

• 临床病例报告 •

掌跖脓疱 SAPHO 综合征 1 例及文献复习 *

曾琳钰¹ 陈子明¹ 鄢毅^{1,2} 曾飞^{1,2} 张达颖^{1,2} 顾丽丽^{1,2}(¹ 南昌大学第一附属医院疼痛科, 南昌 330006; ² 江西省卫生健康委员会神经性疼痛重点实验室, 南昌 330006)

SAPHO (synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis) 综合征是一种以皮肤病和骨关节表现为特征的罕见病^[1], 主要表现为滑膜炎 (synovitis)、痤疮 (acne)、脓疱病 (pustulosis)、骨质增生 (hyperostosis) 和骨炎 (osteitis) 等一系列综合征^[2]。相关研究表明, SAPHO 综合征发病率低, 发病形式多样, 缺乏典型的临床表现^[3], 其诊断在很大程度上依赖于医师的判断^[4], 故经常被误诊和漏诊^[5]。本文通过 1 例掌跖脓疱 SAPHO 综合征病人的临床诊治经过, 回顾 SAPHO 综合征国内外相关文献, 以提高临床医师对 SAPHO 综合征的认识, 为临床提供诊疗思路。

1. 一般资料

病例: 女性, 54 岁, 离退休人员。因腰背痛伴双手双足脓疱疹 20 天入院。病人 20 天前无明显原因出现双侧腰背部对称性、间歇性酸胀样疼痛, 翻身及改变体位加重, 影响夜间睡眠, 伴双手双足红色疱疹 (见图 1)。平素体健, 既往史无特殊。查体: 视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 4, 双手双足部可见红色脓疱疹, 散在分布, 疱疹处皮肤破溃, 伴局部脱屑蜕皮, 无渗出, 疱疹处无痛觉过敏、不伴瘙痒感。胸腰段脊柱棘间叩压痛, 腰椎生理前曲变浅, 弹性减退, 活动度可, 仰卧挺腹试验阴性, 双侧直腿抬高试验、“4”字试验、梨状肌紧张试验及股神经牵拉试验阴性, 双下肢肢体肌力、皮肤浅感觉正常。双侧跟腱、膝腱反射对称正常引出, 病理征阴性。

病人于门诊行胸腰椎 MRI 示 T₆ 及 L₁ 椎体异常信号, 建议增强扫描分析 (见图 2)。

入院后结合其病史、临床表现及胸、腰椎 MRI, 初步诊断为脊柱源性疼痛综合征, 但仍需明确胸腰椎异常信号的性质。完善全身骨显像提示第 5、6 胸椎、第 1 腰椎见骨异常显像剂分布浓聚灶 (见图 3)。T₅、T₆、L₁ 代谢增高, 考虑炎性病变。

完善胸腰椎 MRI 增强扫描提示 T₆ 椎体及邻近附件、肋骨及 L₁ 椎体伴周围软组织异常强化影, 考虑炎性病变 (见图 4、5)。

胸腰椎正侧片、心脏和腹部彩超、胸部 CT 均未见明显异常。检验结果提示: 尿酸 368.2 μmol/L ↑; 葡萄糖 8.62 mmol/L ↑; 甘油三酯 3.23 mmol/L ↑; 高密度脂蛋白胆固醇 0.97 mmol/L ↓; 红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 42 mm/h ↑; 乙肝表面抗原定量 2.943 阳性; 糖类抗原 19-9 30.00 U/ml ↑; 余检验指标均正常。

治疗上予以静脉滴注氯诺昔康抗炎、鲑降钙素抗骨质疏松、美索巴莫解痉联合曲安奈德益康唑乳膏涂抹掌跖脓疱疹, 3 天后病人症状未有明显缓解, 复查炎症指标: ESR 10 mm/h, C-反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 0.5 mg/L; 请风湿免疫科会诊讨论, 病人炎症指标不高, 排除感染性疾病, 结合全身骨 ECT 及胸腰椎 MRI, 综合病人双手、双足跖红色疱疹伴有脱屑的临床表现, 诊断为 SAPHO 综合征、乙肝小三阳。明确诊断后转至风湿免疫科, 追踪后续治疗, 完善相关检验: 抗心磷脂抗体、自身免疫性肌炎抗体谱、免疫固定电泳及轻链等检验结果均正常; B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、Th 淋巴细胞均正常, Ts 淋巴细胞 ↑, 自然杀伤细胞 ↓, 淋巴细胞 (CD45+)、CD4、CD4/CD8、CD19 均正常, CD3 ↑, CD8 ↑, CD16 + CD56+ ↓; IFN-α、IFN-γ、TNF-α 均正常, IL-1β ↑, IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17 均正常, IL-5 ↑、IL-12 ↑。起始予以沙利度胺 50 mg 每晚 1 次 + 白芍总苷 0.6 g 每日 3 次治疗; T-spot、乙肝表面抗原提示阳性, 排除活动性肺结核后予以抗结核、抗病毒治疗 (异烟肼 0.3 g 每日 1 次、恩替卡韦 0.5 mg 每日 1 次), 10 天后逐渐停用沙利度胺, 予以甲泼尼龙 10 mg 每日 1 次 + 托法替布 11 mg 每日 1 次进行抗炎、抑制免疫, 辅以抑酸护胃、抗骨

* 基金项目: 江西省科技厅重点研发计划一般项目 (S2020ZPYFB2343); 江西省卫生健康委科技计划项目 (202130296); 国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对重点专项” (2022YFC3602202)

△ 通信作者 张达颖 zdysino@163.com; 顾丽丽 gll2009cn@aliyun.com



图1 红色疱疹对称的分布在双足底、双手掌内侧局部呈散在分布，疱疹大小不一，多数伴有破溃、大片脱屑、角质剥脱，内不含疱疹液、无渗出

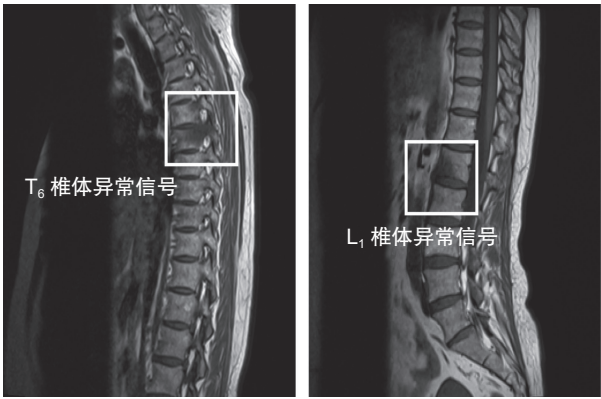


图2 胸腰椎 MRI
T₆ 椎体右后缘、L₁ 椎体前下缘见斑片状长 T₁ 等及稍短 T₂ 信号，压脂相呈高信号

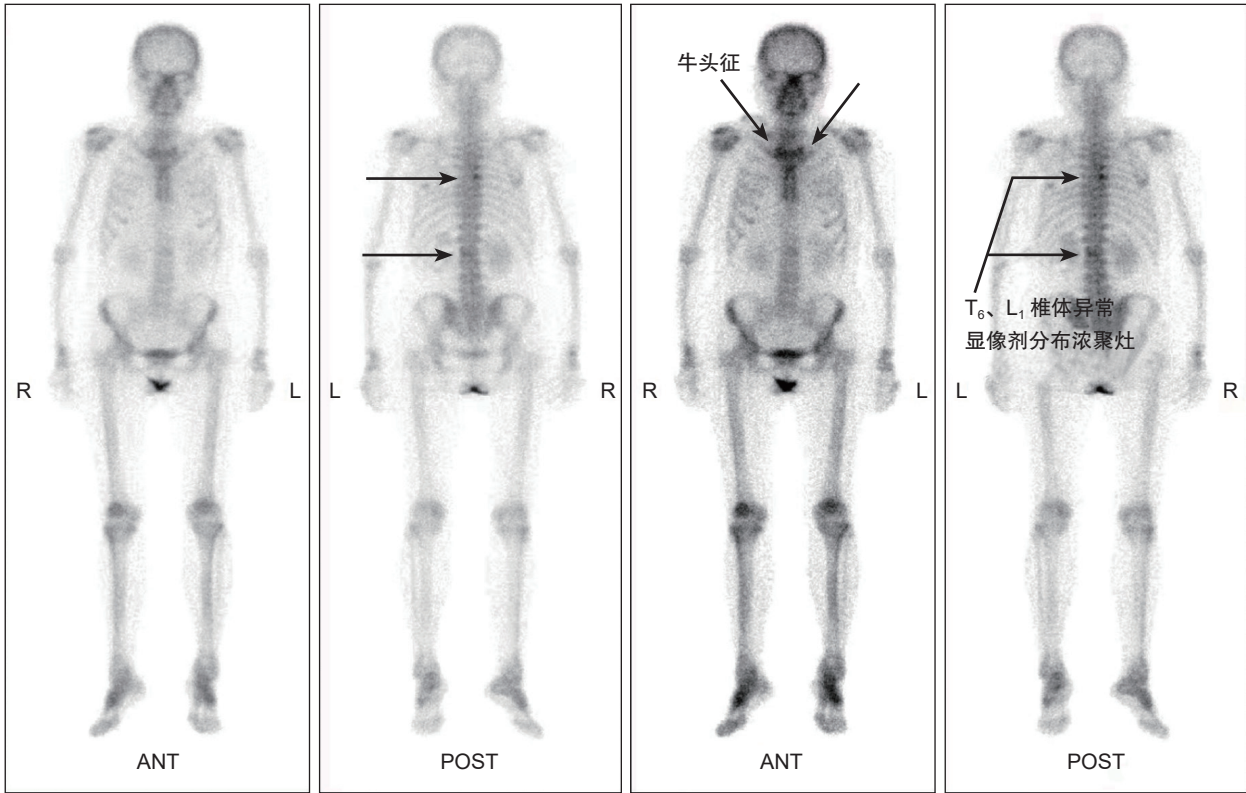


图3 全身骨显像
双侧胸锁关节、多发胸肋关节、L₁ 椎体异常放射性摄取增高，可见“牛头征”

质疏松、二甲双胍控制血糖、氨氯地平控制血压等治疗。病人总住院时间 25 天，出院时双手足红色疱疹明显好转，腰背部叩压痛明显减轻，VAS 评分 0~1。出院后 3 个月随访，病人症状未再发，维持抗骨质疏松、抗结核、激素抗炎等药物治疗。

2. 讨论

SAPHO 综合征是一种临床罕见病，Kahn 等^[6]在 2012 年提出的 SAPHO 综合征诊断标准为（符合以下 5 种情况中至少 1 个）：①骨关节受累与掌

跖脓疱病或寻常型银屑病相关；②严重痤疮相关的骨关节受累；③孤立性无菌性骨质增生或骨炎；④儿童发生慢性复发性多灶性骨髓炎；⑤骨关节受累与慢性肠病相关。SAPHO 综合征国外患病率约为 0.01%^[6]，主要以 30~50 岁的女性病人为主^[4]，我国尚无确切的发病率统计^[7]。其病因及发病机制尚不清楚，多数学者认为本病与感染、遗传及自身免疫紊乱有关^[1,3-5,8]。

本例病人主要表现为胸椎、腰椎及胸锁关节的

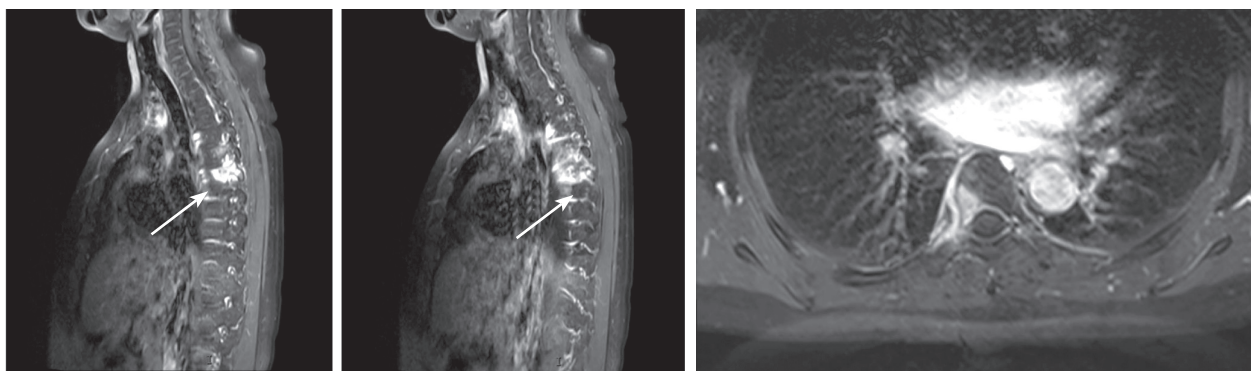


图4 胸腰椎 MRI 增强扫描
箭头所指为 T₆ 椎体及邻近附件，可见斑片状明显强化影，累及相应肋骨头

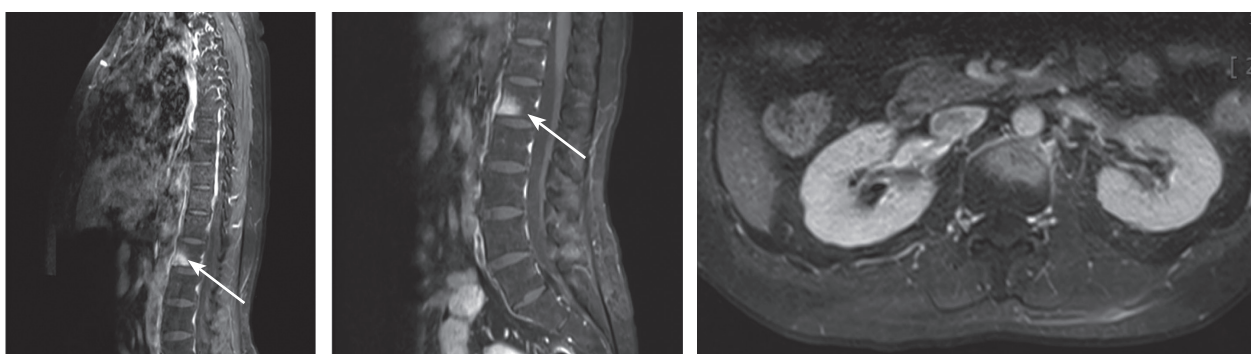


图5 胸腰椎 MRI 增强扫描
箭头所指为 L₁ 椎体，椎体前下缘见斑片状明显强化，邻近软组织可见强化

骨炎改变并伴有掌跖脓疱，符合本病以骨关节损害和皮肤病变为主要表现的特点^[1]，其早期症状不典型^[9]，可由运动或外伤诱发出。骨关节损害主要累及前胸壁（双侧胸锁关节、肋软骨关节、胸骨柄关节等），其次累及脊柱、中轴骨（胸、腰椎椎体及骶髂关节等）^[10]。本例病人出现脊柱、中轴骨等骨关节损害并伴有手足掌跖疱疹的皮肤病变，但在 SAPHO 综合征中，皮肤病变与骨关节病变出现无明显相关性，也并非必然出现^[1]。一项队列研究^[11]表明，49% 的病人骨关节损害早于皮肤病变，22% 的病人迟于皮肤病变，28% 的病人两种病变同时出现。皮肤的典型改变为掌跖脓疱病、银屑病^[9]和严重痤疮，包括聚合性痤疮、暴发性痤疮或化脓性汗腺炎^[4]，也可并发其他的罕见皮肤病变，如坏疽性脓皮病、Sneddon-Wilkinson 病和 Sweet 综合征^[12]。SAPHO 综合征无特异的实验室检验结果。Kishimoto 等^[4]报道 SAPHO 综合征 35% 的病人 ESR 升高，CRP 阳性率为 10%；HLA-B27 阳性率仅为 4%，本例病人的 ESR 升高，不能排外本病的影响。由于其发病机制与自身免疫相关，本病在活动期约 1/4 的病例会出现补体（IgG4）、细胞因子（TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-17A 和 IL-23）等的水平升高^[13]，骨代谢

标志物的改变，但尚未发现特异性的自身抗体^[13]。由于 SAPHO 综合征临床症状不典型，缺少特异性检验指标，影像学诊断则尤为重要^[14]。全身骨显像敏感性最高，可早期显示骨损害，优于 X 线、CT 和 MRI^[14]。前胸“牛头状”强化是 SAPHO 综合征伴胸锁关节受累的典型特征^[1,3]。Yu 等^[15]的一项研究中纳入 71 例 SAPHO 综合征病人，所有病人均接受全身骨显像和磁共振成像检查，结果显示，所有病人均出现前胸壁病变、60.6% 的病人出现脊柱病变，骶髂关节病变（39.4%）、外周关节病变（31%）、颅骨病变（12.7%）和骨盆病变（4.2%）。也有报道^[5]称 85%~95% 的病人胸部前壁（以胸锁关节、肋软骨关节和肋胸骨关节区域的变化为主）示踪剂摄入量增加。

除影像学诊断外，还应该认识到与该病相关的鉴别诊断^[4,5,10,13]，包括感染性病变（骨髓炎、骨结核）、肿瘤性疾病（骨肉瘤、骨转移瘤）和炎性骨骼病（类风湿性关节炎、强直性脊柱炎）等，详细的病史询问、进行体格检查、血常规、组织病理活检或细菌培养将有助于鉴别^[13]。此外，也应与皮肤病，如银屑病、多发性皮炎、痤疮、脓疱疮等相鉴别。本例病人在排除以上可能情况后，考虑为 SAPHO 综合征。

对于该类病人, 治疗方案旨在控制疼痛、炎症、防止结构进一步破坏, 提高病人生活质量^[4]。非甾体抗炎药作为首选^[5], 糖皮质激素、抗风湿药物为二线药物, 双膦酸盐、抗生素和生物制剂也用于改善病人的症状^[1]。

SAPHO 综合征的发病率低, 临床较为少见, 临床医师缺乏对该病的认识会造成误诊、漏诊^[5], 尽早的诊断和治疗能给病人带来莫大的获益。一项国外流行病学调查显示: SAPHO 综合征病人诊断平均需要 (3.8 ± 5.3) 年的时间, 经治 (5.7 ± 3.4) 名医师。在确诊前, 病人平均进行 6.3 次 X 光检查、4.5 次 MRI 检查、3.4 次骨显像检查和 2.8 次 CT 检查^[16]。SAPHO 综合征病人因临床表现多样, 且缺少特异性检验检查, 是误诊漏诊的主要原因, 因此相关医学专业的医师(如皮肤科、骨科、全科、疼痛科等)需要提升关于 SAPHO 综合征的认识, 在接诊脊柱及骨关节病的病人应详细了解有无皮肤病变, 查体手掌、足底等处的皮肤情况, 及时行全身骨扫描, 或给病人指导正确的就诊科室。在特异性检验检查、治疗方案等方面也有待进一步探索。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Furer V, Kishimoto M, Tomita T, *et al.* Pro and contra: is synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) a spondyloarthritis variant?[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2022, 34(4):209-217.
- [2] 王仕文, 银燕, 肖红. SAPHO 综合征报告 1 例 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(9):719-720.
- [3] Cianci F, Zoli A, Gremese E, *et al.* Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(9):2151-2158.
- [4] Kishimoto M, Taniguchi Y, Tsuji S, *et al.* SAPHO syndrome and pustulotic arthro-osteitis[J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(4):665-674.
- [5] Przepiera-Będzak H, Marek B. SAPHO syndrome: pathogenesis, clinical presentation, imaging, comorbidities and treatment: a review[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2021, 38(6):937-942.
- [6] Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome[J]. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1994, 8(2):333-362.
- [7] 石素雨, 刘晓红, 宋来涛, 等. SAPHO 综合征的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(19):1783-1787.
- [8] Slouma M, Bettaieb H, Rahmouni S, *et al.* Pharmacological management of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a proposal of a treatment algorithm[J]. *J Clin Rheumatol*, 2022, 28(2):e545-e551.
- [9] Nguyen M, Borchers A, Selmi C, *et al.* The SAPHO syndrome[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 42(3):254-265.
- [10] Rukavina I. SAPHO syndrome: a review[J]. *J Child Orthop*, 2015, 9(1):19-27.
- [11] Cao Y, Li C, Xu W, *et al.* Spinal and sacroiliac involvement in SAPHO syndrome: a single center study of a cohort of 354 patients[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(6):990-996.
- [12] Vekic DA, Woods J, Lin P, *et al.* SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab and methotrexate: a case report and review of the literature[J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(1):10-18.
- [13] Demirci Yildirim T, Sari I. SAPHO syndrome: current clinical, diagnostic and treatment approaches[J]. *Rheumatol Int*, 2023. doi:10.1007/s00296-023-5491-3.
- [14] 刘爱维, 潘文萍, 侯岩峰, 等. SAPHO 综合征的临床及影像学表现 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2018, 16(2):179-181.
- [15] Yu MY, Cao YH, Li JQ, *et al.* Anterior chest wall in SAPHO syndrome: magnetic resonance imaging findings[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):216.
- [16] 段晓晓, 王丹丹, 孙凌云. SAPHO 综合征的诊断及治疗 (附 8 例分析) [J]. *山东医药*, 2019, 59(9):80-82.