



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis y tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral

Daniel Pielfort Garrido y Ángel M. García Aparicio *

Sección de Reumatología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de octubre de 2009
Aceptado el 13 de octubre de 2009

Palabras clave:

Síndrome de sinovitis
Acné
Psoriasis pustulosa
Hiperostosis
Osteítis
Antifactor de necrosis tumoral alfa
Pustulosis palmoplantar

RESUMEN

El síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis (SAPHO) incluye un grupo de manifestaciones osteoarticulares, sobre todo hiperostosis en la pared torácica anterior, y cutáneas en forma de pustulosis palmoplantar y acné grave.

En el tratamiento de dicho síndrome, de etiopatogenia desconocida, se han utilizado múltiples fármacos tales como AINE y agentes antimicrobianos. También se han empleado glucocorticoides, metotrexato, sulfasalazina y bisfosfonatos intravenosos, fundamentalmente en casos resistentes.

Con la aparición de los tratamientos biológicos, indicados en determinadas enfermedades reumáticas, se presenta una nueva opción terapéutica especialmente en aquellos casos sin ningún tipo de respuesta.

Los fármacos anti-TNF- α , concretamente infliximab y etanercept, se han utilizado en pequeñas series y casos aislados. Los resultados obtenidos en general han sido satisfactorios, proporcionando una alternativa eficaz a los tratamientos convencionales.

© 2009 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

SAPHO syndrome and treatment with tumor necrosis factor antagonists

ABSTRACT

SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) encompasses a group of osteoarticular manifestations, especially hyperostosis in the joints and bones of the anterior chest wall and skin in the form of severe acne or hidradenitis. In the treatment of this syndrome, whose pathogenesis is unknown, many drugs have been used such as nonsteroidal anti-inflammatory agents and antibiotics. Corticosteroids, methotrexate, sulfasalazine and intravenous bisphosphonates have been used mainly in refractory cases. The development of biological treatments, indicated in certain rheumatic diseases, has provided a new therapeutic option, especially in patients without response. Anti-tumor necrosis factor- α agents, specifically infliximab and etanercept, have been used in isolated cases and small series. In general, the results have been satisfactory and these drugs can be an effective alternative to conventional treatments.

© 2009 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Synovitis
Acne
Pustulosis
Hyperostosis
Osteitis syndrome
Tumor necrosis factor alpha blockers
Palmoplantar pustulosis

Introducción

El síndrome de sinovitis, acné, psoriasis pustulosa, hiperostosis, osteítis (SAPHO) es una entidad reconocida como tal a partir de 1987¹ y abarca una variedad de afectaciones cutáneas y osteoarticulares. No se han establecido nuevos criterios diagnósticos desde su descripción inicial por Chamot et al en dicho año¹ y por Benhamou et al en 1988². Predomina la asociación entre la hiperostosis de la pared torácica anterior y las alteraciones dermatológicas, incluyendo la psoriasis pustulosa palmoplantar, el acné grave (fulminante o conglobata) o la hidradenitis

supurativa. Aparece sobre todo en niños, jóvenes y adultos de mediana edad.

Aunque su etiopatogenia es desconocida, algunos autores han sugerido una posible relación entre el síndrome de SAPHO y las espondiloartropatías, basándose en la frecuente participación axial^{3,4}. Otros abogan por un origen infeccioso, debido al aislamiento ocasional de bacterias como *Propionibacterium acnes* en lesiones óseas⁵. Sin embargo, lo más frecuente es que tanto los cultivos de líquido o membrana sinovial como del tejido óseo no sean concluyentes. Tampoco ninguno de los hallazgos histológicos suele ser diagnóstico.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, existiendo una elevación de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva). Las manifestaciones clínicas varían en función de la zona osteoarticular afectada.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: angel_apa@hotmail.com, agaparicio@jccm.sescam.es (Á.M. García Aparicio).

Los hallazgos radiológicos más comunes son la esclerosis y/u osteólisis clavicular, esternal o arco anterior de costillas, que en ocasiones pueden evolucionar a la fusión. El esqueleto axial y los huesos periféricos también pueden verse afectados³.

La gammagrafía ósea con tecnecio puede detectar focos de osteítis incluso antes que la radiología convencional.

El síndrome de SAPHO puede tener un curso clínico variable con brotes ocasionales o bien ser progresivo, con la aparición de nuevas afectaciones óseas en cada brote. Las lesiones cutáneas suelen ser la manifestación más persistente, e incluso aparecer años después que las molestias articulares, dificultando aun más el diagnóstico⁴.

Tratamiento del síndrome de sinovitis, acné, psoriasis pustulosa, hiperostosis, osteítis

No hay un tratamiento plenamente establecido en el síndrome de SAPHO. Debido a la baja incidencia y a los diferentes patrones de expresión de la enfermedad⁶, la mayoría de las publicaciones describen diversos tratamientos sobre la base de casos aislados y pequeñas series de pacientes. Lamentablemente, no se dispone de ensayos clínicos bien diseñados para tal fin.

En términos generales, el tratamiento se basa en AINE para los síntomas articulares y tratamiento tópico de las lesiones cutáneas. En ocasiones es necesario el uso de opioides e incluso anti-depresivos como la amitriptilina⁷ para el control del dolor.

Con desigual resultado se han utilizado como segunda línea de tratamiento glucocorticoides³, antibióticos⁸, inmunodepresores (principalmente metotrexato y sulfasalazina)³ y bifosfonatos intravenosos (i.v.): pamidronato⁹ y ácido zoledrónico¹⁰.

En aquellos casos refractarios, especialmente los que presentan síntomas articulares de difícil manejo, se han empleado los antagonistas del *tumor necrosis factor* (TNF, 'factor de necrosis tumoral'). En esta revisión se repasará la experiencia acumulada con estos fármacos.

Tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral

Los fármacos anti-TNF bloquean el TNF, una citoquina proinflamatoria, anulando su efecto biológico. Los tres agentes de este grupo aprobados por la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) son infliximab (INF), un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino; adalimumab (ADA), un anticuerpo monoclonal humano, y etanercept (ETN), un receptor humano soluble del TNF.

En el caso de patologías que afectan a la piel y al tejido sinovial, el TNF- α es un mediador clave de la activación de los neutrófilos¹¹. Los anti-TNF son eficaces en el tratamiento de la psoriasis, especialmente la psoriasis de tipo placa, la forma más común de la enfermedad¹¹⁻¹³. También hay varias publicaciones en relación con la eficacia del INF en el tratamiento de la psoriasis pustulosa severa, una grave variante de la enfermedad en la que los neutrófilos parecen desempeñar un papel especialmente importante¹⁴⁻¹⁶. De manera paradójica, se han descrito casos de lesiones psoriásicas inducidas por fármacos anti-TNF. Entre otros, Dereure et al¹⁷ describen dos pacientes con artritis reumatoide que desarrollan este tipo de lesiones tras estos tratamientos.

Algunos autores apuntan la posibilidad de que el síndrome SAPHO se asocie con una liberación de citoquinas junto con una activación global de los neutrófilos¹⁸, los cuales podrían estar desensibilizados por *P. acnes*. Además, los fármacos antagonistas del TNF (estos hallazgos se refieren al ETN) reducirían la producción de citoquinas y alterarían la función de los neutrófilos, con la consecuente utilidad en dicho síndrome.

Tabla 1

Características de pacientes con síndrome de SAPHO y tratamiento anti-TNF	Número de casos
Pacientes tratados con anti-TNF- α	22
Varones	13
Mujeres	9
SAPHO	21
Osteomielitis crónica multifocal recurrente	1
Afectación osteoarticular	22
Afectación cutánea	18
Pacientes tratados con AINE previo a anti-TNF	19
Pacientes tratados con metotrexato previo a anti-TNF	13
Pacientes tratados con sulfasalazina, bifosfonatos i.v. y ciclosporina previos a anti-TNF	9
Pacientes tratados con corticoides previos a anti-TNF	12
Pacientes tratados con antibióticos previos a anti-TNF	6
Tratados con infliximab	20
Tratados con etanercept	3
Respuesta mantenida tras terapia biológica	19
Casos de suspensión de tratamiento con infliximab por efectos secundarios	2

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; i.v.: intravenoso; SAPHO: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis; TNF: *tumor necrosis factor* 'factor de necrosis tumoral'.

El tratamiento con antagonistas del TNF- α ha sido utilizado en algunos casos aislados y en pequeñas series de pacientes con síndrome de SAPHO, basándose fundamentalmente en su eficacia en espondiloartropatías¹⁹ y en la descripción de la producción de grandes cantidades de TNF- α en la biopsia ósea de pacientes con esta patología²⁰. Hasta el momento actual se han comunicado casos tratados con INF y ETN (tabla 1).

Infliximab

La serie más amplia publicada pertenece a Massara et al²¹ con 4 casos de síndrome de SAPHO (dos mujeres y dos varones con una edad media de 49,7 años), resistentes a los fármacos convencionales. Se los trató con INF a dosis de 5 mg/kg, basándose en la pauta de espondiloartropatías con infusiones en la semanas 0, 2 y 6, seguidas de intervalos de 6 semanas. Ninguno de los casos presentaba manifestaciones cutáneas activas en el momento de iniciar dicho tratamiento. Se consiguió una remisión completa de la afectación osteoarticular tras la segunda o tercera infusión, manteniéndose una respuesta positiva durante 12 meses de seguimiento. Uno de los casos, tras suspender el INF a causa de una complicación infecciosa pulmonar, presentó una recaída 6 meses después de la retirada. La pustulosis palmoplantar reapareció tras la tercera infusión y el sexto mes de tratamiento respectivamente en dos casos. Los autores postulan la posibilidad de exacerbación de las lesiones cutáneas debido al tratamiento con INF.

Widmer et al²² describen tres casos de mujeres con síndrome de SAPHO activo a pesar de ser tratadas con AINE, metotrexato y sulfasalazina. Todas presentaban osteítis de la pared torácica, dos padecían sacroileítis y dos, pustulosis palmoplantar. Se administró INF (5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6). Posteriormente, los intervalos de infusión se ajustaron según la actividad de la enfermedad. A las dos semanas de infusión ya presentaban una importante respuesta clínica con remisión de las lesiones cutáneas. En uno de los casos no fue posible el seguimiento tras la sexta infusión; sin embargo, los otros dos después de 40 semanas permanecían con una respuesta clínica mantenida.

Olivieri et al²³ describen dos varones de mediana edad con afectación de las articulaciones de la pared torácica anterior junto con acné severo el primero y psoriasis pustulosa palmoplantar el

segundo. Ambos fueron tratados con AINE, ciclosporina, antibióticos, sulfasalazina y metotrexato sin mejoría. Tras emplear la pauta de 5 mg/kg de INF en monoterapia en las semanas 0, 2 y 6 se apreció una mejoría del dolor y de la inflamación en ambos pacientes, así como del acné severo en el primer caso.

En éste fue necesaria una cuarta dosis dos meses después de la última infusión al reaparecer la sintomatología.

Tras dos meses y medio de seguimiento, ambos casos permanecían estables, sin efectos adversos y presentando buena tolerancia al fármaco.

Deutschmann et al²⁴ trataron con INF (5 mg/kg cada 4 semanas durante 12 meses y posteriormente cada 8 semanas) a una joven de 16 años con osteomielitis crónica multifocal recurrente (considerada como una variante pediátrica del síndrome SAPHO), con remisión clínica mantenida tras 21 meses de seguimiento. Los autores destacan la normalización de los reactantes de fase aguda y la reducción en la dosis administrada de AINE y corticoides. Previamente había sido tratada con calcitonina y clindamicina sin beneficio alguno.

Dos son los casos publicados recientemente por Moll et al²⁵. Se trata de dos mujeres adultas con osteítis del ilion como principal manifestación del síndrome SAPHO.

En el primero de ellos los hallazgos osteoarticulares fueron una osteítis del ilion e hiperostosis clavicular. A nivel cutáneo presentaba una pustulosis palmoplantar. Debido a la persistencia del dolor en las nalgas tras tratamiento con antiinflamatorios, corticoides y metotrexato, se inició INF a dosis de 5 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 6 semanas, con notable mejoría de los síntomas clínicos y analíticos. De una velocidad de sedimentación globular de 42 mm/h y una proteína C reactiva de 5 mg/dl antes de comenzar el tratamiento, se pasó a unos valores de 8 mm/h y 0,6 mg/dl respectivamente, tras las semana 14. Sin embargo, en un intento de prolongar los intervalos de infusión a 8 semanas presentó recurrencia clínica además de un nuevo brote de pustulosis palmoplantar, reduciéndose nuevamente el intervalo a 6 semanas. Después de 8 meses de seguimiento, permaneció asintomática sin requerir otros tratamientos asociados.

La segunda mujer presentaba también osteítis del ilion y pustulosis palmoplantar. El tratamiento con AINE y glucocorticoides no fue eficaz y, al observar cultivos microbiológicos positivos para *Corynebacterium* sp. en la biopsia ósea de cresta ilíaca, se inició tratamiento con levofloxacino (500 mg diarios durante 2 meses), con mejoría parcial del dolor. Tras estos tratamientos, se pautó INF a dosis de 3 mg/kg y hubo mejoría espectacular tras la primera infusión. Después de un año de tratamiento se aumentó dicha dosis a 5 mg/kg, acortando el intervalo de 5 a 6 semanas al presentar dolor costoesternal por primera vez. El tratamiento tuvo que ser interrumpido por deseos de embarazo durante 3 meses, pero al reiniciarlo a dosis de 5 mg/kg cada 6 semanas, la paciente permaneció asintomática en los 15 meses de seguimiento.

Además de comunicar estos dos casos, los autores hacen una exhaustiva revisión del tratamiento con INF en el síndrome de SAPHO en sus diferentes presentaciones.

El acné fulminante aparece como manifestación grave y principal en un varón joven de 23 años con osteítis vertebral y clavicular²⁶. Previo al tratamiento con INF se había intentado isotretinoína, prednisona, ciclosporina y metotrexato sin mejoría, necesitando incluso en ocasiones transfusiones por anemias severas. Se inició INF a dosis de 5 mg/kg según protocolo habitual, además de metotrexato 20 mg semanales s.c. Tras la primera infusión, las lesiones cutáneas mejoraron y la dosis de prednisona requerida se redujo de 60 mg diarios a 6,5 mg. Diez meses después, el área de las lesiones ulcerativas disminuyeron en un 70%, el dolor vertebral y clavicular remitió y los niveles de hemoglobina se normalizaron sin que se requirieran nuevas transfusiones.

Se describe otro caso aislado de una mujer de 25 años de edad²⁷, con dolor en la clavícula y la sacroilíaca derecha con pustulosis palmoplantar. Llamaban la atención unos valores de presión arterial de 68/48 mmHg en el miembro superior derecho y de 134/75 mmHg en el miembro superior izquierdo. La angiografía confirmó una estenosis de la arteria subclavia derecha con formación de vasos colaterales y puso de manifiesto mediante pruebas de imagen una hiperostosis clavicular. Se inició directamente metotrexato (15 mg semanal) e INF (3 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 6 semanas), con una reducción del dolor y normalización de los reactantes de fase aguda a las dos semanas. Tras la tercera infusión se normalizó en un 70% la presión arterial del miembro superior derecho y después de la quinta infusión se mantenía en remisión clínica.

Kyriazis et al²⁸ describen dos casos muy similares de dos mujeres de 61 y 62 años de edad con osteítis de pared torácica y pustulosis palmoplantar sin mejoría tras tratamientos habituales: AINE, metotrexato, ciclosporina, colchicina y corticoides. En esta ocasión, para ver la respuesta a INF (5 mg/kg) se utilizó el BASDAI y el BASFI, así como el dolor y la evaluación general de la enfermedad por el paciente mediante escala analógica visual. Todos los parámetros mejoraron en ambos casos a las dos semanas y las lesiones cutáneas remitieron en la semana 14. Tras un seguimiento de 54 semanas permanecían asintomáticas.

Un último caso aislado es el descrito por Sabugo et al²⁹. Se trata de un varón de 39 años de edad con afectación osteoarticular y cutánea en forma de pustulosis palmoplantar y antecedentes de hipotiroidismo secundario a enfermedad de Graves tratado con yodo radioactivo. Al no responder adecuadamente a AINE ni a doxiciclina, se inició tratamiento con INF (3 mg/kg en tres únicas dosis: 0, 2, 6). Tras la primera infusión presentó importante mejoría de ambas afectaciones. Además, cabe destacar dos peculiaridades: en primer lugar, sorprendentemente el paciente permanecía en remisión con tan sólo tres infusiones tras 4 años de seguimiento; en segundo lugar, la dosis de levotiroxina requerida se redujo de 100 µg/día a 75 µg/día. Es el primer caso donde parece existir cierta eficacia de un anti-TNF sobre la función tiroidea en un paciente diagnosticado de hipotiroidismo, aunque este hallazgo necesita ser corroborado.

Recientemente, hemos comunicado nuestra experiencia con fármacos anti-TNF en el síndrome de SAPHO³⁰. Se trata de tres casos, dos de ellos recibieron tratamiento con INF y un tercero con ETN (este último será comentado más adelante). El primero de los casos es un varón de 68 años de edad con sacroileítis bilateral, artritis e hiperostosis esternoclavicular junto con pustulosis palmoplantar de 10 años de evolución. Tras nula mejoría con AINE, corticoides orales y salazopirina, se inició tratamiento con INF en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8. Después de dos años de seguimiento se encuentra en remisión, habiendo alargado los intervalos de infusión a 9 semanas.

El segundo caso también es un varón de mediana edad que presentaba sacroileítis bilateral y acné conglobata de 10 años de evolución. Había recibido múltiples tratamientos: AINE, corticoides, isotretinoína, ofloxacino, ciclosporina, metotrexato y metoxaleno, sin evidente mejoría. Se inició INF (5 mg/kg) con similares intervalos de infusión. Tras 4 años de seguimiento, también se encuentra asintomático con reactantes de fase aguda normalizados. Al igual que el anterior, los intervalos de infusión fueron prolongados a 9 semanas.

Etanercept

Los primeros autores que apuntaron la posibilidad de mejoría del síndrome SAPHO con fármacos anti-TNF fueron Wagner et al²⁰. Presentaron dos pacientes que habían recibido ETN.

La primera era una mujer de 44 años de edad que, tras 11 años con pustulosis palmoplantar, presentaba dolor mandibular secundario a hiperostosis con hallazgos histológicos compatibles con osteomielitis crónica, observándose en la biopsia intensa expresión y producción de TNF- α . Dicha paciente fue tratada con AINE, glucocorticoides, clindamicina, metotrexato, bifosfonatos y calcitonina, sin mejoría. Tras iniciar tratamiento con ETN (25 mg s.c. dos veces en la semana) la dosis de prednisona requerida al inicio de dicho tratamiento (20 mg/día) se redujo a la mitad en 6 semanas, y durante los siguientes 9 meses fue suficiente una dosis de 7,5 mg/d para mantener la mejoría.

En el segundo de los casos, inicialmente se empleó INF a dosis de 5 mg/kg en la primera infusión; en las tres siguientes infusiones separadas por 4 semanas, 3 mg/kg. En dicha paciente, que presentaba hiperostosis esternal y elevación de los reactantes de fase aguda, éstos se normalizaron y se comprobó mejoría clínica después de la primera infusión. Sin embargo, episodios de broncoespasmo durante las infusiones obligaron a sustituir INF por ETN (25 mg s.c. 2 veces por semana) con similares resultados tras 9 meses de tratamiento.

Pielfort et al³⁰ describen un tercer caso de un varón de 39 años de edad con acné severo y oligoartritis de rodillas, sin mejoría tras corticoides, sulfasalazina y AINE, iniciando tratamiento con ETN a dosis de 50 mg s.c. semanal. Tras 4 años de seguimiento permanece asintomático.

Además de los casos mencionados, en un estudio publicado por Hurtado-Nedelec et al¹⁸ con el objetivo de estudiar las características inmunes del síndrome SAPHO, se determinó el efecto de ETN en determinados parámetros inmunológicos. Se hace referencia a tres casos tratados con dicho fármaco que mejoraron a las cuatro semanas, aunque no lo suficiente como para reducir la dosis de otros fármacos asociados: AINE y prednisona.

Adalimumab

Hasta la fecha actual no se han comunicado casos sobre la eficacia del ADA en el síndrome de SAPHO, aunque sí existe experiencia en casos de hidradenitis supurativa refractaria³¹. El ADA podría ser una opción razonable de tratamiento, basándonos en su mecanismo de acción y en la eficacia de dicho fármaco en otras patologías con afectación cutánea y articular, como la artritis psoriásica.

Conclusión

Los datos obtenidos con los diferentes casos descritos parecen confirmar la utilidad de los fármacos anti-TNF- α en el tratamiento de las manifestaciones osteoarticulares; sin embargo, en relación con la afectación cutánea podrían plantearse ciertas dudas. Parecen existir diferentes mecanismos de respuesta en ambas afectaciones²¹.

Se desconocen actualmente las razones de las recaídas en la afectación cutánea en determinados casos. En el síndrome de SAPHO, las lesiones cutáneas se caracterizan generalmente por un infiltrado de neutrófilos y puede ser difícilmente distinguible de aquéllas de la psoriasis pustulosa^{4,32}. De todas formas, no parece fácil determinar unas pautas de tratamiento mientras la etiopatogenia de esta entidad continúe siendo una incógnita.

En conclusión, podemos afirmar que el tratamiento con antagonistas del TNF- α parece eficaz y seguro en aquellos casos con síndrome de SAPHO refractarios a AINE y/o inmunodepresores, con una importante y precoz respuesta tanto de las lesiones

cutáneas como de las óseas, siendo necesarios más estudios para poder verificar estas observaciones. Debido a la heterogeneidad de los diferentes casos no se puede extraer una conclusión sólida sobre la estrategia terapéutica a seguir.

Bibliografía

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome pustulose hyperostose osteite (SAPHO). Resultats d'une enquête nationale: 85 observations. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1987;54:187-96.
2. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6:109-12.
3. 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.
4. Kahn MF, Kahn MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8:333-62.
5. Kotilainen P, Merilahti-Palo R, Lehtonen OP, Manner I, Helander I, Mottonen T, et al. Propionibacterium acnes isolated from sternal osteitis in a patient with SAPHO syndrome. *J Rheumatol.* 1996;23:1302-4.
6. Rosner I. SAPHO: Disease, syndrome, or category? *J Clin Rheumatol.* 2002;8:3.
7. Rothschild B, Schils J, Lavelle H. Potential therapeutic approach to SAPHO. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:332-4.
8. Wagner AD, Mai U, Hammer M, Zeidler H. Longterm antibiotic therapy successful in patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997;40:62.
9. Sayag-Boukris V, Loussadi I, Cormier C, Laroche F, Menkes CJ, Kahan A. Efficacy of pamidronate in the treatment of SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum.* 1998;41:114.
10. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2970-3.
11. Lebowhl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-204.
12. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1842-7.
13. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014-22.
14. Benoit S, Toksoy A, Brocker EB, Gillitzer R, Goebeler M. Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: Effective reduction of chemokine expression. *Br J Dermatol.* 2004;150:1009-12.
15. Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol.* 2002;41:449-52.
16. Schmick K, Grabbe J. Recalcitrant, generalized pustular psoriasis: Rapid and lasting therapeutic response to antitumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab). *Br J Dermatol.* 2004;150:367.
17. Dereure O, Guillot B, Jorgensen C, Cohen JD, Combes B, Guilhou JJ. Psoriatic lesions induced by antitumor necrosis factor-alpha treatment: Two cases. *Br J Dermatol.* 2004;151:506-7.
18. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, Grootenboer-Mignot S, Ruimy R, Meyer O, et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology.* 2008;47:1160-7.
19. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology.* 2005;44:670-6.
20. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor α -blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1965-8.
21. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF- α therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology.* 2006;45:730-3.
22. Widmer M, Weishaupt D, Brühlmann P, Michel BA, Forster A. Infliximab in the treatment of SAPHO syndrome: Clinical experience and MRI response (Abstract). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:250-1.
23. 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;61:375-6.
24. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebelin D, Ring E. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor- α blockade. *Pediatrics.* 2005;116:1231-3.
25. Moll C, Hernández MV, Cañete JD, Gómez-Puerta JA, Soriano A, 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.
26. Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:S118-20.
27. Asmussen KH. Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: A case report (Abstract). *Arthritis Rheum.* 2003;48:S621.

28. Kyriazis NC, Tachoula AV, Sfontouris CI. Successful treatment of refractory SAPHO syndrome with infliximab (Abstract). *Ann Rheum Dis.* 2004;**63**: 388-9.
29. Sabugo F, Liberman C, Niedmann JP, Soto L, Cuchacovich M. Infliximab can induce a prolonged clinical remission and a decrease in thyroid hormonal requirements in a patient with SAPHO syndrome and hypothyroidism. *Clin Rheumatol.* 2008;**27**:533-5.
30. Pielfort D, Granados IP, Hernández A, García-Aparicio AM, Rey JS, Sampedro J. Síndrome de SAPHO y terapia antiTNFalfa (Abstract). *Reumatología Clínica.* 2009;**5**:99-100.
31. Blanco R, Martínez-Taboada V, Villa I, González-López MA, Fernández-Llaca H. Hidradenitis supurativa refractaria: eficacia a largo plazo del tratamiento con adalimumab. (Abstract). *Reumatología Clínica.* 2008;**4**:84.
32. Kahn MF. Why the 'SAPHO' syndrome? *J Rheumatol.* 1995;**22**:2017-9.