

## **“Síndrome SAPHO: Revisión clínica y radiológica”**

**Autor: Meritxell Sallés Lizarzaburu**

**Director: Xavier Tena Marsà**

**Co-director: Alejandro Olivé Marqués**

**Departament de Medicina**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Treball de Recerca 2009-10**

**Convocatòria de setembre**

## **ÍNDICE**

- 1- Resumen
- 2- Introducción
- 3- Material i métodos
- 4- Resultados
  - a. Tabla 1. Características demográficas y clínicas
  - b. Tabla 2. Tomografía computarizada. Localización y características de las lesiones
- 5- Discusión
- 6- Bibliografía

## 1- RESUMEN

**Objetivo:** Describir una serie de pacientes con síndrome SAPHO diagnosticados en la Sección de Reumatología del *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* de Badalona entre 1984 y 2007.

**Método:** Diseño: Estudio retrospectivo. Ámbito: Hospital universitario de referencia de un área de 800.000 habitantes. Se identificaron los pacientes diagnosticados como síndrome SAPHO. Se utilizaron los criterios propuestos por Benhamou y cols: signos o síntomas osteoarticulares con acné marcado o pustulosis palmo-plantar o hiperostosis con o sin afectación cutánea u osteomielitis crónica multifocal recurrente; con posible asociación con psoriasis cutánea y enfermedad inflamatoria intestinal. Se recogieron las manifestaciones clínicas, pruebas de imagen (gammagrafía ósea y tomografía computarizada), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), recuento del líquido sinovial, antígeno de histocompatibilidad B27 (HLA-B27), evolución y tratamientos recibidos.

**Resultados:** Se analizaron 52 pacientes (26 hombres y 26 mujeres); edad media  $42 \pm 12$  años (límites 15-73). La edad al primer síntoma fue de  $37 \pm 13$  años (límites 10-71), con una demora diagnóstica de  $4,5 \pm 5,6$  años (límites 0-26). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor torácico anterior en 38 casos (73%), artritis periférica en 17 (32,7%), síndrome sacroilíaco en 14 (26,9%), dolor en cintura escapular en 12 (23,1%), lumbalgia en 7 (13,5%) y otras en 7 (13,5%). La afectación cutánea estuvo presente en 33 casos (63,5%); la forma predominante fue la pustulosis palmoplantar en 17 casos (51,5%), acné en 13 (39,4%) y psoriasis en 11 (33,3%). El HLA-B27 fue determinado en 45 pacientes, de los que sólo fue positivo en 8 casos (17,7%).

La media de la VSG fue de  $30 \pm 30$  mm/h (límites 2-99) y la PCR de  $12,6 \pm 26,7$  mg/dl (límites 0-161). La gammagrafía ósea se practicó a 45 pacientes (86,5%) y demostró actividad inflamatoria en 42 casos (93,3%). La captación del trazador fue en: articulación esternoclavicular en 30 pacientes (71,4%), articulación manubrioesternal en 15 (35,7%), articulaciones sacroilíacas 7 (16,6%), esternocostal 3 (7,1%) y otras en 4 (9,5%). La tomografía computarizada se practicó en 44 pacientes: 32 (72,7%) tenían afectación de la articulación esterno-clavicular, 15 (34,1%) de la manubrio-esternal, 9 (20,5%) de las sacroilíacas, 7 (15,9%) de una condro-esternal, 1 (2,3%) vertebral, 1 (2,3%) mandibular y 1 (2,3%) osteomielitis multifocal crónica recurrente. El tratamiento consistió en: antiinflamatorios no esteroideos en 50 pacientes (96,1%), pamidronato endovenoso en 10 (19,2%), metotrexato en 7 (13,5%) y sulfasalicina en 4 (7,7%). La evolución clínica fue en forma brotes autolimitados mayoritariamente (71%).

**Conclusión:** El síndrome de SAPHO presenta manifestaciones clínicas bien definidas. A diferencia de otros trabajos, el antígeno de histocompatibilidad B27 es negativo en la mayoría de los casos. La gammagrafía ósea y la tomografía computarizada son de gran ayuda diagnóstica.

## 2- INTRODUCCIÓN

El acrónimo SAPHO fue propuesto en 1987 por Chamot et al<sup>1</sup> para definir una entidad clínicoradiológica que combinaba sinovitis, acné, pustulosis palmo plantar, hiperostosis y osteítis.

La sinonimia del síndrome SAPHO es amplia; los términos utilizados previamente hacen referencia a la localización de la enfermedad y los más frecuentes son: acroosteítis pustulosa, artropatía asociada al acné, hiperostosis esternocostoclavicular, osteomielitis multifocal crónica recurrente y osteítis condensante de clavícula<sup>2-4</sup>. Chamot y Khan acuñan el término SAPHO con el objeto de reagrupar un grupo de enfermedades que comparten unas características tales como: lesiones óseas con hiperostosis y osteítis, la afectación de las articulaciones anteriores del tórax, aunque también puede afectar a otras localizaciones como las articulaciones sacroilíacas, el raquis, las articulaciones periféricas y los huesos largos, y por último la afectación cutánea en forma de pustulosis palmoplantar, pero también el acné y la psoriasis<sup>1,2,4</sup>. El diagnóstico es clínicoradiológico y son de utilidad la radiografía simple, la gammagrafía ósea con tecnecio-99m y la tomografía computarizada. No hay ningún marcador específico para esta enfermedad; el antígeno de histocompatibilidad B27 es variable según las series. La evolución de esta entidad es buena<sup>2,4,5</sup>.

Su etiología es desconocida y la prevalencia también; se ha descrito fundamentalmente en Japón y Europa (Escandinavia, Francia, Alemania, Suiza, Bélgica y UK)<sup>1,6-13</sup> y de forma menos frecuente en Australia<sup>14</sup>, Canada<sup>15</sup> y EEUU<sup>16</sup>. En España las descripciones son aisladas y únicamente se describe una serie de 16 casos publicada<sup>17-27</sup>.

A continuación presentamos una serie de 52 casos de síndrome SAPHO  
recogidos en un único centro entre 1984 y 2007.

### **3- MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio retrospectivo realizado en la sección de Reumatología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona) entre 1984 y 2007. El área de referencia es de 800.000 habitantes. Se utilizaron los criterios diagnósticos propuestos por Benhamou et al<sup>1</sup>; cualquiera de las presentaciones bastaba para el diagnóstico: a) manifestaciones osteoarticulares con acné grave, b) manifestaciones osteoarticulares con pustulosis palmoplantar, c) hiperostosis con o sin dermatosis y d) osteomielitis multifocal crónica recurrente con o sin dermatosis. Los criterios de exclusión son la presencia de infección, la queratodermia palmoplantar, la hiperostosis difusa idiopática y las manifestaciones osteoarticulares de la terapia con retinoides.

De todos los pacientes se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, edad de aparición del primer síntoma, la edad en el momento del diagnóstico, las manifestaciones cutáneas y edad de aparición, así como las manifestaciones articulares y la edad de presentación.

Se definió el dolor torácico anterior como aquel dolor localizado en la región esternoclavicular, condroesternal o manubrioesternal, espontáneo y que aumenta a la digitopresión. La artritis periférica como dolor y tumefacción articular, y el síndrome sacroilíaco como un dolor localizado en el cuadrante superointerno de la nalga y eventualmente referido a la cara posterior del muslo.

Las pruebas de laboratorio incluyeron un hemograma (Coulter), una bioquímica plasmática elemental, la velocidad de sedimentación globular (Westergreen), la proteína C reactiva (medida por nefelometría), recuento del líquido sinovial y el antígeno de histocompatibilidad B27 (determinado por citometría de flujo). Las

pruebas de imagen realizadas fueron radiografías simples de las articulaciones periféricas y de las sacroilíacas, gammagrafía ósea con tecnecio-99m y posteriormente exploración con tomografía computarizada (TC) mediante tomógrafo Picker PQ 5000 según protocolo estándar de tórax con cortes de 2mm de grosor e índice 1mm-FOV 90mm, con ventana de partes blandas y ventana ósea, de las localizaciones que presentaban captación del radiotrazador.

También se recogió la evolución clínica y los tratamientos recibidos.

#### 4- RESULTADOS

Se estudiaron 52 pacientes que cumplían los criterios para el síndrome SAPHO, visitados en la Sección de Reumatología entre 1984 y 2007. Las características demográficas pueden verse en la tabla 1. Todos eran caucásicos, 26 hombres y 26 mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico fue de  $42 \pm 12$  años (límites 15-73). La edad en el primer síntoma (articular o cutáneo) fue de  $37 \pm 13$  años (límites 10-71), con una demora diagnóstica de  $4,5 \pm 5,6$  años (límites 0-26). Las manifestaciones articulares fueron anteriores a las manifestaciones cutáneas en el 59,6% de los pacientes mientras que las cutáneas fueron anteriores a las articulares en el 17% y simultáneas en el 23,5%. El 37,2% no presentó manifestaciones cutáneas hasta el momento de esta revisión.

Las manifestaciones ostearticulares pueden verse en la tabla 1: Dolor torácico anterior en 38 casos (73%), artritis periférica en 17 (32,7%), síndrome sacroilíaco en 14 (26,9%), dolor en cintura escapular en 12 (23,1%), lumbalgia en 7 (13,5%), dorsalgia en 3 (5,7%), talalgia en 1 (1,9%) y estaban asintomáticos 2 (3,8%).

La afectación cutánea estuvo presente en 33 casos (63,5%); la forma predominante fue una pustulosis palmoplantar en 17 casos (51,5%), acné grave en 13 (39,4%) y psoriasis vulgar en 11 (33,3%). De los que presentaban psoriasis vulgar sólo 3 de ellos la presentaban de forma aislada mientras que en el resto iba acompañada de pustulosis palmoplantar. No han presentado afectación cutánea hasta la actualidad 19 pacientes, lo que suponen un 37,2% del total.

La media de la VSG fue de  $30 \pm 30$  mm/h (límites 2-99) y la PCR de  $12,6 \pm 26,7$  mg/dl (límites 0-161). El HLA-B27 fue determinado en 45 pacientes y fue positivo en 8 casos (17,7%).

La gammagrafía ósea se practicó en 45 pacientes y demostró una actividad inflamatoria en 42 casos (93,3%). La captación del trazador se localizó en la articulación esternoclavicular en 30 pacientes (71,4%), en la articulación manubrioesternal en 15 (35,7%), en las articulaciones sacroilíacas en 7 (16,6%), en alguna articulación esternocostal en 3 (7,1%), 1 vertebral, 1 mandibular, 1 osteomielitis multifocal crónica recurrente y 1 lesión supraorbitaria izquierda.

Todas las articulaciones que mostraron captación del trazador en la gammagrafía ósea fueron estudiadas mediante TC. Se practicó en 44 pacientes (84,6%). La localización de la afectación de la pared torácica anterior y las características radiológicas pueden verse en la tabla 2.

Dos pacientes (3,8%) presentaron una enfermedad inflamatoria intestinal concomitante, las dos eran mujeres y estaban afectas de una enfermedad de Crohn.

No se han objetivado complicaciones extraarticulares.

Los tratamientos prescritos fueron: antiinflamatorios no esteroideos en 50 pacientes (96,1%), glucocorticoides orales en 2 (3,6%), pamidronato endovenoso en 10 (19,2%), metotrexato en 7 (13,5%), sulfasalazina en 4 (7,7%), azatioprina en 1 (1,9%) e infliximab en 1 (1,9%), este último como indicación de la enfermedad de Crohn.

La evolución clínica fue mayoritariamente en forma de brotes autolimitados en 37 pacientes (71%). El resto presentó actividad inflamatoria persistente y son los que han requerido otros fármacos distintos a los antiinflamatorios.

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas**

N	52
Sexo	26 hombres, 26 mujeres
Edad	42 años (15-73)
Retraso diagnóstico	4,5 años (0-26)

**Manifestaciones osteoarticulares**

Dolor torácico anterior	38 (73%)
Artritis periférica	17 (32,7%)
Síndrome sacroilíaco	14 (26,9%)
Síndrome de cintura escapular	12 (23,1%)
Lumbalgia	7 (13,5%)
Dorsalgia	3 (5,7%)
Asintomático	2 (3,8%)

**Manifestaciones cutáneas** 33 (63,5%)

Pustulosis palmoplantar	17 (51,5%)
Acné	13 (39,4%)
Psoriasis	11 (33,3%)

**Tabla 2. Tomografía computarizada. Localización y características de las lesiones**

**Localización**

Articulación esternoclavicular	32 (72,7%)
Articulación manubrioesternal	15 (34,1%)
Articulación sacroilíaca	9 (20,5%)
Articulación costoesternal	3 (16%)
Vertebral	1 (2,3%)
Mandibular	1 (2,3%)
Osteomielitis multifocal crónica recurrente	1 (2,3%)

**Características radiológicas de la TC**

Esclerosis	77,3%
Erosiones	44%
Hiperostosis	41%
Partes blandas	13,6%
Disminución del espacio articular	9%
Anquilosis	7,5%
Osteólisis	1,5%

## 5- DISCUSIÓN

Este trabajo describe las manifestaciones clínicas y radiológicas del síndrome SAPHO en una área geográfica mediterránea.

Tal como comentan otros autores, este síndrome se manifiesta en los adultos en la edad media de la vida. En la presente serie la distribución por sexos es equitativa, pero en la mayoría de las series hay un ligero predominio femenino, a excepción del estudio multicéntrico francés<sup>1</sup>.

La manifestación clínica principal de este síndrome es el dolor torácico anterior que se manifiesta en un 73% de los casos, similar al de otras series como la de Goupille<sup>10</sup> y Sonozaiki<sup>6</sup>, que lo describen en un 66% y un 94%, respectivamente. Otras localizaciones según orden de frecuencia son la artritis periférica, la sacroileitis (predominantemente unilateral), la afectación del raquis y los huesos largos. A diferencia del presente estudio Maugars<sup>9</sup> y Hayem<sup>11</sup>, describen la sacroileitis con mayor frecuencia que la artritis periférica.

La dermopatía es otra característica de este síndrome aunque la ausencia de ésta no descarta el diagnóstico. En esta serie un 63,5% de los pacientes presenta afectación cutánea. En algunas series francesas el porcentaje es superior: 84-93%<sup>9-11</sup>. El tipo de lesión cutánea es la pustulosis palmoplantar caracterizada por pústulas inflamatorias, simétricas, estériles, con eritema y descamación, que afectan a palmas y plantas. También se describe la psoriasis pustulosa y distintos tipos de acné: grave, fulminante y conglobata, así como hidradenitis supurativa, psoriasis vulgar y manifestaciones cutáneas poco frecuentes que comparten la misma lesión histológica, pústulas asépticas con infiltración de neutrófilos<sup>1,2,5,9,29-31</sup>. Este patrón de manifestaciones cutáneas se describe sobre todo en las series europeas y japonesas. Trabajos

anglosajones como los de Kalke<sup>13</sup> del Reino Unido, Van Doornum de Australia<sup>14</sup> o Reith de EEUU<sup>16</sup> presentan porcentajes de afectación cutánea menores, en torno al 20,7%, y dermopatías menos graves como psoriasis vulgar, acné vulgar y erupciones pustulosas inespecíficas.

La inclusión de la psoriasis vulgar en las dermopatías asociadas al síndrome SAPHO ha sido muy criticada dado que algunos autores consideran que estos pacientes se deberían incluir como una artropatía psoriática<sup>33</sup>. En esta serie el 33,3% de los que presentan dermopatía lo hacen en forma de psoriasis vulgar, mayoritariamente asociada a psoriasis pustulosa y el resto con la lesión ósea típica, de forma similar a la serie de Hayem<sup>11</sup>. Otros trabajos no incluyen la psoriasis vulgar como dermopatía asociada al síndrome SAPHO<sup>1,6,7,10</sup>.

La ausencia de dermopatía al inicio de la clínica o la posterior aparición de ésta, como fue en el 59,6% de los pacientes, dificulta y demora el diagnóstico de la enfermedad. El predominio del síntoma articular como inicio de la enfermedad es una forma de aparición contraria a la presentada en otros trabajos<sup>6,11</sup>.

Consideramos que la osteomielitis multifocal crónica recurrente, descrita en la población pediátrica, y la osteomielitis esclerosante difusa de mandíbula también forman parte de este síndrome ya que se asocian de forma considerable a manifestaciones cutáneas del tipo como pustulosis palmaroplantar, acné grave y psoriasis vulgar<sup>11</sup>. En esta serie existe un caso de osteomielitis multifocal crónica recurrente con acné grave (1,9%) y otro de osteomielitis esclerosante difusa de mandíbula sin lesión cutánea (1,9%), una prevalencia muy inferior a la serie de Hayem et al<sup>11</sup>, cuantificada en un 9,2% y 11%, respectivamente.

El diagnóstico de esta entidad es clínico y radiológico y son de utilidad la radiografía simple, la gammagrafía ósea con tecnecio-99m y la tomografía computarizada. La radiografía simple actualmente queda limitada a localizaciones distintas al tórax anterior, como las articulaciones sacroilíacas, el raquis y las articulaciones periféricas.

La gammagrafía ósea es una prueba diagnóstica precoz y muy sensible, con muy buena correlación radiográfica. Permite localizar la afectación osteoarticular, incluso en áreas sin manifestaciones clínicas<sup>1,7,8,11,26,34</sup>. En el presente trabajo el 93,3% de los pacientes presenta captación del isótopo en alguna localización, unos resultados similares a otras series<sup>1,7,9,13,14</sup>. La imagen más específica de este síndrome, es la captación esternocostoclavicular bilateral y manubrioesternal, a modo de "cuernos de toro" (*bull-horn*)<sup>5,8,35</sup>.

(Imagen 1)



Imagen 1. Gammagráfia ósea: captación esternocostoclavicular bilateral y manubrioesternal

La tomografía computarizada es la mejor técnica para ver la articulación esternocostoclavicular<sup>5,36-38</sup>. En este trabajo valoramos 66 tomografías de distintas localizaciones afectadas, el 72,7% correspondía a la articulación esternocostoclavicular, el 34,1% a la articulación manubrioesternal, el 20,5 % a las articulaciones sacroilíacas y el 16% a alguna articulación costoesternal. Después de analizar las características radiológicas de todas ellas encontramos un denominador común: la esclerosis, presente en un 77,3%, seguido de las erosiones en un 44% y la hiperostosis en un 41%. De forma menos frecuente, afectación de partes blandas, disminución del espacio articular, anquilosis y osteólisis. (Imagen 2).



Imagen 2. TC esternoclavicular: erosiones, esclerosis e hiperostosis de ambas articulaciones esterno-claviculares.

Estos cambios radiográficos se repiten en todas las series y confiere al síndrome SAPHO unas características que lo diferencian de otras enfermedades<sup>39-43</sup>. Jurik<sup>39</sup> en 1991 comparó las alteraciones radiográficas de la parte anterior del tórax de enfermos con espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriática y artritis asociada a pustulosis palmaroplantar. La artritis de las articulaciones esternoclavicular y manubrioesternal estaba presente en todas las enfermedades, y en todas ellas constató erosiones, esclerosis subcondral, anquilosis e hiperostosis. Los pacientes con pustulosis palmaroplantar tenían ciertas particularidades: más afectación en forma de esclerosis e hiperostosis y osificación del ligamento costoclavicular, exclusiva de estos pacientes. Además, la lesión ósea primaria la presentaron los

afectados por pustulosis palmoplantar,, acné o una enfermedad cutánea indefinida pero no los pacientes con espondilitis anquilosante o artritis reactiva.

La afectación de las articulaciones sacroilíacas suele ser unilateral y se observa esclerosis e hiperostosis predominantemente en el hueso ilíaco; estas características permiten diferenciarlas de otras espondiloartropatías.(Imagen 3)

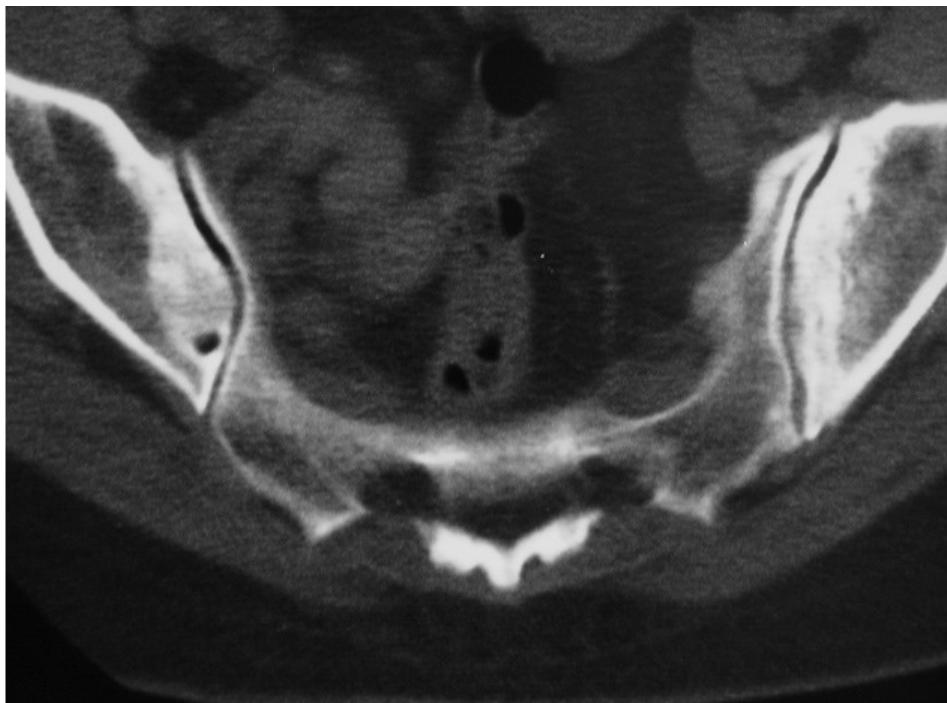


Imagen 3. TC sacroilíacas: sacroileitis bilateral con esclerosis predominante en el hueso ilíaco

En el raquis, por orden de frecuencia afecta a zona dorsal, lumbar y cervical; se observa r espondilodiscitis inespecífica, osteoesclerosis del cuerpo vertebral y osificaciones paravertebrales parecidas a los sindesmofitos. (Imagen 4).

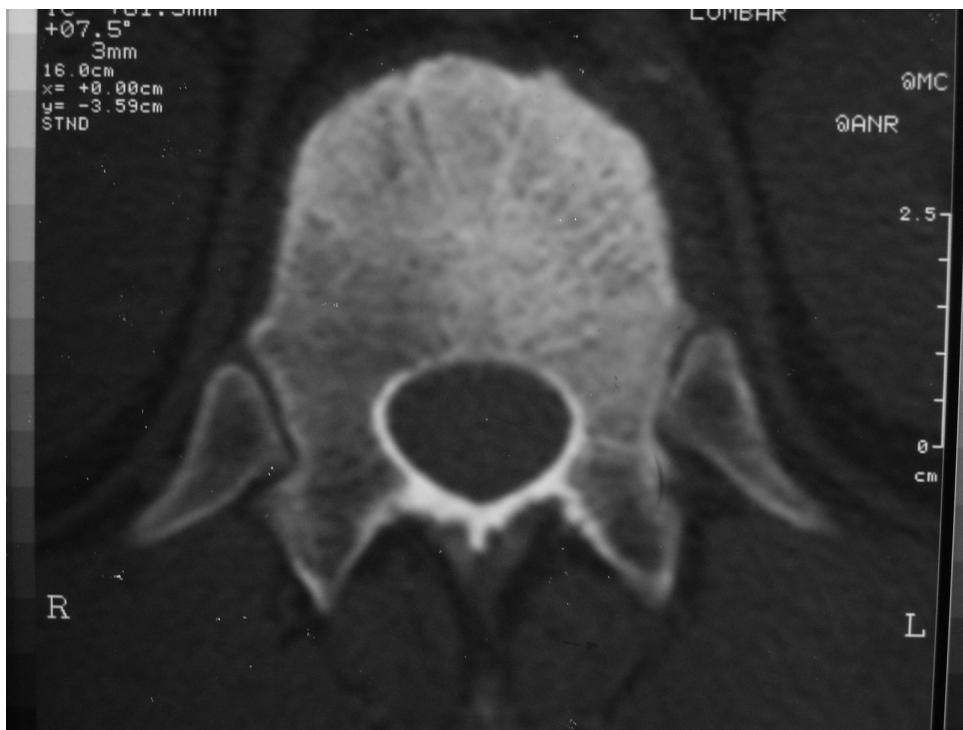


Imagen 4: TC vertebra torácica con esclerosis ósea

La artritis periférica no suele ser erosiva y los huesos largos presentan osteoesclerosis con aumento del grosor trabecular y cortical y formación de hueso perióstico<sup>5,39-48</sup>.

Ante la sospecha de síndrome SAPHO, se aconseja la realización de una gammagrafía ósea con tecnecio-99m y posteriormente exploración con tomografía computarizada de las localizaciones que presenten captación del radiotrazador.

No hay pruebas de laboratorio específicas. La VSG y la PCR pueden estar moderadamente elevadas en los brotes de la enfermedad. Mientras que en las primeras series se constató una mayor frecuencia del HLA B27 (15-33%)<sup>1,2</sup>, posteriormente este porcentaje ha disminuido al 4-14%<sup>8,10,11</sup> y en el presente estudio aparece en un 17,8%. La presencia del HLA B27, la sacroilitis y la asociación con la enfermedad de Crohn, son datos que avalan su inclusión en

el grupo de las espondiloartropatías, de forma aislada con personalidad propia o formando parte de la artropatía psoriásica.

No hay publicado ningún estudio controlado sobre el tratamiento más idóneo. Los fármacos de primera línea utilizados en todas las series son los antiinflamatorios no esteroideos, con bastante eficacia y pocos efectos secundarios. También se han utilizado los glucocorticoides, el metotrexato, la colchicina, las tetraciclinas y la sulfasalazina, con resultados variables<sup>2</sup>. Últimamente ha aumentado el interés por la utilización del pamidronato endovenoso; según varios casos reportados se utilizan distintas pautas de administración con buenos resultados<sup>50-59</sup>. En este trabajo se ha utilizado el pamidronato en 10 pacientes siguiendo la pauta de Maksymowycz et al<sup>56</sup>, 60mg de pamidronato ev los días 1, 7, 14, 28 y 56. Todos los pacientes presentaron mejoría clínica según la escala visual analógica para el dolor, pero no presentaron cambios en la PCR ni en la intensidad de captación del trazador en la gammagrafía ósea con Tc-99m <sup>58</sup>. Los últimos fármacos utilizados han sido los bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa. Diferentes autores han publicado en trabajos abiertos y no aleatorizados la efectividad de estos tratamientos<sup>60-67</sup>

Se trata de una enfermedad crónica que evoluciona en forma de brotes intermitentes y remisiones; la progresión radiológica es lenta. Estudios como el de Maugars<sup>9</sup>, Hayem<sup>11</sup> y Colina<sup>68</sup> demuestran la misma evolución. La complicación mas frecuente es la trombosis de la vena subclavia como consecuencia de la hipertrofia clavicular<sup>1,9,11</sup>, no observada en en la presente serie.

Las limitaciones del presente trabajo son la siguientes: su diseño es retrospectivo, un número de pacientes no muy amplio y el haber sido elaborado en un único centro. La homogeneidad con los resultados de otras series da soporte a este síndrome como una entidad bien definida, clínica y radiológicamente.

## 6- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Chamot AM, Benhamou L, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO). Rev Rhum Mal Osteoartic 1987;54:187-96.
- 2- Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. In Wright V, Helliwell P, editores. Psoriatic arthritis. Baillieres's Clin Rheumatol 1994;8:333-62.
- 3- Kahn MF. Psoriatic arthritis and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome. Curr Opin Rheumatol 1993;5:428-35.
- 4- Resnick D, Niwayama. Enostosis, hyperostosis and periostitis. In: Resnick D, Niwayama G . Diagnosis of Bone and joint disorders. Saunders ed Philadelphia:1995; 2692-3016 (3<sup>a</sup> ed).
- 5- Boutin RD, Resnick D. The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin. AJR 1998;170:585-91.
- 6- Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, Okitsu K, Igarashi M et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. Ann Rheum Dis 1981;40:547-53.
- 7- Edlund E, Johnsson U, Lidgren L, Pettersson H, Sturfelt G, Svensson B et al. Palmoplantar pustulosis and sternocostoclavicular arthro-osteitis. Ann Rheum Dis 1988;47:809-15.
- 8- Kasperczyk A, Freyschmidt J. Pustulotic arthroosteitis: spectrum of bone lesions with palmoplantar pustulosis. Radiology 1994;191:207-11.

- 9- Maugars Y, Berthelot JM, Ducloux JM, Prost A. SAPHO syndrome: a followup study of 19 cases with special emphasis on enthesis involvement. *J Rheumatol* 1995;22:2135-41.
- 10- Goupille P, Valat JP. SAPHO syndrome and Spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1996;23:1667-8.
- 11- 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. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:159-71.
- 12- Schilling F, Kessler S. SAPHO syndrome: clinico-rheumatologic and radiologic differentia and classification of a patient sample of 86 cases. *Z Rheumatol* 2000;59:1-28.
- 13- Kalke S, Perera SD, Patel ND, Gordon TE, Dasgupta B. The sternoclavicular syndrome: experience from a district general hospital and results of a national postal survey. *Rheumatology* 2001;40:170-77.
- 14- Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:70-77.
- 15- Saghafi M, Henderson MJ, Buchanan WW. Sternocostoclavicular hyperostosis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:215-23.
- 16- Steinhoff JP, Cilursu A, Falasca GF, Guzman L, Reginato AJ. A Study of musculoskeletal manifestations in 12 patients with SAPHO syndrome. *J Clin Rheumatol* 2002;8:12-22.
- 17- Olive A, Perez-Andres R, Rivas A, Holgado S, Casado E, Guma M et al. Síndrome SAPHO: estudio de 16 casos. *Med Clin (Barc)* 1999;112:61-3.

- 18- Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, Manjón Luengo P. Síndrome SAPHO. *Med Clin (Barc)* 1999;113:599.
- 19- Sanmarti R, Muñoz Gomez J. Hiperostosis esternocostoclavicular: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Clin (Barc)* 1985;84:483-86
- 20- Lozano M, De la Sierra A, Coca A, Del Olmo JA. Artrosteítis pustulosa. ¿Enfermedad infrecuente o poco conocida? *Med Clin (Barc)* 1986;87:85.
- 21- Torre Alonso JC, Rodríguez Perez A, Ballina Garcia FJ, Rodríguez Arboleda JL. Artrosteítis pustulosa: consideraciones a propósito de un nuevo caso. *Med Clin (Barc)* 1985;85:519.
- 22- Adell MT, Bonet JM, Perea RJ, Busto M, Rivas A, Casas D et al. Artrosteítis pustulosa. Descripción de 4 nuevos casos. *Rev Esp Reumatol* 1991;18:174.
- 23- Rovira A, Lience E, Mendive JM, Pedregosa R, Mieras C, Huguet J et al. Artrosteítis pustulosa. Presentación de dos casos. *Rev Esp Reumatol* 1990;17:160-162.
- 24- Sanjuán Portugal F, Manero Ruiz FJ, Figueras Villalba P, Martinez Alvarez R. Síndrome SAPHO o artritis psoriásica: un diagnóstico diferencial complicado. A propósito de tres casos. *Rev Clin Esp* 1995;195:233-236.
- 25- Nuño Mateo FJ, Noval Menendez J, Babío Herraiz J, Fonseca Aizpuru EM. Cuadro cutáneo y articular en un varón de 52 años de edad. *Rev Clin Esp*;201:341-2.

- 26- Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Martin Sanchez MC, Salvatierra Osorio J, Naranjo Sintes R. Pustulosis palmoplantar, cervicalgia e hiperostosis clavicular. *Rev Clin Esp* 2003;203:493-5.
- 27- Martinez Gimeno E, Yano Asso C, Bonilla Arjona A, Gonzalez Diaz A, Gomez Rodríguez MA, Diaz Ramirez A et al. Síndrome de SAPHO. Hallazgos gammagráficos y radiológicos. *Rev Esp Med Nuclear* 2000;19:491-4.
- 28- Windom RE, Standard JP, Zif M. Acne conglobata and arthritis. *Arthritis Rheum* 1961;4:632-5.
- 29- Kahn MF. Why the "SAPHO" Syndrome? *J Rheumatol* 1995;22:2017-18
- 30- Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Le syndrome synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite (SAPHO). *Ann Dermatol Venereol* 1988;115:613-618.
- 31- Brandsen RE, Dekel S, Yaron M, Caspi D, Ophir J, Brenner S. SAPHO syndrome. *Dermatology* 1993;186:176-180.
- 32- Suei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Diagnostic points and possible origin of osteomyelitis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome: a radiographic study of 77 mandibular osteomyelitis cases. *Rheumatology* 2003;42:1398-1403.
- 33- Heliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barcker M, Wright V. A re-evaluation of the osteoaricular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991;30:339-45.

- 34- Pichler R, Weiglein K, Schmekal B, Sfetsos K, Mascheck W. Bone scintigraphy using Tc-99m DPD and F18-FDG in a patient with SAPHO syndrome. *Scand J Rheumatol* 2003;32:58-60.
- 35- Davies AM, Marino AJ, Evans N, Grimer RJ, Deshmukh N, Manghan DC. SAPHO syndrome: 20-year follow-up. *Skeletal Radiol* 1999;28:159-62.
- 36- Taccari E, Spadaro A, Riccieri V, Guerrisi R, Zoppini A. Sternoclavicular joint in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:372-4.
- 37- Destouet JM, Gilula LA, Murphy WA, Sagel SS. Computed tomography of the sternoclavicular joint and sternum. *Radiology* 1981;138:123-8.
- 38- Dihlmann W, Dihlmann SW. Acquired hyperostosis syndrome: spectrum of manifestations at the sternocostoclavicular region-radiologic evaluation of 34 cases. *Clin Rheumatol* 1991;10:250-63.
- 39- Jurik AG. Seronegative arthritides of the anterior chest wall: a follow-up study. *Skeletal Radiol* 1991;20:517-25.
- 40- Jurik AG. Anterior chest wall involvement in patients with pustulosis palmoplantar. *Skeletal Radiol* 1990;19:271-77.
- 41- Earwaker JWS, Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skeletal Radiol* 2003;32:311-327.
- 42- Sugimoto H, Tamura K, Fujii T. The SAPHO syndrome: defining the radiologic spectrum of diseases comprising the syndrome. *Eur Radiol* 1998;8:800-806.

- 43- Hyodoh K, Sugimoto H. Pustulotic arthro-osteitis: defining the radiologic spectrum of disease. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001;5:89-93.
- 44- Toussirot E, Dupond JL, Wendling D. Spondylodiscitis in SAPHO syndrome. A series of eight cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:52-58.
- 45- Akisue T, Yamamoto T, Marui T, Hitora T, Nagira K, Nakatani T et al. Lumbar spondylodiscitis in SAPHO syndrome: multimodality imaging findings. *J Rheumatol* 2002;29:1100-1101.
- 46- Tohme-Noun C, Feydy A, Belmatoug N, Krainik A, Fantin B, Menu Y. Cervical involvement in SAPHO syndrome: imaging findings with a 10-year follow-up. *Skeletal Radiol* 2003;32:103-106.
- 47- Perez C, Hidalgo A, Olier J, Otermin I. MR imaging of multifocal spondylodiskitis as the initial manifestation of SAPHO syndrome. *AJR* 1998;171:1431-32.
- 48- Nachtigal A, Cardinal E, Bureau NJ, Sainte-Marie LG, Milette F. Vertebral involvement in SAPHO syndrome: MRI findings. *Skeletal Radiol* 1999;28:163-68.
- 49- Villaverde V, Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Cortés I, Fonseca A, Gijón-Baños J, Martín-Mola E. Acute anterior uveitis in a patient with sacroilitis and acne conglobata. *Rheumatology* 1999;38:797-8.
- 50- Courtney PA, Hosking DJ, Fairbairn KJ, Deighton CM. Treatment of SAPHO with pamidronate. *Rheumatology* 2002;41:1196-98.
- 51- Marshall H, Bromilow J, Thomas AL, Arden NK. Pamidronate: a novel treatment for the SAPHO syndrome? *Rheumatology* 2002;41:231-3.

- 52- Crisp AJ. Pamidronate for SAPHO syndrome. *Rheumatology* 2003;42:491.
- 53- Sayag-Boukris V, Laoussadi S, Cormier C, Laroche F, Menkès CJ, Kahan A. Efficacy of pamidronate in the treatment of SAPHO syndrome. (abstract) *Arthritis Rheum* 1998;41:S114.
- 54- Soubrier M, Dubost JJ, Ristori JM, Sauvezie B, Bussière JL. Pamidronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:637-40.
- 55- Haibel H, Brandt J, Rudwaleit, Soerensen H, Sieper J, Braun J. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology* 2003;42:1018-20.
- 56- Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russel AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25:714-7.
- 57- Amital H, Applbaum YH, Aamar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open label study of 10 patients. *Rheumatology* 2004;43:658-61.
- 58- Valls-Roc M, Sanmarti M, Salles M, Holgado S, Olive A. SAPHO syndrome and pamidronate revisited. *Rheumatology* 2005;44:137.
- 59-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 literatura. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:112-5.

- 60- Olivieri I, Padula A, Ciancio G, Salvarani C, Niccoli L, Cantini F. Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases. *Ann Rheum Dis* 2002;62:375-6.
- 61- Olivieri I, Padula A, Ciancio G, Salvarani C, Niccoli L, Cantini F. Persistent efficacy of tumor necrosis factor a blockage therapy in SAPHO syndrome: comment on the article by Wagner et al. *Arthritis Rheum* 2003;48:1467-8.
- 62- 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* 2006;45:730-3.
- 63- Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor a-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:1956-8.
- 64- Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Reply. *Arthritis Rheum* 2003;48:1467-8.
- 65- Moll C, Hernandez MV, Cañete JD, Gomez-Puerta J, Soriano-Collado A et al. Ilium osteitis as the main manifestation of the SAPHO syndrome: response to infliximab therapy and review of the literature. *Semin arthritis Rheum* 2008;37:299-306.
- 66- Abdelghani KB, Dran DG, Gottenberg JE, Morel J, Sibilia J, Combe B. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Blockers in SAPHO Syndrome. *J Rheumatol* 2010 May 15. [Epub ahead of print].

67- Castellví I, Bonet M, Narváez JA, Molina-Hinojosa JC. Successful treatment of SAPHO syndrome with adalimumab: a case report. *Clin Rheumatol* 2010 May 6. [Epub ahead of print]

68-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;61:813-21.