



Original

Osteoartropatía hipertrófica primaria (paquidermoperiostosis). Aportación de 2 casos familiares y revisión de la literatura

Norberto Gómez Rodríguez*, Jesús Ibáñez Ruán y Marisol González Pérez

Servicio de Reumatología, Hospital POVISA, Vigo, Pontevedra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de diciembre de 2008

Aceptado el 15 de enero de 2009

On-line el 26 de septiembre de 2009

Palabras clave:

Osteoartropatía hipertrófica primaria

Paquidermoperiostosis

Artritis

Gastritis hipertrófica

Dedos en palillo de tambor

Bisfosfonatos

RESUMEN

La osteoartropatía hipertrófica primaria (paquidermoperiostosis) es una enfermedad hereditaria caracterizada por engrosamiento cutáneo (paquidermia), dedos en palillo de tambor y proliferación perióstica (periostosis) con neoformación ósea subcortical. Describimos los casos de 2 hermanos de 30 y 24 años, que consultaron por dolores óseos, artralgias y oligoartritis. En ambos casos se objetivó paquidermia, hiperhidrosis, seborrea, hipocratismo digital, periostosis y derrame articular en las rodillas de características no inflamatorias. El primero había sido diagnosticado de artritis idiopática juvenil a los 15 años, mientras que el más joven también presentaba una escoliosis dorsal, gastritis hipertrófica, anemia ferropénica crónica e intolerancia a la glucosa por disfunción endocrina pancreática. Los síntomas se controlaron satisfactoriamente en ambos enfermos con etoricoxib (90 mg/día) y risedronato (35 mg/semana).

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Primary hypertrophic osteoarthropathy (pachydermoperiostosis). Report of two familial cases and literature review

ABSTRACT

The primary hypertrophic osteoarthropathy (pachydermoperiostosis) is a hereditary disease characterized by skin thickening (pachydermia), finger clubbing, and proliferation of periosteum (periostitis) with subperiosteal new bone formation. We describe the cases of two brothers of 30 and 24 years, who consulted due to bone pain, arthralgia and oligoarthritis. Pachydermia, hyperhidrosis, seborrhea, digital clubbing, periostosis and non-inflammatory effusions of the knees. The first had been diagnosed with juvenile idiopathic arthritis at age 15, while the youngest also presented with a thoracic scoliosis, hypertrophic gastritis, iron deficiency anemia and glucose intolerance by pancreatic endocrine dysfunction. In both patients, symptoms were controlled satisfactorily with etoricoxib (90 mg/day) and risedronate (35 mg/week).

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Primary hypertrophic osteoarthropathy

Pachydermoperiostosis

Arthritis

Hypertrophic gastritis

Digital clubbing

Bisphosphonates

Introducción

La paquidermoperiostosis u osteoartropatía hipertrófica primaria (OHP) es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por dedos en palillo de tambor, periostosis y engrosamiento cutáneo (paquidermia), pudiendo existir además una variedad de manifestaciones clínicas que incluye, entre otras, hiperhidrosis, artralgias y artritis, *cutis verticis gyrata*, ptosis palpebral y gastritis hipertrófica¹⁻⁶. Fue descrita inicialmente por Friedreich⁷ en 1868 y posteriormente por Touraine, Solente y Golé⁸ en 1935, quienes

reconocieron su carácter familiar y describieron 3 formas de presentación: completa (hipocratismo digital, paquidermia y periostosis), incompleta (sin paquidermia) y *frustra* (paquidermia prominente con escasas manifestaciones esqueléticas).

La paquidermoperiostosis representa alrededor del 5% del total de las osteoartropatías hipertróficas, pero no se conoce su prevalencia en la población general. Jajic et al⁹ comunicaron 5 casos de OHP entre los pacientes atendidos durante un mes, en total 1.280, en las consultas externas de distintas especialidades médicas, lo que supuso el 0,16%. Tiene un marcado predominio en varones (7-9:1) y presenta agregación familiar en el 25 al 38% de los casos, postulándose mayoritariamente una herencia autosómica dominante. Los principales motivos de consulta médica son las manifestaciones dermatológicas y osteoarticulares, entre

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ngomez@povisa.es (N. Gómez Rodríguez).

las que destacan ostealgias, hipocratismos digitales, así como dolor y tumefacción articular, siendo estos 2 últimos capaces de inducir confusión diagnóstica^{10,11}. Por este motivo hemos considerado de interés describir 2 varones jóvenes con OHP, pertenecientes a la misma familia, cuyo motivo de consulta fueron las manifestaciones en el aparato locomotor.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 30 años que consultó por tumefacción y dolor de características mecánicas en las rodillas y tobillos, síntomas iniciados en la adolescencia y que llegaron a ser incapacitantes. Había sido evaluado en los servicios de cirugía ortopédica, traumatología y reumatología de su área sanitaria, donde le diagnosticaron una artritis idiopática juvenil. Fue tratado con varios antiinflamatorios no esteroideos y bajas dosis de prednisona, así como con sales de oro intramusculares, fármacos a los que tuvo una escasa respuesta.

En la exploración destacaba facies seboreica con surcos nasogenianos y pliegues frontales prominentes (fig. 1A), dedos de las manos y pies cortos con deformidad distal en «palillo de tambor», uñas en «vidrio de reloj» (fig. 1B) con ángulo de Lovibond de 206°, ensanchamiento de las piernas que les proporcionaba una morfología tubular, así como escoliosis dorsal dextroconvexa. En las rodillas se apreciaba aumento de la temperatura local, moderado derrame y restricción leve y dolorosa de la flexión a 110° en la derecha y 105° en la izquierda.

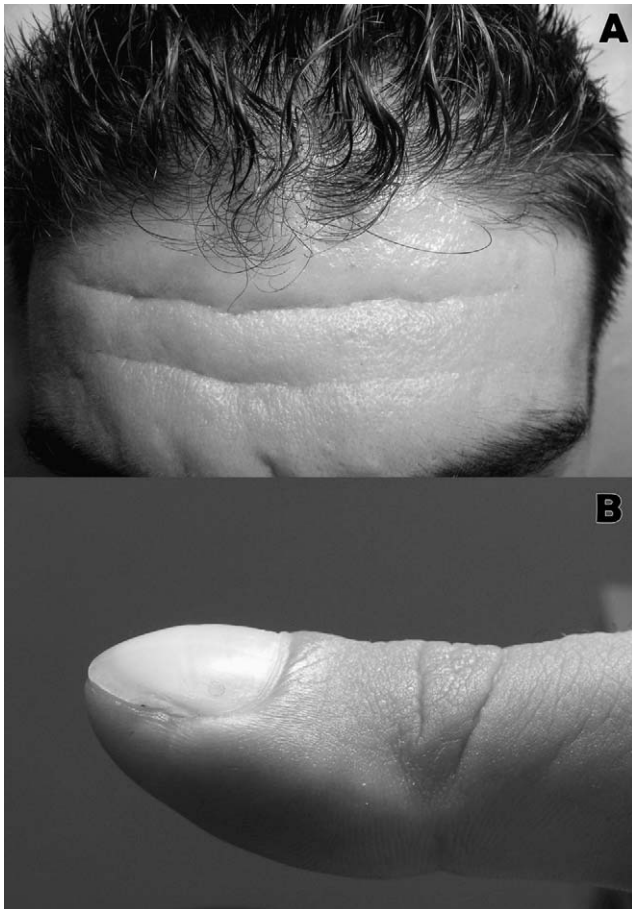


Figura 1. A) Aumento de tamaño de los pliegues frontales asociado a surcos prominentes. B) Dedo en «palillo de tambor» con uñas en «vidrio de reloj».

Los análisis mostraron una ligera elevación de la VSG (24 mm/primera h; normal <15) y de la proteína C reactiva (5,7 mg/l; normal <5). Los siguientes parámetros fueron normales o negativos: hemograma, glucosa, urea, creatinina, GOT-ASAT, GPT-ALAT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol, triglicéridos, lacticodehidrogenasa (LDH), creatinincinasa (CK), calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, proteinograma, sideremia, ferritina, TSH, T4L, GH, dosificación de inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA), complemento (C3, C4), factor reumatoide (látex), anticuerpos antinucleares (ANA) y serología luética (treponémica y reagínica). Mediante artrocentesis se obtuvieron 21 ml de líquido sinovial de la rodilla derecha y 32 ml de la rodilla izquierda, de aspecto mecánico en ambos casos, y cuyo análisis mostró 320 cel/mm³ con predominio linfocitario (90%) y concentraciones normales de glucosa. No se observaron cristales mediante microscopía óptica con luz polarizada.

Se realizaron radiografías de tórax, columna vertebral, pelvis, manos, rodillas (fig. 2), tobillos y pies, que demostraron ensanchamiento de la cortical y periostosis en la diáfisis y metáfisis de los huesos largos (tibia, peroné, fémur). No se identificaron signos de acroosteolisis en las falanges distales. Las ecografías abdominal y cardíaca fueron normales.

Los datos clínicos y radiológicos llevaron al diagnóstico de OHP y el paciente fue tratado con etoricoxib (90 mg/día) y con ácido risedrónico (35 mg/semana), a lo que siguió una mejoría clínica gradual. Durante los 3 años de seguimiento no se han producido nuevos episodios de artritis y las artralgias han disminuido en intensidad, permitiéndole todas las actividades de la vida diaria.

Caso 2

Varón de 24 años, que consultó por tumefacción y dolor de características mecánicas en las rodillas y tobillos. Estos síntomas se habían iniciado a los 16 años y habían motivado su estudio en otro centro, donde los análisis mostraron anemia hipocrómica microcítica asociada a ferropenia e hiperglucemias en rango diabético asociadas a bajas concentraciones séricas de insulina. Una endoscopia digestiva alta había demostrado engrosamiento de los pliegues gástricos (gastritis hipertrófica). La colonoscopia fue normal.

El fenotipo era similar al de su hermano mayor (caso 1), además de presentar lesiones de acné inflamatorio (regiones facial e interescapular), edemas con fovea en la mitad distal de las piernas y región perimaleolar, dedos en «palillo de tambor» (ángulo de Lovibond de 202°) y un soplo telesistólico eyectivo, más audible en el foco aórtico.

La VSG y la proteína C reactiva estaban algo elevadas, con valores de 23 mm/1.^a h y 5,9 mg/l, respectivamente. Excepto hiperglucemia (121 mg/dl), hiposideremia (23 µg/dl; normal: 50 a 160 µg/dl) e hipoferritinemia (11 ng/ml; normal: 15 a 200 ng/ml), los siguientes parámetros de laboratorio fueron normales: urea, creatinina, transaminasas, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol, triglicéridos, LDH, CK, calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, proteinograma, TSH, T4L, GH, dosificación de inmunoglobulinas y de complemento sérico (C3, C4). No se detectaron factor reumatoide, ANA, ANCA ni anticuerpos frente a *Borrelia burgdorferi* y la serología luética (treponémica y reagínica) fue negativa. La sangre oculta en heces fue repetidamente negativa. Mediante artrocentesis de la rodilla derecha, se obtuvieron 16 ml de líquido sinovial de aspecto mecánico, cuyo análisis mostró 240 cel/mm³ con predominio linfocitario (95%), concentraciones normales de glucosa y proteínas, así como ausencia de cristales (microscopía óptica con luz polarizada).



Figura 2. A) Proyección radiográfica lateral de la rodilla derecha en la que puede apreciarse la hiperostosis cortical en la tibia y peroné (flechas). B) Detalle de la periostosis espiculada en la tibia derecha (flechas).

La radiografía de tórax fue normal. En la serie ósea, los principales hallazgos fueron el acortamiento y mayor grosor de las falanges de manos y pies, que le daban aspecto tubular, así como periostosis espiculada en el tercio inferior de la diáfisis tibial. El estudio ecocardiográfico fue informado como normal (soplo sistólico funcional).

El paciente fue tratado con etoricoxib (90 mg/día) y con ácido risedrónico (35 mg/semana), con importante mejoría sintomática durante los siguientes 2 años de seguimiento.

Ninguno de los familiares de primer y segundo grado presentaba rasgos fenotípicos de OHP.

Discusión

En conjunto, se demuestra agregación familiar en algo más de un tercio de los pacientes con OHP^{12,13} pero, aparte de los hermanos descritos, no pudimos localizar otros miembros de primer o segundo grado con fenotipo característico. La herencia autosómica dominante con expresión variable y penetración incompleta constituye el principal modo de transmisión de la paquidermoperiostosis; sin embargo, en algunos enfermos, la herencia ha sido de tipo autosómico recesivo e incluso ligada al cromosoma X^{1,14,15}.

No se conoce la etiopatogenia de la OHP. Jajic et al¹⁶ comunicaron una mayor prevalencia del HLA-B12, que no se ha confirmado en otros estudios. También se ha sugerido un papel patogénico del factor de crecimiento endotelial vascular¹⁷ por la buena respuesta a octreotida y el frecuente hallazgo de hipertrofia endotelial capilar en las biopsias de piel. Recientemente, se han descrito mutaciones del gen que codifica la enzima 15-hidroxi prostaglandina-dehidrogenasa (HPGD) localizado en el cromosoma 4q33-4q34 y que provocaría altas concentraciones mantenidas de prostaglandina E2, mediador de algunos de los procesos implicados en el hipocratismo digital, engrosamiento cutáneo y periostosis¹⁸. Asimismo, Rendina et al¹⁹ hallaron un incremento de las concentraciones de interleucina 6 y desregulación del sistema osteoprotegerina/RANKL.

Los estudios histológicos de la piel pusieron de manifiesto acantosis e hiperqueratosis epidérmica, diversos grados de fibrosis y de ectasia capilar en la dermis, así como hipertrofia de las glándulas sebáceas^{1,5}. Estos hallazgos fueron más acusados en la región periungueal. En el tejido óseo se observó hiperostosis cortical y engrosamiento del periostio con haces de tejido conjuntivo parcialmente hialinizado e hiperplasia vascular, junto con una disminución de la proporción de hueso trabecular. En casos de artritis, la membrana sinovial mostró congestión vascular y edema del estroma, infiltración por linfocitos y monocitos e incluso formación de folículos linfáticos solitarios^{1,5}.

Los síntomas de la OHP suelen hacerse patentes durante la pubertad y son más intensos y frecuentes en los varones^{5,6}. Entre las manifestaciones dermatológicas, al igual que lo observado en nuestros dos casos, cabe mencionar hipersecreción sebácea asociada a lesiones de acné, hiperhidrosis, engrosamiento cutáneo o paquidermia, que origina profundos surcos nasogenianos y frontales, así como los edemas en las piernas^{1,2,5,6,13}. Son menos frecuentes la ptosis palpebral^{1,20,21}, el desarrollo de pliegues cerebriformes en el cuero cabelludo y frente (*cutis verticis gyrata*), así como la rarefacción del vello facial y púbico. En el aparato locomotor destacan los dedos en «palillo de tambor», las artralgiás (50-70%) y ostealgias, que empeoran con la ingesta de alcohol, así como el derrame articular, sobre todo en las rodillas y los tobillos, generalmente de características no inflamatorias. Sin embargo, como ocurrió en nuestros casos, un tercio de los pacientes presenta tumefacción, dolor e impotencia funcional, de suficiente intensidad como para interferir con las actividades de la vida diaria^{5,12}, lo que plantea un diagnóstico diferencial con las artropatías inflamatorias. Además, la comorbilidad es posible y se ha comunicado la asociación de paquidermoperiostosis con espondilitis anquilosante²², artritis reumatoide¹¹ y reumatismo palindrómico²³. También se ha descrito coexistencia de onicopatía psoriásica y OHP, con la subsiguiente dificultad para la diferenciación con una artritis psoriásica, sobre todo en su variante de onicopaquidermoperiostitis^{24,25}. En la paquidermoperiostosis, a diferencia de la osteoartropatía hipertrófica secundaria, es excepcional la observación de artritis simétricas con intenso componente inflamatorio o con proliferación sinovial

villonodular¹⁴. Es posible la paquidermia con mínima afectación ósea y manifestaciones osteoarticulares prominentes sin paquidermia^{5,26,27}. Otras manifestaciones son ginecomastia, trastornos de la dentición²⁸ y el retraso de las suturas craneales cuando la enfermedad se inicia en la primera infancia²⁹.

Durante la evolución de la OHP pueden desarrollarse neuropatías compresivas, predominantemente periféricas, como el síndrome del túnel carpiano (o tarsiano) y, rara vez, osteonecrosis de la cabeza femoral³⁰. En raras ocasiones se han observado fracasos medulares en relación con hiperostosis endostales masivas¹.

Las radiografías simples permiten observar periostosis en costillas, cráneo, huesos pélvicos pero, sobre todo, en los huesos largos, tanto en la diáfisis como en metafisis y epífisis. Otro hallazgo frecuente es la acroosteolisis de las falanges distales³¹. Las gammagrafías con metilendifosfonato de Tc^{99m}, en más de un tercio de los pacientes sintomáticos, objetivan hipercaptación en las áreas de aposición perióstica activa y en las articulaciones con signos inflamatorios¹. Aunque se ha realizado en pocos casos, la termografía puso de manifiesto hipotermia, a veces intensa, en las partes acras. Mediante capilaroscopia se han visualizado capilares dilatados y tortuosos².

Más del 20% de los pacientes con OHP presenta gastritis hipertrófica o úlcera gástrica, y en algunos de ellos se han hallado elevadas concentraciones séricas de pepsinógeno^{2,32,33}; sin embargo, otros procesos del aparato digestivo pueden considerarse asociaciones casuales, como poliposis gástrica, adenocarcinoma gástrico³⁴, enfermedad de Crohn³⁵ o enteropatía pierdeproteínas³⁶. Anecdóticamente también se ha descrito comorbilidad dermatológica como carcinomas escamosos faciales³⁷, mucinosis papular³⁸, queratodermia palmoplantar³⁹ o pioderma gangrenoso⁴⁰.

El diagnóstico se establece a partir de los hallazgos clínicos y radiográficos. Es necesario excluir las formas secundarias de osteoartropatía hipertrófica, mucho más frecuentes (95% casos), especialmente las asociadas a neoplasias pulmonares⁴¹ y, en menor grado, a cirrosis hepática, cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias y algunas neoplasias^{42,43}.

Como tratamiento sintomático de las artralgiyas y ostealgias se suele emplear antiinflamatorios no esteroideos y cuando coexiste una oligoartritis refractaria puede recurrirse a la infiltración intraarticular de esteroides de depósito^{1,5}. No existe un consenso sobre la medicación de fondo, pero se han comunicado buenos resultados en casos aislados o en pequeñas series de pacientes con los siguientes fármacos: octreotida¹⁷, colquicina⁴⁴, retinoides⁴⁵, citrato de tamoxifeno^{46,47} y bisfosfonatos^{48,49}. La colquicina y los retinoides mejoraron las manifestaciones cutáneas, mientras que el tamoxifeno y los bisfosfonatos aliviaron significativamente los síntomas referidos al aparato locomotor, sobre todo, artralgiyas y ostealgias. El uso de tamoxifeno estuvo basado en el hallazgo previo de sobreexpresión de los receptores nucleares para los esteroides asociados a niveles disminuidos de receptores citosólicos para andrógenos y para progesterona⁵⁰, por lo que la reducción de la actividad estrogénica podría ser una estrategia terapéutica en la OHP. La administración de bisfosfonatos tiene como objetivo reducir el índice de remodelamiento óseo, que está aumentado en las fases activas de esta enfermedad^{48,49,51}. La cirugía plástica se reserva para aquellos pacientes con ptosis palpebral significativa⁵² o con trastornos estéticos graves^{5,21}. En nuestros pacientes, como tratamiento sintomático y para reducir la posibilidad de gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos, se administró etoricoxib. Por otra parte, se recurrió a risedronato oral para el control de las manifestaciones reumatológicas con buenos resultados clínicos.

Bibliografía

- Mattuci-Cerinic M, Lotti T, Jajic I, Pignole A, Bussani C, Cagnoni M. The clinical spectrum of pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy). *Medicine (Balt)*. 1991;70:208-14.
- Jajic Z, Jajic I, Nemcic T. Primary hypertrophic osteoarthropathy: Clinical, radiologic, and scintigraphic characteristics. *Arch Med Res*. 2001;32:136-142.
- Cavallasca JA, Malah VA, Fernández DE, Garbía SG, Nasswetter GG. Paquidermoperiostosis (osteoartropatía hipertrófica primaria). *Medicina (Buenos Aires)*. 2006;66:147-9.
- Santos JC, Yuste M, Martínez O, Alonso MT, Sánchez J. Paquidermoperiostosis (síndrome de Touraine-Solente-Golé). Descripción de un caso. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:116-20.
- Auger M, Stavrianeas N. Pachydermoperiostosis. *Orphanet Enciclopedia*. 2004:1-8.
- Sinha GP, Curtis P, Haigh D, Lealman GT, Dods W, Bennett CP. Pachydermoperiostosis in childhood. *Br J Rheumatol*. 1997;36:1224-7.
- Friedreich N. Hyperostose des gesamten Skelettes. *Virchows Arch Anat*. 1868;43:83-7.
- Touraine A, Solente G, Golé L. Un syndrome ostéodermatopathique: la pachydermie plicaturée avec pachyérostose des extrémités. *Press Med*. 1935;43:1820-4.
- Jajic Z, Jajic I. Prevalence of primary hypertrophic osteoarthropathy in selected population. *Clin Exp Rheum*. 1992;10(Suppl 2):73.
- Mahy IR, Wiggins J. Pachydermoperiostosis mimicking acromegaly. *J R Soc Med*. 1992;85:46-7.
- Shari D, Momeni M. Primary hypertrophic osteoarthropathy in a patient with rheumatoid arthritis. *J C R*. 2007;13:242-3.
- Martínez-Lavin M., Pineda C, Valdez T, Cajigas JC, Weisman M, Gerber N, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Sem Arthritis Rheum*. 1988;17:156-62.
- Kerimovic-Morina DJ, Mladenovic V. Primary hypertrophic osteoarthropathy in 32 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1002;10:51-6.
- Latos-Bielenska A, Marik I, Kuklic M, Materna-Kirylyuk A, Kozlowski K. Pachydermoperiostosis: Critical analysis with report of five unusual cases. *J Pediatr*. 2007;166:1237-43.
- Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, Lachman RS, Rimoin DL, Dallapiccola B. Pachydermoperiostosis: An update. *Clin Genet*. 2005;68:477-86.
- Jajic I, Jajic Z, Ozie-Bebek M. HLA antigens and primary hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheum*. 1992;10:74.
- Ángel-Moreno A, Martínez E, Suárez L, Pérez J L. Painful hypertrophic osteoarthropathy treated with octreotide. The pathogenic role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Rheumatology*. 2005;44:1327-8.
- Uppal S, Diggle CP, Carr I M, Fishwick CW, Ahmed M, Ibrahim GH, et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet*. 2008;40:789-93.
- Rendina D, De Filippo G, Viceconti R, Soscia E, Sirignano C, Salvatore M, et al. Interleukin (IL)-6 and receptor activator of nuclear factor (NF)-KappaB ligand (RANKL) are increased in the serum of a patient with primary pachydermoperiostosis. *Scand J Rheumatol*. 2008;37:225-9.
- Seyhan T, Özerdem ÖR, Aliagaoglu C. Severe complete pachydermoperiostosis (Touraine-Solente-Golé syndrome). *Dermatol Surg*. 2005;31:1465-7.
- Monteiro E, Carvalho P, Silva A, Ferraro A. Frontal rhytidectomy: A new approach to improve deep wrinkles in a case of pachydermoperiostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112:1189-90.
- Shinjo SK, Borba EF, Gonçalves CR, Levy Neto M. Ankylosing spondylitis in a patient with primary hypertrophic osteoarthropathy: Association or coincidence?. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:175.
- Shinjo SK, Levy Neto M, Borba EF. Palindromic rheumatism associated with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Clinics*. 2006;61:581-3.
- Fietta P, Manganelli P. Pachydermoperiostosis and psoriatic onychopathy: An unusual association. *J E A D V*. 2003;17:73-6.
- Fietta P, Manganelli P. Carnitine: A therapeutic option for childhood psoriatic oncho-pachydermo-periostitis. *Clin Rheum*. 2007;26:93-4.
- Gaston-Garrete F, Porteau-Cassard L, Marc V, Zabraniecki L, Ginesty E, Andrieu V, et al. A case of primary hypertrophic osteoarthropathy without skin involvement (Currarino's disease). *Rev Rheum Engl Ed*. 1998;65:591-3.
- Seggewiss R, Hess T, Fiehn C. A family with a variant form of primary hypertrophic osteoarthropathy (HOA) restricted to the lower extremities. *Joint Bone Spine*. 2003;70:230-3.
- Akdeniz BG, Seckin T. Periodontal and alveolar bone abnormalities associated with pachydermoperiostosis. *Periodontol Clin Investig*. 2001;23:5-10.
- Reginato AJ, Shiapachasse V, Guerrero R. Familiar idiopathic hypertrophic osteoarthropathy and cranean suture defects in children. *Skel Radiol*. 1982;8:105-9.
- Jajic I. Femoral head osteonecrosis in primary hypertrophic osteoarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:386.
- Jajic Z, Jajic I. Radiological changes of short and flat bones in primary hypertrophic osteoarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:747-50.
- Lam SK, Hui WK, Ho J, Wong KP, Rotter JI, Samloff IM. Pachydermoperiostosis, hypertrophic gastropathy, and peptic ulcer. *Gastroenterology*. 1983;84:834-839.
- Pignone A, Calabro A, Rotter JI. Gastric abnormalities in pachydermoperiostosis. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10:72.

34. Ikeda F, Okada H, Mizuno M, Kawamoto H, Okano N, Hamazaki S, et al. Pachydermoperiostosis associated with juvenile polyps of the stomach and gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2004;39:370–4.
35. Shim YW, Suh JS. Primary hypertrophic osteoarthropathy accompanied by Crohn's disease: A case report. *Yonsei Med J.* 1997;38:319–22.
36. Sethuraman G, Malhotra AK, Khaitan BK, Sharma VK, Kumar R, Makharia GK, et al. Familial pachydermoperiostosis in association with protein-losing enteropathy. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:531–4.
37. Lee Sch, Moon HJ, Cho D, Ryang DW, Kim SJ, Chun IK, et al. Pachydermoperiostosis with cutaneous squamous cell carcinomas. *Int J Dermatol.* 1998;37:687–700.
38. Farmer ER, Hambrick GW, Shulman LE. Papular mucinosis. A clinicopathologic study of four patients. *Arch Dermatol.* 1982;118:9–13.
39. Barraud-Klenovsek MM, Lubbe J, Burg G. Primary digital clubbing associated with palmoplantar keratoderma. *Dermatology.* 1997;194:302–5.
40. Han MH, Koh JK, Moon KC. Hypertrophic osteoarthropathy associated with pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2000;142:562–4.
41. Armstrong DJ, McCausland EM, Wright GD. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA) (Pierre Marie-Bamberger syndrome): Two cases presenting as acute inflammatory arthritis. Description and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2007;27:399–402.
42. Vandemergel X, Decaux G. Le point sur l'osteoarthropathie hypertrophique et l'hippocratisme digital. *Rev Med Brux.* 2003;24:88–94.
43. Martínez-Lavin M, Vargas A, Rivera-Viñas M. Hypertrophic osteoarthropathy: A palindrome with a pathogenic connotation. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:88–91.
44. Matucci-Cerinic M, Fattorini L, Gerini G, Lombardi A, Pignone A, Petrini N, et al. Colchicine treatment in a case of pachydermoperiostosis with acroosteolysis. *Rheumatol Int.* 1988;8:185–8.
45. Beauregard S. Cutis verticis gyrata and pachydermoperiostosis. Several cases in the same family. Initial results of the treatment of pachyderma with isotretinoin. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121:134–7.
46. Okten A, Mungan I, Kalyoncu M, Orbak Z. Two cases with pachydermoperiostosis and discussion of tamoxifen citrate treatment for arthralgia. *Clin Dermatol.* 2007;26:8–11.
47. Maeda H, Kumagai K, Konishi F, Katayama Y, Hiyama K, Ishioka S, et al. Successful treatment of arthralgia with tamoxifen citrate in a patient with pachydermoperiostosis. *Rheumatology.* 2000;39:1158–9.
48. Guyot-Drouot MH, Solau-Gervais E, Cortet B, Deprez X, Chastanet P, Cotten A, et al. Rheumatologic manifestations of pachydermoperiostosis and preliminary experience with bisphosphonates. *J Rheumatol.* 2000;27:2418–23.
49. Jojima H, Kinoshita K, Naito M. A case of pachydermoperiostosis treated by oral administration of a bisphosphonate and arthroscopic synovectomy. *Mod Rheumatol.* 2007;17:330–2.
50. Bianchi L, Lubrano C, Carrozzo AM, Iraci S, Tomassoli M, Spera G, et al. Pachydermoperiostosis: Study of epidermal growth factor and steroid receptors. *Br J Dermatol.* 1995;132:128–33.
51. Oikarinen A, Palatsi R, Kymaniemi M, Keski-Oja J, Ristelli J, Kallioinen M. PDP: Analysis of the connective tissue abnormalities in one family. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:947–53.
52. Arinci A, Tümerdem B, Karan MA, Erten N, Büyükbabani N. Ptosis caused by pachydermoperiostosis. *Ann Plast Surg.* 2002;49:322–5.