

# Klinische, diagnostische und therapeutische Aspekte der Pachydermoperiostose (PDP): Ein Fallbericht

## Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects of Pachydermoperiostosis (PDP): A Case Report

### Autoren

Thomas Morgenstern<sup>1</sup>, Michael Hammer<sup>1</sup>, Vinzenz Oji<sup>2</sup>, Anna Maier<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Rheumatologie, Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef-Stift Sendenhorst, Sendenhorst
- 2 Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Münster

### Schlüsselwörter

Pachydermoperiostose, primäre hypertrophe Osteoarthropathie, CEAS

### Key words

pachydermoperiostosis, primary hypertrophic osteoarthropathy, chronic enteropathy associated with SLCO2A1

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1147-3184>

Akt Rheumatol 2020; 45: 245–249

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

### Korrespondenzadresse

Dr. Thomas Morgenstern

St. Josef-Stift Sendenhorst

Westtor 7

48324 Sendenhorst

Tel.: 02525 / 300 - 5147, Fax: 02526 / 300 - 1555

morgenstern@st-josef-stift.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Pachydermoperiostose (PDP; auch Primäre Hypertrophe Osteoarthropathie (PHO) oder Touraine-Solente-Golé Syndrom) ist eine extrem seltene hereditäre Erkrankung der Haut und gelenknahen Knochen. Anhand des Falles eines 35-jährigen männlichen Patienten mit Arthralgien und Pachydermie werden im Folgenden wesentliche Aspekte zu Klinik, Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Erkrankung vorgestellt. Therapeutische Optionen beschränken sich im Wesentlichen auf symptomatische Maßnahmen. Die Anwendung spezifischer Therapien sind lediglich in Einzelfällen beschrieben.

### ABSTRACT

Pachydermoperiostosis (PDP, also known as primary hypertrophic osteoarthropathy (PHO) or Touraine-Solente-Golé syndrome) is a very rare hereditary disease of the skin and bones. We report a case of a 35-year-old male patient with arthralgia and pachydermia. Based on this case, essential clinical, diagnostic and differential-diagnostic features of PDP are discussed. Therapeutic options are limited to symptomatic measures so far. The use of more specific therapies has only been described in case reports.

## Einleitung

Die Pachydermoperiostose (PDP; auch Primäre Hypertrophe Osteoarthropathie (PHO) oder Touraine-Solente-Golé Syndrom) ist eine extrem seltene – im Gegensatz zu den sekundären Formen der hypertrophen Osteoarthropathie – hereditäre Erkrankung welche, sich in unterschiedlichem Ausmaß primär an der Haut und den gelenknahen Knochen manifestiert. Anhand des Falles eines 35-jährigen männlichen Patienten mit Arthralgien und Pachydermie werden im Folgenden wesentliche Aspekte zu Klinik, Diagnostik und Differenzialdiagnostik vorgestellt. Therapeutische Optionen beschränken sich im Wesentlichen auf symptomatische Maßnahmen. Die Anwendung spezifischer Therapien sind lediglich in Einzelfällen beschrieben.

## Fallvorstellung

Der Mann indischer Herkunft berichtete, dass er seit etwa 6 Jahren an Gonalgien und Knieschwellung sowie Morgensteifigkeit von ca. 20 Minuten litt. Wegen schmerzbedingt zunehmender Einschränkung der maximalen Gehstrecke konnte der Patient seit einem Jahr seiner Arbeit als Lagerist nicht mehr nachkommen. Als belastend empfand er eine Blepharoptosis mit konsekutiver Einschränkung des Sehens, die sich nach operativer Korrektur im weiteren Verlauf nun wieder verschlechterte. Bereits 10 Jahre zuvor waren neben einem Gewichtsverlust (ca. 10 kg innerhalb weniger Wochen) Verdickungen der Endglieder von Händen und Füßen sowie eine Photosensibilität aufgefallen. Seitdem bestanden eine Hyperhidrosis

der Hand- und Fußflächen sowie eine vermehrte Talgbildung des Gesichtes. Seit der Jugend litt er an rezidivierenden Episoden von Fieber, Diarrhoen und Erbrechen ca. 3–4 Mal pro Jahr. Der Patient rauchte ca. 5 Zigaretten pro Tag. Die Eltern sind blutsverwandt.

Bei der körperlichen Untersuchung war eine Pachydermie der Kopfhaut auffällig. Neben der Blepharoptose zeigte sich eine deutliche Faltenbildung der Stirn und – stärker ausgeprägt – am Skalp sowie deutlich gesteigerte Seborrhoe der Gesichtshaut (► **Abb. 1**). Es bestanden Trommelschlägelfinger an Händen und Füßen (► **Abb. 2**). Die Untersuchung des Bewegungsapparates ergab eine schmerzhaft eingeschränkte Beweglichkeit der Kniegelenke (Ext./Flex. 0/0/130°) mit tastbarer Ergussbildung sowie leichter Bewegungseinschränkung der Hüftgelenke.

Laborchemisch waren CRP gering (1,26 mg/dl, Normwert 0,0–0,5 mg/dl) und BSG minimal (16 mm, Normwert 6–15 mm) erhöht bei normwertigen Leukozyten. Neben einer leichtgradigen normochromen normozytären Anämie (13,8 g/dl, Normwert 14,0–18,0 g/dl) bestand eine mäßige Hypoalbuminämie (Albumin 50,0 %, Normwert 55,8–66,1 %, Alpha2-Globulin 12,4 %, Normwert 7,1–11,8 %, Beta-2-Globulin 6,7 %, Normwert 3,2–6,5 %, Gamma-Globulin 20,2 %, Normwert 11,1–18,8 %, übrige Fraktionen normwertig). Ein Vitamin D-Mangel war ausgeprägt (3,1 ng/ml, Normwert 20–70 ng/ml). Immunolo-

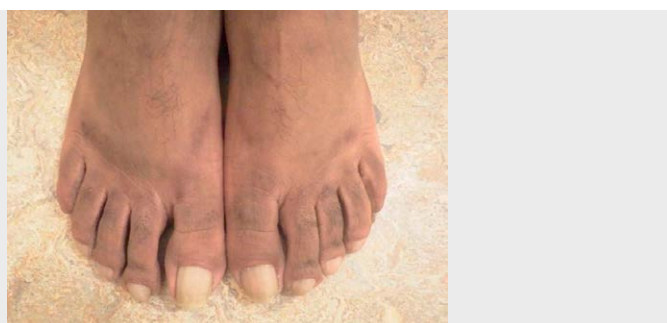
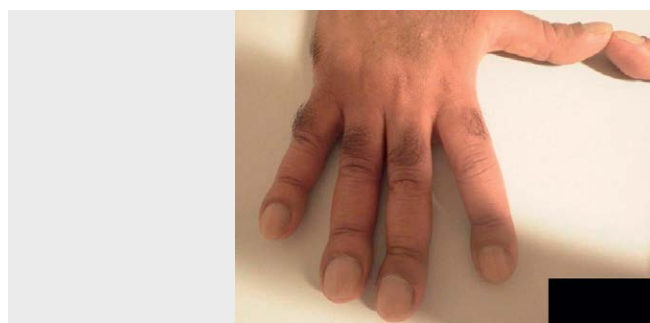
gisch waren Rheumafaktor und CCP-Antikörper unauffällig, ein gering erhöhter ANA-Titer (1:320, Normwert > 1:160) ohne Spezifität.

Die Röntgenbefunde von Händen und Vorfüßen sowie Knien dokumentierten eine auffällige gelenknahe Verbreiterung des Periosts mit unscharfer Abbildung der Knochengrenzen (► **Abb. 3**). Die Endphalangen der Zehen zeigten unscharf begrenzte, teils strähnige knöcherne Ausziehungen (► **Abb. 4**). Arthrosonographisches Korrelat der Periostose der Kniegelenke waren diskontinuierliche Echoreflexe von Femur und Tibia (► **Abb. 5**). Es bestand ein Gelenkerguss beidseits (► **Abb. 6**). Beidseits erfolgte eine Kniepunktion. Die Synoviaanalyse mit niedriger Zellzahl (0,09 und 0,04 Tausend/ $\mu$ l, Normwert < 0,5 Tausend/ $\mu$ l) und geringem Granulozytenanteil (6 und 18 %) belegte eine nicht-arthritische Genese.

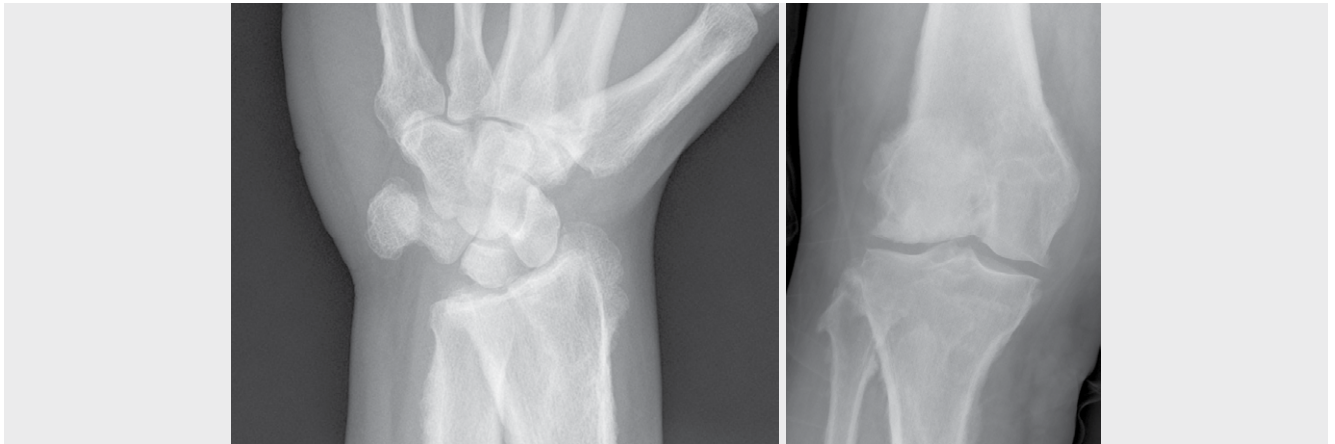
Der Patient berichtete, dass 9 Jahre zuvor aufgrund der Veränderungen an Händen und Füßen, ferner Gewichtsverlust, Anämie (12,8 g/dl) und Photosensibilität eine umfangreiche Diagnostik durchgeführt worden war. Eine Gastroskopie demarkierte eine leichtgradige Refluxösophagitis, eine Bronchoskopie eine chronische Tracheobronchitis. Abdomensonografie, Koloskopie, Positronen-Emissions-Computer-Tomografie und Knochenmarkpunktion blieben ohne erklärenden Befund, insbesondere ohne Hinweis auf eine Neoplasie oder signifikante hepatische oder pulmonale Grunderkrankung. Die Diagnose lautete Marie-Bamberger-Syndrom (Hypertrophe Osteoarthropathie) unklarer Genese. Im weiteren Verlauf wurde auch das Vorliegen einer Akromegalie mittels cranialer Magnetresonanztomografie und laborchemischen Untersuchungen ausgeschlossen. Durch den Ausschluss sekundärer Ursachen der hypertrophen Osteoarthropathie ergab sich die Diagnose einer genetisch bedingten Form der Erkrankung, das heißt einer primären hypertrophen Osteoarthropathie. Sieben Jahre zuvor veranlassten die Kollegen der Hautklinik des Universitätsklinikums Münster daher zunächst eine Untersuchung des 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase-Gen (HPDG) – zu jenem Zeitpunkt das einzige für die Erkrankung beschriebene Gen [1]. Dies blieb ohne Nachweis einer Mutation. Daraufhin wurde auf Mutationen im Gen eines funktionell relevanten Prostaglandintransporters spekuliert. Tatsächlich zeigte der Patient eine homozygote Deletion im solute carrier organic anion transporter family member 2A1-Gen (SLCO2A1), die einen Abbruch der Proteinbiosynthese des Transporters vorhersagt. Auf diese Weise trug die Publikation unseres Patienten in 2012 zu einer unabhängigen Bestätigung von SLCO2A1 als zweites Gen für die PHO bei [2]. SLCO2A1 Mutationen waren nur wenige Wochen zuvor durch eine chinesische Arbeitsgruppe erstmalig beschrieben worden [3].



► **Abb. 1** Pachydermie mit Faltenbildung, Blepharoptosis und Seborrhoe.



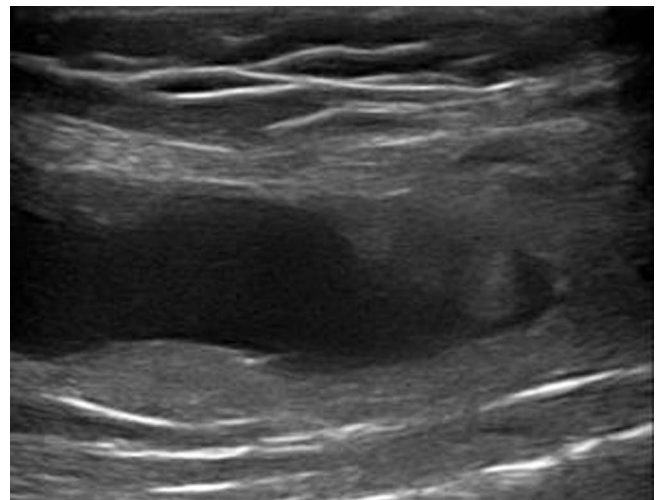
► **Abb. 2** Trommelschlägelfinger an Händen und Füßen (digital clubbing).



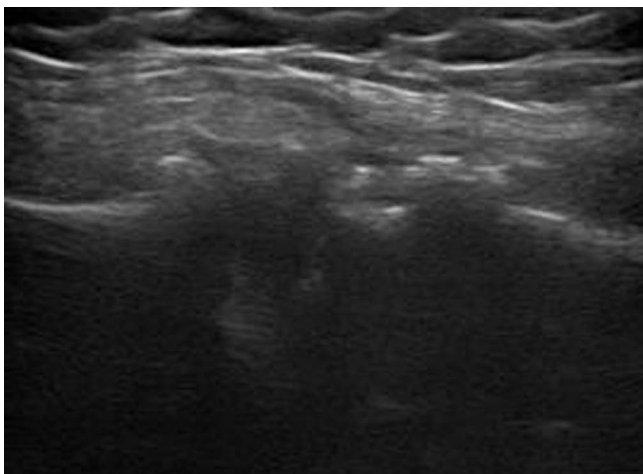
► **Abb. 3** Betont gelenknahe periostale Verdickung mit unscharfer Begrenzung der ossären Strukturen.



► **Abb. 4** Strähnige knöchernen Ausziehungen der Endphalangen.



► **Abb. 6** Erguss im Recessus lateralis des Kniegelenks.



► **Abb. 5** Medialer rechter Kniegelenkspalt mit diskontinuierlichen Echoreflexen als Ausdruck der Periostose.

Therapie (u. a. Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie) erfolgte eine Gelenkinjektion mit Triamcinolonhexacetonid und Gabe des nicht-steroidalen Antirheumatikums (NSAR) Celecoxib. Hierunter besserte sich der Zustand des Patienten. Aufgrund der weiter bestehenden beruflichen Einschränkung wurde eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme durchgeführt. Gastrointestinale Beschwerden traten während des stationären Aufenthaltes nicht erneut auf, wir empfehlen jedoch eine gastroscopische Kontrolle im Verlauf.

## Diskussion

Die PDP ist eine sehr seltene hereditäre Erkrankung. Erkenntnisse zur Epidemiologie stützen sich auf regional begrenzte Studien [4], umfassende Daten existieren nach Recherche der verfügbaren Datenbanken nicht. Die Erkrankung beginnt im Kindes- bis jungen Erwachsenenalter und bevorzugt das männliche Geschlecht (m:w 7:1)[2]. Die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes 1868 als „Hyperostose des gesamten Skelettes“ stammt von dem Heidelberger Arzt Friedrich [5]. Eine detailliertere Beschreibung als familiäre Er-

Aufgrund der aggravierten Gonalgien mit functio laesa und Gelenkerguss erfolgte die letzte stationäre Behandlung führend in unserer rheumatologischen Abteilung. Neben einer multimodalen

krankung mit Pachydermie und Periostose erfuhr es 1935 durch die französischen Dermatologen Touraine, Solente und Golé [6].

## Ätiologie und Pathogenese

Trotz des Wissens um die Ätiologie ist die Pathogenese der PDP nicht vollständig verstanden [7]. Es handelt sich um eine hereditäre Erkrankung, die somit eine primäre Form der hypertrophen Osteoarthropathie (PHO) darstellt. Sowohl autosomal-dominante als auch autosomal-rezessive Vererbung wurden beschrieben [8]. Genauer identifizierten 2008 zuerst Uppal et al. Mutationen des 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase-Gens (HPDG) [1]. Diese führen zu einer autosomal-rezessiven Vererbung (PHOAR Typ 1). Folge der Mutationen ist eine Störung des intrazellulären Abbaus von Prostaglandin E<sub>2</sub>. Auch die von Zhang et al. in 2012 [3] beschriebenen und bei unserem Patienten vorliegenden Mutationen im *SLCO2A1*-Gen [2] führen zu einer rezessiven Form der PHO (PHOAR Typ 2). Dessen Genprodukt, der Prostaglandin-Transporter *SLCO2A1*, vermittelt die Aufnahme von Prostaglandin E<sub>2</sub> in die Zelle. Ein Defekt des Transporters spricht für die überhöhte vielfältige Wirkung von Prostaglandin E<sub>2</sub> als wesentlichem pathogenetischen Faktor in der Genese des komplexen Krankheitsbildes [7].

## Klinik und Diagnostik

Klinisch kennzeichnend für das Krankheitsbild ist eine Pachydermie vornehmlich im Bereich der Kopfhaut. Bei starker Ausprägung kann dies zu deutlicher Faltenbildung (*cutis verticis gyrata*) führen. An den Augen kommt es zu einer Blepharoptosis mit entsprechender Beeinträchtigung des Sehens. Auch eine Seborrhoe ist typisch, ebenso eine Hyperhidrosis der Hand- und Fußflächen. Weiteres Symptom ist eine Periostose v. a. gelenknaher Knochen. Im vorgestellten Fall wurden diese an den Hand-, Knie- und Fußgelenken dokumentiert. Klinisches Korrelat sind Arthralgien und *functio laesa*. Die Arthrosonografie bestätigte den Gelenkerguss. Die durchgeführte Synoviaanalyse dokumentierte eine nicht-arthritische Genese. Im Röntgenbefund zeigt sich eine periostale Knochenneubildung, die an Osteoproliferationen erinnern kann, mit teils unscharfer Begrenzung der ossären Strukturen. In der Literatur werden ferner auch ossäre Veränderungen des Schädels genannt [9]. Ein drittes Merkmal stellen Trommelschlägelfinger an Händen und Füßen dar (*digital clubbing*). Diese gehen im Röntgenbefund des vorgestellten Falles ebenfalls mit einer unscharfen Begrenzung der Endphalangen einher. Ferner sind in der Literatur auch Akroosteolyse der Endphalangen beschrieben [8].

Die dermalen und ossären Veränderungen können in unterschiedlichem Ausmaß auftreten. So unterschieden Touraine, Solente und Golé eine vollständige (Pachydermie und Periostose) von einer unvollständigen Form (Knochenveränderungen ohne Pachydermie) sowie einer *forme fruste* (Pachydermie ohne Knochenveränderungen) [6]. Entsprechend weiterer klinischer Manifestationen schlugen Matucci-Cernic et al. 1991 drei Haupt- und neun Nebendiagnosekriterien vor [10]: Während Trommelschlägelfinger und Periostose in ihrer Studie die häufigsten Manifestationen darstellten, ist eine Pachydermie, insbesondere das Vollbild mit ausgeprägter Faltenbildung (*cutis verticis gyrata*), seltener. Insbesondere Trommelschlägelfinger traten auch bei Verwandten von Patienten mit PDP gehäuft auf. Nebenkriterien sind Seborrhoe, Follikulitis, Hyperhidrose, Arth-

rose oder Arthralgie, Akroosteolyse, Magenulcera und/oder Gastritis, neurovegetative Symptome (*flushing, blanching*), hypertrophe Gastropathie und *cutis verticis gyrata*.

Wegweisend in der Diagnosestellung – wie auch unser Fall demonstriert – sind die klinischen Hauptsymptome Trommelschlägelfinger, Pachydermie und Periostose. Kein einzelnes Symptom für sich ist obligat. Weitere, jedoch unspezifischere (Neben-)Symptome können hinzukommen. Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung ist daher entsprechend vielfältig. Neben Anamnese, Klinik und körperlicher Untersuchung erbringt die Bildgebung den Nachweis der Periostose. Laborchemische Entzündungsparameter können unauffällig oder gering erhöht sein. In Einzelfällen sind arthritische Verlaufsformen mit signifikant erhöhten Entzündungsparametern beschrieben [11]. Die bekannten immunologischen Parameter sind unauffällig. Die exakte Diagnose der Erkrankung liefert ggf. die molekulargenetische Untersuchung von HPGD respektive *SLCO2A1*. Als Folge dieser Gendefekte sind erhöhte Spiegel von Prostaglandin E<sub>2</sub> in Serum und Urin von Patienten mit PDP dokumentiert [1, 2].

## Differenzialdiagnosen

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mit varianter Klinik und teils unklarer Pathogenese kommt dem Ausschluss weit häufigerer Differenzialdiagnosen eine wichtige Bedeutung zu [12]. Hier sind v. a. die bekannten sekundären Formen der hypertrophen Osteoarthropathie zu nennen. Auch sie gehen mit Trommelschlägelfinger, Arthralgien, neurovegetativen Symptomen sowie periostalen Veränderungen einher und sind Folge häufig schwerer pulmonaler, kardialer, hepatischer Grunderkrankungen [12]. Auch isoliert können Trommelschlägelfinger eine sekundäre Manifestation einer Vielzahl etwa neoplastischer oder chronisch-entzündlicher Erkrankungen sein [12]. Eine weitere Differenzialdiagnose stellt die Akromegalie dar. Neben physiognomischen Ähnlichkeiten (etwa Vorwölbung der Stirn) sind Arthralgien, Hyperhidrose und Seborrhoe beiden Erkrankungen gemein. Auch lassen die bei PDP auftretenden Gelenksbeschwerden an Arthropathien im Kontext entzündlich-rheumatischer Erkrankungen denken.

Eine besondere Differenzialdiagnose ist bei gastrointestinalen Beschwerden, die bei Patienten mit PDP gehäuft vorkommen [10], in Erwägung zu ziehen. So wiesen 2015 Umeno et al. bestimmte Mutationen des *SLCO2A1*-Gens auch als Ursache einer chronischen Enteropathie nach (*chronic enteropathy associated with SLCO2A1 (CEAS)*) [13]. Kennzeichnend hierfür sind Ulzerationen des Dünndarms, Anämie und Hypoalbuminämie. Auch sind Patienten beschrieben, bei denen sowohl eine PDP als auch eine CEAS vorliegen [13, 14]. Während die CEAS gehäuft bei Frauen auftritt, betrifft die PDP (sowie die Kombination mit CEAS) vorwiegend männliche Patienten. Dies macht den Gedanken plausibel, dass geschlechtsspezifische genetische oder hormonelle Faktoren eine wesentliche Rolle bei der Manifestation dieser Erkrankungen spielen [13]. Auch in dem von uns vorgestellten Fall bestanden anamnestisch rezidivierende Episoden gastrointestinaler Beschwerden sowie eine Anämie und Hypoalbuminämie. Wegen des Fehlens gastrointestinaler Beschwerden während des stationären Aufenthalts war zu jenem Zeitpunkt auf eine endoskopische Diagnostik verzichtet worden.

## Therapie

Eine spezifische Therapie der PDP ist nicht bekannt. Bei unserem Patienten war der Blepharoptose ophthalmologischerseits mit einer operativen Therapie begegnet worden. Bei muskulo-skeletalen Beschwerden erscheinen physikalische und physiotherapeutische Maßnahmen sinnvoll. Die Wirksamkeit der bei unserem Patienten durchgeführten intraartikulären Injektionstherapie mit Triamcinolonhexacetonid war von kurzer Dauer. Es erfolgte die Gabe von hochdosiertem Celecoxib (2 × 200mg). Allgemeine Erwähnung in der Literatur findet die symptomatische Therapie mit Kortikosteroiden und Colchicin [5], wobei entsprechende Studien unseres Wissens fehlen. Eine Studie von Yuan et al. mit kleiner Fallzahl (n = 27) zeigte einen positiven Effekt von Etoricoxib auf Prostaglandin E2-Spiegel, Arthralgie, Pachydermie und Trommelschlägelfinger [15]. In Einzelfällen ist ein positiver Effekt von oralem Aescin, Zoledronat sowie arthroskopischer Synovektomie beschrieben [16]. Ebenfalls in Einzelfällen ist die Gabe von Methotrexat oder Infliximab als wirksam berichtet worden [11, 17].

## Konklusion

Die Pachydermoperiostose ist eine sehr seltene hereditäre Erkrankung. Die Kenntnis der 3 charakteristischen Symptome Pachydermie, Periostose und Trommelschlägelfinger ist wegweisend in der Diagnosefindung. Ausschlussdiagnostik und genetische Untersuchung sichern die Diagnose. Differenzialdiagnostisch sind v. a. die häufigeren und vielfältigen Formen der sekundären hypertrophen Osteoarthropathie (etwa bei kardialen, pulmonalen oder hepatischen Grunderkrankungen) sowie eine Akromegalie abzugrenzen. Darüber hinaus mag die Erkrankung auch eine seltene Differenzialdiagnose zu den häufigen Formen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen darstellen. Therapeutische Optionen beschränken sich im Wesentlichen auf symptomatische Maßnahmen.

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Uppal S, Diggle CP, Carr IM et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthopathy. *Nature Genetics* 2008; 40: 789–793
- [2] Busch J, Frank V, Bachmann N et al. Mutations in the Prostaglandin Transporter SLCO2A1 Cause Primary Hypertrophic Osteoarthopathy with digital clubbing. *Journal of investigative Dermatology* 2012; 132: 2473–2476
- [3] Zhang Z, Xia W, He J et al. Exome Sequencing Identifies SLCO2A1 Mutations as a Cause of Primary Hypertrophic Osteoarthopathy. *The American Journal of Human Genetics* 2012; 90: 125–132
- [4] Salah BI, Husari KI, Hassounah A et al. Complete primary pachydermoperiostosis: A case report from Jordan and review of literature. *Clinical case reports* 2019; 7: 346–352
- [5] Friedreich N. Hyperostose des gesamten Skelettes. *Archiv für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medizin* 1868; 43: 83–87
- [6] Touraine A, Solente G, Golé L. Un syndrome ostéodermopathique: La pachydermie plicaturée avec pachypériostose des extrémités. *Presse Med* 1935; 43: 1820–1824
- [7] Joshi A, Nepal G, Shing YK et al. Pachydermoperiostosis (Touraine-Solente-Gole syndrome): a case report. *Journal of medical case reports*. 2019; doi: 10.1186/s13256-018-1961-z
- [8] Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R et al. Pachydermoperiostosis: an update. *Clinical Genetics* 2005; 68: 477–486
- [9] Giancane G, Diggle CP, Legger EG et al. Primary Hypertrophic Osteoarthopathy: An Update on Patient Features and Treatment. *The Journal of Rheumatology* 2015; 42: 2211–2214
- [10] Mатуcci-Cerinic M, Lotti T, Jajic I et al. The Clinical Spectrum of Pachydermoperiostosis (Primary Hypertrophic Osteoarthopathy). *Medicine* 1991; 70: 208–214
- [11] Vaidya B, Baral R, Baral H et al. Inflammatory variant of pachydermoperiostosis responding to methotrexate: a report of two cases. *Oxford Medical Case Reports* 2019; 4: 160–164
- [12] Kuchen S, Michel B. Tumoren als Ursache rheumatischer Symptome. In: Zeidler H, Michel B, Hrsg. *Differentialdiagnose rheumatischer Erkrankungen*. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019: 449–455
- [13] Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M et al. A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLCO2A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. *PLoS Genetic* 2015; doi: 10.1371/journal.pgen.1005581
- [14] Sonoda A, Wada Y, Togo K et al. Characteristic Facial Appearance Was the Key to Diagnosing Chronic Enteropathy Associated with SLCO2A1-Associated Primary Hypertrophic Osteoarthopathy: A Case Report. *Internal medicine* 2019; doi: 10.2169/internalmedicine.3369-19
- [15] Yuan L, Liao R, Lin Y et al. Safety and efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition for treatment of primary hypertrophic osteoarthopathy: A single-arm interventional trial. *Journal of Orthopaedic Translation* 2019; 18: 109–118
- [16] Zhang H, Yang B. Successful treatment of pachydermoperiostosis patients with etoricoxib, aescin, and arthroscopic synovectomy. Two case reports. *Medicine (Baltimore)* 2017; doi: 10.1097/MD.00000000000008865
- [17] da Costa FV, de Magalhaes Souza Fialho SC, Zimmermann AF et al. Infliximab treatment in pachydermoperiostosis: a rare disease without an effective therapeutic option. *Journal of clinical rheumatology* 2010; 16: 183–184