

SAPHO 综合征 13 例临床特征、疗效观察及文献复习

冯秀媛, 骆康凯, 包冬梅, 王永福

包头医学院第一附属医院风湿免疫科(内蒙古自体免疫学重点实验室) 包头医学院风湿免疫研究所, 内蒙古 包头 014010

摘要: **目的** 总结 SAPHO 综合征(主要包括滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚和骨炎、以骨关节及皮肤受累为主要表现的风湿性疾病)的临床特征,为临床避免临床漏诊、误诊及探讨有效治疗方法提供经验。**方法** 收集 2012 年 1 月至 2016 年 12 月包头医学院第一附属医院住院及门诊诊治的 SAPHO 综合征 13 例,分析其临床表现、实验室检查及治疗转归,并结合文献复习进行讨论。**结果** 13 例中男性 3 例,女性 10 例。病程中骨关节受累部位:上胸壁处 13 例,外周关节 11 例,骶髂关节 7 例,脊柱关节 6 例。外周关节受累的主要部位依次为:肩关节、手小关节、膝关节、肘关节。13 例中 12 例行^{99m}Tc 标记的亚甲基二磷酸盐(^{99m}Tc-MDP)全身骨扫描,1 例行正电子发射计算机断层摄影(PET-CT)检查,结果均提示:受累关节部位骨盐代谢增强。9 例患者均同时给予非甾体抗炎药、甲氨蝶呤及阿仑膦酸钠联合治疗,症状明显缓解,但皮疹仍有反复;2 例采用肿瘤坏死因子(TNF)- α 拮抗剂英夫利昔单抗注射液联合甲氨蝶呤片治疗效果好;1 例英夫利昔单抗治疗失败的难治性患者应用阿达木单抗有效。**结论** SAPHO 综合征皮肤改变主要为掌跖脓疱病;骨关节改变以上胸壁处受累最多见。全身骨扫描和 PET-CT 检查对该病的诊断最有价值。非甾体抗炎药联合甲氨蝶呤及阿仑膦酸钠对改善关节症状效果明显。TNF- α 拮抗剂对难治性 SAPHO 综合征有效;重症患者治疗效果不好者,可尝试阿达木单抗。

关键词: SAPHO 综合征; 掌跖脓疱病; 骨关节病变; ^{99m}Tc 标记的亚甲基二磷酸盐全身骨扫描; 正电子发射计算机断层摄影; 非甾体抗炎药; 免疫抑制剂; 双膦酸盐; 肿瘤坏死因子- α 拮抗剂

中图分类号: R 593.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2017)07-0974-06

Clinical characteristics and therapeutic effect of SAPHO syndrome: report of 13 cases and literature review

FENG Xiu-yuan, LUO Kang-kai, BAO Dong-mei, WANG Yong-fu

Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College,
Baotou, Inner Mongolia 014010, China

Abstract: **Objective** To summarize the clinical features of synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteomyelitis(SAPHO) syndrome (a rheumatic diseases characterized by main clinical manifestations of osteoarticular and skin involvements including synovitis,acne,pustulosis,hyperostosis and osteitis) to provide experience for avoiding clinical missed diagnosis, misdiagnosis and exploring effective treatment methods. **Methods** Thirteen patients with SAPHO syndrome diagnosed and treated in inpatient and outpatient of the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College,from January 2012 to December 2016 were selected,and the clinical manifestation,laboratory examination and treatment outcome were analyzed. **Results** There were 3 males and 10 females in 13 cases. In the course of the disease,the sites of bone and joint involvement were upper chest wall (13 cases),peripheral joints (11 cases),sacroiliac joints (7 cases),spinal joints (6 cases). The sites of peripheral joints involvement mainly were shoulder joint,hand small joint,knee joint,elbow joint in turn. In 13 cases,^{99m}Tc labeled methylene diphosphonate (^{99m}Tc-MDP) whole body bone scan was performed in 12 cases,and positron emission tomography (PET-CT) was performed in one case,and all results prompted that bone salt metabolism increased in the affected joint site. Nine cases were treated with combined therapy[nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), methotrexate and alendronate],and their symptoms were markedly relieved,but the skin rash was still repeated. Two cases were treated with tumor necrosis factor (TNF)- α antagonist infliximab injection combined with methotrexate tablet,and the effect was good. One refractory patients was treated with adalimumab therapy effectively after failed to infliximab treatment. **Conclusions** Palmoplantar pustulosis is the main skin change in SAPHO syndrome. Upper chest wall involvement is the most common osteoarticular change. The whole body bone scan and PET-CT examination is the most valuable method to

diagnosis of the disease. NSAIDs combined with methotrexate and alendronate has obvious effect on improving joint symptoms. TNF- α antagonist is effective for refractory SAPHO syndrome, and the severe patients with poor efficacy can try adalimumab treatment.

Key words: SAPHO syndrome; Palmoplantar pustulosis; Osteoarticular lesion; ^{99m}Tc labeled methylene diphosphonate whole body bone scan; Positron emission tomography; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Immunosuppressor; Diphosphonate; Tumor necrosis factor- α antagonist

SAPHO 综合征是一种罕见疾病,临床上以不同的、独特的骨关节表现和皮肤损害为特点^[1-4]。该病最早于 1987 年由 Chamot 等^[1]提出,主要包括滑膜炎(synovitis)、痤疮(acne)、脓疱病(pustulosis)、骨肥厚(hyperostosis)和骨炎(osteitis),是一类以骨关节及皮肤受累为主要表现的风湿性疾病。临床工作中由于对该病的认识不足,很容易造成漏诊和误诊。我国对该病报道多以个案为主。本文总结包头医学院第一附属医院诊治的 SAPHO 综合征 13 例,分析其临床表现、实验室检查并观察治疗效果,结合文献复习进行讨论,以期临床避免漏诊、误诊及探讨有效治疗方法提供经验。

1 临床资料

1.1 一般资料 13 例 SAPHO 综合征患者系 2012 年 1 月至 2016 年 12 月风湿免疫科住院及门诊患者,男 3 例,女 10 例,年龄 30~64(50.85 $\pm$ 10.57)岁,以中老年多见。均符合 SAPHO 综合征的诊断标准。

其中 2 例为产后发病;4 例有吸烟史;2 例有胆结石、胆囊炎史,1 例有阑尾炎史,2 例有泌尿系感染史;1 例平素易腹泻;1 例患者合并支气管哮喘。见表 1。

1.2 起病至确诊时间及首发症状 起病至确诊时间为 4~168(45.77 $\pm$ 52.45)个月。首发症状表现为皮肤脓疱疹 6 例;上胸壁处骨关节疼痛 3 例;外周关节疼痛 2 例;皮疹、关节痛同时出现 2 例。见表 1。

1.3 主要皮疹表现 13 例皮疹表现均为掌跖脓疱病,主要特点为双手和双足分布的脓疱疹,大小不等,表面可有脱屑,部分有破溃、融合成片;部分重症病例皮疹累及指甲、颈部、胸腹部及四肢。见表 1 及图 1、2。

1.4 骨关节受累情况 病程中骨关节受累部位:上胸壁处 13 例,外周关节 11 例,骶髂关节 7 例,脊柱关节 6 例。外周关节受累的主要部位顺序依次为:肩关节、手小关节、膝关节、肘关节。见表 1。

1.5 影像学、实验室检测以及病理学检查结果 (1)影像学检测:13 例患者中 12 例行 ^{99m}Tc 标记的亚

表 1 13 例 SAPHO 患者一般情况及临床表现

病例	年龄	性别	起病至确诊时间(月)	首发症状	皮损特点	上胸壁处骨关节受累	外周关节	脊柱关节疼痛	骶髂关节疼痛	既往病史	发病诱因
1	30	女	8	同时出现	手足脓疱疹	胸锁关节、胸肋关节肿痛	肩关节	无	有	无	产后
2	34	女	4	皮疹	手足脓疱疹	右胸锁关节肿痛	双膝关节	无	有	无	产后
3	52	女	12	外周关节	手足脓疱疹	胸肋、胸锁关节肿痛	双肩、肘、腕、手小关节、膝、踝关节	腰椎	无	无	无
4	60	女	120	上胸壁痛	手足脓疱疹	胸骨柄、双侧胸锁、第二胸肋关节肿痛	双肩关节	无	无	吸烟史、无症状菌尿	无
5	44	男	48	皮疹	手足脓疱疹	胸骨角凸出、左侧胸肋关节疼痛	右肩关节	无	无	无	无
6	61	女	84	同时出现	手足脓疱疹	胸锁关节凸起	无	无	无	支气管哮喘、胆结石、胆囊炎、阑尾炎	无
7	62	女	11	外周关节	手、足、臀部、右上腹脓疱疹	胸锁关节肿痛	双膝、双手小关节	腰椎、颈椎	无	吸烟史	无
8	43	男	168	上胸壁痛	手、足、双下肢脓疱疹	双侧胸锁关节、左侧肋弓疼痛	双肩	腰椎	有	吸烟史	无
9	53	女	18	皮疹	手、足、胸腹部、四肢脓疱疹	左侧胸锁关节肿痛	肘关节	无	有	胆囊炎、泌尿系感染	无
10	64	女	8	皮疹	手、足、颈部脓疱疹	胸骨、锁骨及胸锁关节疼痛、肿胀	肩关节、双膝关节	腰椎	有	易腹泻	无
11	53	女	18	上胸壁痛	手、足、甲下脓疱疹	胸锁、胸肋关节及胸廓疼痛	双手小关节	腰椎	有	无	无
12	50	男	12	皮疹	手足脓疱疹	胸锁关节肿痛	无	腰椎、颈椎	有	吸烟史、牙周炎	无
13	55	女	84	皮疹	双手掌、指甲脓疱疹	胸锁关节肿痛、肋骨疼痛	双膝关节、左肩关节	无	无	无	无

表 2 13 例 SAPHO 患者辅助检查结果

病例	影像学异常	C3 (g/L)	C4 (g/L)	IgM (g/L)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	ESR (mm/1h)	CRP (mg/L)	HLA-B27	自身抗体	RF	WBC
1	骨扫描	1.5	0.35	1.2	3.2	15.1	30	5.1	阴性	—	阴性	正常
2	骨扫描	1.2	0.38	0.63	4.43	17.4	81	8.71	阴性	—	阴性	正常
3	骨扫描	1.18	1.03	1.54	2.53	14.4	35	3.1	阴性	ANA 1:320 胞浆型,抗 SSA 和 Sm 阳性	阴性	正常
4	骨扫描	1.51	0.31	0.61	2.50	10.9	16	13.1	阴性	ANA1:100 颗粒型,抗 SSA 阳性	阴性	正常
5	PET-CT	1.59	0.91	0.99	2.38	16	13	31.1	阴性	—	阴性	正常
6	骨扫描	1.07	0.28	0.6	1.66	10.8	27	9.07	阴性	ANA1:100 颗粒、核点型,抗 SSA 和 SSB 阳性	阴性	正常
7	骨扫描	1.48	0.39	0.7	3.56	18.1	46	3.2	阴性	—	阴性	正常
8	骨扫描	0.89	0.18	1.99	2.67	18.7	12	28.6	阴性	ANA1:320 颗粒型	阴性	正常
9	骨扫描	1.15	0.25	1.22	2.32	16.8	65	7.42	阴性	ANA1:100 颗粒型,抗 SSA 和抗 Ro-52 阳性	阴性	正常
10	骨扫描	1.01	0.33	0.59	4.14	15	59	9.72	阴性	—	阴性	正常
11	骨扫描	1.1	0.25	0.6	2.5	14.6	24	4.5	阴性	—	阴性	正常
12	骨扫描	1.3	0.32	0.7	3.1	15.8	38	4.9	阴性	—	阴性	正常
13	骨扫描	1.54	0.25	0.68	2.81	21.7	51	2.9	阴性	—	阴性	正常

表 3 13 例 SAPHO 患者治疗及随访表现

病例	治疗及转归	随访时间(月)
1	NSAIDs + MTX + 阿伦膦酸钠,关节疼痛明显好转,皮疹较前减轻,偶有反复	3
2	英夫利昔单抗 + MTX + 阿伦膦酸钠,无关节肿痛,皮疹偶有反复	6
3	NSAIDs + MTX + 阿伦膦酸钠,偶有轻度关节痛,皮疹减轻	27
4	NSAIDs + MTX + 阿伦膦酸钠,偶有轻度关节痛,皮疹减轻	27
5	NSAIDs + MTX + 阿伦膦酸钠,偶有轻度关节痛,皮疹减轻	14
6	NSAIDs + MTX + 阿伦膦酸钠,偶有轻度关节痛,皮疹减轻	18
7	NSAIDs + MTX + 阿伦膦酸钠,偶有轻度关节痛,皮疹减轻	20
8	MP + LFMT + SASP 治疗 6 个月效果差改为英夫利昔单抗 + MTX + 阿伦膦酸钠后无关节肿痛,皮疹明显减轻	24
9	依那西普 + MTX + 阿伦膦酸钠治疗 4 个月关节疼痛好转皮疹仍反复,改为英夫利昔单抗 + MTX 治疗 2 个月,皮疹改善不明显,又改为阿达木单抗 + MTX + 阿伦膦酸钠,皮疹完全消失,无关节肿痛	19
10	NSAIDs + MTX + 阿伦膦酸钠偶有轻度关节痛,皮疹减轻	27
11	NSAIDs + MTX + 阿伦膦酸钠偶有轻度关节痛,皮疹减轻	13
12	益赛普* 6 个月,关节疼痛好转,皮疹仍有轻度反复,因经济原因停益赛普改为 MTX + 阿伦膦酸钠,病情控制尚可	12
13	NSAIDs + MTX + 阿伦膦酸钠,无明显关节痛,皮疹明显好转	24

注:NSAIDs:非甾体抗炎药;MTX:甲氨蝶呤;MP:甲强龙;LFMT:来氟米特;SASP:柳氮磺吡啶;* 益赛普为一种 TNF-α 拮抗剂。



注:1a:双手;1b:双足。
图 1 SAPHO 综合征患者双手、双足皮肤脓疱疹

甲基二磷酸盐(^{99m}Tc-MDP)全身骨扫描,1 例行正电子发射计算机体层摄影(PET-CT)检查,结果均提示:受累关节部位(主要是胸锁关节、胸肋关节、胸骨、胸骨柄、锁骨、肋骨,其次是胸 10 椎体、腰椎椎体、骶髂关节)骨盐代谢增强。(2)实验室检测:13 例患者外周血白细胞均正常,血沉(ESR)有不同程度升高,大部分患者 C 反应蛋白(CRP)水平正常,少数患者轻度升高,部分患者免疫球蛋白(Ig)G 升高,13 例患者补体 C3、C4 及 IgM、IgA 水平均正常。所有患者人类

白细胞抗原(HLA)-B27 及类风湿因子(RF)均阴性。抗核抗体(ANA)阳性 5 例,抗干燥综合征 A(SSA)抗体阳性 4 例,抗干燥综合征 B(SSB)抗体阳性 1 例,抗史密斯(Sm)抗体阳性 1 例,抗 Robert-52(Ro-52)抗体阳性 1 例。(3)病理学检查:2 例患者口干及眼干症状明显行唇腺活检,1 例提示未见淋巴细胞浸润灶;另 1 例送检组织 8 个标本,其中 1 个标本可见 1 个淋巴细胞浸润灶,淋巴细胞数>50,余为少量淋巴细胞浸润,同时行淋巴结穿刺提示增生性淋巴结炎。见表 2。

1.6 治疗及随访情况 9 例患者均同时给予非甾体抗炎药、免疫抑制剂(甲氨蝶呤片)12.5 mg 每周及双膦酸盐类药物(阿仑膦酸钠片)70 mg 每周联合治疗,关节症状明显缓解,部分患者皮疹有所减轻,但部分患者仍有反复。2 例采用肿瘤坏死因子(TNF)-α 拮抗剂(英夫利昔单抗针)联合甲氨蝶呤片治疗效果良好,其中 1 例患者初始给予糖皮质激素(甲强龙片)、免疫抑制剂(来氟米特片)及柳氮磺吡啶片口服联合治疗,激素减量后效果差,后改为英夫利昔单抗针静

脉滴注治疗,截至目前已随诊 2 年半,治疗效果较好。1 例患者给予 TNF- α 拮抗剂英夫利昔单抗皮下注射治疗半年效果不理想。1 例患者为重症难治性 SAPHO 综合征,确诊后初始治疗给予甲氨蝶呤 10 mg/周、阿伦膦酸钠片 70 mg/周口服,并予 TNF- α 拮抗剂(依那西普注射液)25 mg/周皮下注射,关节疼痛明显好转,但皮疹好转并不明显;后予英夫利昔单抗针 200 mg 静脉滴注(共 3 次)并联合甲氨蝶呤 10 mg/周口服;用药前 3 天治疗效果良好,皮疹消失,但 3 天后皮疹再发且明显加重;后改用另一种 TNF- α 拮抗剂阿达木单抗 40 mg 每周 1 次皮下注射,并联合甲氨蝶呤 15 mg/周、阿伦膦酸钠片 70 mg/周口服,皮疹完全消失,无关节肿痛。见表 3。

2 讨论

目前,SAPHO 综合征的诊断标准:(1)特征性脓疱疮或痤疮,无菌性滑膜炎、骨肥厚或骨炎;(2)无菌性滑膜炎、骨肥厚或骨炎,累及中轴骨或外周骨(特别是前胸壁、椎体、骶髂关节),有或无特征性皮肤病变;(3)无菌性滑膜炎、骨肥厚或骨炎,累及中轴骨或外周骨(特别是儿童多个长骨的干骺端),有或无皮肤病变^[3]。凡是符合上述条件之一,并且排除化脓性骨髓炎、感染性皮肤角化病、感染性掌跖脓疱病、感染性胸壁关节炎、弥漫性特发性骨肥厚症、维 A 酸治疗相关的骨病者即可诊断为 SAPHO 综合征。综合分析本组病例的临床表现、实验室检查及影像学结果,均符合上述 SAPHO 综合征的诊断标准。

SAPHO 综合征目前多认为是少见病,确切发病率尚不清楚,可能不超过 1/10 000。欧洲、北美和报告较多^[5-6]。我国报道的病例数较少,原因可能除了国内此病发病率相对低外,还与国内医生对其认识相对不足有关^[7]。SAPHO 综合征好发于成人,多见于女性,成人好发年龄在 40~60 岁^[8],儿童少见,平均发病年龄为 9~14 岁^[9]。本组 13 例患者年龄 30~64(50.85 $\pm$ 10.57)岁,显示以中老年多见,男性 3 例,女性 10 例,与上述文献报道较一致。

SAPHO 综合征的病程长,反复间断发作,很少自愈,国外统计发现从起病到确诊 SAPHO 综合征平均间隔约为 9.1 年^[10]。国内资料显示 SAPHO 综合征 1 年内确诊者占 50%,1 例最长确诊时间长达 20 年^[11]。本组资料显示 SAPHO 综合征患者起病至确诊时间为 4~168(45.77 $\pm$ 52.45)个月。

SAPHO 综合征具有间断发作和自行缓解的特点,大多数预后良好。SAPHO 综合征临床表现主要包括皮肤表现和骨关节受累的表现。相关研究发现,

SAPHO 综合征的皮肤病变发病率为 20%~60%^[12],主要表现为脓疱疮和重度痤疮,特征性的病变是掌跖部脓疱疮、爆发性痤疮和脓疱性银屑病等,男性患者中痤疮发生率高,而女性患者以掌跖部脓疱疮较为常见。儿童的皮肤病变较成年人少见。皮肤病变可与骨关节病变同时发生,也可早于或晚于骨关节病变,时限一般 $\geq$ 2 年,甚至相差 20~38 年^[10,13-14]。

骨关节病变(外周关节炎、骨肥厚和骨炎)通常是 SAPHO 综合征的首发和突出的表现,骨肥厚和骨炎是其最显著的特点,以前胸壁(近端锁骨、胸骨、第 1 肋骨及其相邻关节)受累最为典型,前胸壁受累在 60%~95%^[15]。患者通常主诉相关部位疼痛及活动受限;脊柱、骨盆、外周长骨及下颌骨也可受累^[1-4],长期病程可导致锁骨和肋骨肥厚,甚至融合,可压迫邻近神经血管结构,引起上胸壁及上肢的疼痛和水肿,即“胸出口综合征”^[7]。

影像学检查是发现骨关节病变的主要方法,也是该病主要的诊断依据。文献报道若疑诊 SAPHO,应尽早行^{99m}Tc-MDP 全身骨扫描,能够早期发现骨损害,敏感性可达 88%,多表现为前上胸壁异常放射性浓聚灶,典型的图像为“牛头征”(同时有胸腹柄体连接处与双侧胸锁关节和第一胸肋关节连接处的受累,病变的双侧胸锁关节和第一胸肋关节连接处相当于牛角,胸骨柄相当于牛颅骨的上半部)^[16-18],但因对本病的认识不足,很多患者行^{99m}Tc-MDP 全身骨扫描后被认为是骨肿瘤、肿瘤骨转移、骨感染等,故对该病的诊断虽依赖影像学检查,但同时应综合临床表现及客观查体所见阳性体征,并注意排除相关疾病。而 SPECT/CT 检查同时具有 SPECT 及 CT 显像的特点,形成优势互补,一次检查可显示全身关节情况,发现多个放射性浓聚,并针对放射性浓聚部位加做局部 CT 显像,使定性、定位诊断有机的结合在一起,增加了对疾病诊断的准确性^[2]。

本病血清学检查方面无任何特异的指标,有文献报道 SAPHO 综合征患者 ANA 阳性率达 15.5%^[19],国内有报道 16 例 SAPHO 综合征患者中仅 1 例 ANA 低滴度阳性^[20]。本组资料显示 ANA 阳性 5 例,ANA 阳性率较高(38.4%),一方面可能与样本例数较少,产生偏倚有关;另一方面也可能预示今后有合并某种疾病的可能性。另抗 SSA 抗体阳性 4 例,抗 SSB 抗体、抗 Sm 抗体和抗 Ro-52 抗体阳性各 1 例。2 例患者口干及眼干症状明显行唇腺活检,1 例提示未见淋巴细胞浸润灶;另 1 例送检组织 8 个标本,其中 1 个可见 1 个淋巴细胞浸润灶,淋巴细胞数 >50 ,余为少量淋巴细胞浸润,同时行淋巴结穿刺提示增生性淋巴

结炎。有文献报道 SAPHO 综合征患者 RF 多为阴性, WBC 和 ESR 正常或稍增高^[7,21]。而 4%~30% 的患者 HLA-B27 抗体可呈阳性^[4]。本组 13 例患者外周血 WBC 均正常, ESR 不同程度升高, 大部分患者 CRP 水平正常, 少数患者轻度升高, 部分患者 IgG 升高, 表示出现炎症反应; 13 例患者 C3、C4、IgM、IgA 水平均正常。所有患者 HLA-B27 及 RF 均阴性, 与 Aljuhani 等^[22]报道一致。故血清学指标对该病诊断无太大意义, 但仍需完善必要的免疫学指标, 以便和其他自身免疫性疾病相鉴别, 同时对有抗体阳性的患者应定期随访观察有无合并疾病的出现。

SAPHO 综合征病因未明, 可能与某些低毒性微生物感染有关^[23-25]; 如痤疮丙酸杆菌、苍白螺旋体; 另一种观点认为 SAPHO 综合征是免疫途径介导的疾病, 炎症细胞因子如 TNF- α 可能与本病的发生和症状持续有关^[26]; 另有研究认为 SAPHO 综合征可能具有遗传易感性^[27]。

目前针对 SAPHO 综合征尚无治疗指南。治疗策略一般依照血清阴性脊柱关节病^[28], 临床中多使用非甾体抗炎药或糖皮质激素, 并联合免疫抑制剂治疗, 对重症患者可选用生物制剂治疗。也可同时给予双膦酸盐类药物作为辅助治疗。非甾体抗炎药可以缓解骨关节症状, 但是不能阻止病变进展^[29]。由于双膦酸盐具有明确的抗骨吸收作用, 而且可以通过抑制 IL-1、TNF- α 和 IL-6 起抗炎作用, 因此推测该药物可以用于治疗 SAPHO 综合征^[30]。Marshall 等^[31]最早于 2002 年给 1 例 49 岁的女性 SAPHO 综合征患者静脉输注 30 mg 帕米膦酸盐共 3 次, 患者骨痛得到了明显缓解, 疾病发作间期延长。二膦酸盐类药物^[32]因能抑制破骨细胞, 目前也越来越多的应用到本病, 但多为辅助治疗, 缺乏随机对照研究, 疗效尚不确切, 长期疗效还有待观察。随着生物制剂治疗脊柱关节病的有效性得到证实, 近年来相关报道逐渐增多, 均获得满意疗效, 特别是对难治性 SAPHO 综合征也有较好的效果^[33], 不良反应与治疗其他脊柱关节病无明显差别^[34-35]。值得注意的是, 结合本研究 and 国内外资料^[36-39]均发现, TNF- α 拮抗剂治疗后, 初期对骨痛有明显改善, 对皮疹的改善多不满意, 或出现新发皮疹和原有皮疹加重复发的现象, 推测一个可能的原因是在应用 TNF- α 拮抗剂后痤疮丙酸杆菌被激活, 使皮肤脓疱病加重。因此联合应用抗生素治疗, 可能是合理的解决方案^[39]。同时, 我们还应注意观察生物制剂的副作用, 尤其对于潜在的感染不能忽视。

最新研究发现, 辅助淋巴细胞 (Th) 17 可能是 SAPHO 综合征治疗的新靶点^[40]。Firin 等^[41]应用优

特克单抗 (Ustekinumab, 一种抗 IL-12 和 IL-23 的 p40 亚基的抗体) 治疗 1 例多种药物 (包括 TNF- α 拮抗剂和阿那白滞素) 抵抗的患者。这些新的治疗药物的疗效及可能出现的副作用仍有待进一步的观察。

综上所述, 本组资料以中老年女性多见, 首发症状至确诊时间较长, 首发症状可为皮疹或关节痛, 亦可能二者同时出现。皮肤改变均为掌跖脓疱病; 骨关节改变以上胸壁处受累最多见, 其次为外周关节、骶髂关节及脊柱关节受累。化验 HLA-B27 和 RF 均为阴性, ESR、CRP、IgG 有不同程度升高, C3、C4、IgM、IgA 水平均正常。部分患者伴有 ANA 抗体、抗 SSA 和抗 SSB 抗体阳性。全身骨扫描和 PET-CT 检查对本病诊断最有价值。非甾体抗炎药联合甲氨蝶呤及阿仑膦酸钠片对改善关节症状明显, 对皮疹缓解作用不明确。对难治性 SAPHO 综合征, TNF- α 拮抗剂有效, 并且见效快, 但仍需大样本的病例进一步验证, 治疗过程中皮疹加重和潜在感染的风险不能忽视。重症患者英夫利昔单抗针剂疗效不好者, 可尝试阿达木单抗。

临床工作中, 由于 SAPHO 综合征的临床及影像学表现的多样性及临床医生对该病认识的不足, 对其误诊和漏诊仍存在, 致使患者不能得到及时、有效的诊治。因此, 当患者出现持续的骨关节病变和 (或) 皮肤病变尤其是上胸壁处典型部位的疼痛和肿胀时, 应提高对 SAPHO 综合征的警惕, 以尽早诊断和给予合适的治疗。

参考文献

- [1] Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases [J]. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1987, 54 (3): 187-196.
- [2] Colina M, Govoni M, Orzincolo C, et al. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome; a single center study of a cohort of 71 subjects [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61 (6): 813-821.
- [3] Magrey M, Khan MA. New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome [J]. Curr Rheumatol Rep, 2009, 11 (5): 329-333.
- [4] Sallés M, Olivé A, Perez-Andres R, et al. The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study [J]. Clin Rheumatol, 2011, 30 (2): 245.
- [5] Witt M, Meier J, Hammitzsch A, et al. Disease burden, disease manifestations and current treatment regimen of the SAPHO syndrome in Germany: results from a nationwide patient survey [J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 43 (6): 745-750.
- [6] Kamata Y, Minota S. Successful treatment of a patient with SAPHO syndrome with certolizumab pegol [J]. Rheumatol Int, 2015, 35 (9): 1607-1608.
- [7] 王颖, 李亚明, 尹雅芙, 等. SAPHO 综合征 SPECT/CT 显像 1 例

- 报道并文献复习[J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(4):303.
- [8] Li C, Zuo Y, Wu N, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a single centre study of a cohort of 164 patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(6):1023–1030.
 - [9] Jurriaans E, Singh NP, Finlay K, et al. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *Radiol Clin North Am*, 2001, 39(2):305–327.
 - [10] Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1999, 29(3):159–171.
 - [11] 朱彩侠, 池淑红, 杨吉娟. SAPHO 综合征 6 例临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(6):73–76.
 - [12] Kim C. Current knowledge and future prospects for SAPHO syndrome[J]. *Drugs Today*, 2014, 50(11):757–761.
 - [13] Kahn MF, Bouvier M, Palazzo E, et al. Sternoclavicular pustulotic osteitis (SAPHO). 20-year interval between skin and bone lesions[J]. *J Rheumatol*, 1991, 18(7):1104–1108.
 - [14] Davies AM, Marino AJ, Evans N, et al. SAPHO syndrome: 20-year follow-up[J]. *Skeletal Radiol*, 1999, 28(3):159–162.
 - [15] Leone A, Cassar-Pullicino VN, Casale R, et al. The SAPHO syndrome revisited with an emphasis on spinal manifestations[J]. *Skeletal Radiol*, 2015, 44(1):9–24.
 - [16] Freyschmidt J, Sternberg A. The bullhead sign: scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulotic arthroostitis[J]. *Eur Radiol*, 1998, 8(5):807–812.
 - [17] Canbaz F, Gonullu G, Baris S, et al. SAPHO syndrome without dermatologic manifestations: multifocal uptake mismatch on ^{99m}Tc -MDP and 18FDG-FDG-PET/CT imaging[J]. *Hell J Nucl Med*, 2010, 13(1):73–75.
 - [18] Fu Z, Liu M, Li Z, et al. Is the bullhead sign on bone scintigraphy really common in the patient with SAPHO syndrome? A single-center study of a 16-year experience[J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(4):387–392.
 - [19] Grosjean C, Hurtado-Nedelec M, Nicaise-Roland P, et al. Prevalence of autoantibodies in SAPHO syndrome: a single-center study of 90 patients[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(3):639–643.
 - [20] 邱少彬, 张奉春. SAPHO 综合征 16 例临床分析[J]. 中华全科医师杂志, 2012, 11(12):936–939.
 - [21] Paparo F, Revelli M, Semprini A, et al. Seronegative spondyloarthropathies: what radiologists should know[J]. *Radiol Med*, 2014, 119(3):156–163.
 - [22] Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, et al. The SAPHO syndrome: a single-center study of 41 adult patients[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(2):329–334.
 - [23] Colina M, Lo Monaco A, Khodeir M, et al. Propionibacterium acnes and SAPHO syndrome: a case report and literature review[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25(3):457–460.
 - [24] Armon Y, Rubinow A, Amital H. Secondary syphilis presenting as SAPHO syndrome features[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(6):1119–1121.
 - [25] Colina M, Trotta F. Antibiotics may be useful in the treatment of SAPHO syndrome[J]. *Modern Rheumatology*, 2014, 24(4):697.
 - [26] Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(8):1160–1167.
 - [27] Ferguson PJ, Lokuta MA, El-Shanti HI, et al. Neutrophil dysfunction in a family with a SAPHO syndrome-like phenotype[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(10):3264–3269.
 - [28] Goldberg J R, Plescia M G, Anastasio G D. Mifepristone (RU 486): current knowledge and future prospects. [J]. *Arch Fam Med*, 1998, 7(3):219–222.
 - [29] Olivieri I, Padula A, Palazzi C. Pharmacological management of SAPHO syndrome[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15(10):1229–1233.
 - [30] Gür A, Denli A, Cevik R, et al. The effects of alendronate and calcitonin on cytokines in postmenopausal osteoporosis: a 6-month randomized and controlled study[J]. *Yonsei Med J*, 2003, 44(1):99.
 - [31] Marshall H, Bromilow J, Thomas AL, et al. Pamidronate: a novel treatment for the SAPHO syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(2):231–233.
 - [32] Siau K, Laversuch CJ. SAPHO syndrome in an adult with ulcerative colitis responsive to intravenous pamidronate[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(2):176–177.
 - [33] Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, et al. SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(6):35.
 - [34] Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, et al. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(7):1965–1968.
 - [35] Ben Abdelghani K, Dran DG, Gottenberg JE, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(8):1699–1704.
 - [36] 李枕, 王景, 史小虎, 等. 35 例难治性 SAPHO 综合征患者应用肿瘤坏死因子 α 拮抗剂的治疗随访[J]. 临床荟萃, 2016, 31(1):45–47, 52.
 - [37] 李枕, 李菁, 董振华, 等. 抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂在 SAPHO 综合征治疗中的应用[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(4):91–95.
 - [38] 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[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(6):730–733.
 - [39] Rozin AP. SAPHO syndrome: is a range of pathogen-associated rheumatic diseases extended[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(6):131.
 - [40] Firinu D, Barca MP, Lorrai MM, et al. TH17 cells are increased in the peripheral blood of patients with SAPHO syndrome[J]. *Autoimmunity*, 2014, 47(6):389–394.
 - [41] Firinu D, Murgia G, Lorrai MM, et al. Biological treatments for SAPHO syndrome: an update[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014, 13(3):199–205.