

慢性复发性多灶性骨髓炎研究进展

张亚敏 史晓虎 李 忱 王 景

摘 要 慢性复发性多灶性骨髓炎(chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO)是主要发生于儿童的炎症性疾病,又称为慢性无菌性骨髓炎,主要表现为反复发作的骨骼炎性疼痛伴或不伴发热。实验室检查可有炎性指标升高。目前认为 CRMO 为儿童 SAPHO 综合征,属于自身炎症性疾病谱范畴。CRMO 的治疗尚无共识,目前多以非甾体抗炎药止疼治疗,也有抗生素、糖皮质激素、改变病情抗风湿药应用报道,抗肿瘤坏死因子- α 抑制剂、双膦酸盐通常用于难治性 CRMO。本文将对 CRMO 的特点进行综述。

关键词 慢性复发性多灶性骨髓炎 儿童慢性无菌性骨髓炎 研究进展

中图分类号 R681 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.047

1972 年由 Giedon 首次提出慢性复发性多灶性骨髓炎(chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO)的概念,本病通常由多灶性无菌性骨髓炎引起,又称为慢性无菌性骨髓炎。临床表现为复发性炎性骨痛,好发于儿童,其发生率仅为(1~2)/10⁶,属于孤儿病范畴^[1]。目前认为 CRMO 是属于 SAPHO 综合征范畴,即滑膜炎(synovitis)、痤疮(acne)、脓疱病(pustulosis)、骨肥厚(hyperostosis)、骨炎(osteitis)综合征,故儿童发病的 CRMO 可以被认为是儿童的 SAPHO 综合征^[2]。鉴于本病发生率低,病因尚不明确,缺乏大样本的临床对照研究,至目前为止仍缺乏统一的治疗标准,治疗的目标主要是缓解症状。非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID)、抗生素、糖皮质激素、改变病情抗风湿药(disease modifying antirheumatic drug, DMARDs)、抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)抑制剂、双膦酸盐和外科手术都有用于治疗本病的报道。

一、发病机制

本病的发病机制尚不明确,疾病分类仍存在争议。有研究者将其纳入血清阴性脊柱关节病的一部分,CRMO 表现为通常为血清类风湿因子阴性,关节附着点炎,可伴随银屑病或炎性肠病,建议将 CRMO 归属于血清阴性脊柱关节病范畴,并且由于存在附着点炎,有发展为脊柱关节病的可能,但与血清阴性脊柱管疾病不同,多数 CRMO 的患者 HLA-B27 阴性^[3,4]。近期有学者认为 CRMO 属于自身炎症疾病

谱范畴,慢性多灶性骨髓炎(chronic multifocal osteomyelitis, CMO)基因小鼠模型表明,CRMO 归属于多基因紊乱相关的自身炎症性疾病家族,但脊柱关节病可能与自身炎症性疾病也存在相同之处^[5,6]。Scianaro 等^[7]研究发现,CRMO 患者疾病活动期血清白细胞介素 1- β (Interleukin-1 β , IL-1 β)的表达水平明显高于正常人,认为 CRMO 的病理机制可能与 IL-1 β 轴调节异常相关。由于 CRMO 表现为无菌性骨髓炎及掌跖脓疱病,与 SAPHO 综合征临床表现一致,而将其归于儿童 SAPHO 综合征的一种表现^[2]。虽然本病常散发,无家族聚集倾向,但有研究发现父母健康,但 2 个孩子均患 CRMO,提示本病有常染色体隐性遗传可能^[8]。

二、临床及影像学表现

CRMO 发病平均年龄在 10 岁,女孩多于男孩,从出现症状到确诊大约需要 18 个月^[9-12]。该病最主要的症状为长骨干垢端的骨痛,好发部位依次为胫骨远端、胫骨近端、骨盆、股骨近端、锁骨和跟骨^[9-11,13]。椎体也可以受累,发生率在 4%~30%,多发生在胸椎,其次为腰椎、颈椎;胸骨、锁骨、下颌骨也可以受累,对于诊断 CRMO 更有特异性^[9-11,14]。骨痛的同时可伴有轻度发热,并且一些患者有关节外表现,例如银屑病、掌跖脓疱病、克罗恩病、痤疮、Sweet 综合征等。本病虽然发生在青少年,但随访 10 年后仍有 25%~59% 的病例处于活动期^[9,10]。既往认为 CRMO 不会导致肢体功能损害,但近期的研究认为超过 50% 的病人有身体的损害^[10]。主要表现为慢性疼痛和骨骼畸形,也可以导致肢体长度的异常,同时也会影响患者的心理。明显的锁骨肿胀和下颌骨的异常有时需要外科整形手术来改善外观^[9,10]。此外,表现为骺髌关节炎的 CRMO 患者可发展为脊

作者单位:北京协和医学院/中国医学科学院北京协和医院中医科

通讯作者:李忱,电子信箱:casio1981@163.com

柱关节病^[12]。

首发症状为跛行或骨痛的儿童,影像学检查是诊断 CRMO 的首要条件。目前研究中可采用多种影像学手段评估本病。X 线可见长骨干垢端骨溶解破坏、骨硬化,或混合表现,多无骨膜反应,长骨可见皮质变薄。X 线的影像学表现多无特异性,尤其是表现为单病灶的骨损害,易诊断为肿瘤^[11, 15]。同时本病需与骨感染性疾病、骨肿瘤、朗格汉斯细胞增生症等相鉴别。脊柱受累中,可以单发,也可以多发,椎体平面有压缩性骨折的可能,但椎间盘多正常^[16]。多发骨骼受累和长骨干垢端受累对于诊断 CRMO 有一定的特异性,但有时也需要骨活检证实。X 线不能很好地显示多发骨骼受累,全身骨显像、全身 MRI 较 X 线相比,可进一步明确全身受累的范围。全身骨显像可显示骨关节多发的异常浓聚,早期放射性物质摄取提示炎症,晚期放射性物质摄取提示骨硬化。但全身骨显像的弊端在于对儿童或青少年有一定的辐射^[17]。所以目前多数国外的研究推荐采用全身 MRI 评估全身骨关节受累的情况,并且全身 MRI 对于发现急性期炎症比全身骨显像更敏感,CRMO 炎性反应在 MRI 上表现为短 T₁ 信号,长 T₂ 信号,同时可以显示骨骼周围的滑膜受累的情况,但全身 MRI 耗时长,价格高,限制了其临床的广泛应用^[13, 18, 19]。本病的实验室检查多无明显的特异性,类风湿因子、抗核抗体均阴性,骨痛发作时,约 2/3 的患者血沉、C 反应蛋白、白细胞计数及纤维蛋白原等急性炎性期反应物可轻度升高^[9, 15]。

三、诊断和鉴别诊断

CRMO 诊断通常比较困难,特别是表现为单灶性的病变。Kaiser 等^[20]研究显示 41 例 CRMO 患者中,22% 表现为单灶性病变时通常需要骨活检以明确;多灶性病变患者多不需要创伤性的检查。Jansson 等^[21]回顾研究 224 例,其中 102 例为 CRMO 患者,122 例为良性或恶性骨肿瘤或细菌性骨髓炎等其他疾病,根据疼痛、异常区 X 线或全身影像学,提出一套 CRMO 诊断评分系统,来减少不必要的骨活检,但该研究尚需其他的研究来支持。CRMO 患者骨活检病理为无菌性骨髓炎,早期主要有中性粒细胞、巨噬细胞的炎性细胞浸润和骨质溶解,慢性期可见反应性骨生成、骨硬化,而且同一活检标本中也可见急性、亚急性、慢性炎性反应并存^[22, 23]。此外,本病需与骨感染性疾病、肿瘤骨转移、朗格汉斯细胞增生症、强直性脊柱炎、类风湿关节炎等多种疾病鉴别。骨感染疾病

多伴发全身感染表现,骨质破坏区内常有死骨和软组织形成;肿瘤骨转移,影像学检查可以发现肿瘤原发灶;朗格汉斯细胞增生症病理可见大量朗格汉斯细胞增生、浸润、肉芽肿形成;强直性脊柱炎,多发生在青年男性,HLA - B27 阳性,多无皮肤改变。类风湿关节炎,类风湿因子阳性,多以外周对称性小关节受累为主。

四、治疗和预后

CRMO 的治疗尚无固定标准,目前也缺乏随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的研究,多数为经验性治疗,NSAID 类药物多作为一线用药来缓解骨痛,当一种 NSAID 类药物不能控制病情时,可考虑换用另一种 NSAID 类^[24]。而 NSAID 类药物不能控制病情时,可考虑联合二线用药如阿奇霉素、干扰素(12.5 μg/m²,每周 3 次)、柳氮磺胺吡啶[20mg/(kg·d)]、甲氨蝶呤[15mg/9m²·week]、糖皮质激素(甲强龙 1g/d 应用 2 天、泼尼松 50mg/d 应用 7 天)等^[9-12, 25],但糖皮质激素使用需注意剂量和疗程,警惕糖皮质激素在青少年应用中可能出现的不良反应。患者应用一线和二线药物不能控制病情时,称为难治性 CRMO,可考虑应用双膦酸盐和 TNF - α 抑制剂。研究显示 TNF - α 抑制剂如英夫利昔单抗(首次给予 3 或 5mg/kg,然后在首次给药后的第 2 周和第 6 周及以后每隔 8 周各给予 1 次相同剂量)和依那西普(25mg,每周 2 次),可显著改善患者炎症性疼痛、发热及炎性指标。近 10 年静脉应用双膦酸盐(包括帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠、奈立膦酸等,主要为帕米膦酸二钠)也用于治疗本病。据文献报道,应用帕米膦酸二钠 1g/(kg·d)连续 3 天静脉滴注,可显著缓解骨痛,如果临床和 MRI 无明显缓解或骨痛复发,可考虑再次予帕米膦酸二钠治疗。但双膦酸盐在 CRMO 的应用研究有很多问题有待证实,如双膦酸盐的最佳剂量和疗程尚不确定。对于三线治疗时,是选择双膦酸盐还是 TNF - α 抑制剂,目前仍有争论。

目前多数学者认为,对于有显著炎性表现,包括炎性的疼痛、发热、CRP 升高,骨扫描提示早期摄取增强,可考虑应用 TNF - α 抑制剂,但疾病相对慢性期,以骨重塑为主的,炎性水平升高并不明显,下颌骨有明显的骨硬化,骨扫描提示摄取晚期,可考虑应用双膦酸盐。

CRMO 主要发生于儿童及青少年,既往认为本病预后良好。但近期的研究显示疾病可长期处于活动状态,可以引起骨骼畸形,影响青少年的生长发育,同

时也会引起心理问题。对于慢性复发、多发病灶的患者,诊断相对容易,但对于单病灶,通常需要活检证实。目前针对 CRMO 的治疗,还是以 NSAID 药物为一线治疗,二线药物包括抗生素和 DMARD 药物的疗效尚不确定,对于难治性 CRMO 通常需要 TNF- α 抑制剂或双膦酸盐治疗。因本病临床发生率低,多数医生对本病普遍认识不足,相关机制的研究尚不明确,对于本病应进一步深入研究,从而揭示疾病本质,寻求更有效的治疗。

参考文献

- 1 Giedion A, Holthusen W, Masel L F, *et al.* Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis[J]. *Ann Radiol*:Paris, 1972,15(3):329-342
- 2 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
- 3 Petty RE, Southwood TR, Manners P, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001[J]. *J Rheumatol*, 2004,31(2):390-392
- 4 Ferrari J, Pilkington C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: the prevalence of lower - limb and foot involvement[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2014,104(6):583-587
- 5 Byrd L, Grossmann M, Potter M, *et al.* Chronic multifocal osteomyelitis, a new recessive mutation on chromosome 18 of the mouse[J]. *Genomics*, 1991,11(4):794-798
- 6 Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, *et al.* A missense mutation in pst-pip2 is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis[J]. *Bone*, 2006,38(1):41-47
- 7 Scianaro R, Insalaco A, Bracci LL, *et al.* Deregulation of the IL - 1beta axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014,12:30
- 8 Ben BS, Essaddam H, Nahali N, *et al.* Recurrent multifocal periostosis in children. Report of a familial form[J]. *Ann Pediatr*:Paris, 1991,38(5):345-349
- 9 Catalano - Pons C, Comte A, Wipff J, *et al.* Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *Rheumatology*:Oxford, 2008,47(9):1397-1399
- 10 Huber AM, Lam PY, Duffy CM, *et al.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow - up[J]. *J Pediatr*, 2002,141(2):198-203
- 11 Coinde E, David L, Cottalorda J, *et al.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: report of 17 cases[J]. *Arch Pediatr*, 2001,8(6):577-583
- 12 Beretta - Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I, *et al.* Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a re-

port of ten cases and review of the literature[J]. *Eur J Pediatr*, 2000,159(8):594-601

- 13 Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *Radiographics*, 2009,29(4):1159-1177
- 14 Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, *et al.* Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate[J]. *Eur J Pediatr*, 2010,169(9):1105-1111
- 15 Gikas PD, Islam L, Aston W, *et al.* Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol - based management of patients with this diagnosis[J]. *J Orthop Sci*, 2009,14(5):505-516
- 16 Anderson SE, Heini P, Sauvain MJ, *et al.* Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis of childhood first presenting with isolated primary spinal involvement[J]. *Skeletal Radiol*, 2003,32(6):328-336
- 17 Dailey TA, Berven MD, Vroman PJ. 99mTc - HMPAO - labeled WBC scan for the diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *J Nucl Med Technol*, 2014,42(4):299-301
- 18 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
- 19 Korchi AM, Hanquinet S, Anooshiravani M, *et al.* Whole - body magnetic resonance imaging: an essential tool for diagnosis and work up of non - oncological systemic diseases in children[J]. *Minerva Pediatr*, 2014,66(3):169-176
- 20 Kaiser D, Bolt I, Hofer M, *et al.* Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2015,13:25
- 21 Jansson AF, Muller TH, Glieria L, *et al.* Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults [J]. *Arthritis Rheum*, 2009,60(4):1152-1159
- 22 Bj RB, Boquist L. Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1980,62(3):376-380
- 23 Bousvaros A, Marcon M, Treem W, *et al.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children[J]. *Dig Dis Sci*, 1999,44(12):2500-2507
- 24 Beck C, Morbach H, Beer M, *et al.* Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow - up during the first year of anti - inflammatory treatment[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010,12(2):R74
- 25 Holden W, David J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: two cases of sacral disease responsive to corticosteroids[J]. *Clin Infect Dis*, 2005,40(4):616-619

(收稿日期:2015-10-21)

(修回日期:2015-11-21)