

La sindrome S.A.P.H.O.: una entità clinica ancora poco conosciuta

Matteo Colina, Andrea Lo Monaco, Francesco Trotta

Riassunto. La sindrome S.A.P.H.O. è caratterizzata dall' associazione, anche non simultanea, di manifestazioni osteo-articolari e cutanee. Questa rassegna ha lo scopo di chiarire alcuni aspetti delle manifestazioni cliniche e del tipo di coinvolgimento osteo-articolare. Il quadro articolare è caratterizzato soprattutto dall' interessamento della parete toracica anteriore ed esordisce solitamente con la comparsa graduale di dolore. Il quadro cutaneo è rappresentato dall' acne conglobata e dalla pustolosi palmo-plantare. Le metodiche strumentali più idonee a studiare la parete toracica anteriore, regione complessa, sono rappresentate dalla scintigrafia ossea, dalla TC e dalla RM, ognuna delle quali evidenzia diversi aspetti caratteristici. La terapia sintomatica impiega soprattutto FANS ed eventualmente farmaci analgesici ad azione centrale; gli steroidi hanno efficacia variabile ed imprevedibile. Comunemente vengono utilizzati anche i bisfosfonati per i loro effetti antiosteoclastici. Infine, poiché esiste un documentato incremento di $TNF\alpha$, potrebbero essere efficaci anche gli agenti biologici bloccanti il $TNF\alpha$ medesimo.

Parole chiave. Acne, iperostosi, osteomielite, parete toracica anteriore, pustolosi palmo-plantare, Sindrome S.A.P.H.O., spondiloartriti, $TNF\alpha$.

Summary. *S.A.P.H.O. syndrome: a still few known clinical syndrome.*

S.A.P.H.O. syndrome is characterized by the association, even not simultaneous, of osteo-articular and cutaneous manifestations. This review has the purpose to clear up some features of clinical manifestations and the osteo-articular involvement. Articular mainly feature is the involvement of anterior chest wall, that begins with slow evolving pain. Skin involvement is characterized by *acne conglobata* and *pustulosis palmaris-plantaris*. Instrumental investigations that fit better for studying the anterior chest wall, complex region, are bone scintigraphy, computed tomography and nuclear magnetic resonance, with their domain pattern. Symptomatic therapy are mostly represented by NSAIDs, but still opiate drugs can be prescribed; corticosteroids have variable and unforeseeable efficacy. Bisphosphonates are usually utilized due to their anti-osteoclastic effects. Finally, because of documented incremented production of $TNF\alpha$, $TNF\alpha$ blocking agents should be effectively utilized.

Key words. Acne, anterior chest wall, hyperostosis, osteomyelitis, *pustulosis palmaris-plantaris*, S.A.P.H.O. syndrome, spondylitis, $TNF\alpha$.

Introduzione

Il termine S.A.P.H.O., acronimo di Synovitis, Acne, Pustolosis, Hyperostosis, Osteomyelitis, è stato introdotto nel 1987 da M.F. Kahn e A.M. Chamot¹. La sindrome si contraddistingue per l'associazione, anche non simultanea, di manifestazioni cutanee ed osteo-articolari. Prima che gli autori francesi ne proponessero una più precisa definizione, in letteratura erano riportate sporadiche segnalazioni di casi clinici caratterizzati dalla varia combinazione delle diverse manifestazioni, ognuna delle quali identificata come entità patologica a sé stante (tabella 1).

Tabella 1. - *Principali entità nosologiche inquadrabili nella S.A.P.H.O.*

Spondiloartropatia associata all' acne
Artrite con iperostosi clavicolare e acne
Artro-osteite pustolotica
Iperostosi sterno-costo-clavicolare con pustolosi palmo-plantare

Le prime significative osservazioni dell'associazione tra manifestazioni cutanee e coinvolgimento di particolari strutture articolari si devono ad autori giapponesi.

Essi negli anni '60 descrissero forme di acne conglobata e pustolosi palmo-plantare associata a quadri articolari interessanti sia le articolazioni periferiche, sia le strutture osteo-articolari della regione toracica anteriore²⁻⁵. Successivamente, numerosi altri autori hanno riportato l'associazione tra particolari manifestazioni cutanee e caratteristici coinvolgimenti osteo-articolari, non indicando comunque la collocazione di tali quadri nell'ambito di una precisa entità patologica.

Questa rassegna si propone di approfondire e chiarire alcuni aspetti relativi alle manifestazioni cliniche ed alla tipologia del coinvolgimento osteo-articolare della sindrome, il cui riconoscimento clinico non sempre è del tutto agevole.

Eziopatogenesi

Pur non essendo ancora noti i meccanismi patogenetici che sottendono alla S.A.P.H.O., alcune osservazioni cliniche ed istologiche indicherebbero una possibile natura infettiva della *noxa* patogena⁶. Questa ipotesi, non ancora confermata, si basa su alcune segnalazioni relative alla presenza di lesioni microascessuali ed all'isolamento del *Propionibacterium acnes*, un agente microbico a bassa virulenza, nelle strutture coinvolte^{1,7,8}. Anche altre osservazioni, come la presenza di leucocitosi in alcuni pazienti affetti da pustolosi palmo-plantare, il controllo della sintomatologia articolare mediante la bonifica di focolai infettivi e l'aumentata attività chemiotattica dei granulociti neutrofili in alcuni pazienti, sembrano rappresentare un'ulteriore conferma all'eziologia infettiva¹.

Diverse analogie con le spondilo-enteseoartriti sieronegative ne hanno suggerito l'inquadramento nosologico in tale gruppo di malattie, anche se i dati relativi alla frequenza dell'aplotipo HLA-B27 hanno fornito risultati contrastanti, non risultando una chiara associazione tra questo marker genetico e la sindrome S.A.P.H.O.^{1,7}.

Il substrato anatomico-patologico di questa sindrome sembrerebbe comunque rappresentato dall'osteite asettica che, insieme al particolare interessamento cutaneo, al coinvolgimento sinoviteico e all'iperostosi compone il quadro clinico caratteristico della malattia.

Aspetti clinici

Il quadro articolare si caratterizza soprattutto per il coinvolgimento della parete toracica anteriore, in particolare delle articolazioni sterno-claveari, condro-sternali, manubrio-sternale e delle strutture ossee contigue, non escludendo tuttavia l'interessamento di altre articolazioni e segmenti ossei, con significative difficoltà diagnostico-differenziali.

Negli adulti, il coinvolgimento articolare riguarda prevalentemente la regione sterno-costo-clavicolare (65-90% dei casi), seguita dalla colonna vertebrale, dalla pelvi e dalle ossa lunghe. Nei bambini, invece, è di più frequente riscontro il coinvolgimento delle ossa lunghe e delle clavicole con quadri che

assumono, in alcuni casi, l'aspetto della cosiddetta osteomielite cronica multifocale ricorrente¹⁰.

Il quadro clinico esordisce solitamente con la comparsa graduale di dolore, inizialmente a carattere episodico, localizzato in regione sternale, cui si può associare tumefazione, mono o bilaterale, delle sterno-clavicolarie e della manubrio-sternale^{1,7,9}.



Figura 1. "Bull's head sign".

In fase iniziale, il dolore può essere l'unico sintomo: date le sue caratteristiche e la sua localizzazione, questo sintomo pone problemi di diagnostica differenziale con le altre situazioni dolorose della parete toracica anteriore (tabella 2)⁷.

Tabella 2. - *Diagnosi differenziale del dolore toracico.*

- Cause cardiovascolari di natura ischemica
 - aterosclerosi coronaria
 - steno/insufficienza aortica
 - miocardiopatia ipertrofica
 - grave anemia/ipossia
- Cause cardiovascolari di natura non ischemica
 - pericardite
- Cause gastrointestinali
 - reflusso gastroesofageo
 - spasmo esofageo diffuso
- Cause polmonari
 - embolia polmonare
 - pneumotorace
 - polmonite
- Cause neuromuscolari e scheletriche
 - sindrome S.A.P.H.O.
 - herpes zoster (fase prevescicolare)
- Cause "emotive" e psichiatriche
 - sindrome ansiosa
 - depressione

L'interessamento periferico è più spesso rappresentato da una mono-artrite acuta, localizzata soprattutto al ginocchio, a volte associata a manifestazioni sistemiche quali iperpiressia e malessere generale ed accompagnata da importanti segni locali di flogosi, tanto da simulare un'artrite settica¹⁰. Talora è possibile osservare una mono-oligoartrite, ad andamento subacuto o cronico, con aspetti erosivi¹. All'analisi microscopica il liquido sinoviale si presenta ipercellulato con prevalenza di polimorfonucleati e con pochi monociti.

Come si è detto, il processo patologico può interessare anche altre sedi ossee, a volte in maniera esclusiva, ponendo ulteriori difficoltà diagnostiche. Così, ad esempio, aspetti osteitico/iperostotici si possono riscontrare a livello dell'ileo o della mandibola, provocando, in quest'ultimo caso, una sintomatologia confondibile con quella indotta da patologie di interesse odontoiatrico.

Anche le ossa lunghe possono essere coinvolte: in particolare sono interessate le ossa lunghe degli arti inferiori e le clavicole realizzando quadri di tipo osteolitico all'interno di zone di osteosclerosi¹⁰. Le sedi coinvolte appaiono dolenti, tumefatte ed iperemiche, creando possibili confusioni con l'osteomielite e con le neoplasie primitive dell'osso¹⁰.

Il coinvolgimento del rachide è per solito segmentario, interessando alcune vertebre adiacenti, in particolare del tratto toracico^{1,7}.



Figura 2. Osteite-iperostosi dei corpi vertebrali.

I processi osteitici dei corpi vertebrali si rendono responsabili di quadri simili a quelli della spondilite anchilosante o della iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (D.I.S.H.)¹². Non è raro, inoltre, il coinvolgimento sacro-ileitico, mono o bilaterale, con ulteriori difficoltà diagnostico-differenziali nei confronti della spondilite anchilosante⁷.

Le principali manifestazioni cutanee della sindrome S.A.P.H.O. sono l'acne conglobata e la pustolosi palmo-plantare.

L'acne conglobata è una variante suppurativa dell'acne volgare, caratterizzata da formazioni ascessuali profonde e da cicatrici irregolari. Si osserva quasi esclusivamente nei maschi; per solito è persistente ed evolve verso esiti cicatriziali retraenti e/o cheloidi sfiguranti⁵. La malattia colpisce prevalentemente i glutei, le cosce e gli arti superiori, potendo comunque interessare anche il volto, il collo e la parte superiore del tronco¹¹.

La pustolosi palmo-plantare si manifesta con piccole pustole sterili, del diametro di circa 2-4 mm, che compaiono acutamente e che rapidamente si espandono, interessando nel volgere di pochi giorni il palmo delle mani, la pianta dei piedi e le superfici volari delle dita⁷. Un'altra tipologia di coinvolgimento cutaneo che può associarsi alle manifestazioni osteoarticolari di questa sindrome è la psoriasi pustolosa palmo-plantare di Barber, il cui quadro clinico ed istologico è del tutto simile a quello della pustolosi palmo-plantare dalla quale è difficilmente distinguibile.

In uno studio multicentrico condotto da Kahn e dalla Chamot, il 10% circa dei pazienti con sindrome S.A.P.H.O. risultava anche affetto da psoriasi, una percentuale decisamente superiore a quella riportata nella popolazione generale. D'altro canto, i pazienti con psoriasi sviluppano con maggiore frequenza pustolosi palmo-plantare e viceversa¹. Queste osservazioni porterebbero a includere la psoriasi tra le manifestazioni cutanee di questa malattia.

All'opposto, uno studio condotto da Mejjad et al., ha dimostrato come le manifestazioni osteoarticolari rilevabili nei pazienti con pustolosi palmo-plantare siano sostanzialmente diverse da quelle dell'artrite psoriasica, suggerendo quindi una precisa distinzione tra le due entità ed una loro associazione con manifestazioni osteoarticolari diverse^{10,14}. È comunque importante sottolineare che le lesioni cutanee possono essere sincrone, precedere o, più frequentemente, seguire il quadro osteoarticolare, che, pertanto, può rappresentare l'unico segno della malattia (varianti puramente osteitico-iperostotiche)^{15,16}. In letteratura esistono segnalazioni in cui l'interessamento cutaneo si è reso evidente anche oltre 20 anni dopo la comparsa delle lesioni ossee.

Spesso dunque la diagnosi deve basarsi su alcuni elementi clinico-radiologici caratteristici più che non sull'intero corredo sintomatologico sintetizzato dall'acronimo che definisce questa entità patologica.

Diagnosi

La sindrome S.A.P.H.O. non possiede marker istologici, sierologici o radiologici tali da consentire di porre una diagnosi di certezza^{7,10,12}. Gli esami emato-chimici evidenziano in genere solamente un movimento degli indici aspecifici di flogosi ed, occasionalmente, un modico aumento delle γ -globuline. Per la diagnosi ci si avvale di alcuni criteri rivisitati ed aggiornati recentemente da Kahn (tabella 3).

Tabella 3. - Criteri diagnostici della S.A.P.H.O (da Khan: ACR 2003).

- Interessamento osteoarticolare in corso di pustolosi palmo-plantare e psoriasi volgare
- Interessamento osteoarticolare in corso di acne severa
- Iperostosi/osteite sterile* isolata (adulti)
- Osteomielite cronica multifocale ricorrente (bambini)
- Interessamento osteo-articolare in corso di malattie croniche intestinali

* Ad eccezione di *Propionibacterium acnes*

L'iperostosi e l'osteite rappresentano le lesioni radiologiche elementari che più caratterizzano questa malattia, responsabili rispettivamente dell'aumento di volume e della densità ossea che contraddistinguono i segmenti ossei interessati^{10,11}. Lesioni di questo tipo si possono evidenziare a livello delle clavicole, dello sterno e delle coste, con interessamento in queste ultime sia del segmento posteriore che di quello anteriore, dove l'ossificazione dell'area subcondrale può portare alla fusione parziale o totale con lo sterno. La sclerosi ossea è solitamente uniforme, anche se sono possibili aspetti di tipo pagetoide¹. Alcune volte si possono osservare fenomeni erosivi ed apposizioni ossee marginali associate alle alterazioni sopradescritte^{7,9,12}.

Accanto alle lesioni elementari surriportate, si possono verificare estese calcificazioni dei tessuti molli con l'eventuale formazione di masse mediastiniche simil-tumorali tali da comprimere le strutture vascolari loco-regionali e, pertanto, determinare fenomeni occlusivi responsabili di vere e proprie sindromi dello sbocco toracico¹³.

Riguardo all'utilizzo di metodiche strumentali, soprattutto per lo studio di particolari regioni anatomiche come la parete toracica anteriore, è necessario sottolineare la difficoltà di evidenziare le alterazioni tramite la radiologia convenzionale, dal momento che la sovrapposizione di alcune strutture come il piastrone sternale, la colonna vertebrale e le strutture mediastiniche rendono difficoltosa una precisa ed affidabile interpretazione delle im-

magini¹⁹. Nella pratica clinica, si è soliti ricorrere a metodiche più sensibili come la scintigrafia ossea, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica nucleare (figure 1, 2, 3).

La scintigrafia ossea si contraddistingue per la sua sensibilità nei confronti delle modificazioni del metabolismo osseo quali che siano i fattori causali. Proprio per la sensibilità che la caratterizza, tale metodica risulta utile nell'identificare lesioni osteo-articolari in fase molto precoce, permettendo quindi di procedere ad uno studio selettivo e più approfondito del distretto interessato²⁰. Nell'ambito della sindrome S.A.P.H.O., un quadro scintigrafico caratteristico, il cosiddetto "bull's head sign", si osserva nel coinvolgimento bilaterale delle articolazione sterno-claveari associato a quello dell'articolazione manubrio-sternale²¹. La scarsa specificità di questa tecnica implica l'utilizzo di altre metodiche complementari atte a chiarire la causa dell'alterazione osteo-articolare.

La tomografia computerizzata, grazie alla maggiore risoluzione, alla multidirezionalità ed alla possibilità di elaborare l'immagine acquisita, trova la sua indicazione nello studio di regioni anatomiche particolarmente complesse quali le articolazioni della parete toracica anteriore²². È comunque necessario interpretare correttamente le informazioni derivanti da questa metodica, in quanto l'iperostosi e la sclerosi ossea assumono maggiore specificità diagnostica rispetto ad altri segni elementari come le erosioni e le cisti subcondrali e le calcificazioni meniscali, prive di un sicuro significato patologico^{23,24}.

La risonanza magnetica, grazie alla sua elevata risoluzione spaziale e alle sue proprietà multiplanari, è utilizzata per indagare non solo alterazioni riguardanti l'osso e le strutture articolari, ma anche per ricavare informazioni relative ai tessuti molli circostanti. L'alterazione più precoce evidenziabile è rappresentata dal cosiddetto edema osseo ("oedema bone pattern"), espressione di una precoce lesione osteitica e caratterizzata da un segnale ipointenso nelle immagini in T1 ed iperintenso in quelle T2 pesate.

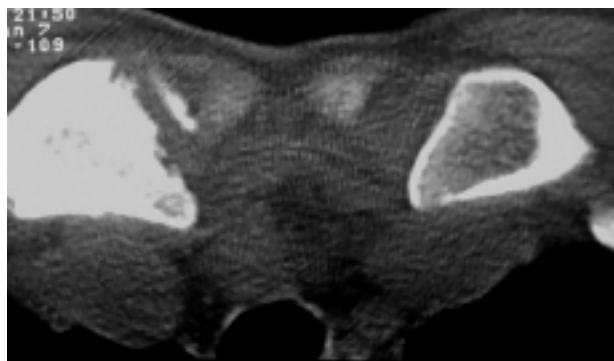


Figura 3. TC delle articolazioni sterno-claveari. Questa tecnica permette una buona visualizzazione sia delle erosioni che delle manifestazioni iperostotiche.

A questa lesione possono seguire od accompagnarsi aspetti erosivi, aree di osteolisi, di periostite e sclerosi ossea^{25,26}.

Terapia

A scopo sintomatico, i farmaci più utilizzati sono rappresentati dai FANS, nessuno dei quali si è dimostrato più efficace degli altri^{1,7,27}. Durante le fasi di acuzie della malattia, la sintomatologia algica può essere tale da giustificare l'utilizzo di farmaci analgesici ad azione centrale²⁷.

L'utilizzo degli steroidi per via sistemica risulta di efficacia variabile e non prevedibile, mentre per le sinoviti periferiche può rendersi necessaria la somministrazione degli stessi per via intra-articolare^{7,27}. Tra gli antibiotici, un certo interesse hanno le tetracicline che, in aggiunta all'azione antimicrobica contro il *Propionibacterium acnes*, posseggono un effetto inibente sulle metalloproteasi e le collagenasi²².

Qualche beneficio è stato descritto anche con la sulfasalazina e con la colchicina^{29,30}.

I retinoidi, utilizzati spesso nel trattamento di forme severe di acne e pustolosi, dovrebbero essere evitati in quanto possono provocare iperostosi^{7,31}.

L'impiego dei bisfosfonati, in particolare del pamidronato, è stato suggerito per gli effetti antiosteoclastici: la S.A.P.H.O. è infatti caratterizzata sia da un aumentato rimodellamento osseo che da una osteite e questi farmaci potrebbero essere efficaci su entrambi i processi³².

In passato è stata anche utilizzata la calcitonina, che interagendo con i recettori degli osteoclasti, provoca una marcata riduzione della superficie rugosa diminuendone l'attività di riassorbimento osseo. In associazione con i bifosfonati parrebbe indurre una migliore e più efficace risposta.

Sulla scorta del documentato incremento della produzione di TNF α , è stato anche suggerito l'impiego di agenti biologici bloccanti il TNF α medesimo. I pochi dati fino ad ora a disposizione non consentono tuttavia di trarre conclusioni definitive in merito³³.

Bibliografia

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome acne pustolose hyperostose osteite (SAPHO). Resultants d'une enquête nationale. 85 observations. Rev Rhum 1987; 54: 187-96.
2. Windom P, Stanford JP, Ziff M. Acne conglobata and arthritis. Arthritis Rheum 1961; 4: 632-5.
3. Sasaki T. A case with osteomyelitis of the bilateral clavicles associated with pustolosis palmaris et plantaris. Rinsho seikeigeka 1967; 2: 333-7.
4. Sonozaki H, Azuma A, Okai K, Nakamura K, Fukuoka S, Tateishi A, et al. Clinical features of 22 cases with "inter-sterno-costo-clavicular ossification". A new rheumatic syndrome. Arch Orthop Trauma Surg 1979; 95: 13.
5. Sonozaki H, Kawashima M, Hongo O, Yaoita H, Ikeno M, Matsuura M, et al. Incidence of arthro-osteitis in patients with pustolosis palmaris et plantaris. Ann Rheum Dis 1981; 40: 554.
6. Fallet GH, Lagier R, Gerster JC, Arroyo J. Sterno-costo-clavicular hyperostosis (SCCHO) with palmo-plantaris pustolosis (PPP). Clin Exp Rheum 1987; 5: 135-41.
7. Kahn MF, Kahn MA. The SAPHO syndrome. In: Bailliere's Clinical Rheumatology: Psoriatic arthritis 1994; vol 8, n 2: 333-61.
8. Gester JC, Lager R, Livio JJ. Propionibacterium acnes in spondylitis with palmo-plantar pustolosis. Ann Rheum Dis 1990; 49: 337-9.
9. Kahn MF, Chamot AM, Kahn MA. SAPHO syndrome. In: Rheumatic diseases Clinics of North America: spondyloarthropathies. Philadelphia: Saunders 1992; 18:225-46.
10. Ciancio G, Sandri G, La Corte R, Trotta F. La sindrome SAPHO. Reumatismo 1997; 49: 189-98.
11. Trotta F, La Corte R. La sindrome S.A.P.H.O.. In: Atti Simposio Internaz Artropatia Psoriasica 1991; 113-25.
12. Kahn MF, Benhamou CL, Chamot AM, Prost A, Kaplan G, Beraneck L. Syndrome acne-pustulose-hyperostose (SAPHO) et spondylartrite ankylosante. In: L Simon et CH Herrison: La spondylartrite ankylosante: actualités nosologiques et thérapeutiques. Paris: Masson 1998; 28-34.
13. Van Holsbeeck M, Martel W, Dequeker J, Favril A, Gielen J, Verschakelen, et al. Soft tissue involvement, mediastinal pseudotumor and venous thrombosis in pustolotic arthro-osteitis. Skeletal Radiol 1989; 18: 1-8.
14. Mejjad O, Daragon A, Louvel JP, Da Silva LF, Thominé E, Lauret P, et al. Osteoarticular manifestations of pustolosis palmaris et plantaris and of psoriasis: two distinct entities. Ann Rheum Dis 1996; 55: 177-80.
15. Trotta F, La Corte R, Bajocchi G, Manicardi S. Hyperostosis and multifocal osteitis: a purely rheumatological subset of the SAPHO syndrome. Clin Exp Rheum 1990; 8: 401-404.
16. Kahn MF, Bouvier MB, Palazzo E. Sterno-clavicular pustolotic osteitis (SAPHO). 20 years interval between skin and bone lesions. J Rheumatol 1991; 18: 1104-08.
17. Vaile JH, Langlands DR, Prichard MG. SAPHO syndrome: a new pulmonary manifestation? J Rheumatol 1995; 22: 2190-1.
18. Vanin E, Drigo P, Martini G, Gigante C, Chiozza ML, Marcazzò L, Zulian F. SAPHO syndrome and a transient hemiparesis in a child: coincidence or a new association? J Rheumatol 2002; 29: 384-7.
19. Lo Monaco A, Santilli D, Trotta F. La semeiotica del massiccio toracico anteriore rivisitata. Reumatismo 2002; 54: 52-8.
20. Verbruggen LA, Shahabpour M, De Greeter F, Van Tiggelen R. Femoral periosteal thickening in pustolotic arthro-osteitis including 3 years follow up by magnetic resonance imaging. J Rheumatol 1993; 20: 1793-1800
21. Freyschmidt J, Sternberg A. The bull's head sign: scintigraphy pattern of sternoclavicular hyperostosis and pustulotic arthrosclerosis. Eur Radiol 1998; 8: 807-12
22. Destouet JM, Gilula LA, Murphy WA, Sagel SS. Computed tomography of the sternoclavicular joint and sternum radiology 1981; 150: 173-7.

23. Lucet L, Le Loet X, Menald JF, Mejjad O, Louvel JP, Januresse A, et al. Computed tomography of the normal sternoclavicular joint. *Skeletal Radiol*; 1996; 25: 237-41.
24. Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized?. *Seminars Arthritis Rheum* 2003; 30: 70-7.
25. Laiho K, Soini I, Martio J. Magnetic resonance imaging findings of manubriosternal joint involvement in SAPHO syndrome. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 232-3.
26. Peirò V, Freile I, De Haro FJ, Isaci I, Larre A, Berrocal JO. Bone imaging findings in SAPHO syndrome. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 698-9.
27. Ballara SC, Siraj QH, Maini RN, Venables PJW. Sustained response to doxyclyne therapy in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 819-21.
28. Rothschild B, Schils J, Lavelle H. Potential therapeutic approach to SAPHO. *Arthritis Rheum* 2000; 29: 332-4.
29. Berbis P, Deharo C, Privat Y. Osteite rhumatismale aseptique associée a la pustolose palmoplantare. Interêt de la colchicine. *Presse Méd* 1988; 17: 1410-1.
30. Wohl Y, Bergman R, Sprecher E, Brenner S. Stress in a case of SAPHO syndrome. *Cutis* 2003; 71: 63-7.
31. Crisp AJ. Pamidronate for SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 491.
32. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hulsemann JL, Zeidler H. Sustained response to necrosis factor- α -blocking agents in two patients with SAPHO syndrome.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Matteo Colina

Azienda Ospedaliera S. Anna

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Sezione di Reumatologia

Corso Giovecca, 203

44100 Ferrara

E-mail: teocolina@libero.it