

99 例 SAPHO 综合征的临床表现和误诊原因分析

李 忱 孙 莹 刘晋河 董振华

摘 要 **目的** 熟悉 SAPHO 综合征的临床表现和分析其误诊原因,提高对 SAPHO 综合征的诊断水平。**方法** 根据 2012 年 Nguyen 等在《Semin Arthritis Rheum》中提出的诊断标准,收集 2004 年 1 月~2014 年 7 月门诊及住院的 SAPHO 综合征 99 例患者,回顾分析其一般情况、临床表现、实验室检查、影像学及有创操作及手术。**结果** 99 例患者中误诊掌跖脓疱病 32 例、肋软骨炎 16 例、关节炎 12 例、强直性脊柱炎 7 例、肩周炎 6 例、骨结核 5 例、腰椎间盘突出 5 例、慢性骨髓炎 4 例、疑似骨肿瘤 4 例、颈椎病 2 例,类风湿关节炎、无菌性骨炎、反应性关节炎、下颌骨炎、代谢性骨病、致密性骨炎各 1 例。**结论** 熟悉 SAPHO 综合征的临床表现特点和影像学特征,掌握本病的诊断标准,尽早完善骨扫描,是较少误诊率和提高诊断率的关键,从而减少不必要的有创操作及手术。

关键词 SAPHO 综合征 临床表现 影像学 误诊分析 鉴别诊断

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.021

Clinical Manifestation and Misdiagnosis Analysis of 99 Cases of SAPHO Syndrome. Li Chen, Sun Ying, Liu Jinhe, et al. Department of Traditional Chinese Medicine, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Abstract Objective This paper analyzes the reasons of misdiagnosis of SAPHO syndrome, and aims to improve the level of clinical knowledge of SAPHO syndrome and diagnosis. **Methods** Ninty - nine SAPHO syndrome patients were collected between January 2004 and July 2014 in our hospital. Their general situations were retrospectively analyzed including clinical manifestations, laboratory examination, imaging features, invasive operation and operation. **Results** Ninty - nine definite diagnosed cases were retrospectively analyzed, of whom 32 cases were misdiagnosed as palmoplantarpustular, 16 cases as rib cartilage inflammation, 12 cases as arthritis, 7 cases as ankylosing spondylitis, 6 cases as periartthritis of shoulder, 5 cases as bone tuberculosis, 5 cases as prolapse of lumbar intervertebral disc, 4 cases as chronic osteomyelitis, 4 cases as suspected bone tumors, 2 cases as cervical spondylosis, 1 case as rheumatoid arthritis, aseptic osteitis, reactive arthritis, mandibular inflammation, metabolic bone disease, condensing osteitis respectively. **Conclusion** Familiar with the clinical features and diagnositic criteria of SAPHO syndrome and early bone scan can improve the diagnosis of the disease, reduce unnecessary invasive operation and operation.

Key words synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome; clinical manifestation; imageology; analysis of misdiagnosis; differentiation diagnosis

SAPHO 综合征是 1987 年 Chamot 等^[1]首次提出的一组特殊的症候群,包括滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨炎(synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis, SAPHO)。临床上包括皮肤表现和骨关节表现,至 2009 年全球文献报道约 450 余例,2012 年报道约 1000 余例^[2,3]。近年来随着对本病认识的深入,病例报道逐渐增多,但对于大多数临床医生来说,本病还是罕见病,极易造成误诊,导致很多不必要的检查及有创操作。本研究回顾分析 SAPHO 综合征 99 例的

临床资料,分析其误诊原因,以期提高对本病的认识,减少误诊率。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2004 年 1 月~2014 年 7 月北京协和医院门诊及住院的 99 例患者,其中女性 66 例,男性 33 例。平均发病年龄 37.74 ± 11.13 岁、确诊年龄 41.27 ± 11.26 岁、平均病程 41.3 ± 60.5 个月。99 例涉及 22 个省及直辖市,其中北京市 19 例、山东省 15 例、河北省 14 例、山西省 10 例,内蒙古自治区、辽宁省各 6 例,吉林省、江苏省各 4 例,河南省、广州市各 3 例,新疆维吾尔自治区、湖北省、上海市各 2 例,陕西省、青海省、安徽省、福建省、甘肃省、宁夏回族自治区、广西省、浙江省、贵州省各 1 例。

2. 诊断标准:采用 2012 年 Nguyen 等^[3]在《Semin Arthritis Rheum》中提出的 SAPHO 综合征诊断标准:①骨关节表现 +

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科

通讯作者:刘晋河,电子信箱:liujh1105@aliyun.com

聚合性痤疮和爆发性痤疮或化脓性汗腺炎;②骨关节表现+掌跖脓疱病;③骨肥厚(上胸壁、肢端骨、脊柱)伴或不伴皮肤损害;④慢性多灶性复发性骨髓炎(CMRO)包含中轴或外周骨,伴或不伴皮肤损害;满足4个条件之一即可确诊。

结 果

1. 临床表现:(1)皮肤表现:包括掌跖脓疱病(palmoplantarpustulosis, PPP)、严重的痤疮(severe acne, SA)、化脓性汗腺炎(hidradenitis suppurativa, HS)、毛囊闭锁三联征(follicular occlusion triad, FOT)。99例中79例(80%)有PPP,18例(18.2%)有SA,7例(7.1%)同时有PPP、SA,2例(2%)有化脓性汗腺炎,1例(1%)有毛囊闭锁三联征,6例(6.1%)没有皮肤表现。(2)骨关节表现:人为定义为5种类型,包括前胸壁受累(anterior chest wall, ACW)、骶髂关节炎(sacroiliitis, SI)、僵硬的脊柱骨肥厚(ankylosing spinal hyperostosis, ASH)、外周关节炎(peripheral arthritis, PA)、长骨和扁骨受累。99例均有ACW受累(100%),其中85例(85.6%)有PA,56例(56.6%)有ASH,48例(48.5%)有SI,13例(13.1%)有长骨及扁骨受累。(3)皮肤表现与骨关节表现的关系:99例中45例(45.5%)皮肤表现在骨关节表现之前;27例(27.3%)皮肤表现和骨关节表现几乎同时出现;21例(21.2%)皮肤表现在骨关节表现之后出现;6例(6%)没有皮肤表现,单纯骨关节受累。皮肤表现与骨关节表现最长间隔1例相距25年(1例患者1985年出现PPP,至2010年才有骨关节表现),99例患者皮肤表现与骨关节表现平均间隔在 26 ± 19 个月。

2. 实验室检查:全部患者均进行血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、抗核抗体(ANA)、类风湿因子(RF)、HLA-B27的检测。其中发病初期ESR 33.1 ± 22.1 mm/h(参考范围0~20 mm/h)、发病初期CRP 14.1 ± 15.7 mg/L(参考范围0~8 mg/L);类风湿因子阳性1/99(1例RF 25.7低效价阳性);抗核抗体阳性1/99(1例ANA阳性1:320);2例HLA-B-27阳性。

3. 影像学评估:(1)骨扫描:97例患者行骨扫描检查均有ACW(100%)受累,其中7例(7.1%)有典型牛头征;43例椎体受累(44.3%);31例外周关节受累(10.3%);29例骶髂关节处受累(29.9%);13例长骨及扁骨受累(13.4%)。未行骨扫描检查的2例患者发病时均有典型的PPP,伴有前胸壁的疼痛,2例行胸锁关节CT分别提示第1肋近胸骨处骨质硬

化,锁骨皮质增厚和胸锁关节面模糊,可见骨质破坏;其中第2例行锁骨的活检提示少许软骨组织无特殊,另见片状纤维组织。(2)其他影像学评估:因前胸壁受累,32例行胸锁关节CT检查,4例行胸锁关节MRI检查;因腰骶部疼痛,38例行骶髂关节CT检查,21例做了骶髂关节MRI检查;因椎体受累,43例行颈胸腰椎MRI检查;35例行颈胸腰椎CT检查;因骨扫描发现多发浓聚,为除外骨转移,14例行PET/CT检查。

4. 有创操作及手术:97例患者在确诊之前有21例在其他医院做了有创的操作或手术治疗,包括椎体穿刺活检术11例;胸锁关节清创手术5例;因颈椎受累行内固定手术2例;因腰椎受累行骨水泥手术1例;因腓骨受累行腓骨病灶切除术1例;因下颌骨受累行下颌骨病灶切除术1例。

5. 误诊情况:99例SAPHO综合征在确诊之前,既往曾被诊断为掌跖脓疱病32例、肋软骨炎16例、关节炎12例、强直性脊柱炎7例、肩周炎6例、骨结核5例、腰椎间盘突出5例、慢性骨髓炎4例、疑似骨肿瘤4例、颈椎病2例、类风湿关节炎、无菌性胃炎、反应性关节炎、下颌骨炎、代谢性骨病、致密性胃炎各1例(图1)。

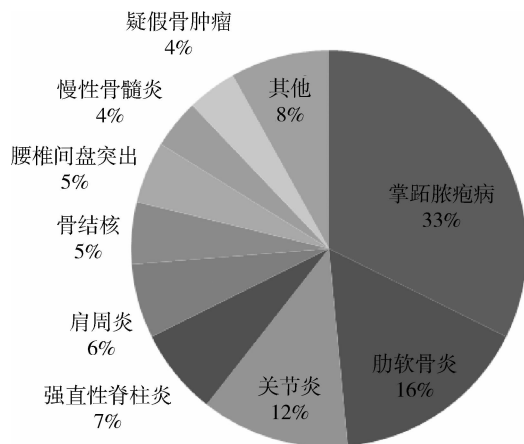


图1 99例SAPHO综合征的误诊情况

讨 论

1. 诊断标准的解读:SAPHO综合征是一组包含皮肤和骨骼受累损害的临床综合征,从1961年Windom等^[4]首次发现了骨骼疾病与聚合性痤疮之间存在联系,1987年Chamot首次提出SAPHO综合征的命名,目前已经有50余种病名定义本病,包括获得性骨肥厚综合征(acquired hyperostosis syndrome, AHS)、前胸壁炎症综合征(anterior thoracic wall inflammatory

syndrome)、复发缓解性对称性锁骨骨炎(recurrent relapsing symmetrical clavicular osteitis)、胸肋锁骨骨肥厚 sterno - costo - clavicular hyperostosis, SCCH)、胸肋锁骨间的骨硬化(inter - sterno - costo - clavicular ossification, ISCCO)、脓疱病相关关节骨炎(pustulocarthro - osteitis, PAO)、慢性复发性多灶性骨髓炎(chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO)、慢性下颌骨骨炎(chronic mandibular osteitis)、硬化性骨髓炎(sclerosing osteomyelitis)、骨关节炎相关毛囊闭锁三联症(arthro - osteitis associated with a follicular occlusive triad)、痤疮相关脊柱关节炎(acne spondyloarthritis)等^[5]。

对于 SAPHO 综合征的诊断,也经历 3 次修订。1994 年 Kahn MF 和 Khan MA 提出 SAPHO 综合征的 3 个诊断标准:①多病灶的骨髓炎,伴有或不伴有皮肤表现;②急性慢性无菌性关节炎,伴有脓疱性银屑病、掌跖脓疱病或痤疮;③无菌性骨炎伴有一种特征性的皮肤损害。以上 3 标准满足 1 条,即可诊断。但上述 3 条均要病原学和病理学证据,后续的研究证实 SAPHO 综合征预后相对良好,多不主张有创的操作^[6]。故 2003 年 ACR 年会上 Kahn 等做了以下修订;符合以下 4 条任意 1 条即可诊断:①骨和(或)关节病伴有掌跖脓疱病;②骨和(或)关节病伴有严重型痤疮;③成人孤立的无菌的骨肥厚或骨炎(痤疮丙酸杆菌除外);④儿童慢性复发性多灶性骨髓炎。从这个标准中可以看出,强调了特征性皮疹掌跖脓疱病和严重型痤疮,只要伴有关节症状即可诊断;对于没有皮疹的,可考虑骨活检或影像学评估;对于儿童慢性复发性多灶性骨髓炎也纳入诊断。

2012 年 Nguyen 等^[3]在《Semin Arthritis Rheum》中提出的 4 点诊断标准,如前所述。从这个标准中可以看出,第 3 条强调了影像学概念,只要发现骨肥厚的证据,特征性的表现在前胸壁、肢端骨、脊柱就可以诊断;第 4 条对于慢性复发性多灶性骨髓炎也不局限于儿童。从诊断标准的变革,可以看出越来越淡化有创的检查,更强调的是临床典型的皮疹和特征的影像学表现。对于本研究诊断的 99 例 SAPHO 综合征患者,采用 2012 年 Nguyen 等^[3]诊断标注,21 例满足诊断标准第 1 条,79 例满足第 2 条,7 例同时满足第 1 和 2 条,6 例满足第 3 条。熟悉诊断标准,可减少误诊率及延迟诊断率。

2. 误诊原因的分析:掌跖脓疱病、严重的痤疮是 SAPHO 综合征的特征性皮疹,既往的文献报道掌跖

脓疱病和严重的痤疮发生率在 52% ~ 56% 和 15% ~ 18%^[3]。本研究中 PPP 比例较高有 80%,SA 发生率为 18.2%,与国外相仿。早期对于有典型的皮疹的患者追问其关节症状,有助于早期诊断,特别是询问病史中有无前胸壁的疼痛。本研究也有 45.5% 的患者皮疹出现在关节症状之前,甚至有 6% 的患者没有皮疹,为早期诊断增加难度,对于这部分患者要加强随访,注意之后潜在的关节症状。也有文献报道 PPP 患者即使没有骨关节症状,但影像学可以发现 9% ~ 28% 的患者有 SAPHO 骨关节改变^[7]。同时皮疹和关节症状出现的时间有一定的差距,也给本病的早期诊断带来一定难度,本研究最长 1 例皮疹和关节症状间隔达 25 年,Hayem 等^[6]的队列研究中,有相距 38 年的报道。同时没有皮疹,更增加了诊断的难度和误诊率,本研究中 6% 的患者没有皮疹,国外的报道 15% 左右的患者没有皮疹,对于没有皮疹的患者要更加注意影像学评估^[8]。

关节症状也是误诊的主要原因。前胸壁疼痛是 SAPHO 综合征的另一个特征表现,本研究中 100% 的患者出现过前胸壁疼痛的症状,如果没有注意皮肤表现,很容易诊断为肋软骨炎;国外文献报道 SAPHO 综合征 ACW 受累在 60% ~ 95%^[9,10];可见对于前胸壁疼痛的患者,要想到 SAPHO 综合征的可能,提高认识,减少误诊率。外周关节受累在本研究中的比例也很高,发生率在 85.6%,但国外的研究在 27% ~ 33%,分析原因可能是由于多数前胸壁受累的患者都会引起肩关节的疼痛及活动受限,而外周其他关节如髋关节、踝关节等发生率并不高,与国外资料相仿^[11,12]。对于前胸壁疼痛,合并外周关节受累,更要考虑两者之间的联系,尽早做出诊断。本组误诊中关节炎、肩周炎、类风湿关节炎、反应性关节炎共占 20 例,可见外周受累在临床上表现是多种多样的,要尽早识别。

脊柱受累在 SAPHO 中也很常见,本研究为 56.6%,国外的报道在 32% ~ 52%^[5],在影像学方面可误诊为腰椎间盘突出、骨结核、骨肿瘤等;但其有特征性表现:椎角炎,非特异性椎间盘炎,破坏性骨损害,椎体损害区域的骨硬化,椎旁骨化 5 个方面;通过细致的读片,还是可以鉴别^[5,10]。骶髂受累在 SAPHO 综合征并没有像强直性脊柱炎那样受到关注,但本组患者中有 48.5% 受累,国外研究差异较大,在 13% ~ 52%^[11,12]。通常认为 SAPHO 综合征骶髂关节受累为单侧多发,可表现为髂骨侧的骨质硬化和骨

肥厚,也可出现侵蚀性改变,如发现中度的单侧发病的骶髂关节炎,临床上应高度怀疑 SAPHO 综合征,同时 HLA - B27 相对低的阳性率,也可以很好的鉴别强直性脊柱炎。

3. 影像学对于诊断作用的探讨:目前认为传统的平片和 CT 只能看到较晚的病变,不能做到早期诊断,尽早发现活动性的病灶^[13]。^{99m}Tc - MDP 全身骨扫描发现全身骨骼受累的有很好的作用,特征可表现为前上胸壁异常放射性浓聚灶,典型的图像为“牛头征”,本组资料中 100% 有前胸壁浓聚,但只有 7 例有典型“牛头征”。国外报道^[7]敏感度可达 88%,我国既往的资料^[14]敏感度为 94%,但典型“牛头征”仅 20%。

临床上如果怀疑 SAPHO,应尽早行核素全身骨扫描检查,它能够发现相对静止的和亚临床的损害,有研究发现 67% 的患者有额外的骨损害^[7]。但针对骨扫描有一定的辐射性,全身 MRI 显示对于发现亚临床和平片阴性的区域有很好的作用,并且可用于治疗后的随访,也可发现 60% 左右的亚临床骨损害,但也存在有症状区域的表现和影像学表现很容易被误诊为肿瘤^[15,16]。PET/CT 看上去可以解决这个问题,目前也有报道用 PET/CT 描述局部的炎症损害,也可以鉴别 SAPHO 受累骨损害区域是否活动,在 PET 上“hot”区域在骨扫描提示表现为静止的,并且用标准的吸收值 (the standard uptake value, SUV) 鉴别炎症和肿瘤疾病的进程,从而除外肿瘤的可能^[17,18]。

SAPHO 综合征虽然是罕见病,但随着目前对本病认识逐渐增多,我国越来越多的患者最终得到诊断。熟悉该病的临床表现及影像学特征,掌握 SAPHO 综合征的诊断标准,尽早完善骨扫描,可提高该病的诊断,减少不必要的有创操作及手术。

参考文献

- 1 Chamot AM, Benhamou CL, Kahm MF, *et al.* Acne - pustulosis - hyperostosis - osteitis syndrome. Results of a national survey; 85 cases [J]. *Rev Rheum*, 1987, 54(3):187 - 196
- 2 Huber CE, Judex AG, Freyschmidt J, *et al.* Sequential combination therapy leading to sustained remission in a patient with SAPHO syndrome [J]. *Open Rheumatol J*, 2009, 27(3):18 - 21
- 3 Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, *et al.* The SAPHO syndrome [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 42(3):254 - 265
- 4 Windom RE, Sandford JP, Ziff M. Acne conglobata and arthrtitis [J].

- Arthritis Rheum, 1961, 4(12):632 - 635
- 5 Depasquale R, Kumar N, Lalam RK, *et al.* SAPHO: What Radiologists should know [J]. *Clinical radiology*, 2012, 67(3):195 - 206
- 6 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
- 7 Freyschmidt J, Sternberg A. The bullhead sign; scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulocarthroosteitis [J]. *Eur Radiol*, 1998, 8(5):807 - 812
- 8 Sallés M, Olivé A, Perez - Andres R, *et al.* The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(2):245 - 249
- 9 Earwalker JW, Cotton CA. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings [J]. *Skeletal Radiol*, 2003, 32(6):311 - 327
- 10 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
- 11 Yabe H, Ohshima H, Takano Y, *et al.* Mucosal lesions may be a minor complication of SAPHO syndrome: a study of 11 Japanese patients with SAPHO syndrome [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(10):1277 - 1283
- 12 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 Care Res*, 2009, 61(6):813 - 821
- 13 Maugars Y, Berthelot JM, Ducloux JM, *et al.* SAPHO syndrome: a followup study of 19 cases with special emphasis on enthesitis involvement [J]. *J Rheumatol*, 1995, 22(11):2135 - 2341
- 14 付占立, 范岩, 张建华, 等. SAPHO 综合征 25 例 ^{99m}Tc - MDP 全身骨显像分析 [J]. *中华核医学杂志*, 2011, 31(5):324 - 327
- 15 Haydar AA, Gikas P, Saifuddin A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis; a case report and role of whole - body MRI [J]. *Clin Radiol*, 2009, 64(6):641 - 644
- 16 Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, *et al.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis; comparison of whole - body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data [J]. *Radiology*, 2009, 252(3):842 - 851
- 17 Inoue K, Yamaguchi T, Ozawa H, *et al.* Diagnosing active inflammation in the SAPHO syndrome using 18F FDG - PET/CT in suspected metastatic vertebral bone tumors [J]. *Ann Nucl Med*, 2007, 21(8):477 - 480
- 18 Patel CN, Smith JT, Rankine JJ, *et al.* F - 18 FDG PET/CT can help differentiate SAPHO syndrome from suspected metastatic bone disease [J]. *Clin Nucl Med*, 2009, 34(4):254 - 257

(收稿日期:2015 - 01 - 29)

(修回日期:2015 - 02 - 06)