

• 短篇论著 •

唑来膦酸注射液治疗 SAPHO 综合症的疗效观察

李嗣钊 赵义 李小霞

【摘要】 目的 总结 SAPHO 综合征患者的临床特点,探讨唑来膦酸注射液(5 mg)治疗 SAPHO 综合症的疗效和安全性。**方法** 回顾我科 2010 年 1 月至 2012 年 3 月确诊 SAPHO 综合征并接受唑来膦酸注射液(5 mg)治疗的 5 例患者的临床资料并总结。**结果** 5 例患者均出现皮肤损害和骨关节症状,重症痤疮 3 例,掌跖脓疱病 2 例,前胸壁肿痛 5 例,背痛 1 例,下腰痛 1 例,肘、膝关节肿痛 2 例。5 例患者胸部 CT 平扫均提示前胸壁骨炎、骨肥厚和滑膜炎。5 例^{99m}Tc-MDP 骨显像均提示局部放射性异常浓聚,胸肋锁骨区 5 例,双侧骶髂关节 1 例,胸椎 1 例。5 例患者均接受唑来膦酸(5 mg)治疗,骨关节症状均在 1 周内缓解,4 例分别在治疗 3 个月、6 个月、10 个月和 12 个月后又无复发,1 例在治疗后 14 个月再次出现前胸壁疼痛,但疼痛程度较治疗前明显减轻。**结论** 特征性骨关节病变和皮肤损害是发现 SAPHO 综合症的线索,影像学检查具有重要诊断价值,唑来膦酸注射液(5 mg)单次输注治疗 SAPHO 综合征骨关节病变有效,耐受性好。

【关键词】 获得性骨肥大综合征; 二膦酸盐类; 唑来膦酸

SAPHO 综合征,即有滑膜炎(synovitis)、痤疮(acne)、脓疱疮(pustulosis)、骨肥厚(hyperostosis)和骨炎(osteitis)等临床表现的一组疾病,临床少见。唑来膦酸是第 3 代双膦酸盐类药物,主要应用于治疗恶性高钙血症、骨转移癌、骨质疏松症、Paget 病及多发性骨髓瘤等。国外已有唑来膦酸成功治疗 SAPHO 综合征的病例报道^[1],国内尚无此方面报道。现总结 2010 年 1 月至 2012 年 3 月于我科确诊 SAPHO 综合征并接受唑来膦酸注射液(商品名:密固达,诺华制药有限公司,100 ml: 5 mg/瓶)治疗的 5 例患者的临床资料,报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:本组患者共 5 例,男 2 例,女 3 例,发病年龄 23~52 岁,中位年龄 39 岁,首次就诊至确诊的时间间隔 3 个月至 21 年,随访时间 3~23 个月。5 例患者均符合 Benhamou 等^[2]提出的 SAPHO 综合征诊断标准。5 例患者均无双膦酸盐类药物过敏史,接受唑来膦酸注射液治疗前查血钙、血清肌酐、心电图正常,签署相应知情同意书。

2. 治疗:5 例患者在骨关节症状发作时都曾接受非甾体抗炎药(NSAIDs)治疗。1 例患者曾接受强的松治疗 3 个月,起始剂量 30 mg/d 持续 4 周,逐渐减量至 7.5 mg/d 维持,用药期间无骨关节症状发作,但是因血糖异常(多次查空腹血糖 7.5~8.2 mmol/L),患者拒绝继续用药而停用。5 例患者均接受唑来膦酸(5 mg)静脉滴注治疗,滴注时间 >30 min。给药前均口服对乙酰氨基酚 650 mg 预防发热。

二、结果

1. 临床表现:5 例患者均出现皮肤损害,1 例表现为暴发性痤疮(acne fulminant),2 例表现为聚合性痤疮(acne conglobata),2 例表现为掌跖脓疱病(palmoplantar pustulosis, PPP)。2 例以皮肤损害为首表现,1 例与骨关节病变同时发生,2 例在病程中出现。5 例患者均出现骨关节症状,其中前胸壁肿痛、压痛 5 例,背痛 1 例,下腰痛 1 例,肘、膝关节肿痛 2 例。2 例以骨关节症状为首表现,1 例与骨关节病变同时发生,2 例在病程中出现。5

例患者的骨关节表现均间断出现,发作时骨关节疼痛剧烈,4 例患者有夜间发作被迫急诊就诊的经历,1 例患者伴发热、乏力等全身表现。5 例患者在皮肤损害不同程度缓解时仍有骨关节症状间断发作。

2. 实验室检查:3 例患者曾在骨关节症状发作时出现外周血白细胞计数、血小板计数升高和轻度贫血,在骨关节症状缓解后恢复正常。其他 2 例患者病程中多次查血常规均正常。5 例患者曾在骨关节症状发作时出现 C 反应蛋白、血沉升高,在骨关节症状缓解后恢复正常(表 1)。1 例患者类风湿因子(RF) 31 IU/ml(0~20 IU/ml),其他 4 例阴性。5 例患者抗核抗体、抗双链 DNA 抗体和抗可溶性核抗原抗体谱均阴性。1 例患者 HLA-B27 阳性,其他 4 例阴性。

表 1 5 例患者血沉、C 反应蛋白结果

病例	血沉(mm/h)		C 反应蛋白(mg/dl)	
	发作期	缓解期	发作期	缓解期
例 1	37	16	1.22	0.75
例 2	41	9	1.8	0.2
例 3	29	11	0.96	0.47
例 4	55	14	2.5	0.73
例 5	38	3	1.4	0.6

3. 影像学检查:5 例行胸锁关节 X 线正位片,3 例提示双侧胸锁关节间隙模糊,关节面显示不清(图 1)。5 例行胸部 CT 平扫,5 例提示双侧锁骨内侧端、双侧上部前肋、胸骨上部不同程度硬化伴骨膜增厚(图 2),2 例胸锁、胸肋关节间隙狭窄,部分融合。1 例行胸椎 MRI 平扫提示多个胸椎椎体内见长 T1、长 T2 信号及长 T1、短 T2 信号,STIR 序列呈高低混杂信号,多个椎间盘见 T2 信号减低。5 例行骶髂关节正位片,1 例提示双侧骶髂关节面破坏、髂骨面硬化伴关节间隙狭窄。5 例行^{99m}Tc-MDP 骨显像,5 例均提示局部放射性异常浓聚,其中胸肋锁骨区 5 例(图 3),双侧骶髂关节 1 例,胸椎 1 例。

4. 病理检查:1 例行 CT 引导下经皮穿刺骨活检,病理:大量纤维组织,散在淋巴细胞浸润,骨小梁结构不规则。未见肿瘤细

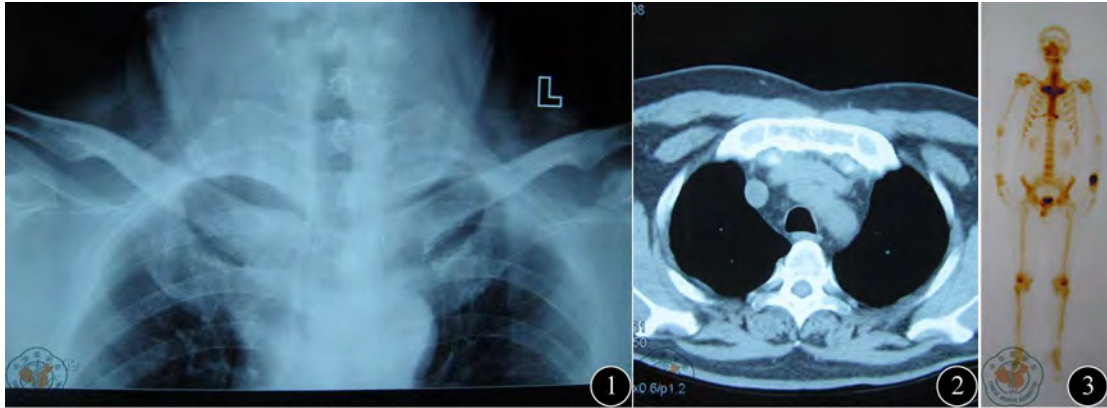


图1 胸锁关节X线正位片 图2 胸部CT 图3 ^{99m}Tc -MDP骨显像

胞,抗酸染色阴性。

5. 转归:5例患者应用NSAIDs后骨关节肿痛有所缓解,但是停药后症状仍反复发作,且发作频率、持续时间、疼痛程度较用药前加重或无明显变化。

3例患者在唑来膦酸(5 mg)静脉滴注48~72 h后,出现发热和肌肉关节痛并自行缓解。5例患者在唑来膦酸(5 mg)静脉滴注后1周内骨关节症状均缓解,4例患者分别随访3、6、10和12个月骨关节症状无复发,1例在治疗3个月后复查胸椎MRI和 ^{99m}Tc -MDP骨显像提示胸肋锁骨区和胸椎病变较治疗前明显吸收。1例患者在用药后14个月再次出现前胸壁疼痛,但疼痛程度较治疗前明显减轻,拟接受第2次输注。

三、讨论

SAPHO综合征是一组具有特征性骨关节病变和皮肤损害的异质性疾病。法国医师Chamot等^[3]于1987年率先提出SAPHO综合征的概念,此前该病曾用名多达50余种,包括胸肋锁骨肥厚症(sternocostoclavicular hyperostosis, SCCH)、慢性复发性多灶性骨髓炎(chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO)、关节炎合并手足脓疱疮(arthro-osteitis with palmoplantar pustulosis)和痤疮相关性脊柱关节病(acne associated spondyloarthropathy)等。本病是一种少见疾病,其发病率小于1/10 000,多数病例报告集中于日本、西欧和北欧^[4],发病年龄30~50岁,女性病例多于男性^[5],病因尚不明确。

SAPHO综合征主要临床特征包括骨关节病变和皮肤损害,本组5例患者病程中均有皮肤损害,包括重症痤疮和PPP,这与文献报道一致^[6],其他皮肤损害有化脓性汗腺炎和寻常型银屑病。本组5例患者均有前胸壁受累,胸椎受累1例、胸锁关节受累4例,1例出现骶髂关节炎,2例出现肘、膝关节肿痛,提示本病好发于前胸壁(胸骨、锁骨、肋骨)和脊柱,而滑膜炎不仅见于中轴关节,且见于外周关节。本组5例患者在皮肤损害不同程度缓解时仍有骨关节症状发作,提示皮损与骨关节病变无相关性。另外,本组5例患者病程均呈复发与缓解交替出现的特点。这些均与文献报道一致^[7]。

患者在骨关节病变加重时可以出现血常规异常,C反应蛋白、血沉升高,HLA-B27阳性率不高,自身抗体阴性。本病影像学特征具有重要诊断价值,本组5例患者胸部CT均提示前胸壁受累,但胸锁关节X线正位片仅3例提示胸肋锁骨区骨炎和骨肥厚,说明CT检查有助于发现早期的胸锁关节病变。骨显像对骨关节病变最敏感^[8],本组5例患者行 ^{99m}Tc -MDP骨显像病变部位均出现放射性异常浓聚。磁共振扫描能够显示椎体和椎间盘

病变,而且有助于慢性病变的鉴别^[9]。本组1例患者病程中有背痛,骨显像提示多个胸椎椎体放射性异常浓聚,进一步行胸椎MRI提示多个胸椎椎体内见长T1、长T2信号及长T1、短T2信号,STIR序列呈高低混杂信号,多个椎间盘见T2信号减低。

本病诊断主要参照Benhamou等提出的SAPHO综合征诊断标准,要求至少具备纳入标准中的1条:(1)严重痤疮或化脓性汗腺炎伴骨关节病变;(2)PPP伴骨关节病变;(3)骨肥厚或不伴皮肤损害,骨肥厚侵犯胸、肋、锁骨,其他前胸壁,四肢以及脊柱;(4)CRMO伴或不伴皮肤损害。同时排除以下疾病:败血症性骨髓炎、感染性前胸壁关节炎、感染性PPP、掌跖角化病、弥漫性特发性骨肥厚(DISH)和维甲酸相关的骨关节病变。由于本病皮损与骨关节病变不平行,部分患者以骨关节病变首发,诊断存在困难。国外资料显示该病从发病到诊断的平均时间长达9年^[10],本组5例患者中最长的间隔23年,早期作出正确的诊断可以大大减少不必要的检查和治疗。

目前尚无SAPHO综合征治疗指南。文献报道本病皮损对常规治疗反应良好,而骨关节病变反复发作。本组5例患者中有4例曾因骨关节肿痛加重被迫于夜间至急诊就诊,提示本病的治疗应着眼于骨关节病变的长期控制。NSAIDs可以缓解骨关节症状,但是不能阻止病变进展^[11],本组5例患者在接受NSAIDs治疗前后骨关节症状发作频率、持续时间和程度均无改善。糖皮质激素、甲氨蝶呤虽对骨关节病变有效,但不良反应限制其长期应用。肿瘤坏死因子拮抗剂对SAPHO综合征骨关节病变有效,但可致皮损恶化,应慎重使用^[12]。

双膦酸盐不仅可以诱导破骨细胞凋亡、抑制破骨性骨吸收,而且可以下调IL-1、TNF- α 和IL-6表达,抑制慢性炎症反应,具有一定抗炎作用^[13]。在一项应用帕米膦酸注射液治疗SAPHO综合征的前瞻性开放性非对照研究中,无骨关节疼痛发作为完全缓解,仍有骨关节疼痛,但程度、持续时间减少50%以上或发作频率降低50%以上为部分缓解。10例常规治疗无效的SAPHO综合征患者经过帕米膦酸治疗后5例(56%)完全缓解,3例(33%)部分缓解,其中包括1例英夫利昔单抗治疗无效患者^[14]。

唑来膦酸对骨矿化表面具有高度亲和力,其药理作用较其他第3代二膦酸盐更强、显效更快且作用时间更长^[15]。Kopterides等^[1]应用唑来膦酸注射液(4 mg)治疗1例非甾体抗炎药治疗无效的SAPHO综合征患者,先后3次输注,每次间隔为6个月,治疗期间无骨痛发作,复查骨显像提示颌骨病变较治疗前明显吸收。停药后随访8个月,骨痛持续缓解。本组5例患者

接受唑来膦酸注射液(5 mg)单次输注治疗后,骨关节疼痛在1周内缓解,影像学检查显示治疗后骨炎吸收,随访4~12个月骨痛、关节肿痛持续缓解,除短暂发热和肌肉关节痛外无其他不良反应。初步结果显示唑来膦酸注射液(5 mg)对SAPHO综合征骨关节病变有效,且耐受性好。

SAPHO综合征具有特征性骨关节病变和皮肤损害,二者先后出现给诊断带来困难,影像学检查具有重要诊断价值,治疗应着眼于骨关节病变的长期控制。初步结果显示唑来膦酸注射液治疗SAPHO综合征不仅能够缓解骨关节疼痛症状,而且能够抑制骨炎、骨肥厚和滑膜炎等的骨关节病变进展,单次输注即可获得较长时间的病情缓解且耐受性良好,有望取代非甾体抗炎药成为SAPHO综合征的一线治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 2970-2973.
- [2] Benhamou CL, Enjolras O, Delrieu F, et al. Pseudo-septic arthritis and bacterid of Andrews. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1984, 51: 229-231.
- [3] Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1987, 54: 187-196.
- [4] Magrey M, Khan MA. New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11: 329-333.
- [5] Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, et al. SAPHO: rare or just not recognized? *Semin Arthritis Rheum*, 2000, 30: 70-77.
- [6] 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. *Arthritis Rheum*, 2009, 61: 813-821.
- [7] Hayem G. Valuable lessons from SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine*, 2007, 74: 123-126.
- [8] Pahlavan PS, Leslie WD. Multiple imaging findings in SAPHO syndrome. *Clin Nucl Med*, 2008, 33: 912-915.
- [9] Laredo JD, Vuillemin-Bodaghi V, Boutry N, et al. SAPHO syndrome: MR appearance of vertebral involvement. *Radiology*, 2007, 242: 825-831.
- [10] Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum*, 1999, 29: 159-171.
- [11] Olivieri I, Padula A, Palazzi C. Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15: 1229-1233.
- [12] Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF- α therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology*, 2006, 45: 730-733.
- [13] Maksymowych WP. Bisphosphonates for arthritis--a confusing rationale. *J Rheum*, 2003, 30: 430-434.
- [14] Amital H, Applbaum YH, Aamar S, et al. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology*, 2004, 43: 658-661.
- [15] Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther*, 2003, 25: 2669-2708.

(收稿日期:2012-04-23)

(本文编辑:张志巍)

李嗣剑,赵义,李小霞.唑来膦酸注射液治疗SAPHO综合征的疗效观察[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(19):6069-6071.

中 华 临 床 医 师 杂 志