
Figure 2. Painful pustules and erosions on erythematous background, on the right foot.

logice. Markerii tumorali au fost în limite normale. Tomografia computerizată decelează o densificare imprecis delimitată a țesutului glandular din cadranul supero-extern al sânului stâng. Se decide efectuarea unui consult oncologic, chirurgical și a investigațiilor senologice, care exclud diagnosticul de neoplasm mamar. Investigații imagistice nu au decelat modificări evocatoare de sindrom SAPHO, precum osteită sau hiperostoză la nivelul toracelui anterior.

### **Treatment**

Până la obținerea rezultatului examenului histopatologic, se administrează doxiciclină 100 mg la 12 ore, tratament topic cu dermatocorticosteroizi și 10 ședințe de fototerapie UVB - NB. Evoluția leziunilor cutanate sub tratament a fost favorabilă, cu persistența durerilor osteoarticulare. La externare, s-a decis inițierea

within normal limits. Computed tomography revealed poorly demarcated increased density of the glandular tissue in the superior-external quadrant of the left breast. We recommended an oncological and surgical consultation, with further imaging investigations, which excluded the diagnosis of breast cancer. Imaging investigations did not reveal any changes suggestive of SAPHO syndrome, such as osteitis or hyperostosis in the anterior thorax.

### **Treatment**

Until we received the result of the histopathological examination, we administered doxycycline 100 mg every 12 hours, topical treatment with dermatocorticosteroids, and 10 UVB - NB phototherapy sessions. The evolution of the skin lesions under treatment was favorable, with the persistence of osteoarticular pain. Upon



Figura 3. Evoluția leziunilor sub 6 luni de tratament cu Acitretin 20 mg/zi.

Figure 3. Lesion evolution at the 6-month follow-up, after treatment with Acitretin 20 mg/day.

tratamentului cu Acitretin 20 mg/zi și efectuarea de ședințe de recuperare medicală pentru durerea osteoarticulară. La reevaluarea clinicobiologică, leziunile s-au ameliorat și s-a decis continuarea tratamentului cu Acitretin (**Figura 3**).

## Discuții

Principala discuție a acestui caz are în vedere asocierea erupției pustuloase palmo-plantare cu simptomatologia osteoarticulară care ridică suspiciunea de sindrom SAPHO. Sindromul SAPHO descrie un grup de afecțiuni cu localizare osteoarticulară similară (osteită care afectează în principal peretele toracic anterior) asociate cu diverse manifestări dermatologice [2]. Prevalența anuală este estimată la mai puțin de 1 la 10.000 în populația caucaziană și de 0,00144 la 100.000 în populația japoneză [1].

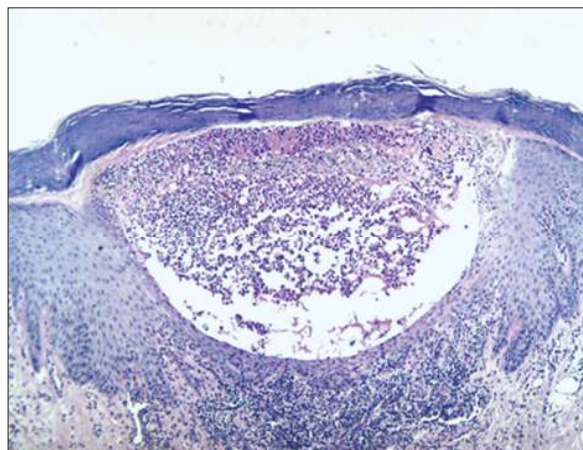


Figura 4. Din punct de vedere histopatologic, epidermul prezintă acantoză relativ uniformă. Veziculă subcornasă cu monocite și neutrofile. Minim și focal moderat infiltrat inflamator limfocitar perivascular în dermul superficial cu rare neutrofile în dermul perilezional. Acest aspect este compatibil cu diagnosticul de pustuloză palmo-plantară.  
Figure 4. The histopathologic examination shows an epidermis with relatively uniform acanthosis; a subcorneal vesicle with monocytes and neutrophils. Minimal and moderate focal perivascular lymphocytic inflammatory infiltration in the superficial dermis with rare neutrophils in the perilesional dermis. This aspect is compatible with the diagnosis of palmoplantar pustulosis.

discharge, we decided to start the treatment with Acitretin 20 mg/day and physical therapy for the osteoarticular pain. At the 6-month follow-up, the lesions improved, and we decided to continue treatment with Acitretin (**Figure 3**).

## Discussions

The main discussion of this case is the association of the palmoplantar pustular eruption and osteoarticular symptoms that raised the suspicion of SAPHO syndrome. SAPHO syndrome describes a group of conditions with similar osteoarticular location (osteitis that mainly affects the anterior thoracic wall) associated with various dermatological manifestations [2]. The annual prevalence is estimated at less than 1 in 10,000 in the Caucasian population and 0.00144 in 100,000 in the Japanese population [1].

Etiopatogenia sindromului SAPHO rămâne neclară, deși au fost propuse câteva ipoteze care implică factori imunologici, infecțioși și genetici [1]. Patogeneza autoinflamatoare a bolii a fost susținută de prezența valorilor crescute ale citokinelor proinflamatorii, precum factorul de necroză tumorală (TNF)- $\alpha$  și a interleukinelor (IL)-1, IL-8, IL-17 și IL-18 [2]. Teoria reacției autoinflamatorii este susținută și de răspunsul observat la administrarea terapiei biologice anti-TNF- $\alpha$ , IL-1 și axa IL-17-IL-23 [2,7]. Teoria etiopatogenezei infecțioase se bazează pe identificarea *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae* și de actinomicete în leziunile de osteită SAPHO, *C. acnes* fiind microorganismul cel mai frecvent raportat [2,8]. Deși a fost raportată agregarea în familie a sindromului SAPHO, bazele genetice ale sindromului SAPHO rămân în mare parte necunoscute [2].

Manifestările osteoarticulare caracteristice acestui sindrom sunt: sinovită, osteită, hiperostoză evidentă de obicei mai târziu în cursul bolii, afectare tip spondiloartrită axială [3]. Cea mai frecventă localizare este peretele toracic anterior, cu precădere articulația sternocostală și sternoclaviculară precum și ligamentul costoclavicular [6]. Alte localizări întâlnite sunt mandibula, articulația sacroiliacă, coloana vertebrală. Articulațiile periferice sunt afectate în proporție de 30% [6].

Manifestările cutanate în sindromul SAPHO includ dermatoze acneiforme și neutrofile precum acnea nodulo-chistică, hidradenita supurativă, dermatoza subcorneală pustulară, cea mai frecvent întâlnită fiind pustuloza palmoplantară [9].

Diagnosticul sindromului SAPHO se bazează pe istoric și investigații imagistice precum radiografia, scintigrafia, tomografie computerizată, imagistică cu rezonanță magnetică, PET-CT, ecografie.

Diagnosticul de SAPHO este luat în considerare la pacienții cu:

a) Boala osteoarticulară asociată cu pustuloză palmoplantară - sinovita inflamatorie sau artrită pseudoseptică; hiperostoză cu sau fără osteită care implică peretele toracic anterior sau alt loc; sau sacroileita, spondilita și/sau spondilodiscita [2].

The etiopathogenesis of SAPHO syndrome remains unclear, although several hypotheses have been proposed involving immunological, infectious, and genetic factors [1]. The auto-inflammatory pathogenesis of the disease was supported by the presence of elevated values of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interleukins (IL)-1, IL-8, IL-17, and IL-18 [2]. The theory of the auto-inflammatory reaction is also supported by the response observed to the administration of biological therapies against anti-TNF- $\alpha$ , IL-1, and the IL-17 - IL-23 axis [2,7]. The theory of infectious etiopathogenesis is based on the identification of *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, and actinomycetes in SAPHO osteitis lesions, *C. acnes* being the most frequently reported microorganism [2,8]. Although family aggregation of SAPHO syndrome has been reported, the genetic basis of SAPHO syndrome remains largely unknown [2].

Osteoarticular manifestations characteristic of this syndrome are synovitis, osteitis, hyperostosis usually evident later in the course of the disease, and axial spondyloarthritis-like [3]. The most common location is the anterior thoracic wall, especially the sternocostal and sternoclavicular joints as well as the costoclavicular ligament [6]. Other locations include the mandible, the sacroiliac joint, and the spine. Peripheral joints are affected in 30% of cases [6].

Cutaneous manifestations in SAPHO syndrome include acneiform and neutrophilic dermatoses such as nodulocystic acne, hidradenitis suppurativa, pustular subcorneal dermatosis, and palmoplantar pustulosis [9].

The diagnosis of SAPHO syndrome is based on history and imaging investigations such as radiography, scintigraphy, computed tomography, magnetic resonance imaging, PET-CT, and ultrasound.

The diagnosis of SAPHO is considered in patients with:

a) Osteoarticular disease associated with palmoplantar pustulosis - inflammatory synovitis or pseudoseptic arthritis; hyperostosis/ osteitis involving the anterior thoracic wall or another site; or sacroiliitis, spondylitis, and/or spondylodiscitis [2].

b) Boala osteoarticulară asociată cu acnee severă sau hidradenită supurativă – sinovită inflamatorie, sau hiperostoză/osteita peretelui toracic anterior; hiperostoză și osteită; sau sacroiliita, spondilita și/sau spondilodiscită [2].

c) Hiperostoză/osteită sterilă izolată – hiperostoza sternocostoclaviculară sau alte hiperostoze ale peretelui toracic anterior sau osteită sterilă. Leziunile cutanate pot fi sau nu prezente [2].

Arsenalul terapeutic în sindromul SAPHO cuprinde antiinflamatoare non-steroidiene, metotrexat, tetraciline, inhibitori anti-TNF, retinoizi orali, precum și alte terapii mai rar utilizate (bifosfonați, dapsonă, colchicină, sulfasalazină, terapii anti-IL-12/23 sau anti-IL-17, corticoterapie sistemică, tofacitinib, etc.) [11].

Evoluția sindromului SAPHO este variabilă, cu perioade de remisie și episoade recidivante; complicațiile invalidante sunt rare, deși artrita periferică poate fi erozivă. Sexul feminin, afectarea peretelui toracic anterior, artrita periferică, afectarea pielii și valorile ridicate ale markerilor inflamatori la prezentarea inițială au fost asociate cu evoluția cronică a bolii [10].

## Concluzie

Asocierea erupției pustuloase palmo-plantare cu simptomatologia osteoarticulară ridică suspiciunea de sindrom SAPHO. Rezultatul examenului histopatologic este compatibil, cu diagnosticul de pustuloză palmo-plantară. Investigațiile imagistice efectuate au exclus diagnosticul de sindrom SAPHO, dar pacienta rămâne în observație pentru simptomatologia cutanată și articulară, cu reevaluare periodică: Acest caz aduce în atenția noastră posibilitatea asocierii afecțiunilor neutrofilice cu diverse forme de artropatie, sub umbrela sindromului SAPHO.

## Bibliografie / Bibliography

1. Liu S, Tang M, Cao Y, Li C. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: Review and update. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2020 Jan;12:1759720X2091286.
2. UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sapho-synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis-syndrome#H2366306851>
3. Zacharia B, Udupa HH. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO), and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): A tale of two cases. *The Egyptian Rheumatologist*. 2021 Oct;43(4):357–62.

b) Osteoarticular disease associated with severe acne or suppurative hidradenitis - inflammatory synovitis, or hyperostosis/osteitis of the anterior thoracic wall; hyperostosis and osteitis; or sacroiliitis, spondylitis, and/or spondylodiscitis [2].

c) Isolated sterile hyperostosis/osteitis - sternocostoclavicular hyperostosis or other hyperostosis of the anterior thoracic wall or sterile osteitis. Skin lesions may or may not be present [2].

The therapeutic arsenal in SAPHO syndrome includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, tetracyclines, anti-TNF inhibitors, oral retinoids, and other less commonly used therapies (bisphosphonates, dapsone, colchicine, sulfasalazine, anti-IL-12/23 or anti-inflammatory therapies). IL-17, systemic corticosteroid therapy, tofacitinib, etc.) [11].

The evolution of SAPHO syndrome is variable, with periods of remission and recurrence; disabling complications are rare, although peripheral arthritis can be erosive. Female gender, anterior thoracic wall involvement, peripheral arthritis, skin lesions, and high levels of inflammatory markers at baseline were associated with chronic disease progression [10].

## Conclusion

The association of palmo-plantar pustulosis and osteoarticular symptoms raised the suspicion of SAPHO syndrome. The result of the histopathological examination is compatible, with the diagnosis of palmo-plantar pustulosis. Imaging investigations ruled out the diagnosis of SAPHO syndrome, but the patient remains under observation for skin and joint symptoms, with regular evaluation. This case brings to our attention the possibility of neutrophilic diseases linkage with various forms of arthropathy, under the umbrella of SAPHO syndrome.

4. Kubaszewski Ł, Wojdasiewicz P, Rożek M, Słowińska IE, Romanowska-Próchnicka K, Słowiński R, et al. Syndromes with chronic non-bacterial osteomyelitis in the spine. *Reumatologia/Rheumatology*. 2015;6:328–36.
5. Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, Couderc M, Mathieu S, Malochet-Guinamand S, et al. The SAPHO syndrome: a single-center study of 41 adult patients - PubMed. *The Journal of rheumatology*. 2015 Feb 1;42(2).
6. Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, Couderc M, Mathieu S, Malochet-Guinamand S, et al. The SAPHO syndrome: a single-center study of 41 adult patients - PubMed. *The Journal of rheumatology*. 2015 Feb 1;42(2).
7. Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2013 Nov;39(4):735–49.
8. Colina M, Monaco AL, Khodeir M, Trotta F. Propionibacterium acnes and SAPHO syndrome: a case report and literature review - PubMed. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007 Jun 1;25(3).
9. Colina M, Trotta F. Clinical and radiological characteristics of SAPHO syndrome - PubMed. *Current rheumatology reviews*. 2013 Jan 1;9(1)
10. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases - PubMed. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1999 Dec 1;29(3).
11. Cianci F, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli G. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnosis and treatment - PubMed. *Clinical rheumatology*. 2017 Sep 1;36(9).

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Sibel Ali  
Departamentul de Dermatologie,  
Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, România  
E-mail: sibel.ali@rez.umfcd.ro

*Correspondance address:* Sibel Ali  
Department of Dermatology,  
„Elias” University Emergency Hospital, Bucharest, Romania  
E-mail: sibel.ali@rez.umfcd.ro