

Tratamiento de síndrome de Sapho con ácido zoledrónico: reporte de caso

Treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid: a case report

Tratamento de síndrome de SAPHO com ácido zoledrónico: reporte de caso

Sara Merino Correa¹, Catalina Tabares Quintero¹, Francisco Vargas Grajales², Carlos Jaime Velásquez Franco³

RESUMEN

El síndrome Sapho (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis) es una condición crónica e inflamatoria con manifestaciones cutáneas y osteoarticulares. Su etiología no es clara, aunque se ha considerado una posible asociación con las espondiloartritis. Diferentes tratamientos con esteroides y medicamentos antiinflamatorios son utilizados en esta patología, con respuesta variable. Los bisfosfonatos son nuevas modalidades en el tratamiento del síndrome de Sapho, gracias a sus propiedades antiosteoclásticas y antiinflamatorias. Se reporta el caso de un paciente con Sapho exitosamente tratado con ácido zoledrónico.

Palabras clave: síndrome de hiperostosis adquirido; espondiloartropatías; difosfonatos.

ABSTRACT

SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) is a chronic and inflammatory condition, with cutaneous and osteoarticular manifestations. Its etiology is still unclear, although a possible association has been considered between this syndrome and spondylarthropathies. Several types of treatment with steroids and anti-inflammatory drugs are currently used for this condition, obtaining different results. Biphosphonates are a new treatment option for SAPHO syndrome due to their anti-osteoclastic and anti-inflammatory properties. We report the case of a male patient with SAPHO syndrome, who was successfully treated with zoledronic acid.

Keywords: acquired hyperostosis syndrome; spondylarthropathies; diphosphonates.

RESUMO

A síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustuloses, hiperosteoses, osteítis) é uma condição crônica e inflamatória com manifestações cutâneas e ósteo-articulares. Seu etiologia não é clara, ainda que se considerou uma possível associação com as espondiloartritis. Diferentes tratamentos com esteroides e medicamentos antiinflamatórios são utilizados nesta patologia, com resposta variável. Os bisfosfonatos são uma das novas modalidades no tratamento da síndrome de SAPHO, graças a

-
- 1 Estudiante de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
 - 2 Médico Internista Universidad Pontificia Bolivariana. Reumatólogo. Universidad de Antioquia. Reumatólogo Reumatology SA y Reumalab. Medellín, Colombia
 - 3 Médico Internista Reumatólogo. Universidad de Antioquia. Docente Asistente de Cátedra. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Reumatólogo Clínica Universitaria Bolivariana y Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

Dirección de correspondencia: Carlos Jaime Velásquez Franco. Correo Electrónico: carjaivel@hotmail.com

Fecha de recibido: 30 de diciembre de 2011

Fecha de aprobación: 7 de septiembre de 2012

suas propriedades anti-osteoclásticas e anti-inflamatórias. Reporta-se o caso de um paciente com SAPHO tratado com ácido zoledrónico com sucesso.

Palavras chave: síndrome de hiperostose adquirida; espondiloartropatias; difosfonatos.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Sapho es una entidad clínica infrecuente, con una prevalencia estimada de 1 en 10 000. Se caracteriza por manifestaciones clínicas que comprenden: sinovitis, acné, pustulosis palmoplantar, hiperostosis y osteítis¹. Actualmente los mecanismos que desencadenan la enfermedad son motivo de estudio puesto que su patogénesis es aún desconocida; se ha considerado una posible asociación con el grupo de las espondiloartritis.

Dentro del compromiso articular, este síndrome se caracteriza por la afección de la parrilla costal y del tórax anterior (88% de los pacientes). Se encuentran lesiones osteoescleróticas, artritis e hiperostosis de las articulaciones adyacentes. La columna vertebral se presenta como otro sitio común de hallazgos: hiperostosis, osteoesclerosis, erosión de los discos vertebrales y sacroilítis unilateral.

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que inhiben la resorción ósea a través de alteración de la función y metabolismo de los osteoclastos. Por estas propiedades han sido ampliamente usados en el tratamiento de la osteoporosis primaria y secundaria, enfermedad de Paget del hueso, metástasis óseas y trastornos del metabolismo óseo.

El ácido zoledrónico es un potente bisfosfonato nitrogenado; ha sido usado en dosis de 5 mg intravenosos (IV) cada 12 meses, que muestra eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en individuos con osteoporosis^{2,3}.

Adicional a su función antirresortiva, se han reconocido en estos medicamentos propiedades antiinflamatorias desde hace varias décadas.

Demuestra ser beneficiosos en pacientes que cursan con espondiloartritis⁴⁻⁷. Estas propiedades incluyen: la inhibición de la presentación antigénica por los monocitos, inhibición en el crecimiento, diferenciación y viabilidad de los macrófagos, disminución en la producción de interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y disminución en las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Se describe el caso de una paciente con síndrome de Sapho que tuvo respuesta adecuada a ácido zoledrónico. Se considera que es importante su publicación, ya que es una entidad poco frecuente en la práctica clínica, que presentó ineficacia e intolerancia a los tratamientos descritos tradicionalmente y cuyo desenlace fue favorable con un tratamiento disponible en nuestro medio y con pocos reportes en la literatura médica. Se constituye en un aporte al conocimiento científico en esta patología.

CASO CLÍNICO

Hombre de 45 años de edad, con antecedente de depresión esquizoafectiva y tuberculosis pulmonar. Es evaluado en el servicio de reumatología en 2009 por cuadro de dos años de evolución de edema y calor en tobillo izquierdo con posterior afección de ambos tobillos, aparición de lesiones cutáneas pustulosas en la región palmar y plantar bilateral (Figura 1).

Posteriormente, el paciente presenta edema de la articulación esternoclavicular izquierda con impotencia funcional. Al examen físico se evidenció edema y calor en ambas articulaciones esternoclaviculares y dolor en todos los arcos de movimiento de las articulaciones del tobillo (Figura 2).



Figura 1. Lesiones pustulosas en cuero cabelludo en un paciente con síndrome Sapho.

Dentro de los estudios de química sanguínea, se encontró elevación en los reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación (VSG) de 86 mm/hora (valor normal hasta 28 mm/h), proteína C reactiva (PCR) de 37 mg/dL (valor normal hasta 0.5 mg/dL) y electroforesis de proteínas con aumento de las α 2-globulinas. El factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares y el HLA-B27 fueron negativos.

El estudio tomográfico de la articulación esternoclavicular reportó la presencia de una lesión erosiva izquierda en el lado clavicular con una imagen sugestiva de colección (posible osteomielitis). La resonancia magnética del paciente reportó cambios en la articulación sacroilíaca izquierda, dados por la presencia de edema óseo y signos de osteítis. Se realiza una gammagrafía ósea corporal de tres fases con tecnecio 99^m que reportó lesiones hipercaptantes en las articulaciones: esternoclavicular y sacroilíacas izquierdas. Por estos hallazgos se decide hacer estudio histológico. La biopsia de clavícula fue reportada como un proceso inflamatorio reactivo, los cultivos para hongos y piógenos fueron negativos. La biopsia de la



Figura 2. Artritis esternoclavicular izquierda en un paciente con síndrome Sapho.

articulación sacroilíaca no mostró granulomas ni lesión maligna.

Se prescribieron antiinflamatorios no esteroideos (Aines) -naproxeno 750 mg diarios-, con marcada intolerancia gastrointestinal. Se inició manejo con sulfasalazina 1 gramo cada 8 horas, con mejoría del dolor articular a las cuatro semanas, pero refirió aparición de lesiones cutáneas y prurito difuso asociado con el inicio de la sulfasalazina. Los paraclínicos evidenciaron VSG de 44 mm/ hora, PCR de 34 mg/dL y elevación leve de las transaminasas (aspartato aminotransferasa –AST- 67 UI y alanino aminotransferasa –ALT- 32 UI (límite superior para ambas: 42 UI). Por estos síntomas se suspende sulfasalazina, por sospecha de toxicidad medicamentosa.

Considerando la posibilidad de un síndrome Sapho, basada en la presencia de oligoartritis asimétrica de miembros inferiores con afección esternoclavicular y cultivos negativos, el antecedente de lesiones palmares y plantares pustulosas y los cambios en los estudios imaginológicos. Por el antecedente de tuberculosis pulmonar, está contraindicado el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral, terapia de elección, en este caso. Se

decide iniciar ácido zoledrónico a una dosis de 5 mg IV cada año. Se decidió esta dosis y frecuencia de administración porque es la presentación farmacéutica que se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y es la posología que se sabe aplicar y vigilar por parte de Reumatología; la presentación de 4 mg es la usada por los servicio de Oncología Clínica para el manejo del mieloma múltiple, presentación con la cual Reumatología no tiene experiencia. A las dos semanas, la paciente refirió buena tolerancia, con resolución completa de los síntomas articulares y cutáneos.

Al año se repite dosis de ácido zoledrónico, con buena tolerancia y respuesta sostenida hasta la última evaluación realizada en 2011.

DISCUSIÓN

La afección del sistema músculoesquelético en pacientes con síndrome Sapho ha sido descrita por más de 40 años por diferentes autores (Windom -1961-; Sasaki -1967-); sin embargo, la condición denominada osteomielitis multifocal recurrente crónica fue descrita por primera vez en 1972 por Giedion *et al.*⁸.

Esta entidad recibió el acrónimo Sapho en 1987 por Chamot *et al.* para describir, en un estudio multicéntrico, una serie de condiciones clínicas que se caracterizaban por problemas musculoesqueléticos combinados con pustulosis palmoplantar, acné severo y osteomielitis aséptica que afectaba predominantemente la pared anterior del tórax¹.

Estos autores definieron los siguientes criterios clasificatorios:

- Pustulosis y acné severo que presenta pseudoabscesos neutrofilicos.
- Compromiso óseo preferencialmente localizado en la pared anterior del tórax.
- Compromiso sacroilíaco.
- Artritis aguda pseudoséptica observada en pustulosis, acné y aún en psoriasis.

Si bien se han propuesto diferentes etiologías para determinar su origen, aún la causa de la misma está por determinar.

El síndrome Sapho es una condición reportada más frecuentemente en población japonesa y habitantes del occidente de Europa; sin embargo, no se descarta que esta distribución se deba a un subdiagnóstico y subreportes de esta condición.

A diferencia del paciente reportado, el síndrome Sapho es una enfermedad observada principalmente en niños y adultos jóvenes. No es frecuente documentar este síndrome en pacientes adultos mayores; Chamot *et al.* describen que solamente cuatro de 85 pacientes reportados iniciaron la enfermedad luego de 65 años de edad.

El curso clínico del síndrome Sapho es ampliamente variable. La enfermedad suele tener una evolución crónica con exacerbaciones y remisiones de las lesiones óseas y cutáneas. Puede presentarse como una condición poco sintomática en algún subgrupo de pacientes; otros presentan manifestaciones clínicas con afección de diferentes órganos. Los pacientes presentan aparición gradual de dolor, hinchazón de los tejidos blandos y limitación del movimiento en los sitios comprometidos. Las manifestaciones sistémicas son poco frecuentes, aunque, en ocasiones, se presenta fiebre⁹.

La afección de la piel en esta condición es relevante. Las dos principales afecciones dermatológicas son la pustulosis palmoplantar y el acné, las cuales se han reportado en 51.7% y 15.3 %, respectivamente. La pustulosis palmoplantar es más frecuente en adultos y se caracteriza por presencia de placas eritematosas descamativas con pústulas estériles^{10,11}.

En pacientes que presentan acné tienden a presentar un curso severo. Diferentes formas han sido descritas: vulgaris, conglobata y fulminata.

El compromiso dermatológico puede presentarse simultáneamente con la afección osteoarticular o no tener relación con el mismo, con intervalos de hasta 20 años entre la aparición de las lesiones dérmicas y óseas¹²⁻¹⁴.

El compromiso óseo es un denominador común en pacientes con síndrome Sapho. Se han encontrado lesiones osteoescleróticas, artritis, sinovitis e hiperostosis, con una especial predilección por la pared anterior del tórax y las articulaciones: esternoclavicular, costoesternal, manubrioesternal y sacroilíacas. No obstante, múltiples áreas pueden estar afectadas: articulaciones periféricas, columna, mandíbula, pelvis, entre otras¹⁴.

Otras manifestaciones clínicas incluyen: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de opérculo torácico y trombosis de la vena subclavia y síndrome de vena cava superior¹⁵.

No existe un marcador paraclínico específico para el diagnóstico de síndrome Sapho¹⁵; se ha descrito elevación en los reactantes de fase aguda; IL-2 y su inhibidor se encuentran aumentados en la pustulosis palmoplantar.

El hemoleucograma usualmente es normal, y las pruebas para detección de enfermedades infecciosas son negativas¹⁵. La presencia de HLA-B27 es variable; varios autores concuerdan en que su frecuencia es más alta que en la población general^{18,19}.

Los hallazgos histológicos se han dividido en tres fases según la propuesta de Reith *et al.*: fase temprana (cambios casi indistinguibles de una osteomielitis aséptica), fase intermedia (inflamación crónica) y fase tardía (hueso trabecular esclerótico con un componente inflamatorio menos evidente)²⁰.

Cambios en los rayos X simples también pueden ser observados en la parrilla costal con osificación del área costocondral que puede extenderse a los ligamentos adyacentes y se producen cambios entesopáticos²¹.

En la radiología simple pueden encontrarse cambios sugestivos de osteomielitis como: osteolisis, esclerosis y neoformación ósea. La gammagrafía ósea evidencia incremento en la captación del radiofármaco aún en instancias tempranas de la enfermedad.

El tratamiento del síndrome Sapho sigue siendo un reto para el médico, considerando la efectividad variable de las opciones terapéuticas que se han utilizado. La mejoría sintomática ha sido descrita con la utilización de Aines y analgésicos, considerados terapia de primera línea; también se ha propuesto el uso de esteroides, colchicina, sulfasalazina, metotrexate, interferón - α y etanercept, con resultados variables^{14,15}. Sin embargo, en este caso, considerada la falla por intolerancia a sulfasalazina y el antecedente de tuberculosis, se optó por el uso de bisfosfonatos⁷.

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que inhiben la resorción ósea a través de alteración de la función y metabolismo de los osteoclastos. Por estas propiedades han sido ampliamente usados en el tratamiento de patologías óseas, como: osteoporosis primaria y secundaria, enfermedad de Paget del hueso, metástasis óseas y trastornos del metabolismo óseo.

El ácido zoledrónico es un potente bisfosfonato nitrogenado. Ha sido usado en dosis de 5 mg IV cada 12 meses. Muestra eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales^{2,3}.

Los bifosfonatos, adicional a su función antiresortiva, se les han reconocido propiedades antiinflamatorias desde hace varias décadas porque demuestran ser benéficos en pacientes que tenían artritis reumatoide. Estas propiedades incluyen: la inhibición de la presentación antigénica por los monocitos, en el crecimiento, diferenciación y viabilidad de los macrófagos y disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF^{14,15,22}.

Se han reportado varios casos de administración de bisfosfonatos en el tratamiento del síndrome

Sapho: Marshall *et al.* reportaron el caso de una mujer de 49 años a quien le administraron tres pulsos de 30 mg de pamidronato IV durante cinco meses y seguimiento durante ocho meses. En el tratamiento las crisis de dolor asociadas con el compromiso musculoesquelético se redujeron dramáticamente en términos de severidad y duración. No se presentaron cambios en las manifestaciones cutáneas de la enfermedad. Luego de tres meses de tratamiento la paciente se encontraba libre de dolor. Se presentó disminución en los niveles de PCR (20 a 8 mg/L) sin cambios significativos en la VSG ni en los marcadores de recambio óseo²³.

Courtney *et al.* reportaron el uso de 60 mg IV de pamidronato con intervalos de tres meses en un paciente masculino de 42 años, con síndrome de Sapho refractario al uso de tratamiento convencional. A los seis meses el paciente reportó remisión del dolor torácico. El tratamiento se continuó con siete infusiones más y se logró la remisión de la enfermedad hasta seis meses luego de recibir la última infusión. Se presentó mejoría en reactantes de fase aguda con disminución de VSG y disminución en la relación radio hidroxiprolina/ creatinina²⁴.

Kerrison reportó siete niños que presentaron adecuada respuesta al uso de pamidronato; este estudio retrospectivo observacional fue realizado en pacientes pediátricos con Shapo, tratados en el Royal Liverpool Children's Trust, entre enero de 1996 y diciembre de 2006, con un régimen de pamidronato, con dosis de 1mg/ kg hasta máximo de 30 mg, administrada como infusión una vez al día durante tres días consecutivos. Todos los pacientes mostraron una respuesta clínica adecuada: reducción del dolor óseo, mejoría de la capacidad funcional y disminución en el requerimiento de otros medicamentos²⁵.

Amital *et al.*, en un estudio abierto de 10 pacientes, entre 1999 y 2003, evaluaron pacientes con síndrome Sapho refractario al tratamiento con Aines, esteroides orales, colchicina, metotrexate, sulfasalazina o infliximab. Todos los pacientes fueron tratados con 60 mg de pamidronato IV; si no se observaba

respuesta dentro del primer mes, se les aplicaba una segunda dosis y si en cuatro meses se observaba una respuesta parcial se les aplicaba una infusión adicional. El tratamiento se detenía cuando desaparecieran los ataques de dolor óseo, osteítis, hiperostosis o la sinovitis recurrente. La respuesta parcial se definía como la reducción del 50% en los ataques. La remisión completa con la terapia se obtuvo en seis pacientes: tres respondieron parcialmente y sólo uno no respondió. Dos pacientes necesitaron cuatro ciclos de infusiones, un paciente necesitó tres, seis necesitaron dos infusiones y un paciente entró en remisión luego de una sola infusión. En todos los pacientes, excepto en uno, el pamidronato fue efectivo en la prevención de ataques recurrentes de pustulosis²⁶.

Existen también algunos reportes de uso de bisfosfonatos orales para el manejo de esta condición médica. Ichikawa *et al.* reportaron el caso de una paciente de 52 años con síndrome Sapho tratada con alendronato 5 mg día. Luego de dos meses de tratamiento, la paciente mejoró en su escala visual análoga de dolor y disminuyeron los reactantes de fase aguda. En el momento del reporte (cuatro años después) la paciente se encontraba en remisión²⁷.

Hasta donde se sabe, sólo hay un reporte de respuesta exitosa de Sapho a ácido zoledrónico: Kopterides reportó su uso en un hombre de 18 años, quien presentaba episodios recurrentes de dolor y edema en mandíbula, con antecedentes de brote cutáneo y compromiso previo de múltiples articulaciones: rodillas, columna e interfalángicas de manos que no respondía al uso de Aines. Con hallazgos al laboratorio de: leucocitosis, elevación de los reactantes de fase aguda, con cultivos para microorganismos y otros estudios reumatológicos negativos. La gammagrafía ósea corporal con tecnecio 99^m evidenció aumento de la captación en mandíbula derecha, esternón y pubis izquierdo. La biopsia realizada de mandíbula reveló hueso fibrótico, células inflamatorias (linfocitos, plasmocitos, histiocitos), hallazgos compatibles con osteomielitis crónica. El paciente recibió 4 mg IV de ácido zoledrónico. No hubo episodios

de dolor o edema en los seis meses siguientes; posteriormente, recibió una nueva dosis y un año más tarde una tercera. Un estudio óseo posterior reveló disminución significativa de la captación de isótopos con respecto al estudio inicial y clínicamente el paciente se mantuvo asintomático durante un año²⁸. Este reporte es el más similar al nuestro por el principio activo utilizado (ácido zoledrónico); si se hace la comparación, la respuesta de nuestro paciente fue más rápida (dos semanas) que la de este reporte (seis meses); ellos requirieron de tres dosis semestrales y nuestro caso de dos anuales, aunque Kopterides utilizó la presentación de 4 mg y nosotros de la 5 mg; se reitera que esta última presentación es usada en osteoporosis posmenopáusica y es la que se sabe administrar en Reumatología y sólo permite la administración anual; la presentación de 4 mg puede usarse con frecuencias mayores. Kopterides vigiló la respuesta clínica a los 18 meses con gamagrafía ósea y la comparó con un estudio basal; nosotros lo hicimos con clínica y reactantes de fase aguda basal, a las dos semanas de aplicación del ácido zoledrónico y luego evaluación clínica y paraclínica trimestral por dos años.

En conclusión, el síndrome Shapo se caracteriza por compromiso osteoarticular y cutáneo; hay varios pacientes que no responden o tienen contraindicaciones para el uso de terapia convencional con Aines, metotrexate, sulfasalazina y terapia anti-TNF; las propiedades antiosteoclásticas y antiinflamatorias de los bisfosfonatos (en este caso ácido zoledrónico) pueden representar una útil alternativa terapéutica.

Los autores solicitaron consentimiento informado al paciente del presente artículo para su publicación. Dicho consentimiento se encuentra a disposición para revisión por el Comité Editorial de la revista MEDICINA U.P.B.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos propios.

REFERENCIAS

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome of a national survey: 85 cases. *Rev Rheum Mal Osteoartic.* 1987;54:187-196.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, *et al.* HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-1822.
3. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, *et al.* HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-1809.
4. Davis JC, Huang F, Maksymowych W. New therapies for ankylosing spondylitis: etanercept, thalidomide, and pamidronate. *Rheum Dis Clin N Am.* 2003;29:481-494.
5. Soubrier M, Dubost JJ, Ristori JM, Sauvezie B, Bussiere JL. Pamidronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92:637-640.
6. Guignard S, Job-Deslandre C, Sayag-Boukris V, Kahan A. Pamidronate treatment in SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine.* 2002;69:392-396.
7. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2970-2973.
8. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris).* 1972;15:329-342.
9. Earwaker JW, Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skeletal Radiol.* 2003;32:311-327.
10. Szanto E, Linse O. Arthropathy associated with palmoplantar pustulosis. *Clin Rheumatol.* 1991;10:130-135.
11. Tagaki M, Oda J, Tsuzuki N, Sonozaki H. Palmoplantar pustulotic arthro-osteitis of the peripheral joints with no sternocostoclavicular lesions. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:558-560.
12. Self SJ, Montes LF. Follicular occlusion triad. *South Med J.* 1970;63:156-160.
13. Taccari E, Spadaro A, Riccieri V, Guerrisi R, Guerrisi V, Zoppini A. Sternoclavicular joint disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:372-374.
14. Rojas A, Rondón Herrera F, Restrepo Suarez JF. Síndrome SAPHO. *Rev Col Reumatol.* 2002;9:56-61.
15. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8: 333-362.
16. Serushan M, Spencer PL, Yeh WLS, Kaminski M. Osteomyelitis of cervical spine from *Propionibacterium acnes*. *Arthritis Rheum.* 1982;25:346-348.
17. Gerster JC, Lagier R, Livio JJ. *Propionibacterium acnes* in spondylitis with palmoplantar pustulosis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:337-339.
18. Maugars Y, Berthelot JM, Ducloux JM, Prost A. SAPHO syndrome: a follow-up study of 19 cases with special emphasis on enthesis involvement. *J Rheumatol.* 1995;22:2135-2141.
19. Kahn MF. Why the "SAPHO" syndrome? *J Rheumatol.* 1995;22:2017-2019.
20. Reith JD, Bauer TW, Schils JP. Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1996;20: 1368-1377.
21. Pauli SL, Kokko ML, Suhonen R. Acne fulminans with bone lesions. *Acta Derm Venereol.* 1988;68:351-355.
22. Brandt J, Marzo-Ortega H, Emery P. Ankylosing spondylitis: new treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:559-570.
23. Marshall H, Bromilow J, Thomas AL, Arden NK. Pamidronate: a novel treatment for the SAPHO syndrome? *Rheumatology.* 2002;41:231-233.
24. Courtney PA, Hosking DJ, Fairbairn KJ, Deighton CM. Treatment of SAPHO with pamidronate. *Rheumatology.* 2002;41:1196-1198.
25. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology.* 2004;43:1246-1251.
26. Amital H, Applbaum YH, Amar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with Pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology.* 2004;43:658-661.
27. Ichikawa J, Sato E, Haro H, Ando T, Maekawa S, Hamada Y. Successful treatment of SAPHO syndrome with an oral bisphosphonate. *Rheumatol Int.* 2009;29:713-715.
28. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2970-2973.