

Z Rheumatol 2021 · 80:456–466
<https://doi.org/10.1007/s00393-021-00979-4>
Angenommen: 9. Februar 2021
Online publiziert: 16. März 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
U. Lange, Bad Nauheim



Philipp Klemm · Uwe Lange

Abt. für Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Kerckhoff-Klinik GmbH, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim, Deutschland

SAPHO-Syndrom

Ein Überblick und nosologische Differenzierung von 35 Krankheitsfällen

„SAPHO“ ist ein Akronym der Symptome Synovitis, Acne pustulosa, Pustulose, Hyperostose und Osteitis. Das SAPHO-Syndrom wird auch als „Skibo-disease“ („skin and bone disease“) bezeichnet, da eine charakteristische Assoziation pathologischer osteoartikulärer und dermatologischer Symptome vorliegt. Somit ist „SAPHO“ ein Symptomkomplex bzw. ein Syndrom und keine einzelne Krankheitsentität [1–5]. Erstmals wurde das SAPHO-Syndrom von Chamot et al. 1987 beschrieben [6]. Charakteristisch und pathognomonisch für das SAPHO-Syndrom ist eine sterile Osteitis (v. a. im Sinne von Spondylitis und/oder Arthritis) in Assoziation mit Hautmanifestationen, in der Regel im Sinne einer Psoriasis pustulosa, palmoplantaren Pustulose oder einer (pustulösen) Akne. Durch die Verknüpfungsmöglichkeiten der einzelnen Symptome, v. a. jedoch durch die unterschiedliche Ausprägung der „Knochen“- und/oder „Haut“-Symptome ergeben sich erkennbar unterschiedliche Krankheitseinheiten/-entitäten des SAPHO-Syndroms.

Ätiologie und Prävalenz

Die Ursache für das SAPHO-Syndrom ist nach wie vor unbekannt. Zudem dürfte bei der nosologischen Spannweite der konstituierenden Krankheiten mit keiner einheitlichen Krankheitsursache zu rechnen sein. Bis auf Ausnahmen sind auch genetische Zusammenhänge noch unklar. Für die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) als sterile Osteomyelitis sind mehrfach das *Propionibacterium acnes* und koagulase-negative Staphylokokken als mögliche

potenzielle antigene Trigger beschrieben [7]. Diskutiert wird, dass die Erreger im Knochenmark eine blande Inflammation auslösen mit immunologischer Prägung und lymphoplasmazellulären Infiltraten, die später mit konsekutiv reaktiv sklerosierenden und hyperostotischen Veränderungen („sklerosierende Osteomyelitis“) einhergehen [8, 9]. Ein familiäres Vorkommen der CRMO ist beschrieben, auch bei Zwillingen [10]. Das SAPHO-Syndrom ist weltweit verbreitet mit einer geschätzten jährlichen Prävalenz von <1:10.000 in der weißen Bevölkerung und 0,00144 auf 100.000 Japanern [11]. Weltweit sind bisher über 1000 Fälle berichtet worden [12, 13].

Klinische Manifestationen beim SAPHO-Syndrom

Osteitis und Hyperostose stellen die zentralen Manifestationen des SAPHO-Syndroms dar, die typischerweise mehrere Bereiche betreffen können mit der Folge von irreversiblen Knochen- und Gelenkschäden. Fasst man die Daten der internationalen Literatur zusammen (aktuelle Übersicht in [5]), so ergibt sich folgendes Bild: Am häufigsten betroffen ist die vordere Brustwand (Anterior chest-wall[ACW]-Syndrom), gefolgt von einem Befall des Achsenskeletts (Wirbelsäule und Iliosakralgelenke), der langen Extremitätenknochen und peripheren Gelenke. Die ACW-Beteiligung findet sich in 65–90 % der Fälle [14–17], typisch dabei betroffene Strukturen sind die Sternokostal- und Sternoklavikulargelenke und das Ligamentum costoclaviculare [15, 16]. Eine axiale Manifestation weisen etwa 32–52 % der Patienten auf [15, 16],

einen Befall peripherer Knochen und Gelenke 65–83 % [13, 18]. Eine kutane Beteiligung beim SAPHO Syndrom ist häufig, meist in Form einer palmaren-plantaren Pustulose (ppP) und schweren Akne [19]. In einer monozentrischen chinesischen Kohortenstudie [13] von 354 SAPHO-Betroffenen aus dem Jahr 2019 konnte bei 94 % eine Hautbeteiligung (davon in 92 % eine ppP, die restlichen in Form einer schweren Akne, einer Psoriasis vulgaris und in wenigen Fällen einer psoriatischen Nagelbeteiligung) nachgewiesen werden. In >70 % entwickelten sich kutane und osteoartikuläre Manifestationen innerhalb von 2 Jahren [13, 20]. An extraartikulären Manifestationen sind entzündliche Darmerkrankungen [21, 22], Lungenbeteiligung [23], Gefäßstenosierung (meist der A. subclavia bei Osteitis subclavia [24]), neurologische Komplikationen (Plexusneuritis bei Spondylitis der unteren zervikale Wirbelsäule, Interkostalneuralgie), Pleuritis und Perikarditis (bei oberer Thoraxosteitis – ACW-Syndrom) [4, 5, 24] sowie Uveitis [25] beschrieben.

Eine umfassende Bewertung ist wichtig für die Diagnose und Behandlung des SAPHO-Syndroms. Je nach vorliegender Krankheitsentität zeigen sich einzigartige klinische Befallsmuster. Das bisher einzig publizierte deutsche SAPHO-Kollektiv [4] stellt sich wie folgt dar:

Spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica (SHPP) und Abortivformen

Die SHPP ist landläufig als „SAPHO“ bekannt, nach Schilling [4] jedoch eine der „Reinformen“ des SAPHO-Syndroms.

Tab. 1 Diagnosekriterien für das SAPHO-Syndrom	
Benhamou et al. (1988)	Mindestens 1 der folgenden 4 Bedingungen: (1) Osteoartikuläre Manifestationen von Acne conglobata, Acne fulminans oder Hidradenitis suppurativa (2) Osteoartikuläre Manifestationen von ppP (3) Hyperostose (des ACW, der Gliedmaßen oder der Wirbelsäule) mit oder ohne Dermatose (4) CRMO mit Beteiligung des axialen oder peripheren Skeletts mit oder ohne Dermatose
Kahn und Kahn (1994)	Mindestens 1 der folgenden 3 Bedingungen: (1) Chronisch rezidivierende multifokale sterile und axiale Osteomyelitis mit oder ohne Dermatose (2) Akute, subakute oder chronische Arthritis in Verbindung mit ppP, pustulöser Psoriasis oder SA (3) Jegliche sterile Osteitis in Verbindung mit ppP, pustulöser Psoriasis oder SA
Kahn (2003)	Mindestens 1 der folgenden 5 Bedingungen: (1) Knochen-Gelenk-Beteiligung in Verbindung mit ppP und Psoriasis vulgaris (2) Knochen-Gelenk-Beteiligung in Verbindung mit SA (3) Isolierte sterile Hyperostose/Osteitis (4) CRMO (Kinder) (5) Knochen-Gelenk-Beteiligung in Verbindung mit chronischen Darmerkrankungen <i>Ausschluss:</i> infektiöse Osteitis, tumoröse Knochenveränderungen, nichtentzündliche kondensierende Läsionen des Knochens

ACW „anterior chest wall“, CRMO chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis, ppP palmare-plantare Pustulose, SA schwere Akne, SAPHO Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

Tab. 2 Klassifikation des Mainzer SAPHO-Kollektivs		
Gruppe	Diagnose	Erklärung
I	Spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica (SHPP)	Obligate Trias aus palmoplantarer Pustulose, sternokostoklavikulärer Hyperostose und einer (hyperostotischen) Spondylarthritis
II	Isolierte oder oligosymptomatische Formen der sternokostoklavikulären Hyperostose (SCCH)	Abortivform zu I. Oftmals in Kombination mit Symptomen undifferenzierter Spondylarthritis, mit und ohne pustulöse Dermatose, aber ohne die volle Trias der Spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica
III	Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO)	Juvenil-adoleszente bzw. adulte Form mit uni-/multifokaler Osteomyelitis. Oftmals mit pustulöser Dermatose
IV	Isolierte oder oligosymptomatische Formen von entzündlichen Zuständen der vorderen Thoraxwand („anterior chest wall [ACW] syndrome“)	Abortivform zu III. Oft mit pustulösen Dermatosen verbunden, welche auch häufiges Symptom der CRMO darstellen. Hier v. a. Unterschied zu III aufgrund der Lokalisation der Osteitis
V	Osteoartikuläre Manifestationen bei pustulöser Akne, auch als Akne-Spondylarthritis und Akne-CRMO bezeichnet	Abortivform zu III. Hier liegt der Unterschied in der Akne (gegenüber der fakultativen pustulösen Dermatose bei CRMO)

SAPHO Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

Typischerweise ist die SHPP HLA-B27 negativ und kommt ausschließlich im Erwachsenenalter vor. Die Erkrankung ist durch enthesitische Veränderungen geprägt mit der Trias aus 1. sternokostoklavikulärer Hyperostose mit

ossifizierender Periostitis, meist asymmetrisch und evtl. komplikativ durch eine Stenose der V. subclavia, 2. produktiver, hyperostotisch, syndesmophytär oder parasyndesmophytär ossifizierender Spondylopathie und 3. palmarer-

plantarer Pustulose oder Psoriasis vulgaris (Typ Königsbeck-Barber). Fakultative Manifestationen von Arthritiden (meist Oligoarthritis) und Sakroiliitis sind möglich [4, 5]. Im Mainzer SAPHO-Kollektiv hatten 25 % diese Manifestationsform.

Wenn die volle Trias der SHPP nicht erfüllt wird, jedoch die klassische sternokostoklavikuläre Hyperostose mit ossifizierender Periostitis vorliegt, sollte an isolierte oder oligosymptomatische Formen der sternokostoklavikulären Hyperostose (SCCH) als Abortivform zur SHPP nachgedacht werden. Oftmals tritt die SCCH in Kombination mit Symptomen undifferenzierter Spondylarthritis, mit und ohne pustulöse Dermatose (aber ohne die volle Trias der SHPP!) auf.

Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) und Abortivformen

Die CRMO als die zweite „Reinform“ des SAPHO-Syndroms [4] galt viele Jahre als eine entzündlich benigne Knochenerkrankung des Kindes- und Jugendalters mit weiblicher Dominanz, später wurde auch die adulte CRMO beschrieben (mit Beginn ab dem 20. Lebensjahr) [26]. Dabei wurden verschiedene Formen mit subakuten, rezidivierenden und chronischen Verläufen detektiert sowie diverse Befallsmuster: vordere Thoraxwand, Röhrenknochen, Becken [27], Wirbelsäule [4], Kieferknochen und chronische Arthritis [28]. Als pathognomonisch wird dabei der histopathologische Befund mit lymphoplasmazellulärer Entzündung beschrieben ohne Nachweis von Keimen [4]. In etwa 50 % der Fälle manifestiert sich ein entzündliches Syndrom der vorderen Thoraxwand („anterior chest wall“ [ACW]) als eine Abortivform der CRMO [4]. Beim sog. „Beckentyp“ liegt eine sehr schmerzhafte Coxitis vor [2]. Bei einem Befall der Röhrenknochen im Bereich der unteren Extremität sind die benachbarten Gelenke oft arthritisch mit betroffen [28]. Die adulte Form imponiert mit einem Befall der Femurdiaphysen. Eine chronische Osteomyelitis der Klavikula ist charakteristisch, kommt aber auch solitär vor [29]. An der Wirbelsäule

können ein und mehrere Wirbelkörper betroffen sein [30], sekundär ist auch eine Spondylodiszitis beschrieben [31] und ein solitärer Befall der Mandibula [32]. Bei der adulten CRMO kommt es in 70 % zu einem Hautbefall (palmoplantare Pustulose, Psoriasis vulgaris), hingegen nur in bis zu 30 % bei der kindlichen und jugendlichen CRMO, wobei hier auch eine pustulöse Akne vorkommen kann [4, 33]. Der Overlap CRMO und pustulöse Akne stellt dabei eine Abortivform (Akne-CRMO bzw. Akne-Spondarthritis, je nach Befall) dar [4]. Im Labor finden sich neben erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) bei fehlender Leukozytose keine richtungsweisenden Befunde [4, 5]. Die Serologie ist bis auf evtl. leicht erhöhte antinukleäre Antikörper(ANA)-Titer unauffällig. In Falldarstellungen ist die Koinzidenz mit einer Takayasu-Arteriitis [34], pulmonalen Erkrankungen [4, 23], Borreliose [8], Morbus Behçet [35] und erythro-poetischer Anämie [26] beschrieben.

Weitere Abortiverkrankungen

Wie beschrieben, stellt das erweiterte ACW-Syndrom eine undifferenzierte CRMO dar [35] und die SCCH eine undifferenzierte SHPP [36]. Liegt ein Hautbefall in Sinne einer Acne conglobata oder Acne fulminans vor, sind die skeletalen Veränderungen unterschiedlich (Akne-Spondarthritis, Akne-CRMO) [37]. Zu erwähnen bleibt die sehr seltene „enteropathische Form“ innerhalb des SAPHO-Syndroms mit Assoziationen zu den enteropathischen Spondylarthritiden. Im Mainzer SAPHO-Kollektiv fanden sich insgesamt 5 Fälle, 4-mal davon eine Trias aus CRMO, Morbus Crohn und palmoplantarer Pustulose [22].

Zusammenfassend konnten im Mainzer SAPHO-Kollektiv 50 % der Patienten der CRMO und 25 % der Patienten der SHPP zugeordnet werden. Die restlichen 25 % des SAPHO-Kollektivs entsprachen überlappenden Abortivformen der CRMO bzw. der SHPP.

Z Rheumatol 2021 · 80:456–466 <https://doi.org/10.1007/s00393-021-00979-4>
© Der/die Autor(en) 2021

P. Klemm · U. Lange

SAPHO-Syndrom. Ein Überblick und nosologische Differenzierung von 35 Krankheitsfällen

Zusammenfassung

Beim SAPHO-Syndrom handelt es sich nicht um eine Entität, sondern um einen inhomogenen, nosologisch wie pathogenetisch heterogenen Symptomenkomplex. Klinisch imponieren subakute, rezidivierende und/oder chronische Krankheitsprozesse mit charakteristisch gemeinsamer Haut-Knochen-Assoziation („skif[n]bo[n]e-disease“). Die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) ist die häufigste „SAPHO“-Erkrankung im Jugend- und Adoleszentenalter. Im Erwachsenenalter ist die Spondarthritis hyperostotica pustulopsoiatica mit der Trias palmoplantare Pustulose, sternokostoklavikuläre Hyperostose und ossifizierenden Wirbelsäulenmanifestationen am häufigsten und generell als „SAPHO“ bekannt. Zusätzlich gibt es jedoch abortive Krankheitsformen: das entzündliche Anterior-chest-wall-Syndrom, das sternoklavikuläre Hyperostosesyndrom, die Akne-CRMO und die Akne-Spondarthritis. Insgesamt heilen

die SAPHO-Krankheitsfälle meist mit relativ günstiger Prognose aus, es gibt aber auch ungünstige Verläufe mit funktionellen Einschränkungen. Neben der typischen Klinik dienen Bildgebung (Röntgen, Szintigraphie, Magnetresonanztomographie) und/oder histologische Knochenbiopsieanalyse der Diagnosestellung. Die Therapie sollte interdisziplinär erfolgen. Eine Antibiose ist obsolet. Der vorliegende Artikel vermittelt einen Überblick über das SAPHO-Syndrom und eine klinisch-rheumatologische wie bildgebende Differenzierung sowie nosologische Klassifizierung von 35 Fällen bei Erstvorstellung.

Schlüsselwörter

Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) · Spondarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica · Sternoklavikuläre Hyperostose · Chronische Osteomyelitis · Anterior-chest-wall-Syndrom

SAPHO syndrome. An overview and nosological differentiation of 35 disease cases

Abstract

The SAPHO syndrome is not a single entity but an inhomogeneous, nosologically heterogeneous complex of symptoms with unknown etiology and heterogeneous pathogenesis. Clinically subacute, recurrent or chronic disease processes and a common skin-bone association (skibo disease) can be found. Under the acronym SAPHO, chronically recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is the most common disease that can occur in youth as well as adolescence. Spondylarthritis hyperostotica pustulopsoiatica with the triad palmoplantar pustulosis, sternoclavicular hyperostosis and ossifying spinal manifestations is the most common SAPHO form found in adults. Abortive disease forms are the inflammatory anterior chest wall syndrome, extended sternoclavicular hyperostosis syndrome of the clavicle bone, acne CRMO and acne spondylarthritis. The SAPHO disease usually

heals with a relatively favorable prognosis but there are also unfavorable courses with functional limitations. The diagnosis should be made based on clinical examination, imaging (x-ray, scintigraphy, magnetic resonance imaging) and/or histological bone biopsy analysis. Treatment should be interdisciplinary. Antibiotic treatment is obsolete. This article provides an overview of the SAPHO syndrome and a clinical-rheumatological imaging differentiation as well as classification of 35 cases at first presentation.

Keywords

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) · Spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica · Sternoclavicular hyperostosis · Chronic osteomyelitis · Anterior chest wall syndrome

Diagnose

Der ersten diagnostischen Kriterien wurden 1988 von Benhamou et al. [38] unter Berücksichtigung klinischer Manifestationen und radiologischer Untersuchungen vorgeschlagen. Weitere international häufig verwendete Diagnosekriterien wurden von Khan und Khan 1994 vorgeschlagen [39] und 2003 überarbeitet [40], hauptsächlich basierend auf klinischen Symptomen (■ Tab. 1).

Im deutschen Sprachraum finden sich erste Arbeiten zum SAPHO-Syndrom durch Schilling et al. [1, 4]. Die nosologische Analyse nutze dabei v. a. klinische, radiologische und größtenteils histopathologische Befunde. Insgesamt wurden 5 Krankheitsgruppen herausgearbeitet, von denen 2 (I. und III.) umschriebene Entitäten darstellen und die 3 anderen (II, IV, V) Abortivformen der 2 Erstgenannten mit symptomatisch variablem Syndromcharakter sind (■ Tab. 2). Diese Kriterien wurden jedoch deutschsprachig publiziert, weshalb sie international wenig Beachtung fanden.

Gemeinsam ist den SAPHO-Syndromen der klinisch meist rezidivierende oder chronische Verlauf ohne Tendenz zur malignen Entartung oder Septikämie [2–5, 41]. Der Verdacht besteht, wenn eine pustulöse Hautveränderung mit Beschwerden am Bewegungssystem vorliegt. Wenn die weitere Diagnostik als Ursache der Schmerzen eine sterile Knochen- oder Gelenkentzündung ergibt, erhärtet sich die Wahrscheinlichkeit der Diagnose, wobei pustulöse Hautveränderungen nicht obligat sind. Wenn man die nosologische Unterschiedlichkeit des SAPHO-Syndroms bedenkt, ist es einleuchtend, dass es nicht „eine“ sichere SAPHO-Diagnose gibt. Man ist also zu weiterer differenzialdiagnostischer Abklärung verpflichtet, und diese beinhaltet neben einer rheumatologischen und dermatologischen Anamnese und Untersuchung bildgebende Diagnostik (Röntgen, Skelettszintigraphie, Magnetresonanztomographie, Computertomographie) und fakultativ die histologische Analyse einer Knochenbiopsie [4, 5]. Bei vorliegender palmarer-plantarer Pustulose (auch anamnestisch oder familiär bei Psoriasis vulgaris) besteht der dringende

Verdacht auf eine CRMO, wenn parallel Schmerzen am Brustbein oder dem Becken mit Arthritis der Hüft- und/oder Knie- und/oder Sprunggelenke vorliegen mit Einschränkung der Funktionalität und Belastungsschmerzen der Wirbelsäule. Bei fehlender Hautmanifestation wird dennoch die Wahrscheinlichkeit einer CRMO erhärtet, wenn die Szintigraphie positiv ist und eine septische Manifestation ausgeschlossen wurde [4, 5, 42]. Die sichere Diagnose der CRMO basiert auf dem Nachweis einer sterilen Knochenmarkentzündung, welche zuerst mittels MRT an den Prädilektionsstellen wie Sternum, Klavikula, Metaphysen von Röhrenknochen, Becken, Wirbelkörper, Fersenbein und Unterkiefer detektiert werden kann [28] und letztendlich durch den histopathologisch-sterilen Nachweis (Infiltration mit nichtputriden Entzündungszellen: Lymphozyten, Plasmazellen) bewiesen wird [1–5]. Neben multifokalen sind auch solitäre Knochenläsionen beschrieben [8, 43]. Interessant ist eine neuere Untersuchung, wonach das ¹⁸F-FDG-PET-CT charakteristische und vergleichbare Skelettläsionen aufweist wie die Knochenzintigraphie [44]. Eine Gegenüberstellung der bildgebenden Verfahren ist ■ Tab. 3 zu entnehmen.

Differenzialdiagnosen

Bei der CRMO kommen differenzialdiagnostisch eine akute (bakterielle) Osteomyelitis, Histiozytose, benigne und maligne Knochentumoren (z. B. Ewing-Sarkom), eine rheumatoide Arthritis und eine ankylosierende Spondylitis in Betracht.

Bei Vorliegen einer SHPP sind differenzialdiagnostisch eine (axiale) Psoriasisarthritis, ankylosierende Spondylitis bzw. axiale Spondylarthritis (axSpA) und primär chronische Osteomyelitiden in Erwägung zu ziehen.

Krankheitsverlauf

Die SHPP, die nur bei Erwachsenen vorkommt, weist meist einen konstant chronischen Verlauf auf, aktive Krankheitsphasen können bis zu Jahrzehnten andauern. Bei der CRMO liegt in der Re-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 3 Gegenüberstellung der bildgebenden Verfahren beim SAPHO-Syndrom. (Nach [5])

Technik	Typische Befunde	Vorteile	Nachteile
Röntgen	Irreguläre Knochenmorphologie, kortikale Verdickungen, erhöhte Dichte der Markhöhle	Ökonomisches und etabliertes Werkzeug zur Erkennung von osteoartikulären Veränderungen	Geringe Sensitivität bei der Erkennung von frühen Läsionen
CT	Knochenhyperplasie und Knochenbrückenbildung an der Ansatzstelle des Ligamentum costoclaviculare	Hohe räumliche Auflösung; die Fähigkeit, osteoartikuläre Veränderungen in frühen Stadien zu erkennen	Geringe Sensitivität bei der Erkennung von Weichteilgewebe; ionisierende Strahlung
MRT	Knochenmarködem (niedriges Signal in der T1WI-Sequenz, hohes Signal in der T2WI- und der Kurz-TI-Inversionserholungssequenz und deutliche Anreicherung)	Nachweis aktiver Entzündung in Knochen- und Weichteilgewebe	Geringe Sensitivität bei der Erkennung struktureller Knochenveränderungen
Knochenzintigraphie	„Stierkopf-Zeichen“ (hohe Aufnahme des Sternokostoklavikulargelenks und des Sternumwinkels)	Nachweis von multifokalen osteoartikulären Läsionen zur gleichen Zeit; Erleichterung der Diagnose von Patienten mit nicht klassischem SAPHO	Schwierigkeit, die Aktivität bzw. Genese einzelner Läsionen zu bestimmen; ionisierende Strahlung
PET/CT	Multiple skeletale Läsionen in der ACW-Region oder Wirbelsäule mit geringer bis mäßiger ¹⁸ F-FDG-Aufnahme und gleichzeitiger Osteolyse und Osteosklerose	Darstellung der Lage und Verteilung der Entzündung; Erleichterung der Differenzialdiagnose von Knochenmetastasen	Limitierte Fähigkeit zur Bestimmung der Krankheitsaktivität; teuer; nicht ubiquitär vorhanden; ionisierende Strahlung

ACW „anterior chest wall“, CT Computertomographie, MRT Magnetresonanztomographie, PET Positronenemissionstomographie, SAPHO Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

Tab. 4 Nosologische (klinisch-bildgebungstechnische) Differenzierung des Bad Nauheimer SAPHO-Kollektivs (n = 35)

I. Spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica (SHPP): Vollbild der Trias n = 7; inkomplette Trias n = 3
II. Sternokostoklavikuläre Hyperostose (SCCH): n = 11, inkomplette SHPP: n = 1
III. Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO): n = 16, davon mit ACW-Syndrom: n = 3
IV. Entzündliches Syndrom der vorderen Thoraxwand (ACW): n = 3, klinisch erweiterte Typen und abortive CRMO-Fälle: n = 3
V. Osteoartikuläre Manifestationen der pustulösen Akne: n = 2

SAPHO Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

gel ein immer wiederkehrender Verlauf (rekurrend/rezidivierend) vor, wobei allerdings auch subakute Verläufe beschrieben sind mit Ausheilung nach dem 1. Schub [4, 5]. Bei den rekurrenden Verläufen sind beschwerdefreie Intervalle zwischen einigen Monaten bis Jahren bekannt. Interessant sind die Beobachtungen am Mainzer SAPHO-Kollektiv, hier wurden (i) chronische Verläufe mit „undulierendem Verlauf“ beschrieben, (ii) die längste Krankheitsdauer wiesen

Patienten mit CRMO-Manifestation in der späten Kindheit auf mit Transition in die Adoleszenzphase [1] mit Verläufen zwischen 2,5 bis 20 Jahren [45]. Komplikativ sind schwere funktionelle Beeinträchtigungen beim Beckentyp durch eine Koxitis und epiphysäre Entwicklungsstörungen mit Störungen des Längenwachstums beschrieben [46]. Liegt eine spondylitische Manifestation vor, sollte eine Gefährdung des Rückenmarks bedacht werden [8].

Therapie

Bis heute existiert keine spezifische Medikation für das SAPHO-Syndrom. Antibiotika haben therapeutisch auch über einen längeren Zeitraum keine durchgreifende Wirkung erbracht. Die symptomatische Medikation beinhaltet unter rheumatologischen Gesichtspunkten eine Antiphlogese mittels nichtsteroidaler Antirheumatika bzw. Coxibe. Prednisolon sollte nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden („stoßweise“). Einzelfallbeschreibungen liegen für krankheitsmodifizierende Medikamente wie Azathioprin, Methotrexat und TNF- α -Blocker vor [24, 47–50]. Neuere Daten zeigen eine erste Wirksamkeit für Tofacitinib zur Behandlung einer Nagel- (und Hautbeteiligung) sowie vorläufige Wirknachweise zur Behandlung der ossären-arthritischen Manifestation [51, 52]. Azithromycin wird probatorisch bei Erwachsenen mit SAPHO-Syndrom wegen seiner antiinflammatorischen Wirkung eingesetzt und bei Kindern mit CRMO, wobei eine zusätzliche Gabe von Calcitonin empfohlen wird [24]. Zunehmend findet sich auch der erfolgreiche Einsatz von Bisphosphonaten bei Erwachsenen und Kindern [24, 53, 54].

Aufgrund des Fehlens von kontrollierten Studien kann keine Aussage zur Effektivität einer medikamentösen Therapie getroffen werden.

Empfehlenswert ist bei allen SAPHO-Fällen eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Rheumatologen, Dermatologen und Orthopäden. Ein weiterer Therapiebaustein ist die physikalische Therapie, die individuell differenzialindikativ erfolgen sollte.

Klassifizierung eines Krankengutes von 35 Fällen

Da die Diagnosekriterien von Khan et al. aus dem Jahr 1994 und 2003 auf der Basis von klinischen Symptomen beruhen, orientierten wir uns bei der nachfolgenden Analyse unseres Krankengutes an der größten deutschen Studie [4], die sowohl klinische, radiologische und histopathologische Gesichtspunkte bei der Differenzierung (Mainzer SAPHO-Kollektiv) beinhaltete. Insgesamt wurden

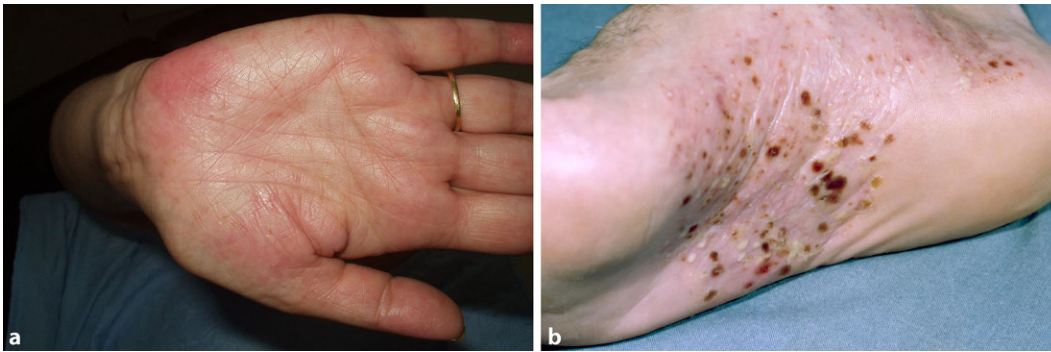


Abb. 1 ◀ Palmare und plantare Pustulose (a, b): polymorphes Nebeneinander von Erythemen, Vesikeln, weiß-gelblich sterilen Pusteln und schuppenden Papeln (b)

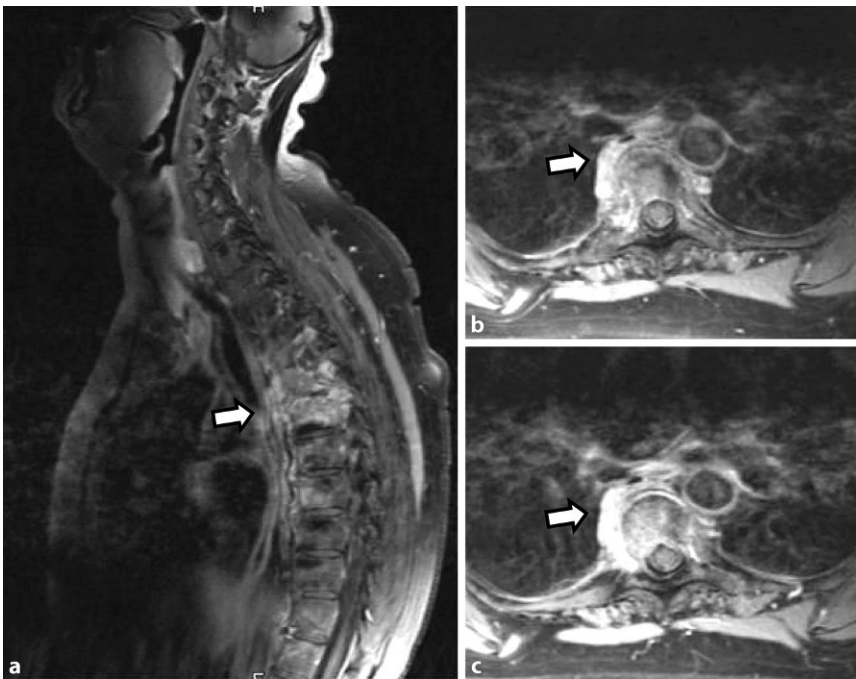


Abb. 2 ▲ Spondylitis hyperostotica mit ausgeprägten ventralseitigen hyperostotischen Knochenbrücken und -schalen an den Wirbelkörpern (MRT: a Längsschnitt; b, c Querschnitt)

35 SAPHO-Fälle aus den Jahren 2000 bis 2020 eingeschlossen, welche sich bei Erstmanifestation vorstellten (▣ Tab. 4).

Spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica (SHPP)

Insgesamt konnten wir 10 erwachsene Fälle diagnostizieren, davon 7 Männer und 3 Frauen. Das durchschnittliche Alter lag bei 32 Jahren (früheste Manifestation mit 18 Jahren, späteste Manifestation mit 56 Jahren). Die Trias (sternokostoklavikuläre Hyperostose – SCCH, Spondylopathie und Dermatose) war 7-mal komplett und 3-mal inkomplett gegeben. Eine Dermatose lag in 9 Fällen vor, in 8 Fällen trat sie synchron und in 1 Fall etwa 1 Jahr nach der Skeletterkran-

kung auf. Bei der Dermatose überwiegt in 8 Fällen die palmare-plantare Pustulose (▣ Abb. 1a, b), davon in 3 Fällen in Assoziation mit einer Psoriasis vulgaris bzw. Onychopathie (Typ Königsbeck-Barber), mit Dominanz der plantaren Pustulose. Aknemanifestationen sind definitionsgemäß nicht berücksichtigt. Der bisherige Verlauf der Erkrankung wurde von den Betroffenen meist als chronisch progredient eingestuft. Die Stammskelettveränderungen (▣ Abb. 2a–c, 3a–c und 4) verteilten sich entsprechend ihrer bildgebungstechnischen Morphologie auf 4 unterschiedliche, z. T. überlappende Typen: Spondylitis hyperostotica 5-mal, Syndesmophyten 1-mal, Parasyndesmophyten 1-mal, Spondylitis 2-mal, Sakroiliitis 4-mal (jeweils einseitig). Ei-

ne bilaterale Sternoklavikulararthritis konnte 1-mal mittels MRT (▣ Abb. 5) und eine Gonitis 2-mal (Arthrosonographie) objektiviert werden. Überwiegend wurden rezidivierende Arthralgien der großen Gelenke angegeben. Eine SCCH war 8-mal mittels Szintigraphie oder Röntgen diagnostiziert worden, eine durch die SCCH bedingte Subklaviasstenose lag in 2 Fällen vor. Schmerzen wurden bei den Patienten entsprechend den entzündlichen Lokalisationen berichtet. Wie auch im Mainzer SAPHO-Kollektiv wurde bei vorliegender Sakroiliitis weder aktuell noch anamnestisch ein entzündlicher tiefsitzender Rückenschmerz angegeben. HLA-B27 war in keinem Fall nachweisbar, CRP und BSG waren z. T. nicht bis allenfalls mäßig erhöht. Histologisch wurde bei den vorliegenden 8 Klavikulaprobebiopsien eine „hyperostotische Spongiosasklerose“ beschrieben.

Für den Praxisalltag ist von Bedeutung, dass mögliche Fehldiagnosen wie eine ankylosierende Spondylitis oder Spondylitis psoriatica nur dann gestellt werden, wenn eine Dermatose oder sternoklavikuläre Veränderungen übersehen werden.

Sternokostoklavikuläre Hyperostose (SCCH) und ihre klinisch erweiterten Syndromtypen

Die SCCH wurde im gesamten Kollektiv 11-mal festgestellt und radiologisch sowie szintigraphisch gesichert. Definitionsgemäß kommt die SCCH, wie unter ▣ Tab. 3 dargestellt, gemeinsam bei den Krankheitsbildern I (SHPP) und II (SCCH) vor. Acht von den 11 Fällen einer SCCH konnten der SHPP zugeordnet

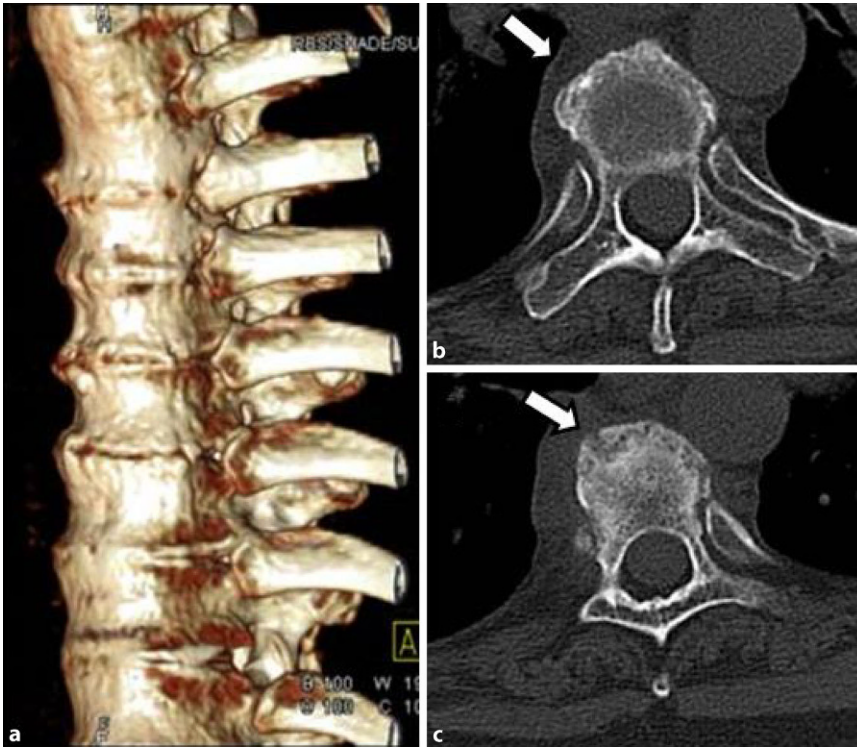


Abb. 3 ▲ Spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica (CT: **a** ventraleitige hyperostotische Knochenleisten, **b** osteophytäre spikulöse Formationen/Ossifikationen an den Wirbelkörpern im Querschnitt)

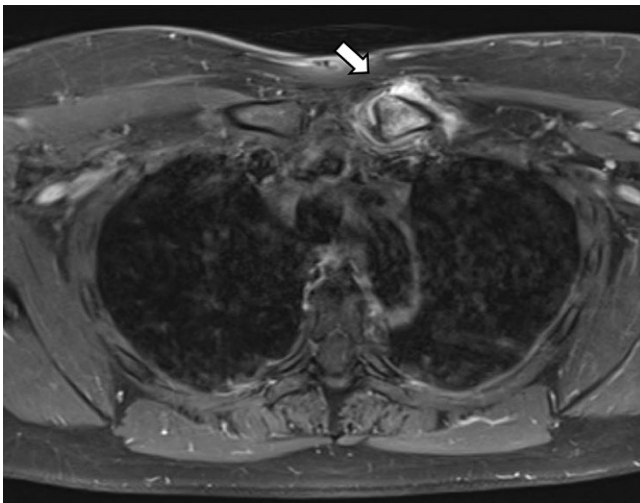


Abb. 5 ◀ Unilaterale sternoklavikuläre Arthritis mit knöcherner Auftreibung der Clavicula (MRT)

werden, sodass noch 3 Fälle übrig blieben. Davon boten 2 Fälle (jeweils 1 Frau und 1 Mann) eine isolierte SCCH ohne Dermatose und Skelettbeteiligung. Ein Fall bot eine SCCH mit palmoplantarer Pustulosis (ppP).

Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO)

Es konnten insgesamt 16 Fälle (14 adulte, 2 adolescente) diagnostiziert werden, davon 10 Frauen und 6 Männern, das durchschnittliche Lebensalter zu Krankheitsbeginn lag bei 26 Jahren. Eine psoriatische Dermatose war 13-mal gegeben, davon alle mit einer ppP. Eine



Abb. 4 ▲ Spondylitis hyperostotica mit grober, klammerbildender ventraleitiger hyperostosierender Spondylose (Röntgen HWS seitl.)



Abb. 6 ▲ Multisegmentale Spondylitis bei chronisch rekurrender multifokaler Osteomyelitis (CRMO [MRT])

dermatoskeletale Assoziation zeigte sich somit in 81,3%. Zur Orientierung des Skelettbefalls erfolgte eine Szintigraphie, gefolgt von Röntgen und/oder MRT. Der Skelettbefall gliederte sich wie folgt: Spondylopathie der HWS 2-mal, der BWS/LWS 10-mal (■ **Abb. 6**), meta- und

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 7 ◀ Chronisch Osteomyelitis der Klavikula bei adoleszenter CRMO mit knöcherner Auftreibung

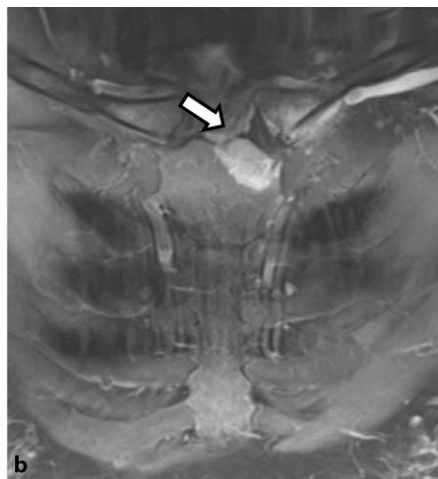
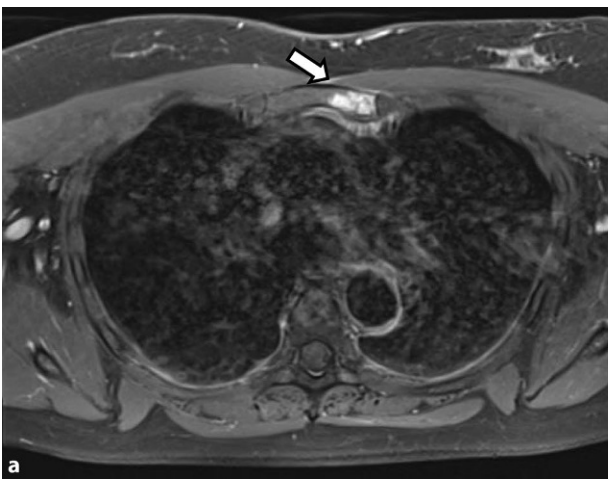


Abb. 8 ◀ „Anterior chest wall“ (ACW)-Syndrom mit Entzündung im Manubrium sterni (MRT: a Querschnitt; b Längsschnitt)

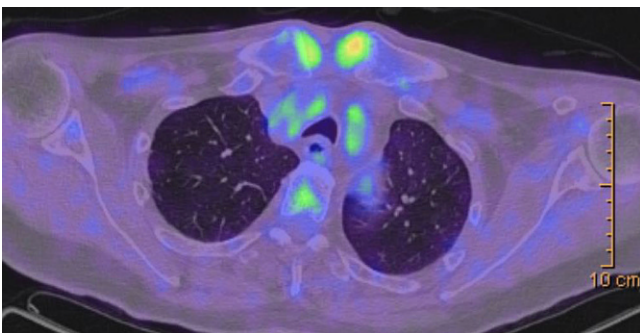


Abb. 9 ◀ Vermehrter Glukosemetabolismus und Knochendestruktion bei bilateraler Arthritis der Sternoklavikulargelenke (PET-CT)

diaphysäre Hyperostosen 5-mal (2-mal Femur, 3-mal Tibia), 4-mal einseitige pelvine Hyperostose, 2-mal Gonitis (in osteomyelitischer Nachbarschaft), knöchern durchbaute Iliosakralgelenke 2-mal (jeweils einseitig) und 3-mal ACW-Syndrom (Sternoklavikulararthritis 3-mal) sowie 1-mal isolierter Befall der Klavikula (Abb. 7). Im Vergleich zum Mainzer SAPHO-Kollektiv konnten wir keine CRMO der Mandibula diagnostizieren. In den 2 juvenil-adoleszenten

Fällen (eineieiige männliche Zwillinge) manifestierte sich die CRMO im Bereich der Tibia (1-mal rechts und 1-mal links). Von den Patienten wurde der bisherige Verlauf als rekurrend chronisch eingestuft. Bei 14 Fällen ergab die Knochenbiopsie (4-mal Becken, 3-mal Tibia, 1-mal Femur, 4-mal Sternoklavikularbereich, 2-mal Wirbelkörper) Plasmasklerotische Prozesse einer chronischen Osteomyelitis. Ähnlich wie beim Mainzer SAPHO-Kollektiv konnten auch wir

bei mehreren Fällen eine unnötige operative Intervention nach Diagnosestellung verhindern.

Entzündliches Syndrom der vorderen Thoraxwand („anterior chest wall“ [ACW]), klinisch erweiterte Typen und abortive CRMO-Fälle

Das entzündlichen Syndrom der vorderen Thoraxwand (ACW-Syndrom) ist gekennzeichnet durch blande entzündliche, synovitische, erosiv-sklerotische und ossifizierende Veränderungen der Sternoklavikularregion im Rahmen einer Sternoklavikulararthritis, Synchondritis manubriosternalis und einer Osteitis des Manubrium sterni (Abb. 8a, b und 9). Klinisch empfiehlt sich, das ACW-Syndrom von den ossifizierenden und hyperostotischen Veränderungen der sternokostoklavikulären Hyperostose abzutrennen, obwohl sich die Symptomatik in Form einer Sternoklavikulararthritis



Abb. 10 ▲ Peripherer Gelenkbefall bei entzündlichem Syndrom der vorderen Thoraxwand (ACW) mit ossifizierender Fibroostose (Protuberanzen/spikulöse Ossifikationen) an den Endphalangen vom Großzeh und der 2. Zehe (Röntgen dpl.)

tis oft überschneidet. Hilfreich ist bei der Unterscheidung die Szintigraphie mit dem hierfür typischen szintigraphischen „Stierkopfzeichen“ beim ACW-Syndrom.

Wir konnten insgesamt 3-mal ein isoliertes ACW-Syndrom (Sternoklavikulararthritis, Synchondritis sternalis und Sternalsklerose) ohne begleitende Dermatose, Arthritis oder Spondylopathie diagnostizieren, in 1 Fall lag ein ACW-Syndrom mit peripherem arthritischen Befall und einer Psoriasis vulgaris vor (Abb. 10). Bekannt ist, dass diese klinische Manifestation eher selten ist und folgende Typen vorliegen können: ACW-Syndrom mit pustulöser Dermatose (ACW bei ppP oder Akne), ACW-Syndrom mit Oligoarthritis pustulosa (ACW mit ppP oder bei Akne), ACW-Syndrom mit Spondarthritis pustulopsoriatica und das isolierte ACW-Syndrom.

Osteoartikuläre (CRMO) Manifestationen der pustulösen Akne

Viele Patienten mit ausgeprägter Akne klagen über Arthralgien, und es kann zu chronisch entzündlichen osteoartikulären Manifestationen kommen. Dabei untergliedert man in (i) die Akne-CRMO,

meist mit symmetrischen Befall der Klavikula, histologisch entspricht der Befund einer CRMO; (ii) Spondarthritis hyperostotica acne-pustulotica, meist im frühen Erwachsenenalter bei Vorliegen einer Acne conglobata, häufiger bei Männern und (iii) oligotope Akne-Arthropathie mit der Assoziation Oligoarthritis und Zeichen des ACW-Syndroms bei Acne conglobata oder Acne vulgaris. Meist sind Männer betroffen. In unserem Kollektiv fanden sich 2 Fälle einer Spondarthritis hyperostotica acne-pustulotica.

Fazit

- Das SAPHO-Syndrom sollte im individuellen Fall nicht als finale Diagnose gesetzt werden, sondern als klinischer „Wegweiser“ dienen.
- Osteitis und Hyperostose sind die zentralen Manifestationen, die kutane Beteiligung kann in Form einer palmaren-plantaren Pustulose, schweren Akne oder Psoriasis vulgaris imponieren.
- Bei Vorliegen einer SAPHO-Symptomenkonstellation sollte eine klinisch-bildgebungstechnische und histopathologisch-rheumatologische Differenzierung erfolgen.
- Die medikamentöse Therapie ist symptomatisch ausgerichtet, eine Antibiose obsolet. Fallberichte über einen Wirksamkeitsnachweis existieren zu Azathioprin und Methotrexat, TNF-Inhibitoren, Tofacitinib, Bisphosphonate, Calcitonin und Azithromycin (aufgrund der antiphlogistischen und immunmodulatorischen Wirkungen).
- Die Therapie sollte interdisziplinär erfolgen und durch physikalisch-therapeutische Maßnahmen individuell bei Dermatosen und Befall des Bewegungssystems ergänzt werden.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange
Abt. für Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Kerckhoff-Klinik GmbH, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen Benckestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim, Deutschland
u.lange@kerckhoff-klinik.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Klemm und U. Lange geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Schilling F (1998) Das SAPHO-Syndrom: Nosologische Heterogenität und diagnostische Differenzierung, mit rheumatologischer Osteologie hyperostotischer Spondarthritis. *Akt Rheumatol* 23(1):1–64
2. Okuno H, Watanuki M, Kuwahara Y et al (2018) Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome. *Mod Rheumatol* 28:703–708
3. Li C, Zuo Y, Wu N et al (2016) Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a single centre study of a cohort of 164 patients. *Baillieres Clin Rheumatol* 55:1023–1030
4. Schilling F, Kessler St (2000) Das SAPHO-Syndrom: klinisch-rheumatologische und radiologische Differenzierung und Klassifikation eines Krankengutes von 86 Fällen. *Z Rheumatol* 59:1–28

5. Liu S, Tang M, Cao Y, Li C (2020) Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 12:1–14
6. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF et al (1987) Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 54:187–196
7. Kotilainen P, Merilahti-Palo R, Lehtonen DP et al (1996) Proprioini-bacterium acnes isolated from sternal osteitis in a patient with SAPHO syndrome. *J Rheumatol* 23:1302–1304
8. Schilling F (2002) Primary chronic osteomyelitis of the clavicle: I: exposition, historic review, nosology; II. A manifestation of the chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Osteologie* 11:96–123
9. Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA et al (2006) A missense mutation in *pstpip2* is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone* 38:41–47
10. Jansson A, Golla A, Schneider K et al (2002) Die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) – Übersicht und erste Befunde einer genetisch-rheumatologischen Studie. *Monatsschr Kinderheilkd* 150:477–489
11. Rukavina I (2015) SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop* 9:19–27
12. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C et al (2012) The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 42:254–265
13. Cao Y, Li C, Xu W et al (2019) Spinal and sacroiliac involvement in SAPHO syndrome: a single center study of a cohort of 354 patients. *Semin Arthritis Rheum* 48:990–996
14. Boutin RD, Resnick D (1998) The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin. *AJR Am J Roentgenol* 170:585–591
15. Earwaker JW, Cotton A (2003) SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skelet Radiol* 32:311–327
16. Depasquale R, Kumar N, Lalam RK et al (2012) SAPHO: What radiologists should know. *Clin Radiol* 67:195–206
17. Dihlmann W, Dihlmann SW (1991) Acquired hyperostosis syndrome: spectrum of manifestations at the sternocostoclavicular region. Radiologic evaluation of 34 cases. *Clin Rheumatol* 10:250–263
18. Sugase T, Akimoto T, Kanazawa H et al (2017) Sternocostoclavicular hyperostosis: an insufficiently recognized clinical entity. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 10:1179544117702877
19. Li C, Cao Y, Zhang W (2018) Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenge of diagnosis. *Mod Rheumatol* 28:432–434
20. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K et al (1999) SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 29:159–171
21. Naves JE, Cabre E, Manosa M et al (2013) A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. *Dig Dis Sci* 58:2138–2147
22. Schilling F, Märker-Hermann E (2003) Die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis in Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Die enteropathische CRMO. *Z Rheumatol* 62:527–538
23. Li C, Liu S, Sui X et al (2018) Pulmonary high-resolution computed tomography findings in patients with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome. *PLoS ONE* 13:e206858
24. Jansson A, Golla A, Plewig G et al (2004) Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis und andere nichtbakterielle Osteitiden. *Dtsch Arztebl* 101:A-584–589
25. Przepiera-Bedzak H, Fischer K, Brzosko M (2016) Extra-articular symptoms in constellation with selected serum cytokines and disease activity in spondyloarthritis. *Mediators Inflamm* 2016:7617954
26. Schilling F, Palme E, Stollenwert R, Kreitner KF (1997) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). Case report on adult CRMO with palmo-plantaris pustulosis. *Akt Rheumatol* 22:55–65
27. Schilling F, Coerdts W, Eckhardt A et al (2001) Pelvic type of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in children and adolescents: clinical aspects, radiological and pathological findings in 11 cases. *Klin Padiatr* 231:277–284
28. Schilling F, Kessler S, Eckhardt A, Stofft E (2001) „Sympathetic arthritis“ – a symptom of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Akt Rheumatol* 26:61–74
29. Girschick HJ, Krauspe R, Tschammler A, Huppertz HJ (1998) Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroid anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* 157:28–33
30. Seidl T, Maier M, Refior JH, Veihelmann A (2003) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Orthopade* 32:535–540
31. Toussiot E, Dupond JL, Wendling D (1997) Spondylodiscitis in SAPHO syndrome: a series of eight cases. *Ann Rheum Dis* 56:52–58
32. Jurik AG (2004) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 8:243–253
33. Olivieri I, Padula A, Palazzi C (2006) Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 15:1229–1233
34. Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A (2001) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine* 68:245–251
35. Caravetti M, Wiesli P, Uebelhart D et al (2002) Coincidence of Behcet's disease and SAPHO syndrome. *Clin Rheumatol* 21:324–327
36. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H et al (2001) The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoetic anemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr* 160:705–710
37. Asano T, Abe M, Asai M et al (2005) Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome in a 14-year-old boy: an immunohistological study of infiltrating lymphocytes in acneous skin regions. *Eur J Pediatr* 164:466–468
38. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF (1988) Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondylarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 6:109–112
39. Khan MF, Khan MA (1994) The SAPHO-Syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 8(2):333–362
40. Kahn MF (2003) Proposed classification criteria of SAPHO syndrome. American college of rheumatology 67th Annual Scientific Meeting.
41. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S et al (2005) Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 64(2):279–285
42. Freyschmidt J, Kasparczyk A (1997) Das „Stierkopf-Zeichen“ – szintigraphisches Muster bei sternocostoclavikulärer Hyperostose und Pustulöser Arthroostitis. *Z Rheumatol* 56:136–143
43. Sugimoto H, Tamura K, Fujii T (1998) The SAPHO syndrome: defining the radiologic spectrum of diseases comprising the syndrome. *Eur Radiol* 8:800–806
44. Sun X, Li C, Cao Y et al (2018) F-18 FDG PET/CT in 26 patients with SAPHO syndrome: a new vision of clinical and bone scintigraphy correlation. *J Orthop Surg Res* 13:120
45. Huber AM, Lam PY, Duffy CM et al (2002) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years follow-up. *J Pediatr* 141:198–203
46. Duffy CM, Lam PY, Ditchfield M et al (2002) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review of orthopaedic complications at maturity. *J Pediatr Orthop* 22:501–505
47. Hampton SL, Youssef H (2013) Successful treatment of resistant SAPHO syndrome with anti-TNF therapy. *BMJ Case Rep* 2013:bcr2012007161
48. Sáez-Martin L-C, Gómez-Castro S, Róman-Curto C et al (2015) Etanercept in the treatment of SAPHO syndrome. *Int J Dermatol* 54:e206–208
49. Azevedo VF, Dal Pizzol VI, Lopes H et al (2011) Methotrexate to treat SAPHO syndrome with keloidal scars. *Acta Reumatol Port* 36:167–170
50. Assmann G, Simon P (2011) The SAPHO syndrome – are microbes involved? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25:423–434
51. Li C, Li Z, Cao Y et al (2020) Tofacitinib for the treatment of nail lesions and palmo-plantar pustulosis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome. *JAMA Dermatol*. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3095>
52. Li Y, Huo J, Cao Y et al (2020) Efficacy of tofacitinib in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a pilot study with clinical and MRI evaluation. *Ann Rheum Dis* 79:1255–1257
53. Solau-Gervais E, Soubrier M, Gerot I et al (2006) The usefulness of bone remodelling markers in predicting the efficacy of pamidronate treatment in SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 45:339–342
54. Fioravanti A, Cantarini L, Burroni L et al (2008) Efficacy of alendronate in the treatment of the SAPHO syndrome. *J Clin Rheumatol* 14:183–184