

SAPHO 증후군에서 경구 Alendronate로 치료한 1예

심현익¹ · 박 원¹ · 김여주³ · 정경희¹ · 백지현² · 임미진¹ · 주고운¹ · 권성렬¹인하대학교 의과대학 인하대병원 내과학교실 ¹류마티스내과, ²감염내과, ³영상의학교실

A Case Report of SAPHO Syndrome Treated with Oral Alendronate

Hyun-Ik Shim¹, Won Park¹, Yeo Ju Kim³, Kyong-Hee Jung¹, Ji Hyeon Baek², Mie-Jin Lim¹, Kwoon Joo¹, Seong-Ryul Kwon¹Divisions of ¹Rheumatology and ²Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, ³Department of Radiology, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

SAPHO syndrome, characterized by synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis is rare compared to other spondyloarthropathies. It is also difficult to diagnose, and treatment methods have not yet been fully identified. Approximately 72% of patients are diagnosed with at least one other disease before a final diagnosis of SAPHO syndrome. In addition, SAPHO syndrome is subject to a delayed diagnosis period of 4.5 to 9.1 years. Medications such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying anti-rheumatic drugs, and tumor necrosis factor inhibitors are used in treatment of SAPHO syndrome. Bisphosphonate is also used for refractory SAPHO syndrome; however, most reports on this relate to intravenous injection of medication. The authors experienced and subsequently reported on a case involving a patient with SAPHO syndrome accompanied by fracture and infection of the left second finger who was treated with the oral bisphosphonate, alendronate. (*J Rheum Dis* 2015;22:313-316)

Key Words. Acquired hyperostosis syndrome, Therapeutics, Alendronate

서 론

유허막염(synovitis), 여드름(acne), 농포증(pustulosis), 과골증(hyperostosis), 골염(osteitis)을 특징으로 하는 SAPHO 증후군은 다른 척추관절병증에 비해 드물고 진단이 어려워 치료에 아직 명확하지 않다. SAPHO 증후군으로 최종 진단하기까지 72%의 환자들이 최소 한 개 이상의 진단명을 진단받으며, 4.5년에서 9.1년까지 진단의 지연이 있다고 보고된 바 있다[1]. 비스테로이드성 소염제 및 glucocorticoid, disease-modifying anti-rheumatic drugs, tumor necrosis factor (TNF)-차단제 등의 약제가 SAPHO

증후군의 치료에 사용되고 있다[2]. Bisphosphonates도 난치성 SAPHO 증후군의 치료제로도 사용되고 있으나 정맥주사제에 대한 보고가 대부분이었다. 저자들은 왼쪽 두 번째 손가락의 골절과 감염이 동반된 SAPHO 증후군 환자에서 경구 alendronate로 치료한 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

54세 여자로 흉골 통증을 주소로 내원하였다. 과거력상 특이 소견은 없으며, 내원 2주 전 왼쪽 두 번째 손가락이

Received : June 3, 2014, Revised : October 26, 2014, Accepted : November 13, 2014

Corresponding to : Seong-Ryul Kwon, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea. E-mail : rhksr@inha.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Figure 1. Pustulosis in different size and shape were seen in her 2nd finger (A) and disappearance of pustule after treatment with 2 months of oral alendronate (B).



Figure 2. Bone scan showed increased uptake on the bilateral sternoclavicular joint, manubriosternal junction, both inferior sacroiliac joint, both knees.

골절되었고, 내원 5일 전 전신 쇠약감, 오한, 흉골의 통증 등 동반하면서 전신에 농포가 생겨서 내원하였다(Figure 1).

내원 당시 급성 병색을 보였으며 체온은 37.6°C, 혈압 121/86 mmHg, 맥박은 101회/분, 호흡수는 18회/분으로 정상이었다. 전신에 1~2 mm 가량의 농포가 다수 관찰되었다. 말초혈액검사 결과는 혈색소 14.4 g/dL, 백혈구 9,140/mm³, 혈소판 310,000/mm³, 적혈구침강속도는 21 mm/h (정상범위 0~22 mm/h)였다. 생화학검사에서 blood urea nitrogen 10.1 mg/dL, creatinine 0.76 mg/dL, aspartate aminotransferase 14 IU/L, alanine aminotransferase 18 IU/L, alkaline phosphatase 240 IU/L였다. 류마티스인자와 human leukocyte antigen-B27 및 항핵항체는 음성이었고 C-반응단백은 3.01 mg/dL (정상범위 0.00~0.30 mg/dL)로 상승되어 있었다.

방사선학적 소견으로는 흉부 방사선검사는 정상이었으며, 손가락 방사선검사에서 왼쪽 두 번째 손가락의 끝마디

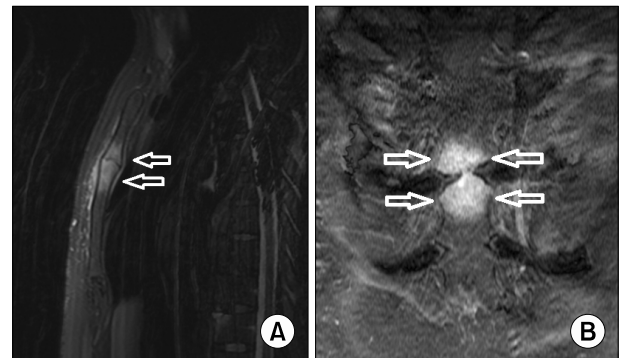


Figure 3. Magnetic resonance imaging of sagittal (A) and coronal (B) fat suppressed T2 weighted image show bone marrow edema at manubriosternal junction (arrows).

뼈 골절이 보였다. 골스캔에서 흉쇄 관절과 흉골병 접점, 2번, 3번, 4번 요추, 천장골 관절과 무릎 관절에서 동위원소의 섭취 증가가 관찰되었다(Figure 2). 전산화 단층촬영에서는 흉골병 접점의 미란과 경화증이 관찰되었다. 자기공명영상에서는 흉골병 접점, 왼쪽 흉쇄 관절, 왼쪽 첫 번째 갈비뼈 갈비연골 접합의 조영 증강이 보였으며 흉골병 접점의 골수 부종이 있었다(Figure 3).

조직검사상 소견으로는 등에서 시행한 피부 조직검사에서 급성 염증세포를 포함한 표피 내 수포가 관찰되었다.

처음 내원 시 발열과 소수포와 전신의 농포, C-반응단백의 상승으로 카포시 수두양 발진(Kaposi's varicelliform eruption)을 의심하였고 acyclovir와 진통소염제를 투여하였다. 이후 입원 7일째부터 손가락과 발가락에 농포가 생기고 흉통이 심해졌으며, 농포 배양에서 황색 포도구균이 배양되어 cefazolin을 투여하였다. 농포 등의 피부 병변, 방사선 사진 및 자기공명영상, 골스캔 검사를 종합하여 여드름(acne), 농포증(pustulosis), 과골증(hyperostosis), 골염(osteitis)이 있어 SAPHO 증후군으로 진단하였으며, acyclovir 중단 후 cefazolin, 비스테로이드성 소염제만 유지하였다. 통증은 약간만 호전되었고, 피부 병변은 호전과 악화를 반복하였다. 이후 cefazolin 중단하고 alendronate 10 mg을 하루 1회 투여를 시작하였으며, 피부 병변 및 관

절 통증이 호전되기 시작했다. 2개월 후 추적한 단순 방사선 소견에서 골절은 남아있었으나 미란은 다소 호전된 양상을 보였으며, 피부 농포는 호전되었다. 12개월간 alendronate 경구 투여 지속하면서 피부 병변 및 통증, 흉골 통증은 모두 호전되었고 부작용은 없었다.

고 찰

SAPHO 증후군은 감염성 골염, 뼈종양 등과 징후가 비슷하고 구별이 쉽지 않아 정확한 조직학적 발견을 위해 조직검사를 시행하기도 하고 세균배양 결과를 확인하기도 한다[2]. SAPHO 증후군과 감별해야 하는 감염성 골염, 골육종, 뼈전이, 호산구 육아종, 파제트병, 화농성 척추염, 흉쇄골 뼈관절염 등이 있다[2]. 이처럼 감별할 질환이 많아 확진이 어려우며 진단까지의 시간에 지연이 많다. 본 증례에서도 감염 질환인 카포시 수두양 발진을 먼저 의심하고 항바이러스제 치료를 시작하였다. 그러나 Tzanck 도말검사 음성 소견 보였으며, 피부 조직검사서 카포시 수두양 발진에서 보이는 각질세포의 변화는 보이지 않았고 표피 내 수포만 관찰되어 SAPHO 증후군의 피부 소견으로 생각하였다[3].

SAPHO 증후군은 아직까지 치료에 대한 무작위 대조 연구가 없다. 치료는 주로 비스테로이드성 소염제가 가장 널리 쓰이며 증상 호전에 도움이 된다고 알려져 있다. 그 외에도 glucocorticoid, sulfasalazine, methotrexate, bisphosphonates 등이 사용되고 있으며, 최근에는 TNF-차단제 등으로 치료한 보고가 늘고 있다.

본 증례의 경우 환자는 SAPHO 증후군으로 진단된 후 골절이 있고, 농포 배양에서 황색 포도구균이 배양되었다. 하지만 감수성이 있는 항생제를 사용해도 환자의 피부 병변은 악화화 호전을 반복하였다. SAPHO 증후군의 만성화 인자로 여성, 전흉벽 병변, 말초 관절염, 피부 병변, 급성기 반응 물질의 상승 등이 제시되었다[2]. 본 증례의 환자도 여성, 말초 관절염, 피부 병변, C-반응단백 상승이 있어 만성화의 가능성이 높아 장기간 사용에 용이한 경구 alendronate를 선택하였다. 또한 SAPHO 증후군 환자에서 항생제 투여를 지속하다 중단한 경우 질환이 악화된다는 보고가 있었고[4], 본 환자의 경우처럼 만성적 진행으로

갈 경우 항생제의 장기간 사용은 어려울 수도 있을 것으로 생각된다. 최근 SAPHO 치료제로 보고가 늘고 있는 생물학 제제는 황색 포도구균 배양 양성으로 피하였고 같은 이유로 sulfasalazine, methotrexate는 사용하지 않았다.

SAPHO 증후군에서 bisphosphonates의 치료 기전에 대해선 여러 의견이 있다. Bisphosphonate는 interleukin (IL)-1 β , IL-6, TNF- α 의 분비를 억제하여 항염증 작용을 하며, 대식세포의 기능을 방해한다[5-7]. 또한 파골세포의 골흡수 작용의 강력하고 오래 지속되는 억제제로 작용한다[2,6,8]. 이런 영향은 골흡수와 재형성(remodeling)을 감소시키고 파골세포의 골흡수로 나타나는 질환의 특성을 감소시킨다[6]. 따라서 파제트병, 다발성 골수종, 고칼슘혈증을 동반한 악성종양, 뼈전이, 골다공증의 치료제로 사용된다[6,8]. 그리고 bisphosphonate는 항염증 작용을 하는 사이토카인의 농도를 조절하며[6,8], 골 표면에 결합하여 파골세포의 세포자멸(apoptosis)을 유도하며[6,8], 면역조절 효과도 가지고 있다[6]. 이런 기전으로 인해 SAPHO 증후군 환자에서의 골염이 호전되는 것으로 생각할 수 있다.

SAPHO 증후군 환자에서 bisphosphonate를 정맥내 투여하는 경우 첫 투여 시 발열이나 인플루엔자 유사 증상이 나타나기도 한다[2]. 그러므로 경구 bisphosphonate를 사용해 동일한 효과를 증명하는 것이 의미가 있으며 몇몇 논문에서 효과가 입증되었다[9,10]. 2008년 이탈리아에서 처음으로 경구 alendronate의 치료 효과를 보고했고[9], 일본에서도 경구 alendronate로 치료한 증례를 보고하였다[10]. 최근에는 중국에서도 비슷하게 경구 alendronate로 치료한 증례가 보고되었다[11]. 따라서 장기간 bisphosphonate 투여가 필요한 SAPHO 증후군 환자에서 병원에 매번 와야 하는 정맥내 투여보다는 경구 투여가 편리할 수 있고, 특히 본 증례의 환자처럼 골절, 감염이 동반된 경우 장기간 투여가 필요한 경우 그 유용성이 더 클 것으로 생각된다. 본 증례의 경우 경구 alendronate를 투여한 후에는 명백하게 증상이 호전되는 모습이 관찰되었으며 추후 재발은 없었다. SAPHO 증후군 환자에서 경구 alendronate로 치료한 예전의 증례들을 정리해보면(Table 1), 모두 피부 병변과 골관절 병변을 포함하고 있었다. 대개 경구 alendronate 복용 후 2~3개월 정도 후 효과가 나타났다.

Table 1. Summary of reports of patients with SAPHO treated with oral alendronate

Author/year	Gender	Age (yr)	Disease duration (mo)	Skin involvement	Osteoarticular improvement	Time to sustained response (mo)
Fioravanti et al. [9] (2008)	F	20	16	Yes	Yes	3
Ichikawa et al. [10] (2009)	F	52	18	Yes	Yes	2
Song et al. [11] (2014)	M	42	NA	Yes	Yes	NA
Our study	F	54	12	Yes	Yes	2

F: female, M: male, NA: not available.

요 약

본 저자들은 손가락의 골절과 감염이 동반된 SAPHO 증후군에서 경구 bisphosphonate로 성공적으로 치료하였기에 이를 보고하는 바이다.

감사의 글

이 논문은 2014학년도 인하대학교의 지원에 의하여 연구되었음.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Witt M, Meier J, Hammitzsch A, Proft F, Schulze-Koops H, Grunke M. Disease burden, disease manifestations and current treatment regimen of the SAPHO syndrome in Germany: results from a nationwide patient survey. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:745-50.
2. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:254-65.
3. Kramer SC, Thomas CJ, Tyler WB, Elston DM. Kaposi's varicelliform eruption: a case report and review of the literature. *Cutis* 2004;73:115-22.
4. Assmann G, Kueck O, Kirchhoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Pfreundschuh M, et al. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R140.
5. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Mönkkönen J. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res* 1995;12:916-22.
6. Colina M, La Corte R, 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;27:112-5.
7. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003;97(3 Suppl):840-7.
8. Amital H, Applbaum YH, Aamar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:658-61.
9. Fioravanti A, Cantarini L, Burroni L, Mazzei MA, Volterrani L, Galeazzi M. Efficacy of alendronate in the treatment of the SAPHO syndrome. *J Clin Rheumatol* 2008;14:183-4.
10. Ichikawa J, Sato E, Haro H, Ando T, Maekawa S, Hamada Y. Successful treatment of SAPHO syndrome with an oral bisphosphonate. *Rheumatol Int* 2009;29:713-5.
11. Song X, Sun W, Meng Z, Gong L, Tan J, Jia Q, et al. Diagnosis and treatment of SAPHO syndrome: a case report. *Exp Ther Med* 2014;8:419-22.