

SAPHO-Syndrom

Autor : Prof. Dr. Fritz Schilling¹

Letzte Aktualisierung : Dezember 2006

Herausgeberbeirat : Prof. Dr. Loic Guillevin

¹Professor für klinische und radiologische Rheumatologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Germany.

[Krankheitsnamen](#)

[Definition](#)

[Einteilung des SAPHO-Syndroms \(s. Tabellengrafik\)](#)

[Differentialdiagnose](#)

[Klinische Manifestationen](#)

[Ätiologie \(Krankheitsursachen\)](#)

[Prävalenz \(Häufigkeit der Krankheit\)](#)

[Diagnose Methoden](#)

[Krankheitsverlauf](#)

[Viszerale Komplikationen](#)

[Therapie](#)

[Zusammenfassung](#)

[Kennwörter](#)

[Literatur](#)

Krankheitsnamen

Das Krankheitspanorama des SAPHO-Syndroms besteht aus osteo-artikulären und dermatologischen Symptomen, die französische Rheumatologen nach einer nationalen Enquete im Jahre 1987 zusammengestellt haben (7). Das Akronym „SAPHO“ bezeichnet krankhafte Veränderungen am Knochen-Gelenksystem unter den Fachausdrücken „Osteitis“ (Knochenentzündung) und dieser zugehörig „Hyperostose“ (Vermehrung von Knochensubstanz) sowie „Synovitis“ (Gelenkentzündung). Als Symptome der Haut können sich „Pustulose“ (eitrige Bläschenbildung), Psoriasis (Schuppenflechte), meistens an Handflächen und Fußsohlen (Pustulosis palmo-plantaris), und „Akne“ (Acne conglobata oder fulminans) manifestieren.

S = Synovitis (Arthritis, Gelenkentzündung)

A = Akne (Acne conglobata, Acne fulminans)

P = Pustulosis (pustulöse Hautkrankheiten, insbesondere Acne und Psoriasis pustulosa)

H = Hyperostosis

(verdichtete und vermehrte Knochenbildung)

O = Osteitis (Knochenentzündung: Osteomyelitis und Periostitis, d.h. Knochenmark- und Knochenhautentzündung)

Die in der Literatur immer wieder zitierten „50 Synonyma“ (8) sind nicht gleichbedeutend mit dem SAPHO-Syndrom und sind nicht identisch

mit dessen weit gespanntem Panorama, sondern es handelt sich überwiegend um kasuistische Einzeldarstellungen mit Ausschnitten aus diesem vielschichtigen Syndrom. Die in Japan beschriebene "Pustulöse Arthro-Osteitis" (14,90,91) und das in der deutschen Radiologie bekannte "Akquirierte Hyperostose-Syndrom" (13,14) sind klinisch inhomogen gebliebene und unscharf abgegrenzte Definitionen SAPHO-gleichen Inhalts. Ebenso SAPHO-integral ist die (juvenile) chronische rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO).

Definition

Das SAPHO-Syndrom ist eine „Skibo-disease“, d.h. eine Assoziation von pathologischen Symptomen bestimmter Knochen- und Gelenkerkrankungen mit Symptomen bestimmter Hautkrankheiten (17,129,131).

Nach der breit zusammenfassenden Darstellung von Professor Kahn 1994 (36) gelten folgende Kriterien: 1.) Vorliegen einer multifokalen sterilen Osteomyelitis (Knochenmarkentzündung), mit oder (noch) ohne die pustulöse Hautkrankheit; oder 2.) Vorliegen von Arthritiden bei einer der pustulösen Dermatosen; oder 3.) Vorliegen einer Knochenmarkentzündung bei pustulöser Dermato- se oder bei Psoriasis (vgl. 16,39). Die alle drei

Kriteriengruppen (mindestens potentiell) verbindende Hautkrankheit ist die pustulöse Variante a) der Schuppenflechte (Psoriasis pustulosa, Pustulosis palmo-plantaris), b) der Akne (Acne conglobata, fulminans od. Triade) und c) einiger seltener pustulöser Dermatosen. Das Syndrom ist meistens rezidivierend oder prozesshaft chronisch und endlich selbstheilend, nie septisch, und es wird nie bösartig. (Übersichten siehe bei 8,28,36,37,38,40,71,78,93,96,125,131 u. Tab.1).

Einteilung des SAPHO-Syndroms (s. Tabellengrafik)

Die deutsche Rheumatologie hatte schon 1986 bzw. inzwischen zwei neue Krankheiten entdeckt und dokumentiert, die dem SAPHO-Syndrom als nosologische Entitäten (d.h. als selbstständige, wenn auch verwandte Krankheitseinheiten) zugehören: 1.) Die 1985/86 beschriebene „Spondarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica“: Spond.hyp.pp (67); und 2.) die 1997 definierte „chronische rezidivierende multifokale Osteomyelitis des Erwachsenenalters“: die adulte CRMO (75). Die Spond. hyp.pp verbindet Symptome der dritten mit solchen der zweiten SAPHO-Kriteriengruppe; und die adulte CRMO stellt eine neue Krankheitsgruppe der CRMO dar, also einer Krankheit, die bislang nur für die Kindheit, nicht aber für erwachsene Patienten definiert und bekannt war, und die also jetzt die erste SAPHO-Kriteriengruppe zu einer selbstständigen Entität erweitert. Das SAPHO-Syndrom ist also kein einheitliches Krankheitsbild, sondern ein heterogenes Krankheitspanorama, das deshalb auch nicht zur ärztlichen Anwendung als End-Diagnose eines Krankheitsfalles taugt. Vielmehr zwingt die SAPHO-Symptomkonstellation in jedem Einzelfall zur klinisch-, radiologisch- und histopathologisch-rheumatologischen Differenzierung (78,82).

Differentialdiagnose

Differentialdiagnose der CRMO: Akute (eitrige) Osteomyelitis bzw. Poly-Osteomyelitis, Histiozytose (Langerhans), gutartige und maligne Knochentumoren (z.B. Ewing-Sarkom), die chronische Polyarthritiden (69), insbesondere die juvenile idiopathische Arthritis (62), die Spondylitis ankylosans (68). Differentialdiagnose der Spond.hyp.pp: Spondarthritis psoriatica, Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew), primär chronische Osteomyelitiden.

Die „Multifokale rezidivierende Periostitis“ (MRP) haben wir als Variante der CRMO erkannt (64).

Klinische Manifestationen

Die Darstellung dieser Krankheitsbilder erfolgt jetzt entsprechend eigener Erfahrung an unserem SAPHO-Kollektiv (n = 173). Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Krankheiten innerhalb

des Gesamtsyndroms geht aus der Tabelle hervor. Die beiden selbstständigen Entitäten, die dieses Syndrom überwiegend ausmachen, sind folgendermaßen zu beschreiben (71):

1. Die Chronische rezidivierende multifokale Osteomyelitis

CRMO galt bis vor einigen Jahren als eine sehr seltene, entzündlich gutartige Knochenkrankung des (häufiger weiblichen) Kindes- und Jugendalters (2,19,20,27,29,31,32,71,78,79,82,87,88,89,95). Auch das „SAPHO-Syndrom des Kindesalters“ ist identisch mit der juvenilen CRMO (1,48,57). Wir haben dieser die „adulte CRMO“ hinzugefügt (74,75).

Unsere Erkenntnis nach Analyse von jetzt 85 (49%) eigenen Krankheitsfällen ergibt ein neues Bild dieser „primär chronischen (nicht-eitrigen) Poly-Osteomyelitis“ des Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalters (71), die mit zunehmender Kenntnis immer häufiger gefunden wird (74,75, 82). Die Krankheit lässt verschiedene Verlaufstypen subakuter, rezidivierender und chronischer Art und mehrere charakteristische Befallmuster-typen, nämlich der vorderen Thoraxwand, der Röhrenknochen, des Beckens (65), der Wirbelsäule (68), der Kieferknochen und eine neue Form chronischer Arthritis erkennen (69). Pathognomonisch (krankheitsspezifisch) ist die Histopathologie des Knochenmarkprozesses, den wir den „plasmazell-sklerotischen Prozess“ mit überwiegend lympho-plasmazellulärer Entzündung genannt haben, und der in den Operations- und Biopsie-Präparaten kulturell frei ist von eitererregenden Keimen (3,61, 66,105).

Die Anzahl der betroffenen Entzündungsherde an Knochen und Gelenken nimmt mit zunehmendem Manifestationsalter von der Polysymptomatik der juvenilen CRMO bis zur Oligosymptomatik der adulten CRMO ab. In durchschnittlich der Hälfte aller Krankheitsfälle leiden die Patienten am entzündlichen „Syndrom der vorderen Thoraxwand“ (ACW) mit Brustbein- und benachbarter Gelenkentzündung (33,71).

Quälend ist der häufige „Beckentyp“ mit „sympathischer Coxitis“, d.h. einer schmerzhaft behindernden Hüftgelenkentzündung (65). Die Gelenke in der Nachbarschaft metaphysärer Knochenmarkläsionen sind bei Kindern häufig „mitleidend“ entzündet, die „sympathische Arthritis“, die aber nicht chronisch destruktiv wird und überwiegend an den Röhrenknochen der Beine vorkommt (69). Im Erwachsenenalter betreffen die Knochenmarkentzündungen die Diaphysen der Röhrenknochen, überwiegend des Oberschenkels (Femur). Der entzündliche Befall des Schlüsselbeins (primär chronische Osteomyelitis der Clavicula) ist recht charakteristisch und kommt auch solitär (als einziger Entzündungsort) vor (21,66).

Bei dem „Wirbelsäulentyp“ der CRMO sind einer oder mehrere Wirbelkörper im Sinne einer sterilen Spondylitis befallen (53,68,102,104,105, 110,128), sekundär dabei auch manchmal die Bandscheibe (Spondylodiszitis) (80,86,93), was Verwechslungen mit der Bechterewschen Krankheit (ankylosierende Spondylitis) zur Folge hat (82). Auch die Kieferknochen (Mandibula) können beteiligt sein, schmerzhaft und das Gesicht mit Schwellungen entstellend, und dies auch manchmal solitär (35,70,126,130).

Seltener in kindlichen und jugendlichen Fällen (30%), häufiger (bis über 70%) aber bei erwachsenen Krankheitsfällen kommt dabei an der Haut die Pustulosis palmo-plantaris, seltener und besonders bei männlichen Jugendlichen die pustulöse Akne (Pubertätsakne) und manchmal auch familiär die Psoriasis vulgaris vor (16,6741, 71,74,75,81,82,83,133). Vereinzelt beschrieben sind neutrophile Dermatosen (Pyoderma gangraenosum, Sweet-Syndrom) bei CRMO-Fällen (10,19,54,136). Die Dermatologie ist mit dem Umgang "SAPHO-Syndrom" noch zurückhaltend (17,23,25).

Die Laborbefunde sind uncharakteristisch, mit systemischen Entzündungszeichen wechselnd mäßiger Aktivität, wobei charakteristischerweise (und differentialdiagnostisch wichtig) das CRP hinter der BSG-Erhöhung zurückbleibt und Leukozytosen fehlen. Reaktiv leicht erhöhte ANA-Titer kommen vor; die Immunpathologie und die Serologie sind aber durchweg negativ.

Komplizierend können die paraossär bzw. peri-vertebral entstehenden entzündlichen Weichteil-ödeme werden (s. unten). Frakturgefährdet ist die Spondylitis (12,26,68,86). Die Koinzidenz mit pulmonalen Erkrankungen (42,113,117), mit dyserythropoetische Anämie (49), mit Takayasu disease (32,68), mit einer Borreliose (66) und mit dem M. Behcet (6) ist kasuistisch belegt.

2. Die Spondarthritis hyperostotica pustulopsoriatica (67)

ist eine entzündlich-enthesiopathisch (enthesi-tisch) geprägte, d.h. über knochen-nahe Bindege-websentzündung entstehende, HLA-B27 nega-tive Spondylarthropathie des Erwachsenenalters (72). Sie besteht aus der Trias (Triade) a) sterno-kosto-klavikuläre Hyperostose mit Fibro-stitis costo-clavicularis und schmerzhafter ossi-fizierender Periostitis, häufig nur einseitig und kompliziert durch die Stenose der benachbarten V. subclavia (44); b) produktive Spondylopathie (hyperostotisch, syndesmophytär oder parasyn-desmophytär verknöchern der Wirbelsäulenbe-fall, und c) Pustulosis palmo-plantaris (psori-atica), manchmal nur an den Händen mani-festiert; d) fakultativ auch mit Arthritiden und mit Sacroiliitis (71). Wir kennen 37 Patienten, das sind 21% unseres SAPHO-Kollektivs.

Die CRMO stellt fast die Hälfte und die Spond. hyp. pp etwa ein Viertel aller SAPHO-Fälle. Diese Krankheiten sind sich innerhalb, also „unter dem Dach“ des SAPHO-Syndroms nur in Bezug auf die begleitende Dermatose sehr ähnlich. Pathogenetisch aber (und wahrschein-lich auch ätiologisch) sind sie wesensverschie-den: der CRMO liegt eine reaktive chronische Osteomyelitis zugrunde. Die Spond.hyp.pp aber stellt eine entzündliche Enthesiopathie dar (84), wie sie typisch ist für alle sogenannten Spondyl-arthropathien (85) und somit in Differentialdia-gnose zur Spondylitis ankylosans (Bechterew) und zur psoriatischen Spondarthritis tritt (16,41, 47,52,76,82,93).

3. Das restliche Viertel des SAPHO-Syndroms gehört drei unscharf („undifferenziert“) überlappenden Abortivformen der CRMO bzw. der Spond. hyp. pp an (Tab.1):

Das erweiterte ACW-Syndrom (33,107,141) stellt eine undifferenzierte CRMO dar; das erweiterte Syndrom der „sternokostoklavikulären Hyperostose“ (SCCH) (140,146,147) stellt eine un-differenzierte Spond.hyp.pp dar; und die Krank-heitsfälle, die an der Haut mit Acne conglobata oder Acne fulminans belastet sind, spielen sich am Skelett in verschiedener Form ab. Bekannt war bereits die Akne-Spondarthritis (56); neu aber ist die Akne-CRMO, die in der Pubertät dramatisch verlaufen kann (66,83,149,150).

Eine weitere Assoziation innerhalb des SAPHO-Syndroms ist deren „enteropathische Form“, die verbunden ist mit einer chronischen entzünd-lichen Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Col-itis ulcerosa) (4,27,28,34,71,119), mit Analogien zu den enteropathischen Spondarthritiden (59). Wir haben dies unter unseren SAPHO-Patienten fünfmal gefunden und zwar ausschließlich bei der CRMO in 5 von 63 Fällen = 9% (73). Dabei handelt es sich viermal um eine typische Trias aus CRMO, Morbus Crohn und Pustulosis palmo-plantaris.

Ätiologie (Krankheitsursachen)

Insgesamt ist für das SAPHO-Syndrom die Ursache bzw. die Ursachen praktisch noch unbekannt. Bei der nosologischen Verschieden-heit der konstituierenden Krankheiten ist mit ei-ner einheitlichen Ätiologie gar nicht zu rechnen, abgesehen von der Hypothese, dass die gemeinsame Dermatologie eine ätiologische Komponente bieten könnte (78). Auch sind ge-netische Gemeinsamkeiten noch unklar, mit Ausnahmen (16,81,123).

Für die Spond.hyp.pp gibt es keine ätiologische Erklärung, zumal diese Spondarthritis keine überdurchschnittliche HLA-B27-Prävalenz auf-weist. Die Pathogenese ist eindeutig enthesio-

pathischer Natur, deren Ursache vielleicht immunpathologisch erkennbar werden wird.

Für die CRMO bietet sich eine interessante Hypothese an, nachdem keine infektiöse Ursache der zugrundeliegenden, sterilen Osteomyelitis gefunden worden ist. Es sind aber vielfach anaerobe, hypovirulente und normalerweise hautständige Keime gefunden worden, wobei das Propionibakterium *acnes* und coagulase-negative Staphylokokken von Bedeutung sind (43,45,78,82,83,98,115,137), nämlich als potentiell antigener Trigger. Auf diesem Wege könnte unter bestimmten Bedingungen dieser Erreger im Knochenmark eine blande Entzündung auslösen, die typisch immunologisch geprägt ist mit lympho-plasmazellulären Infiltraten, die später ihrerseits reaktiv sklerosierend und hyperostosierend zum Bild der „sklerosierenden Osteomyelitis“ (Garrè) (3,61,66,105, 124) führen. Dies ist der morphogenetische Prozess, der der CRMO zugrunde liegt, und diese primär chronische Osteomyelitis als eine „reaktive Osteomyelitis“ (Schilling) charakterisiert (75; Tab.2). Eine entsprechende Serologie gibt es aber nicht.

Seit 10 Jahren weiß man, dass es eine „cromo-Maus“ gibt, die ein Tiermodell für die CRMO darstellen könnte und zu der Vermutung führte, dass auch bei dieser erbliche Faktoren an ihrer Entstehung beteiligt sind (22). In der Abteilung für Medizinische Genetik der Univ.-Kinderklinik München (Frau Dr. Jansson) wird daran gearbeitet (31). Familiäres Vorkommen der CRMO ist nicht selten (16,31,81), auch bei Zwillingen.

Prävalenz (Häufigkeit der Krankheit)

Inzidenz und Prävalenz sind für das SAPHO-Syndrom noch unbekannt, es liegen keine Daten vor. Die Spond. hyp. pp ist selten, unsere jetzt 35 Krankheitsfälle haben wir innerhalb von 20 Jahren gesammelt.

Für die CRMO haben wir aber gewisse Anhaltspunkte. Die jetzt 85 Krankheitsfälle haben wir im Laufe der letzten 8 Jahre klinisch, poliklinisch und konsiliarisch in Erfahrung gebracht und zusammengestellt (82). Damit ist diese Krankheit, in deutlichem Zusammenhang mit der diagnostischen Kenntnis, aus ihrer scheinbaren Seltenheit herausgeholt worden. Ihre Häufigkeit ist ähnlich unseren Prävalenz-Erfahrungen bei einigen Kollagenosen, etwa zwischen Sklerodermie und Lupus erythematodes. Wenn wir aufgrund dieser Vermutung die Prävalenz der CRMO auf 0,04% einschätzen würden, müssten wir mit vielleicht 30.000 CRMO-Patienten (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) in Deutschland (80 Mio.) rechnen. Diese Zahl liegt jedenfalls wesentlich höher als die bisherige „sehr seltene“ Einschätzung. Einen Anhaltspunkt für die Inzidenz haben wir natürlich nicht.

Diagnose Methoden

Die Diagnose einer Krankheit hängt ab von medizinisch vorgegebenen Kriterien, die es dem Arzt erlauben, verdachtsweise, mit Wahrscheinlichkeit oder mit Sicherheit die Krankheit zu benennen. Die Kriterien für das SAPHO-Syndrom hat Kahn definiert (8,36,37,38), und sie sind Kapitel „Definition“ schon zitiert worden. Vereinfacht bedeuten sie Folgendes: Der Verdacht muss geweckt werden, wenn bei einem Patienten eine pustulöse Hautkrankheit vorliegt, verbunden mit „rheumatischen“ Schmerzen; und der Verdacht wird zur Wahrscheinlichkeit erhoben, wenn die Untersuchung ergibt, dass die Schmerzen von einer sterilen Knochen- oder Gelenkentzündung ausgehen, wobei die pustulöse Dermatose, insbesondere der Handflächen und/oder Fußsohlen (Ppp) auch fehlen kann. Eine sichere Diagnose „SAPHO“ gibt es aber nicht, wenn man die nosologische Heterogenität des SAPHO-Syndroms bedenkt, die zur weiteren Differenzierung verpflichtet. Diese geht von der rheumatologischen (und ggf. dermatologischen) Untersuchung des Patienten aus (78) und hat sich dann der Skelettszintigraphie (3,13,18) und entsprechend deren Aussage der weiteren radiologischen Untersuchung zu bedienen (3,14,72, 92). Dabei steht die Kernspintomographie (MRT) im Vordergrund der Aussagekraft (43), dann aber auch die konventionelle Röntgenologie und Tomographie (71,92). Schließlich kann oder muss die histologische Untersuchung einer Knochenstanze (Probiopsie) die letzte Aussage liefern (9,20,43,61).

Damit wird also zunächst nach den Kriterien der CRMO gefragt (79), die bis jetzt noch nicht endgültig definiert worden sind. Den „Verdacht“ nahe legen wiederum die Pustulose der Handflächen und Fußsohlen, dies auch anamnestisch, oder auch in der Familie die Schuppenflechte, verbunden mit Schmerzen im Bereich des Brustbeins oder des Beckens mit Hüftgelenkbehinderung oder Knie- und Fußgelenkschwellung oder auch Belastungsschmerzen der Wirbelsäule. „Wahrscheinlich“ wird die Diagnose der CRMO, wenn die Skelett-Szintigraphie durch Nuklidanreicherung einen der bekannten Lokalisationstypen bestätigt (18,50,63,65,71), ohne Vorliegen eines septischen Krankheitsbildes und dies auch dann, wenn die Hautkrankheit fehlt. „Gesichert“ wird die Diagnose der CRMO durch den Nachweis der sterilen Knochenmarkentzündung (primär chronische Osteomyelitis), was bereits durch die typischen MRT-Sequenzen im Sinne des entzündlichen Knochenmarködems an charakteristischen knöchernen Stellen (Sternum, Clavicula, Metaphysen von Röhrenknochen, Beckenknochen, Wirbelkörper, Fersenbein, Unterkiefer u.a.) geschieht (9,80,92); und

schließlich durch den histopathologischen und sterilen Nachweis (9,61). Diesen haben wir als den „plasmazell-sklerotischen Prozess“ beschrieben, dessen Infiltration mit nicht-eitrigen Entzündungszellen (Lymphozyten und Plasmazellen) die Diagnose bestätigt (66,75,78).

Der Prozess ist nicht immer multifokal, also an mehreren Skelettstellen ablaufend, sondern es gibt auch, wenn auch seltener, solitär bleibende Knochenläsionen, z.B. am Schlüsselbein (20,66) oder Unterkiefer (70).

Die Spond.hyp.pp unterliegt diagnostisch den Kriterien der Trias aus Ppp, SCCH und Hyperostose an der Wirbelsäule (72). Eines dieser Symptome kann fehlen und insbesondere die sternokostoklavikuläre Hyperostose kann in Verbindung mit Hautveränderungen oligosymptomatisch vorkommen.

Nur bei der Acne fulminans kann es zu einem pseudo-septischen Krankheitsbild kommen (83). Sonst aber sind hohe Fieberschübe, höhere Leukozytose, kulturell Nachweis von Eitererregern, deutliche CRP-Erhöhung sowie auch eine destruierende Arthritis Ausschlusskriterien des SAPHO-Syndroms.

Krankheitsverlauf

Bei allen Formen des SAPHO-Syndroms können verschiedene Krankheitsverläufe vorkommen. Einen konstant torpid chronischen Verlauf haben alle Patienten, die an der Spond.hyp.pp leiden, und dies sind nur Erwachsene. Diese Krankheitsform kann sich offenbar erst nach der Pubertät entwickeln; und nach Abschluss der aktiven Krankheitsphase, die Jahrzehnte dauern kann, ist mit teilweise behindernden Defektheilungen zu rechnen.

Die CRMO galt, ihrem Namen entsprechend, als „rekurrierend“ d.h. also „immer wiederkehrend“ (rezidivierend). Diese Ausschließlichkeit stimmt nicht. Wir kennen subakute Verläufe, d.h. Patienten, die nach dem ersten Schub dieser Krankheit ausheilen (74). Rekurrierende Verläufe weisen Intermissionen (beschwerdefreie Phasen) zwischen einigen Monaten und durchschnittlich 1 1/2, max. 20 Jahren (11) auf. Es gibt aber auch chronische Verläufe, deren Krankheit viele Jahre „undulierend“ verläuft, d.h. also mit einer Form der Aktivität, die den fließenden Wellen einer Entwicklungsbewegung gleicht. Die längste Dauer unserer bislang beobachteten Krankheitsfälle haben jene Patienten, deren CRMO in später Kindheit begonnen hat, dann aber nicht mit Abschluss der Pubertät ausheilte, sondern die ihre Krankheit ins Erwachsenenalter hinübergetragen haben (78). Es werden solche Verläufe zwischen 2 1/2 und 20 Jahren berichtet (29). Hier muss man von einer getrübbten Prognose sprechen, in manchen Fällen mit schwergradiger Gehbehinderung, besonders beim

Beckentyp durch Coxitis (65). Selten kommen epiphysäre Entwicklungsstörungen vor (89) mit Längenwachstumsdifferenzen (15). Beobachtungspflichtig ist beim spondylitischen Typ die Gefährdung des Rückenmarks (68).

Bei dem jüngsten Kind unseres Kollektivs begann die CRMO im 4. Lebensjahr. Es folgt in der Manifestationskurve ein flacher Gipfel weiblicher Fälle gegen Ende des 2. Lebensjahrzehnts; und die beiden ältesten Patienten, die wir beobachten konnten, bekamen ihre Krankheit im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Sichere statistische Angaben über Spontanverläufe sind noch nicht so ausreichend (15,29,30,31,32,52), dass ggf. Therapieerfolge schon sicher vergleichbar wären. Unsere Beobachtungen liegen zwischen 2 und 20 Jahren, die durchschnittliche Krankheitsdauer zwischen 4 und 5 Jahren.

Viszerale Komplikationen

Viszerale Komplikationen kommen vereinzelt im Bereich der breiten entzündlich-ödematösen fibrosierenden und periostär ossifizierenden (148) Weichteilumgebung befallener Knochen (Schlüsselbein, Wirbel, Becken) vor, wie Gefäßstenosen (Subclavia bei Osteitis der Clavicula, Beckenvenen durch retroperitoneale Fibrose bei Osteitis des Darmbeins), Gefäßentzündungen (Aortitis zwischen Spondylitis und sternaler Osteitis), Nervenreizungen (Plexusneuritis bei Spondylitis der unteren Halswirbelsäule, Interkostalneuralgie), Pleuritis und Pericarditis bei oberer Thorax-Osteitis (ACW-Syndrom) u.a. (5, 32,42,47,61,66,68,78,82,95,153). Auch jene Krankheitsfälle verlaufen kompliziert, die enteropathisch durch eine Darmerkrankung belastet sind (73).

Die Langzeitbeobachtung unter Therapie stehender CRMO- Patienten bedarf nicht selten erneuter Skelettszintigraphie, jedenfalls aber kernspintomographischer Kontrolluntersuchungen im Abstand von etwa einem halben Jahr. Laborkontrollen sind weniger aussagekräftig, abgesehen von eventuellen Therapiekomplikationen.

Therapie

Eine spezifische Medikation für das SAPHO-Syndrom gibt es nicht. Die medikamentöse Therapie aller SAPHO-Fälle ist zunächst und prinzipiell nach rheumatologischen Gesichtspunkten antiphlogistisch ausgerichtet, also mit der Verordnung von sog. Antirheumatika und Basistherapeutika wie Sulfasalazin; im Allgemeinen in der Bedarfsdosierung und natürlich unter Beachtung der „Nebenwirkungen“ (8,19, 21,28,29,30,31,36,71,114,132).

Kortisonpräparate sollten nur selten, nur im Notfall und dann nur kurz stoßweise eingebracht werden, da sie auf Dauer „unentbehrlich“ werden

können und dann mit Gefahr verbunden sind. Rheumatologische Versuche mit verschiedenen immunmodulatorischen Basistherapeutika, und bereits mit TNF-alpha-Blockern (99,111,122, 138,142,150) sind bekannt gegeben worden, am häufigsten die Behandlung mit Methotrexat (27). Die Erfolge sind schwer zu beurteilen, da kontrollierte Studien fehlen. Die SAPHO-Therapie ist also bislang eine „symptomatische“, nicht „kausal“ begründbar.

Für alle SAPHO – Krankheitsfälle ist die interdisziplinäre, also die kooperative Zusammenarbeit des Rheumatologen mit Orthopädie und Hautarzt verpflichtend. Operative Eingriffe sind nur selten, z.B. im Bereich der Wirbelsäule erforderlich; eine Spondylitis operativ auszuräumen ist heutzutage aber nahezu ein Kunstfehler. Metaphysäre Spontanfrakturen an Röhrenknochen kommen selten zwar vor (3,68), heilen aber unter konservativ orthopädischer Beobachtung wieder spontan aus.

Die Behandlung der pustulösen Hautkrankheit, die überwiegend psoriatischer Natur ist, erfordert die entsprechenden Externa. Dies gilt auch für die schwergradigen Formen der Akne, die extern und auch systemisch medikamentös auf Retinoide anspricht und dies auch einschließlich der osteo-artikulären Komplikationen. Die Acne fulminans kann zum medikamentösen Notfall werden.

Für alle SAPHO–Krankheitsfälle gilt auch die auf Dauer verpflichtende physikalische Therapie. Es gelten die Prinzipien der Physiotherapie.

Für die CRMO kamen bislang immer die Versuche mit Antibiotika hinzu (135), unter der Meinung, auch dieser Osteomyelitis lägen Infekte zugrunde. Diese Therapierichtung hat aber versagt, was noch nicht genügend beachtet wird und zur unnötigen und ggf. riskanten Belastung des Patienten führt. Eine interessante Ausnahme aber hat seit 6 Jahren zu einer anspruchsvollen Entwicklung geführt, die möglicherweise basistherapeutischen Charakter hat, nämlich der Einsatz der an sich antibiotischen Medikamentengruppe, die Makrolide genannt werden, zunächst unter der Annahme, das Propionibakterium acnes könne eine ätiologische Rolle spielen (98). Wir hatten nämlich aufgrund erstaunlicher Erfolge mit Azithromycin bei der CRMO einen nicht antibiotischen, sondern einen antiphlogistischen oder gar immunmodulatorischen Effekt klinisch angenommen und dann therapeutisch ausgebaut (77). Dieses klinische Postulat hat sich inzwischen experimentell sowie auch bereits klinisch mit vielfachen Beweisen als richtig erwiesen (46), so dass wir jetzt die Langzeittherapie mit Azithromycin (bei Unverträglichkeit Clarithromycin) für die Medikation der ersten Wahl bei der CRMO empfehlen, und dies auch

bereits mit deutlichem Erfolg bei Kindern und Jugendlichen.

Gleichzeitig fanden wir ein hormonelles Behandlungsprinzip der primär chronischen Osteomyelitis (CRMO) mit dem die Knochensubstanz stabilisierenden Calcitonin, dessen osteotrope Wirkung Knochenschmerz lindert, die knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) hemmt und damit den Knochenaufbau (Osteoblasten) anregt und auch gegen die Knochenentzündung wirksam ist (Keck). Allein mit einer mehrere Monate langen Calcitonin-Therapie konnten wir mehrere Krankheitsfälle überdurchschnittlich schnell von Schmerzen befreien und funktionell normalisieren (74). Wir geben viermal wöchentlich 100 Einheiten subkutan bei Erwachsenen. Auch bei Kindern ist dieser Einsatz komplikationslos und erfolgreich geglückt, und zwar durch Nasenspray in der halben Dosis (82). Die Calcitonin-Therapie wird in letzter Zeit in älteren und schwierigen Fällen abgelöst durch Bisphosphonate, prinzipiell mit gleichartigem Wirkmechanismus, entweder Alendronat 70 einmal pro Woche oder Pamidronat-Infusion. Wir haben Erfolge bei der adulten CRMO, und es gibt bereits Erfolgsmeldungen (24,51,96,121,129,143), auch bei Kindern (120).

Seit 1999 haben wir beide Behandlungsprinzipien, die antiphlogistisch-immun-modulatorische und die hormonell-osteotrope zu einer alternierenden Kombinations-Langzeittherapie verbunden (77,82) und damit bereits bei 22 Kindern und Jugendlichen sowie 26 Erwachsenen gute bis sehr gute Erfolge erzielt, bei wenig Nebenwirkungen und in den meisten Fällen bereits kernspintomographisch als Erfolg dokumentiert. Wir empfehlen, diese risikoarme Behandlung der CRMO als erste Medikation versuchsweise beim SAPHO – Syndrom einzusetzen; und weiterhin ist die Planung einer multizentrischen Studie zur Evaluation dieser Basistherapie der CRMO im Rahmen des SAPHO- Syndroms dringend erforderlich.

Zusammenfassung

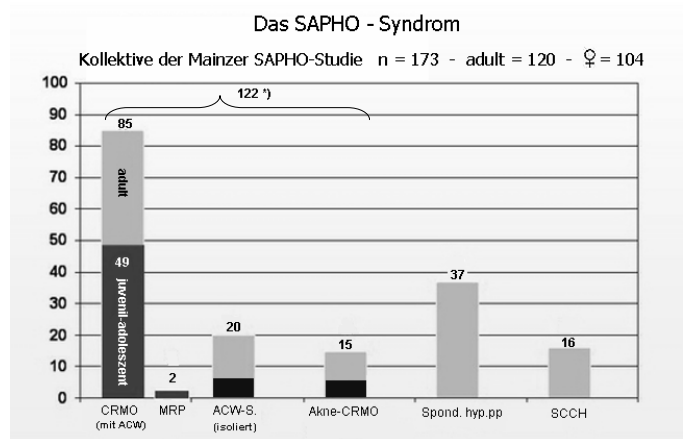
Das SAPHO-Syndrom ist keine Krankheitseinheit (Entität), sondern ein heterogener, gutartig entzündlich erworbener Symptomenkomplex verschiedener, subakut, rezidivierend oder prozeßhaft chronisch in allen Altersklassen vorkommender Krankheitsprozesse, denen eine Haut-Knochen-Assoziation („skibo-disease“) gemeinsam ist. Sie betreffen einerseits rheumatologisch das Skelettsystem mit osteo-artikulären und andererseits dermatologisch mit pustulösen Hauterscheinungen zwei Krankheitsbilder, die das Syndrom überwiegend konstituieren: 1. In 2 Dritteln aller Fälle die „chronische rekurrende multifokale Osteomyelitis“ (CRMO) in Kindheit, Jugend und Erwachsenenalter als primär chron-

ische Poly-Osteomyelitis mit Zeichen einer nicht-eitrigen schmerzhaften Knochenmarkentzündung (Osteitis: Osteomyelitis und Periostitis) und mit entzündlicher Reizung benachbarter Gelenke (sympathische Synovitis), im Bereich verschiedener Befallmustertypen an Röhrenknochen, Becken, Wirbelsäule, Brustbein, Schlüsselbein u.a., häufig und charakteristisch verbunden (assoziiert) mit pustulösen Varianten der Psoriasis (Ppp) oder der Akne; 2. Seltener die „Spondarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica (Spond.hyp.pp) als Trias aus Pustulosis palmo-plantaris (Ppp), sternokostoklavikulärer Hyperostose (SCCH) und ossifizierenden Wirbelsäulenveränderungen; 3. Abortive Krankheitsformen sind das „entzündliche ACW-Syndrom“ der vorderen Thoraxwand und das "erweiterte SCCH-Syndrom" des Schlüsselbeins, sowie die Akne-CRMO und Akne-Spondarthritis. Die Pathogenese der Spond.hyp.pp ist entzündlich enthesiopathisch gegeben; die Ätiopathogenese der CRMO ist als reaktiver Prozess mit krankheitsspezifischer lympho-plasmazellulärer und sklerosierend-hyperostosierender Histopathologie zu verstehen. Die SAPHO-Krankheitsfälle heilen mit relativ günstiger Prognose aus, nur selten durch spinale oder viszerale Komplikationen gefährdet, aber nicht selten mit funktioneller Behinderung oder Defektheilung. Die Diagnose wird überwiegend kernspintomographisch oder/und histologisch gesichert. Die Therapie ist grundsätzlich interdisziplinär, nur sehr selten operativ, medikamentös mit Antiphlogistika symptomatisch ausgerichtet. Die antibiotische Therapie der CRMO ist sinnlos. Wir empfehlen aber als möglicherweise kausale „Basistherapie“ die alternierend kombinierte Langzeit-Medikation von Azithromycin (antiphlogistisch und immunmodulatorisch) und Calcitonin oder Bisphosphonat (osteotrop stabilisierend), selten einen TNF- α -Blocker.

Kennwörter

SAPHO-Syndrom, Chronische rekurrende multifokale Osteomyelitis, Spondarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica, Pustulosis palmo-plantaris, pustulöse Psoriasis, Acne conglobata, Acne fulminans, primär chronische Osteomyelitis, Skibo-Krankheiten, ACW-Syndrom, lympho-plasmazelluläre Osteomyelitis, sklerosierende Osteomyelitis (Garrè), sympathische Arthritis, Osteitis, sternokostoklavikuläre Hyperostose, Makrolide, Azithromycin, Calcitonin, Bisphosphonate, Multifokale rekurrende Periostitis, Knochenmarködem

Tabelle 1 Stand vom März 2004



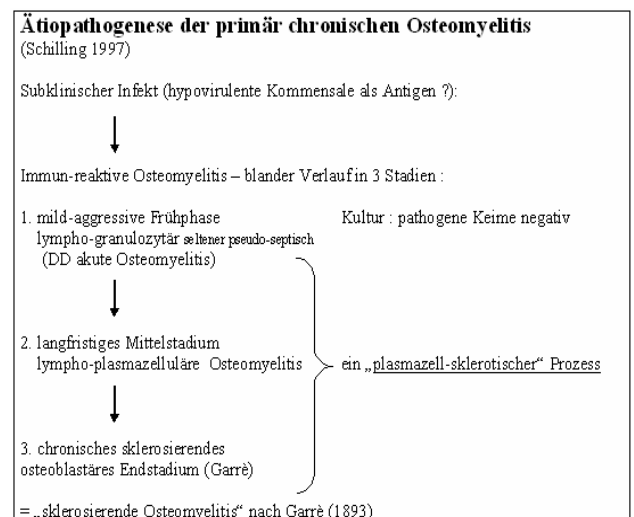
Säulenteile: schwarz = juvenil + adoleszent
 grau = adult

CRMO = Chronische rekurrende multifokale Osteomyelitis
 MRP = Multifokale rekurrende Periostitis
 ACW = Anterior chest wall - entzündl. Syndrom (isoliert)
 Akne = Akne-CRMO

*) primär chronische Osteomyelitis

Spond. hyp.pp = Spondarthritis hyperostotica pustulopsoriatica
 SCCH = Sternokostoklavikuläre Hyperostose

Tabelle 2



Literatur

1. Beretta-Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. Eur J Pediatr 2000; 159: 594-601
2. Björkstén B, Gustavson KH, Eriksson B et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. J Pediatr 1978; 93: 227-231

3. Bongers H, Loup E, Reuland T, Hofmann U. Radiologische und szintigraphische Diagnostik primär chronischer Osteomyelitiden im Kindesalter. *Fortschr Röntgenstr* 1988; 149: 136-142
4. Bousvaros A, Marcon M, Treem M et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. *Digest Dis Sci* 1999; 44: 255-2507
5. Campillo JF, Garcia-Pachon E. Pleural effusion associated with the SAPHO syndrome. *Chest* 2001; 120: 1752 (letter)
6. Caravetti M, Wiesli P, Uebelhart D et al. Coincidence of Behcet's disease and SAPHO syndrome. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 324-327
7. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF et al.: Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO) – Résultats d'une enquête nationale. *Rev Rheumat* 1987; 54: 187-196
8. Chamot AM, Kahn MF. Das SAPHO-Syndrom. *Z Rheumatol* 1994; 53: 234 – 242
9. Chow LT, Griffith JF, Kumta SM, Leung PC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a great clinical and radiologic mimic in need of recognition by the pathologist. *APMIS* 1999; 107: 369-379
10. Claudepierre P, Clerc D, Cariou D et al. SAPHO syndrome and pyoderma gangrenosum: Is it fortuitous? *J Rheumatol* 1996; 23: 400-402
11. Davies AM, Marino AJ, Evans N et al. SAPHO syndrome: 20-year follow-up, (case report) *Skeletal Radiol* 1999; 28: 159-162
12. Deltombe T, Nisolle JF, Boutsen Y. Cervical spinal cord injury in SAPHO syndrome. *Spinal Cord* 1999; 37: 301-304
13. Dihlmann W, Dihlmann SW, Hering L, Acquired hyperostosis syndrome – AHYS – (sternocostoclavicular hyperostosis, pustulotic arthro-osteitis, SAPHO-syndrome): bone scintigraphy of the anterior chest wall. *Clin Rheumatol* 1997; 16 (1): 13 –24
14. Dihlmann W. Akquiriertes Hyperostose-Syndrom (sogenannte pustulöse Arthroosteitis) – Literaturübersicht einschließlich 73 eigener Beobachtungen. *Wien. Klin Wschr* 1993; 105: 127-138
15. Duffy CM, Lam PY, Ditchfield M et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Review of orthopaedic complications at maturity. *J Pediatr Orthop* 2002; 22: 501-505
16. Dumolard A, Gaudin Ph, Juvin R et al. SAPHO syndrome or psoriatic arthritis? A familial case study. *Rheumatology* 1999; 38: 463-467
17. Freyschmidt J, Freyschmidt G. Haut-, Schleimhaut- und Skeletterkrankungen – Skibo-Diseases. Springer-Verlag 1996
18. Freyschmidt J, Kasparczyk A. Das „Stierkopf-Zeichen“ – szintigraphisches Muster bei sternokostoklavikulärer Hyperostose und Pustulöser Arthroosteitis. *Z Rheumatol* 1997; 56: 136-143
19. Girschick H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – in children Orphanet encyclopedia, March 2002: <http://orphanet.fr/data/patho/GB/uk-CRMO.html>
20. Girschick HJ, Huppertz HI, Harmsen D et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol* 1999; 30: 59-65
21. Girschick HJ, Krauspe R, Tschammler A, Huppertz HI. 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* 1998; 157: 28-33
22. Golla A, Jansson A, Ramser J et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 217-221
23. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401-412
24. Guignard S, Job-Deslandre C, Sayag-Boukris V, Kahan A. Pamidronate treatment in SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 392-396
25. Gutzmer R, Herbst RA, Kapp A, Weiß J. Das SAPHO-Syndrom: Fallbeschreibung von drei Patienten mit Akne conglobata und osteoartikulären Symptomen. *Hautarzt* 1997; 48: 186-190
26. Hagemann D, Pfaffenbach B, Schmid G, Adamek RJ. Wirbelkörperdestruktionen mit massiven Schmerzen durch das SAPHO-Syndrom. (Kasuistik) *Dtsch Med Wschr* 1999; 124: 114-118
27. Handrick W, Hörmann D, Voppmann A, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – report of eight patients. *Pediatr Surg Int* 1998; 14: 195-198
28. Hayem G, Bouchaud A, Benali K et al. SAPHO syndrome: A long-term follow-up

- study of 120 cases. *Semin Arthr Rheumat* 1999; 29: 159-171
29. Huber AM, Lam PY, Duffy CM et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002; 141: 198-203
 30. Jacki SH, Kötter I, Günaydin I et al. Clinical features of 37 cases with SAPHO-syndrome: Evaluation of different therapeutic strategies. *EULAR journal – Book of abstracts* 1997; 50: 60 (A 241)
 31. Jansson A, Golla A, Schneider K et al. Die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) – Übersicht und erste Befunde einer genetisch-rheumatologischen Studie. *Monatsschr Kinderhkd* 2002; 150: 477-489
 32. Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 245-251
 33. Jurik AG. Seronegative anterior chest wall syndromes. *Acta Radiol* 1992; 33: Suppl 381
 34. Kahn MF, Bouchon JP, Chamot AM, Palazzo E. Entérocolopathies chroniques et syndrome SAPHO. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1992; 59: 91-94
 35. Kahn MF, Hayem G, Grossin M. Is diffuse sclerosi osteomyelitis of the mandibular part of the synovitis acne pustulosa hyperostosis (SAPHO) syndrome: analysis of seven cases. *Or Surg Oreal Med Oral Pathol* 1994; 78: 594-8
 36. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO-Syndrome. In: Wright and Helliwell (Eds.): *Psoriatic Arthritis*. Baillière's Clinical Rheumatology 1994; 8/2: 333-362
 37. Kahn MF. Actualité du syndrome SAPHO. *Presse Méd* 1995; 24: 338-340
 38. Kahn MF. Current status of the SAPHO syndrome. *Presse Med* 1995; 24: 338-340
 39. Kahn MF. Psoriatic arthritis and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 1993; 5: 428-435
 40. Kaiser H. Aktuelles über das SAPHO-Syndrom. *Z Rheumatol* 1995; 54: 254 – Diskussionsbeitrag; Schilling F. *Z Rheumatol* 1996; 55: 71-72
 41. Kawai K, Doita M, Tateishi H, Hirohata K. Bone and joint lesions associated with pustulosis palmaris et plantaris. *J Bone Joint Surg* 1988; 70-B: 117 –122
 42. Kerem E, Manson D, Laxer RM, Levison H, Reilly BJ. Pulmonary Association in a case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 55 –58
 43. Kirchhoff LD, Merkesdal S, Rosenthal H et al. CT-gesteuerte Knochenbiopsie und MRT-Verlaufskontrollen des SAPHO-Syndroms. *Fortschr Röntgenstr* 1998; 168: 218 (PO 147)
 44. Köhler H, Uehlinger E, Weihrauch TR, Wilbert L, Schuster R. Sterno-kostoklavikuläre Hyperostose. *Dtsch med Wschr* 1975; 100: 1519-1521
 45. Kotilainen P, Merilahti-palo R, Lehtonen DP et al. Propioni-bacterium acnes isolated from sternal osteitis in a patient with SAPHO Syndrome. *J Rheumatol* 1996; 23: 1302-1304
 46. Labro MT. Interference of antibacterial agents with phagocyt functions: Immunomodulation or “immuno-fairy tales”? *Clin Microbiol reviews* 2000; 13: 615-650
 47. Legoupil N, Révelon G, Allain J et al. Iliac vein thrombosis complicating SAPHO syndrome: MRI and histological features of soft tissue lesions. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 79-83
 48. Letts M, Davidson D, Birdi N, Joseph M. The SAPHO syndrome in children: A rare cause of hyperostosis and osteitis. *J Pediatr Orthop* 1999; 19: 297-300
 49. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoetic anemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 705-710
 50. Mandell GA, Contreras SJ, Conrad K. Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998; 39: 1778-1783
 51. Marshall H, Bromilow J, Thomas AL, Arden NK. Pamidronate: a novel treatment for the SAPHO syndrome? *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 231-3
 52. Maugars Y, Berthelot JM, Ducloux JM, Prost A. SAPHO syndrome: A follow up study of 19 cases with special emphasis on enthesitis involvement. *J Rheumatol* 1995; 22: 2135-2141
 53. Nachtigal A, Cardinal E, Breau NJ et al. Vertebral involvement in SAPHO syndrome: MRI findings. *Skeletal Radiol* 1999; 28: 163-168
 54. Nurre LD, Rabalais GP, Callen JP. Neutrophilic dermatosis-associated sterile chronic multifocal osteomyelitis in pediatric patients: Case report and review. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 214-216
 55. Olivé A, Pérez-Andrés R, Rivas A, Holgado S, Casado E, Gummá M, et al. SAPHO syndrome: study of 16 cases. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 61-63

56. Otte P, Schiller H, Schilling F. Arthritis und Spondarthritis bei Akne fulminans. *Akt Rheumatol* 1982; 7: 33-35
57. Perrot S, Job-Deslandre C, Mevorach D et al. Seven cases of chronic recurrent multifocal osteomyelitis or pediatric SAPHO syndrome. *J Orthop Rheumatol* 1996; 9: 123-127
58. Probst FG. Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO). *Radiologe* 1984; 24: 24-30
59. Protzer U, Duchmann R, Höhler T et al. Enteropathische Spondarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Prävalenz, Befallmuster und HLA-Assoziationen. *Med Klin* 1996; 91: 330-335
60. Ravelli A, Marseglia GL, Viola S, Ruperto N, Martini A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with unusual features. *Acta Paediatr* 1995; 84: 222 – 225
61. Reith JD, Bauer TW, Schils JP. Osseous manifestations of SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) syndrome *Amer J Surg Pathol.* 1996; 20: 1368 – 1377
62. Robertson LP, Hickling P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 828-831
63. Roukoz S, Kahwaji A, Haddad-Zebouni S et al. Ostéomyélite chronique multifocale récurrente: Scintigraphie ou IRM. *J Radiol* 1999; 80: 469-472
64. Schilling F, Both S, Coedrt W, Lausch E, Oberholzer K, Zepp F. Multifocal Recurrent Periostitis (MRP) in Children and Adolescents: Review and Case-Report of a Subacute Multifocal Osteo-Periostitis. *Osteologie* 2001; 10: 118-129
65. Schilling F, Coedrt W, Eckardt A, Full H, Hospach T, Kessler S, Köcher M, Kreitner KF. Pelvic Type of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) in children and adolescents: clinical aspects, radiological and pathological findings in 11 cases. *Klin Pädiatr* 2001; 213: 277-284
66. Schilling F, et al. Primary chronic osteomyelitis of the clavicle: I. Exposition, historic review, nosology; II. A manifestation of the chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Osteologie* 2002; 11: 96-123
67. Schilling F, Fassbender HG, Stiehler T. Spondarthritis hyperostotica pustulopsoriatica. In: Schilling F. *Arthritis und Spondarthritis psoriatica.* Steinkopff-Verlag, 1966: 289-296
68. Schilling F, Fedlmeier M, Eckardt A, Kessler S. Vertebral manifestation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174:
69. Schilling F, Kessler S, Eckardt A, Stofft E. „Sympathetic Arthritis“ – A Symptom of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO). *Akt Rheumatol* 2001; 26: 61-74
70. Schilling F, Kessler S, Kriegsmann J, Reichert T. Affection of the mandible by diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) in case of the chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) – four cases and nosology. *Osteologie* 1999; 8: 201-217
71. Schilling F, Kessler S. The SAPHO syndrome – Clinical and radiological differentiation and classification on the basis of 86 cases. *Z Rheumatol* 2000; 59: 1-28
72. Schilling F, Kessler S. Spondarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica – Review and a clinical-radiological study with special emphasis on SAPHO syndrome. *Fortschr Roentgenstr* 1998; 169: 576-584
73. Schilling F, Märker-Hermann E. Die Assoziation der CRMO mit chronisch entzündlichen Darmleiden beim SAPHO-Syndrom – 5 eigene Fälle
74. Schilling F, Palme E, Stollenwert R, Kreitner KF. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO). Case Report on Adult CRMO with Palmoplantar Pustulosis (Ppp). *Akt Rheumatol* 1997; 22: 55-65
75. Schilling F, Schweden F. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in adults – Presentation of the plasmacell-sclerosing process by means of four cases accompanied by pustulosis palmo-plantaris. *Osteologie* 1997; 6: 171-191
76. Schilling F, Spindler-Thiele S. Psoriatic Enthesopathy as a Morphological Element of SAPHO Syndrome and its Relation to Ossifying Periostitis. *Akt Rheumatol* 1998; 23, Suppl. 1: 55-58
77. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: The antiinflammatory and local immunomodulatory effects in chronic recurrent multifocal osteomyelitis – a preliminary communication. *Z Rheumatol* 2000; 59: 352-353
78. Schilling F. Das SAPHO-Syndrom – Nosologische Heterogenität und diagnostische Differenzierung – mit rheumatologischer Osteologie hyperostotischer Spondarthritis. *Akt Rheumatol* 1998; 23, Suppl. 1: 1-64
79. Schilling F. Chronic Recurring Multifocal Osteomyelitis (CRMO). A Brief Survey of Literature, Nosology, Diagnostic Criteria

- and Rheumatologic Differential Diagnosis. *Akt Rheumatol* 1997; 22: 41-46
80. Schilling F. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Forschr Röntgenstr* 1998; 168: 115-127
 81. Schilling F. Genetic Relationship between Hyperostotic Pustular-Psoriatic Spondylarthritis and Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. A "SAPHO-Family". *Akt Rheumatol* 1998; 23, Suppl.1: 32-38
 82. Schilling F. SAPHO, CRMO spondylarthritides – a summary. *Akt Rheumatol* 2001; 26: 297-302
 83. Schilling F. The Bone and Joint Manifestations of Pustulous Acne Resemble those in Pustulous Psoriasis. They are Attached to 3 Overlapping Subtypes. *Akt Rheumatol* 1998; 23: Suppl 1, 42-52
 84. Schilling F. Spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica mit Fibroosteopathia cruris. *Akt Rheumatol* 1998; 23, Suppl. 1: 5-13
 85. Schilling F. Spondylitis ankylopoetica – die sog. Bechterewsche Krankheit und ihre Differentialdiagnose (einschließlich Spondylitis hyperostotica, Spondylitis psoriatica und chronisches Reiter-Syndrom). In: Diethelm L et al. (Eds.). *Handbuch der Medizinischen Radiologie* 1974; V 1/2: 442-450
 86. Schreiber S, Starc JM, Thys P. Spondylitis rapidement destructrice, une manifestation du syndrome SAPHO. *Rev Rheumat* 1990; 57: 217 – 219
 87. Schultz C, Jonas S, Schnekenburger FG et al. Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis. *Monatsschr Kinderhkl* 1997; 145: 1186-1193
 88. Schultz Ch, Holterus PM, Seidel A, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1008-1013
 89. Schuster T, Bielek J, Dietz HG, Belohradsky BH. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6: 45 – 51
 90. Sonozaki H, Mitsui H. et al Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 547-553
 91. Sonozaki H, Kawashima M. et al.. Incidence of arthro-osteitis in patients with pustulosis palmaris et plantaris. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 554 – 557
 92. Sugimoto H, Tamura K, Fujii T. The SAPHO syndrome: defining the radiologic spectrum of diseases comprising the syndrome. *Eur Radiol* 1998; 8: 800-806
 93. Toussirot E, Dupond JL, Wendling D. Spondylodiscitis in SAPHO syndrome: A series of eight cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 52-58
 94. Tröbs R, Moritz R, Buhlingen U et al. Changing pattern of osteomyelitis in infants and children. *Pediatr Surg Int* 1999; 15: 363-372
 95. Uhl M, Leichsenring M, Krempien B. Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis. *Fortschr Röntgenstr* 1995; 162: 527-530
 96. Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized? *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30 (1): 70-77
 97. Vittecoq O, Said LA, Michot C et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteomyelitis osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthr Rheumat* 200; 43: 109-119
 98. Wagner AD, Mai U, Hammer M, Zeidler H. Long-term antibiotic therapy successful in patients with SAPHO syndrome (abstract). *Arthritis Rheum* 1997; 40 Suppl 9: S 62
 99. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC et al. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheumat* 2002; 46: 1965-1968
 100. Bahri M, Louzir B, Orthmani S. Le Syndrome SAPHO.
 101. <http://www.stmi.org.tn/docs/sapho.htm>
 102. Borte M, Heilmann A, Handrick W et al. Chronisch rekurrente multifokale osteomyelitis (CRMO) – eine wichtige Differentialdiagnose chronisch-entzündlicher Knochenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. *Gemeins Jahrestagg AGKJR & API* 2000; Abstr S. 27
 103. Boutin RD, Resnick D. The SAPHO syndrome: An evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin. *Amer J Roentgenol* 1998; 170, Suppl 4: 585-591
 104. Coinde E, David L, Cottalorda J et al. Osteomyélite récurrente multifocale chronique de l'enfant : à propos de 17 observations. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 577-583
 105. Demharter J, Bohndorf K, Michl W, Vogt H. Chronic recurrent osteomyelitis multifocal: a radiological and clinical investigation of five cases. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 579-588
 106. Gerster JC, Lagier R Nicod MD. Case report 311. *Skeletal radiol.* 1985; 14: 53-60

107. Holsbeek M. van, Martel W, Dequeker J et al. Soft tissue involvement, mediastinal pseudotumor, and venous thrombosis in pustulotic arthro-osteitis. *Skeletal Radiol* 1989; 18: 1-8
108. Jenni L, Remiger A, Gächter A. das SAPHO-Syndrom als Ursache von Bewegungseinschränkungen der Schulter. *Orthopäde* 2003; 32: 751-3
109. Jurik AG, Helmig O, Ternowitz T, Moller BN. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a follow-up study. *J Pediatr Orthop* 1988; 8: 49-58
110. Kohlfuerst S, Igerz I, Lind P. FDG PET helpful for diagnosing SAPHO syndrome. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 838-839
111. Kotilainen P, Gullichsen RE, Saario R et al. Aseptic spondylitis as the initial manifestation of the SAPHO syndrome. *Eur Spine J* 1997; 6: 327-329
112. Olivieri I, Padula A, Ciancio G et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab; report of two cases. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 375-376
113. Prose NS, Fahrner LJ, Miller CR et al. Pustular psoriasis with chronic recurrent multifocal osteomyelitis and spontaneous fracture *J Amer Acad Dermatol* 1994; 31: 376-379
114. Ravelli A, Martini A. SAPHO-Syndrome and pulmonary disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 1482-1483
115. Rothschild B, Schiis J, Lavelle H. Potential therapeutic approach to SAPHO. *Seminars in Arthritis and rheumatism* 2000; 29: 332-334
116. Rydén C, Yacoub A, Hirsch G et al. Binding of bone sialoprotein to *Staphylococcus epidermidis* isolated from a patient with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Infect Dis* 1990; 161: 814-5
117. Segev E, Hayek S, Lokiec F et al. Primary chronic sclerosing (Garre's) osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop B* 2001; 10: 360-364
118. Vaile JH, Langlands DR, Prichard MG. SAPHO syndrome: a new pulmonary manifestation? *J Rheumatol* 1995; 22: 2190-2191
119. Valentin R, Gürtler F, Schaker A. Renal amyloidosis and renal failure – a novel complication of the SAPHO syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2420-2423
120. Yamasaki O, Iwatsuki K, Kaneko F. A case of SAPHO syndrome with pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease masquerading as Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 339-341
121. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology* 2004; 6: 1-6
122. Amital H, Applbaum YH, Aamar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology* 2004; 43: 65
123. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor-alpha blockage. *Pediatrics*. 2005 Nov;116(5):1231-3
124. Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, Ochoa LA, Mahgoub A, Waldschmidt TJ, TygrettLT, Schlueter AJ, El-Shanti H. A missense mutation in *pstpip2* is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone*. 2006 Jan;38(1):41-7
125. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, Papadopoulos T, Muller-Hermelink HK, Lipsky PE. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):279-85
126. Jurik AG. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2004 Sep;8(3):243-53
127. Schuknecht B, Valavanis A. Osteomyelitis of the mandible. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003 Aug;13(3):605-18
128. Seidl T, Maier M, Refior HJ, Veihelmann A. [Chronic recurrent multifocal osteomyelitis] *Orthopäde*. 2003 Jun;32(6):535-4
129. Anderson SE, Heini P, Sauvain MJ, Stauffer E, Geiger L, Johnston JO, RoggoA, Kalbermatten D, Steinbach LS. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis of childhood first presenting with isolated primary spinal involvement. *Skeletal Radiol*. 2003 Jun;32(6):328-36
130. Earwaker JW, Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? *Imaging findings. Skeletal Radiol*. 2003 Jun;32(6):311-27
131. Lavis JF, Gigon S, Gueit I, Michot C, Tardif A, Mallet E, Peron JM. [Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the mandible. A case report] *Arch Pediatr*. 2002 Dec;9(12):1252-5
132. Schilling F. <http://www.sapho-syndrom-crm.de/>

133. Olivieri I, Padula A, Palazzi C. Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Oct;15(10):1229-33
134. Ozyemisci-Taskiran O, Bolukbasi N, Gogus F. A hidradenitis suppurativa related SAPHO case associated with features resembling spondylarthropathy and proteinuria. *Clin Rheumatol*. 2006 May 6
135. Lenz C. [SAPHO and the knee] *MMW Fortschr Med*. 2006 Mar 30;148(13):65
136. Rozin AP, Nahir AM. Is SAPHO syndrome a target for antibiotic therapy? *Clin Rheumatol*. 2006 Apr 7
137. Jyonouchi H, Lien KW, Aguila H, Spinnato GG, Sabharwal S, Pletcher BA. SAPHO osteomyelitis and sarcoid dermatitis in a patient with DiGeorge syndrome. *Eur J Pediatr*. 2006 Jun;165(6):370-373
138. Perry AL, Lambert PA. Propionibacterium acnes. *Lett Appl Microbiol*. 2006 Mar;42(3):185-8
139. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jun;45(6):730-3
140. Tehrani R. SAPHO syndrome treated with pamidronate. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005 Jul-Aug;71(4):273-5
141. Muller-Rath R, Mumme T, Zilkens KW, Spuntrup E. [Isolated bilateral Sternocostoclavicular Hyperostosis (SCCH) with a pathological clavicular fracture--a 10-year follow-up] *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2005 Nov-Dec;143(6):691-3
142. Sinha S, Sinha A, Nagarajah K, Oei EL, Critchley P, McNally MA. Chronic sternal osteomyelitis complicating primary manubriosternal septic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006 Nov;25(6):934-6
143. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor-alpha blockage. *Pediatrics*. 2005 Nov;116(5):1231-3
144. Solau-Gervais E, Soubrier M, Gerot I, Grange L, Puechal X, Sordet C, Sibilia J, Duquesnoy B. The usefulness of bone remodelling markers in predicting the efficacy of amidronate treatment in SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Mar;45(3):339-42
145. Theumann NH, So A, Mouhsine E, Spoletini P, Hoesli P, Boubaker E, Duvoisin B, Schnyder P, Pugnale M. SAPHO syndrome masquerading as metastatic bone disease. *Australas Radiol*. 2005 Oct;49(5):418-21
146. Scarpato S, Tirri E. Successful treatment of SAPHO syndrome with leflunomide. Report of two cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5):731
147. Franz T, Lehmann T, Eggli S. Case reports: aseptic femoral osteitis and sternocostal hyperostosis from SAPHO syndrome. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Sep;438:277-81
148. Vermaat M, De Schepper AM, Bloem JL. Sternocostoclavicular hyperostosis in SAPHO-syndrome. *JBR-BTR*. 2005 May-Jun;88(3):158-9
149. Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, Goupille P, Valat JP. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine and SAPHO syndrome. *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1361-4
150. Asano T, Abe M, Asai M, Imai T, Kamisago M, Kuwabara K, Nakajima M, Ohaki Y, Sugizaki Y, Itoh Y, Fujino O. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome in a 14-year-old boy: an immunohistochemical study of infiltrating lymphocytes in acneous skin regions. *Eur J Pediatr*. 2005 Jul;164(7):466-8
151. Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2005 May;52(5 Suppl 1):S118-20.
152. Peters-Klimm F, Harr T, Gremmelmaier D, Hauser T. [SAPHO or Sappho? 43-year-old patient, housewife] *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2005 Mar 23;94(12):475-7
153. Kuga Y. [Pustulotic arthro-ostitis (SAPHO syndrome)] *Clin Calcium*. 2003 Jun;13(6):716-20
154. Kawabata T, Morita Y, Nakatsuka A, Kagawa H, Kawashima M, Sei T, Yamamura M, Makino H. Multiple venous thrombosis in SAPHO syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):505-6