

SAPHO综合征1例报道并相关文献复习

崔璐, 高鹏, 崔轶霞, 刘宇宏*

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: sxlyh514@163.com

收稿日期: 2020年10月6日; 录用日期: 2020年10月21日; 发布日期: 2020年10月28日

摘要

SAPHO综合征是一种罕见的自身免疫性疾病, 经常会被误诊和认识不足。我们报道1例本院SAPHO综合征患者, 并复习相关文献加以分析, 从而增加临床医生对本病的认识, 为避免漏诊、误诊及探讨有效治疗方案提供经验。

关键词

SAPHO综合征, 关节, 治疗

SAPHO Syndrome: A Case Report and Literature Review

Lu Cui, Peng Gao, Yixia Cui, Yuhong Liu*

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: sxlyh514@163.com

Received: Oct. 6th, 2020; accepted: Oct. 21st, 2020; published: Oct. 28th, 2020

ABSTRACT

SAPHO syndrome is a rare autoimmune disease, often misdiagnosed and insufficiently understood. We reported one case of SAPHO syndrome patients, analyzed and reviewed the related literature, thus increased the clinician awareness of the disease, in order to avoid missed diagnosis and misdiagnosis, and discussed to provide experience for effective treatment.

*通讯作者。

Keywords

SAPHO Syndrome, Joint, Treatment

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

SAPHO 综合征是主要累及皮肤、骨和关节的一种慢性疾病。它的主要特征包括皮肤和骨关节表现[1], 后者多见于前胸壁并具有典型的影像学表现, 目前采用 2012 年 Nguyen 等[2]在《Semin Arthritis Rheum》中提出的 SAPHO 综合征诊断标准。由于其罕见尚缺乏统一的治疗指南, 因此, 治疗是经验性的, 旨在控制疼痛和改善炎症[1]。现将延安大学附属医院近期诊治的 1 例 SAPHO 综合征报道如下。

2. 病例资料(以下资料已征得病人同意)

患者女, 22 岁。以“皮疹、关节疼痛 3 年, 加重 1 月”于 2019 年 5 月就诊于延安大学附属医院免疫风湿科。3 年前患者无明显原因及诱因出现双手大鱼际、双足底脓疱样皮疹, 呈针尖、米粒大小, 融合成片, 有瘙痒不适, 局部皮肤脱屑, 伴双肩关节、前胸部、双臀部疼痛, 呈间断性, 活动时明显, 休息后略缓解, 与天气变化无关。曾在我省多院就诊(图 1), 未明确诊断, 给予外用药物治疗(具体不详)后, 双手、双足底皮损明显好转。此后患者上述症状时重时轻, 未特殊治疗。1 月前无明显诱因全身多关节疼痛加重, 双足皮疹复发, 于 2020 年 4 月 30 日收入我科。既往史、个人史、家族史无特殊。

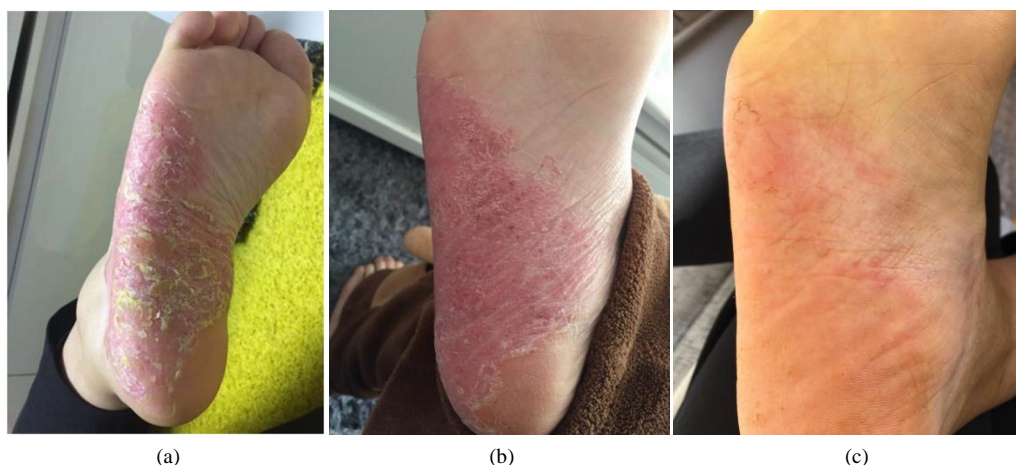


Figure 1. The change process of foot rash in 2017-2019. (a) 2017 the patient first appeared foot rash in 2017-2019; (b) after treatment (specific diagnosis and treatment unknown) 2018 is better than before; (c) after continuing treatment, there is slight pigmentation in the foot in 2019

图 1. 2017~2019 年足部皮疹的变化过程。(a) 2017 年患者首次出现足部皮疹; (b) 经就诊治疗后(具体诊断和治疗不详) 2018 年较前好转; (c) 继续治疗后 2019 年足部有轻微色素沉淀

体格检查: 双足侧面均可见散在脓疱样皮疹, 大部分皮损融合成片, 表皮脱落, 局部未见渗出及分泌物, (图 2)。脊柱生理弯曲存在, 棘突无压痛, 脊柱前屈、后仰、侧弯略受限; 双侧胸锁关节、胸肋关节、臀区压痛(+); 骨盆挤压试验(-); 双下肢“4”字试验(+); 双侧直腿抬高及加强试验(-); 双肩关节压



Figure 2. Patients with foot rash recurrence before and after hospitalization. (a) 2020.4 30 before (left); (b) 2020.5 15 after treatment (left)
图 2. 患者足部皮疹复发本次经住院治疗前后变化对比。(a) 2020.4.30 治疗前; (b) 2020.5.15 治疗后

痛(+), 无活动受限; 指地距 30 cm; 其余关节无压痛、肿胀及活动受限。

实验室检查: 血常规: HB 100 g/L (参考范围 130~175 g/L), MCV 78.70 fL (参考范围: 82~100 fL), MCH 21.80 pg (参考范围: 27~34 pg), MCHC 283 g/L (参考范围: 316~354 g/L); 尿常规、粪常规、淀粉样蛋白、抗核抗体谱、抗角蛋白抗体谱、抗 O 类风湿、免疫球蛋白、补体、血沉、CRP、肝功、肾功电解质、甲功、血凝、血播、新型冠状病毒核酸检测: 未见异常。HLA-B27(-), 白细胞介素 6: 10.54 pg/ml (参考范围: 0~7.0 pg/ml); 超敏 C 反应蛋白定量: 4.30 mg/L (参考范围: 0~2 mg/L)。

影像学: 骶髂关节 CT、MR: 双侧骶髂关节炎(图 3); 胸锁关节 CT + 三维成像: 胸骨柄左侧及胸骨体上段骨质改变, 脓疱疮性骨关节炎? 请结合临床; ECT: 核素分布不均匀, 双侧胸锁关节、双侧胸肋关节及胸骨角核素摄取增高, 呈典型“牛头征”改变, 余骨质未见明显核素浓聚及稀疏区(图 3)。

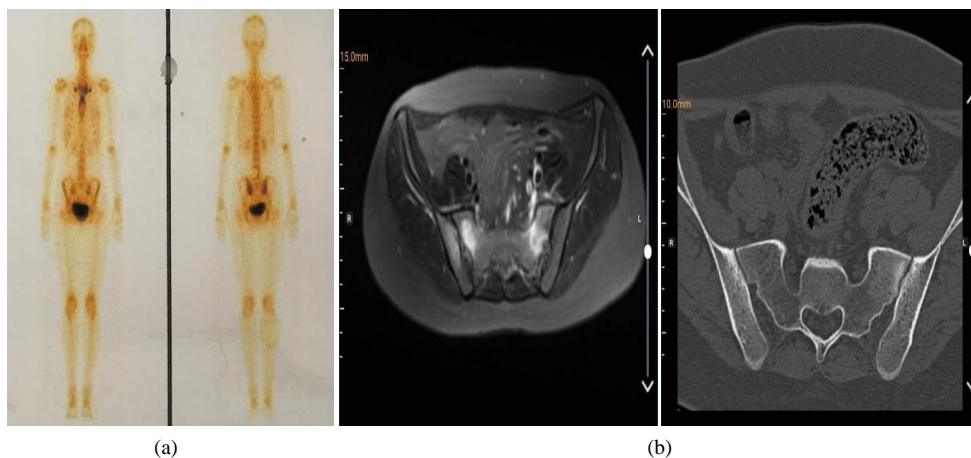


Figure 3. The positive results of this in-patient imaging examination showed: (a) ECT “bovine head sign” change; (b) CT and MR showed “bilateral sacroiliac arthritis”
图 3. 患者本次住院影像学检查的阳性结果。(a) ECT 呈“牛头征”改变; (b) CT 和 MR 示“双侧骶髂关节炎”

诊断: 1. SAPHO 综合征
 2. 缺铁性贫血

治疗：口服依托考昔 60 mg/d、阿维 A 胶囊 30 mg/d、柳氮磺胺嘧啶 1.0 g 2 次/日；外用卤米松乳膏、卡泊三醇乳膏；皮下注射益赛普 50 mg/周。

随访：1 月后门诊随访，复查：血常规、尿常规、肝肾功能正常。ESR 16.00 mm/h (参考范围：0~20 mm/h)、CRP 0.54 mg/L (参考范围：0~10 mg/L)。专科查体：双足皮损基本消失，有轻微色素沉着。脊柱前屈、后仰、侧弯略受限；双下肢“4”字试验(+)；指地距 30 cm；双侧胸锁关节、胸肋关节、臀区、肩关节无压痛。继续规律随访中。

3. 讨论

3.1. 临床特点

SAPHO 被认为是一种罕见疾病，尚无足够的流行病学数据。如今认为该病可发生于任何年龄段，主要在 30 至 50 岁的患者中发现。成人发病年龄多为 40~60 岁，罕见 60 岁以上患者，女性多于男性[3]。Hayem 等[4]回顾了 120 例 SAPHO 病例，发现该疾病在 30 岁以下的女性患者占多数。

SAPHO 综合征的临床特征主要包括和皮肤表现和骨关节病变。掌跖脓疱病和严重痤疮是 SAPHO 综合征患者最主要的皮肤异常，女性多表现为掌跖脓疱病，男性为严重痤疮。皮肤病变可能在关节炎发作之前(在 50%的情况下)发生，继发或同时发生。通常，皮肤发作与骨关节表现之间的时间间隔小于 2 年[5]。Sonozaki 等[6]表明，大约 70%的患者在 2 年内皮肤病变发生在骨关节病变之前或之后，而 Hayem 等[4]表明，在 68%的队列研究中，皮肤表现与骨骼表现同时发生。也有皮肤病变和骨病变间隔 20 年的病例[7]。骨关节病变成人最常累及的是前胸壁，尤其是胸锁关节、胸肋关节，其次是脊柱、骶髂、长骨，下颌骨少见，各种关节表现可以共存[8]。主要症状为前胸壁的疼痛和肿胀，常呈双侧性，天气潮湿和寒冷时加重。病程长久后胸肋锁骨连接处融合，骨肥厚可压迫邻近的神经血管结构，则引起“胸口综合征”，表现为上胸壁及上肢疼痛、麻木、肿胀。除了前胸壁，对脊柱和骶髂关节的关注也很重要。损害常始于腱和韧带附着处，常有关节炎，特别是骶髂关节炎，有学者对 354 例 SAPHO 综合征患者进行分析[9]，特别关注脊柱和骶髂关节的受累，结果显示有脊柱或骶髂关节受累的 SAPHO 患者发病年龄较大，具有较强的疾病活动性，并且提出对此罕见病进行分层管理。

该病具有间断发作和自行缓解的特点，大多数有良好的长期预后，一般无严重和致残的并发症[4] [8]。有文献表明[7]，我们对 SAPHO 自然过程的理解是有限的，但到目前为止，已经确定了两种可能的自然过程：一种是自限性的，限制在一年的时间内，缓解后几乎没有皮损，另一种是慢性的，其特征是随着缓解交替的恶化或持续的疾病活动。

3.2. 实验室检查和影像学表现

SAPHO 综合征实验室检查目前无特异性指标，红细胞沉降率、C 反应蛋白可升高，但患者抗核抗体谱、类风湿因子、HLA-B27 多数是阴性的，如果出现阳性，就需要考虑是否存在其他疾病，并且建议定期随诊，对发现有无合并其它疾病的出现至关重要。

全身骨显像对诊断 SAPHO 综合征很重要，特别是对于早期发现骨受累，其影像学特征为前上胸壁异常放射性浓聚灶，典型的图像为“牛头征”，如果出现牛头征就可以确诊，但多数患者并不是典型的牛头征，临床上仅有 20%左右的患者会出现“牛头征”。诊断为 SAPHO 综合征的病例的 X 线通常显示出硬化性病变或溶解性和硬化性混合病变，而单纯溶骨性病变极为罕见[10]。在大多数 SAPHO 综合征患者中，影像学上发现了包括骨质增生和骨炎在内的骨病变，这些是 SAPHO 综合征的特征，其他骨骼疾病除外[11]。

SAPHO 综合征病因不清，发病机制可能是多因素的，并且涉及遗传、感染和免疫学。存在骨关节和

或某些皮肤病学临床表现的患者均应怀疑 SAPHO 综合征, 该病首先排除感染和肿瘤后, 需要鉴别的疾病主要有银屑病关节炎、强直性脊柱炎、瑞特综合征、硬化性骨髓炎、类风湿关节炎等。目前该病无特效的治疗方法, 但非甾体类抗炎药通常被认为是一线治疗选择[12]。SAPHO 综合征的治疗目前以对症处理为主, 以缓解病情症状, 从而提高患者的生活质量。治疗药物主要为 5 大类: 非甾体抗炎药、抗风湿药物、糖皮质激素、双磷酸盐类药物、TNF- α 抑制剂。有文献表明[13], 对于无反应或难治性 SAPHO 病例, 已证明使用抗 TNF- α 药物是常规治疗的有效替代方法。也有文献表明[11], 对于病程长、有多个长时间的皮肤病变或有慢性炎症证据的患者, 抗 TNF- α 药物是一种安全和有效的治疗选择。在抗 TNF α 药物治疗失败的患者中, IL-1 抑制剂可能是一种有效的治疗方法[14]。此外, 降钙素有成骨作用, 抑制破骨细胞的形成, 减少骨的吸收, 同时还有抗炎、减少淋巴细胞产生的作用。双磷酸盐类作用与降钙素相当, 常用于难治性患者。对于脓疱性皮炎, 主要使用外用药物, 如糖皮质激素、维 A 酸、补骨脂素联合紫外线, 以及其他药物如地萘酚, 均具有不同疗效[15]。本例患者青年女性, 病史 3 年, 因此及时的治疗非常重要, 我们针对患者关节疼痛和病情: 口服依托考昔 60 mg/d、柳氮磺胺嘧啶 1.0 g 2 次/日、皮下注射益赛普 50 mg/w; 针对足部皮损: 口服阿维 A 胶囊 30 mg/d, 外用卤米松乳膏、卡泊三醇乳膏; 经过半月治疗, 皮疹逐渐消退, 关节疼痛缓解, 说明我们的治疗有效。能否长期缓解, 以及出院后的停药时间, 还需进一步随访。

本报道病例数存在局限性, 但综合描述了 SAPHO 综合征的特征性表现, 并结合相关文献进行分析, 目的是增加临床医师对 SAPHO 综合征的认识, 迅速认识将有助于避免不必要的检查、活检、手术治疗、抗生素治疗或与疾病相关的可能的身心障碍。重要的是, 该病可能不会同时出现皮肤表现和骨累及, 最好将可疑的 SAPHO 患者转诊至风湿科医生及皮肤科医生。为了更好地了解该疾病、帮助开发和建立适当的治疗方法, 需要进行进一步的检查和随机对照试验。本例患者口服柳氮磺吡啶、依托考昔、阿维 A 胶囊, 外用卤米松乳膏、卡泊三醇乳膏, 皮下注射益赛普联合治疗, 跖底皮损基本消失, 仅有轻微色素沉淀, 未诉关节肿痛, 复查炎症指标恢复正常, 说明治疗有效。

参考文献

- [1] Cianci, F., Zoli, A., Gremese, E., *et al.* (2017) Clinical Heterogeneity of SAPHO Syndrome: Challenging Diagnose and Treatment. *Clinical Rheumatology*, **36**, 2151-2158. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3751-1>
- [2] Nguyen, M.T., Borchers, A., Selmi, C., *et al.* (2012) The SAPHO Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **42**, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.05.006>
- [3] Jurik, A.G., Klicman, R.F., Simoni, P., *et al.* (2018) SAPHO and CRMO: The Value of Imaging. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, **22**, 207-224. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639469>
- [4] Hayem, G., Bouchaud-Chabot, A., Benali, K., *et al.* (1999) SAPHO Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study of 120 Cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **29**, 159-171. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(99\)80027-4](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(99)80027-4)
- [5] Rukavina, I. (2015) SAPHO Syndrome: A Review. *Journal of Children's Orthopaedics*, **9**, 19-27. <https://doi.org/10.1007/s11832-014-0627-7>
- [6] Sonozaki, H., Mitsui, H., Miyanaga, Y., *et al.* (1981) Clinical Features of 53 Cases with Pustulotic Arthro-Osteitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **40**, 547-553. <https://doi.org/10.1136/ard.40.6.547>
- [7] Kahn, M.F., Bouvier, M., Palazzo, E., Tebib, J.G. and Colson, F. (1991) Sternoclavicular Pustulotic Osteitis (SAPHO). 20-Year Interval between Skin and Bone Lesions. *The Journal of Rheumatology*, **18**, 1104-1108.
- [8] Colina, M., Govoni, M., Orzincolo, C., *et al.* (2009) Clinical and Radiologic Evolution of Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis Syndrome: A Single Center Study of a Cohort of 71 Subjects. *Arthritis & Rheumatology*, **61**, 813-821. <https://doi.org/10.1002/art.24540>
- [9] Cao, Y., Li, C., Xu, W., *et al.* (2019) Spinal and Sacroiliac Involvement in SAPHO Syndrome: A Single Center Study of a Cohort of 354 Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **48**, 990-996. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.09.004>
- [10] Abourazzak, F.E., Hachimi, H., Kadi, N., *et al.* (2014) Etanercept in the Treatment of SAPHO Syndrome: Which Place?

-
- European Journal of Rheumatology*, **1**, 125-128. <https://doi.org/10.5152/eurjrheumatol.2014.037>
- [11] Colina, M. and Trotta, F. (2013) Clinical and Radiological Characteristics of SAPHO Syndrome. *Current Rheumatology Reviews*, **9**, 22-27. <https://doi.org/10.2174/1573397111309010007>
- [12] Khanna, L. and El-Khoury, G.Y. (2012) SAPHO Syndrome: A Pictorial Assay. *Iowa Orthopedic*, **32**, 189-195.
- [13] Firinu, D., Garcia-Larsen, V., Manconi, P.E., *et al.* (2016) SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. *Current Rheumatology Reports*, **18**, 35. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0583-y>
- [14] Daoussis, D., Konstantopoulou, G., Kraniotis, P., *et al.* (2019) Biologics in SAPHO Syndrome: A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **48**, 618-625. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.04.003>
- [15] Zhao, Z., Li, Y., Li, Y., *et al.* (2011) Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis (SAPHO) Syndrome with Review of the Relevant Published Work. *The Journal of Dermatology*, **38**, 155-159. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.00931.x>