

## 扁桃体切除术后 SAPHO 患者骨痛、皮疹症状改善

王 轶<sup>1</sup>, 向奕蓉<sup>2</sup>, 李 忱<sup>3\*</sup>, 张 文<sup>2</sup>, 高志强<sup>1</sup>

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 1. 耳鼻喉科; 2. 风湿免疫科; 3. 中医科, 北京 100730)

**摘要:**目的 观察难治性滑膜炎痤疮脓疱病骨肥厚骨髓炎(SAPHO)患者扁桃体切除术后皮疹、骨痛变化。方法 记录术前、术后1、3、6、9、12个月、>12个月、>24个月、>48个月皮疹、骨痛情况。结果 44例患者术后皮疹和骨痛显著改善。术后1个月皮疹、骨痛消失率分别为10%和28%,术后12个月分别为62%和77%。结论 扁桃体切除术明显改善SAPHO患者的骨痛和皮损,扁桃体切除术可作为SAPHO、特别是难治性SAPHO患者的治疗方法之一。扁桃体炎可能与SAPHO发病相关。

**关键词:** SAPHO; 扁桃体切除术; 掌跖脓疱病; 骨痛; 效果

中图分类号: R593.9 文献标志码: A

### Alleviation of skin lesions and bone pain in patients with SAPHO after tonsillectomy

WANG Yi<sup>1</sup>, XIANG Yi-rong<sup>2</sup>, LI Chen<sup>3\*</sup>, ZHANG Wen<sup>2</sup>, GAO Zhi-qiang<sup>1</sup>

(1. Department of Otorhinolaryngology; 2. Department of Rheumatology & Immunology;

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical efficacy of tonsillectomy on skin lesions and bone pain in patients with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO). **Methods** Patients with SAPHO who were refractory to conservative treatment and then received tonsillectomy were recruited. The skin lesions were evaluated using palmoplantar pustulosis area and severity index (PPPASI) scoring. The pain was evaluated by the visual analog score (VAS). The scores of PPPASI and VAS at various follow-ups were recorded. **Results** Forty-four patients (36 women and 8 men) with a median age of 37.3 years were enrolled. One month after tonsillectomy, skin lesions and bone pain disappeared in 10% and 28% respectively. The disappearance rates 12-month post-op, were 62% and 77% respectively. **Conclusions** Tonsillectomy exhibits inhibition to skin lesions and bone pain in the patients with SAPHO. Tonsillectomy is a potential alternative treatment for the refractory cases.

**Key words:** SAPHO; tonsillectomy; palmoplantar pustulosis; bone pain; efficacy

收稿日期: 2020-08-18 修回日期: 2020-10-26

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFC0901500); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金资助项目(2017-12N-3-001); 首都卫生科研专项基金资助项目(2016-4-40112)

\* 通信作者 (corresponding author): casio1981@163.com

扁桃体炎反复发作既可引起扁桃体肥大、吞咽困难、呼吸困难、中耳炎、鼻窦炎等局部问题,还可引起类风湿性关节炎、肾小球肾炎、心肌炎、掌跖脓疱病、银屑病等系统性疾病。扁桃体切除术是耳鼻喉科的常规手术,但是扁桃体切除术治疗滑膜炎痤疮脓疱病骨肥厚骨髓炎(synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis, SAPHO)国内外尚无大宗文献报道。SAPHO 主要引起骨-关节损伤和掌跖脓疱病(palmoplantar pustulosis, PPP)、严重痤疮、银屑病<sup>[1]</sup>。病因及发病机制不清,一般采用对症治疗,但是是一些保守治疗无效的难治性病例,骨痛、皮疹持续,生活无法自理。本文介绍 SAPHO 患者进行扁桃体切除术后骨痛、皮疹改善情况。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2015 年 1 月至 2020 年 7 月接受双侧扁桃体切除术的顽固性 SAPHO 患者的资料,包括人口学数据、手术前后皮疹、骨痛情况。SAPHO 诊断采用 1994 年提出的 SAPHO 诊断标准<sup>[2]</sup>: (1)多灶性骨髓炎,伴或不伴皮损; (2)急、慢性无菌性关节炎,伴脓疱性银屑病、掌跖脓疱病或痤疮; (3)无菌性骨关节炎伴一种特征性的皮损。满足 3 项中 1 项即可诊断为 SAPHO。

本研究纳入标准:符合 SAPHO 诊断的掌跖脓疱病合并骨-关节炎患者,经过非甾体类抗炎药、糖皮质激素、抗风湿缓解病情药物、抗生素、中药、双磷酸盐,甚至 TNF- $\alpha$  受体拮抗剂等保守治疗,皮疹、骨痛仍然反复发作或持续存在,遂诊断为难治性 SAPHO。这些患者中具有扁桃体炎反复发作史、或扁桃体周围炎/脓肿史、或扁桃体炎发作时伴皮疹和/或骨痛加重史,或口臭、扁桃体结石、扁桃体肥大影响呼吸、睡眠,符合扁桃体切除术适应证,进行扁桃体切除术。术后停用术前治疗 SAPHO 药物。

### 1.2 研究方法

记录术前、术后 1、3、6、9、12、>12、>24、>48 个月患者皮疹、骨痛情况。

骨痛采用视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)评分:无痛为 0 分,最剧烈的疼痛为 10 分。根据 VAS 评分下降率判定骨痛疗效。VAS 评分下

降率=(术前 VAS 评分-术后 VAS 评分)/术前 VAS 评分 $\times 100\%$ 。骨痛消失:VAS=0;骨痛显著改善:VAS 评分下降率 $\geq 80\%$ ;骨痛重于术前:VAS 评分下降率 $< 0$ 。

依照掌跖脓疱病皮损面积及严重程度指数(palmoplantar pustulosis area and severity index, PPPASI)评分标准<sup>[3]</sup>,记录手术前后皮疹的 PPPASI 评分,红斑(E)、脓疱(P)和鳞屑(D)依严重性评 0~4 分,皮损面积 0~6 分,PPPASI 评分=(E+P+D) $\times$ 面积 $\times 0.2$ (右掌)+(E+P+D) $\times$ 面积 $\times 0.2$ (左掌)+(E+P+D) $\times$ 面积 $\times 0.3$ (右跖)+(E+P+D) $\times$ 面积 $\times 0.3$ (左跖)。PPPASI 最低 0 分(无皮损),最高 72 分(最严重皮损)。根据 PPPASI 评分改善率判定皮损疗效。PPPASI 评分改善率=(术前 PPPASI 评分-术后 PPPASI 评分)/术前 PPPASI 评分 $\times 100\%$ 。皮疹痊愈:PPPASI=0;皮损显著改善:PPPASI 评分下降率 $\geq 80\%$ ;皮疹加重:PPPASI 评分下降率 $< 0$ 。

### 1.3 统计学分析

符合正态分布的连续变量以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )或范围表示,分类变量以百分率(%)表示。

## 2 结果

本研究纳入接受扁桃体切除术的难治性 SAPHO(掌跖脓疱病合并骨关节病变)患者 44 例,包括男 8 例,女 36 例,男女性别比 1:4.5;手术平均年龄(37.3 $\pm$ 9.6)岁(18~55 岁)、发病平均年龄(32.8 $\pm$ 9.3)岁(12~52 岁)。SAPHO 患者基本情况见表 1。3 例曾因怀疑下颌骨或髂骨肿物在外院进行骨手术,病理和细菌培养均未发现肿瘤或细菌。全身骨扫描和掌跖脓疱病皮损见图 1。

扁桃体切除术后 1、3、6、9、12、>12、>24、>48 个月皮疹、骨痛消失率、显效率(VAS、PPPASI 评分下降率 $\geq 80\%$ )见表 2。术后 1 个月左右出现脓疱疹或骨痛重于术前者分别有 8 例(21%)和 5 例(13%),之后皮疹、骨痛均逐渐减轻。术后骨痛消失率高于皮损消失率(图 2)。

## 3 讨论

SAPHO 系罕见病,发病率低于 1/10 000<sup>[2]</sup>。1987 年由 Chamot 等首次总结提出本病<sup>[1]</sup>。女性、中青年

表 1 SAPHO 患者基本情况

Table 1 Clinical characteristics of the patients with SAPHO

item	data
sex	
male	8
female	36
age/year	
onset	32.8±9.3(12-52)
operation	37.3±9.6(17-55)
skin lesions	
sole PPP	39(88.6%)
PPP + psoriasis	5(11.4%)
PPPASI score	8.6(18.2±10.5)
bone-joint involvement	
anterior chest wall	34(77.3%)
cervical vertebra	5(11.4%)
thoracic vertebra	10(22.7%)
lumbosacral+pelvis	19(43.2%)
limbs	6(13.6%)
mandible	2(4.5%)
VAS score	6±4(6-10)
Lab test	
ANA	0
ANCA	0
HLA-B27	0
Anti-SSA	0
Anti-SSB	0
RF	0
TNF-α	5(11.4%)
misdiagnosis	44(100%)
diagnosed late/year	5.0±4.6(0.2-18)

SAPHO. synovitis acne pustulosis hyperostosis and osteitis; PPP. palmo-plantar pustulosis.

发病率较高<sup>[4]</sup>。本研究中男女比 1 : 4.5, 平均发病年龄 32.8 岁, 与文献报道一致。

SAPHO 主要累及骨-关节与皮肤。皮损主要包括 PPP、严重痤疮、寻常型银屑病、毛囊闭锁三联征等<sup>[5-6]</sup>; 骨-关节病变主要表现为前胸壁、骨盆、脊柱、骶髂、下颌骨的肿痛。影像学表现慢性骨质增生、骨硬化、骨溶解和骨炎。CT 可显示骨炎、骨质增生, MRI 可显示骨髓水肿, 反应骨-关节病变的活动性。<sup>99m</sup>Tc-MDP 全身骨扫描可显示受累区域异常放射性浓聚, 前胸壁受累时可呈典型的“牛头征”(图 1)。骨扫描能够显示无症状的骨骼病变, 对本病的敏感性优于 CT 和 MRI<sup>[7]</sup>。因患者年龄和病程不同、临床表现的多样性、皮损和骨病的出现可间隔数年以及本病的罕见性等因素使得 SAPHO 容易误诊、漏诊<sup>[5]</sup>。本研究中的病例误诊漏诊率 100%, 平均历经 5 年始获确诊, 有些被误诊为骨肿瘤进行手术。本病发作期炎症指标 CRP、ESR 可正常或仅轻度升高, 与影像学的表现不一致<sup>[5,7]</sup>。尚未发现特异性的生物学标志物, 本研究患者免疫学检查均阴性。

SAPHO 病因与发病机制不清, 有遗传、感染、免疫功能障碍、免疫缺陷或自身炎症等假说。因本病有家族聚集发病的报道, 由此认为本病可能具有遗传易感性。有学者在患者受累的前胸壁、脊柱、骶髂关节等处分离出痤疮丙酸杆菌, 提出痤疮丙酸杆菌或其他某种病原体感染在具有遗传易感性的个体诱发了反应性骨炎的假说<sup>[8]</sup>。但大多数患者受累的皮肤



A. bone scintigraphy showed typical uptake in bilateral sternoclavicular joints, clavicles, first ribs, left second rib, the 12th thoracic vertebrae, first and second lumbar vertebrae, left sacroiliac joint; A. high uptake of the anterior chest wall called “bull’s head sign” was exhibited; B. skin lesions in palms before tonsillectomy; C. skin lesions disappeared 9 months after tonsillectomy

图 1 SAPHO 患者全身骨扫描以及术前、术后双掌表现

Fig 1 Whole body bone scintigraphy and skin lesions of patients with SAPHO

表 2 扁桃体切除术前、术后 SAPHO 患者皮疹、骨痛变化  
Table 2 Changes of skin lesions and bone pain post-tonsillectomy [ n( % ) ]

improvement of symptoms	post-operation							
	1 month (n=39)	3 months (n=42)	6 months (n=39)	9 months (n=35)	12 months (n=13)	>12 months (n=11)	>24 months (n=3)	>48 months (n=3)
skin lesion								
disappearance	4(10%)	8(19%)	12(31%)	19(54%)	8(62%)	7(64%)	3(100%)	3(100%)
marked improvement*	18(46%)	26(62%)	27(69%)	25(71%)	10(77%)	8(73%)	3(100%)	3(100%)
deterioration <sup>#</sup>	8(21%)	0	0	0	0	0	0	0
bone pain								
disappearance	11(28%)	15(36%)	21(54%)	24(69%)	10(77%)	8(73%)	3(100%)	3(100%)
marked improvement**	25(64%)	30(71%)	29(74%)	27(77%)	11(85%)	9(82%)	3(100%)	3(100%)
deterioration <sup>##</sup>	5(13%)	0	0	0	0	0	0	0

\* marked improvement of skin lesion; improvement of skin lesion  $\geq 80\%$ . Improvement of skin lesion = (preoperation PPPASI-postoperation PPPASI)/preoperation PPPASI  $\times 100\%$ ; \*\* marked improvement of bone pain; improvement of bone pain  $\geq 80\%$ . Improvement of bone pain = (preoperation VAS-postoperation VAS)/preoperation VAS  $\times 100\%$ ; <sup>#</sup>Deterioration in skin lesion; all occurred within one month after tonsillectomy; <sup>##</sup>Deterioration in bone pain; all occurred within one month after tonsillectomy.

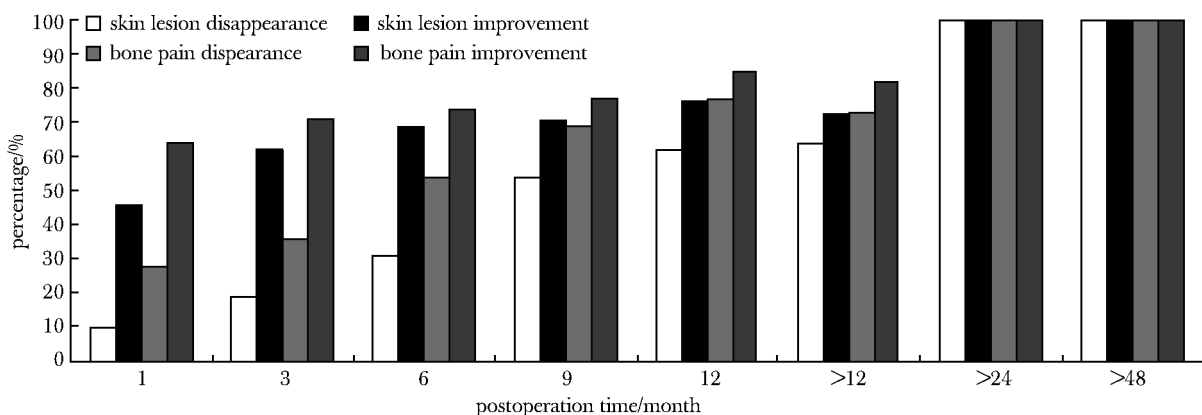


图 2 扁桃体切除术后不同时间皮疹和骨痛消失率和改善率

Fig 2 Changes of skin lesions and bone pain at various follow-ups after tonsillectomy: the rate of disappearance and significant improvement of bone pain at each follow-up time point were higher than those of that of rash disappearance and significant improvement

肤、骨组织细菌培养阴性,抗生素仅对一部分患者有效,抗生素停药后疾病复发,因此其他学者认为不能将 SAPHO 归因为痤疮丙酸杆菌感染性疾病<sup>[9]</sup>。本研究中 3 例患者受累骨细菌培养均阴性,不支持细菌感染引起骨炎的假说。也有学者提出本病为皮肤的病原微生物与正常骨-关节分子结构相似而发生的自身免疫反应性疾病<sup>[10]</sup>,有研究者在单中心队列研究中发现 ANA 和抗 SSA 阳性率分别为 15.5% 和 2.3%,未发现 anti-dsDNA、ANCA 或 RF 阳性<sup>[11]</sup>。而其他学者未在 SAPHO 患者检测到自身抗体<sup>[12]</sup>,

本研究的患者 ANA、ANCA、抗 SSA、抗 SSB 抗体、HLA-B27、RF 均阴性,与文献报道一致<sup>[12]</sup>。目前更倾向于 SAPHO 是一种免疫反应缺陷、病原体清除缺陷或者与免疫反应相关的自身炎症反应疾病<sup>[13]</sup>。SAPHO 患者外周血 Th17 细胞增多<sup>[14]</sup>,细胞因子如 IL-17、IL-8 和 TNF- $\alpha$  升高<sup>[15]</sup>,本研究发现 TNF- $\alpha$  升高 5 例(11.4%),支持炎症反应的假说。

迄今尚无 SAPHO 治疗指南,仍为经验性对症治疗。非甾体类抗炎药作为一线止痛药,有时效果不理想。糖皮质激素、抗生素、免疫抑制剂、双



磷酸盐等为二线用药。激素多短期使用,长期使用会有不良反应,减停后皮疹和骨痛常复发。针对痤疮丙酸杆菌感染可以使用抗生素如强力霉素,但是抗生素仅对少部分患者有效,药物减停后病情复发。双磷酸盐可抑制破骨细胞活性,抑制骨质吸收,对于缓解骨炎、骨痛效果较好,对皮损无效。免疫抑制剂甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、环孢素 A、来氟米特、环磷酰胺、沙利度胺等有一定的疗效。对于一、二线常规药物治疗失败时,TNF- $\alpha$  受体拮抗剂作为三线药,对皮损、骨-关节病变多能迅速缓解症状,并且长期应用能改善骨损害<sup>[16]</sup>,但在部分患者有引起皮疹加重和感染的风险<sup>[17]</sup>。即使经过一、二、三线药物治疗后,仍有一些骨痛、皮疹难以控制的顽固难治性的病例,亟待寻求其他治疗方法。本研究正是纳入符合手术适应证的难治性病例进行了扁桃体切除术,术后患者皮疹和骨痛缓解率高。停止全部治疗 SAPHO 药物的情况下,术后 1 个月时 1/10 患者的皮疹消失、约 1/4 患者骨痛消失;术后 12 个月皮疹、骨痛消失率分别约为 60% 和 80%。随诊 >2 年的 3 例患者,皮疹、骨痛消失率 100%。虽然长期随访病例尚少,高治愈率有待进一步验证,但是随访 1 年的效果已非常可观。笔者认为扁桃体切除术可作为治疗 SAPHO 的候选方法之一。

众所周知掌跖脓疱病、银屑病均为扁桃体相关疾病,二者在上呼吸道感染尤其扁桃体炎发作时加重,扁桃体切除术是治疗掌跖脓疱病、银屑病的有效

方法<sup>[18-20]</sup>。本研究发现扁桃体切除术后 SAPHO 患者皮疹、骨痛改善明显,甚至完全消失,一些患者术前有扁桃体炎诱发骨痛或皮损加重史,因此推测:1)SAPHO 的发病与扁桃体炎存在联系,SAPHO 属于扁桃体相关疾病;2)SAPHO 可能有类似掌跖脓疱病和银屑病的致病途径,由扁桃体炎引发 T 细胞介导的免疫反应损伤骨-关节和皮肤,掌跖脓疱病、银屑病、SAPHO 可能是累及不同部位的炎性反应性皮肤病谱系;3)扁桃体切除术可能成为治疗 SAPHO 的方法。

此外,本课题组发现少数患者术后 1 个月内皮损(21%)、骨痛(13%)加重,可能是术中牵拉扁桃体,造成激活的淋巴细胞进入外周血循环,游走到靶器官使损伤加重,术后机体抵抗力减弱,加重了靶器官病变。幸运的是这些患者随后皮疹、骨痛逐渐减轻。为探究 SAPHO 的发病机制,本课题组正在做进一步的病原学和免疫学探索,期待未来能对该疾病的发病机制研究有所突破。

本研究的局限性在于以骨痛改善为主观指标。MRI 可发现骨髓水肿,反映骨病变的活动性,本课题组正在进行 MRI 随诊,寻找骨痛改善的客观证据。

综上所述,扁桃体切除术可明显改善 SAPHO 患者的骨痛和皮损,为 SAPHO 的治疗提供了新方法。扁桃体炎可能与 SAPHO 发病相关,为寻找致病机制提供新思路。

## 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 Rheum Mal Osteoartic*, 1987, 54:187-196.
- [2] Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome [J]. *Bailliere's Clin Rheumatol*, 1994, 8:333-362.
- [3] Bhushan M, Burden AD, McElhone K, *et al.* Oral liarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Br J Dermatol*, 2001, 145:546-553.
- [4] 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: 1023-1030.
- [5] 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: 813-821.
- [6] 吴遐,李忱,李丽.SAPHO 的皮肤表现及其进展[J]. *国际皮肤性病学杂志*, 2017, 43:212-215.
- [7] Li C, Wang L, Wu N, *et al.* A retrospective study of

- bone scintigraphy in the follow-up of patients with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: Is it useful to repeat bone scintigraphy for disease assessment? [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39: 1305-1314.
- [8] Assmann G, Simon P. The SAPHO syndrome—are microbes involved? [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, 25:423-434.
- [9] Asmann G, Kueck O, Kirchof T, *et al.* Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11:R140-147.
- [10] Boutin RD, Resnick R. The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin [J]. *Am J Roentgenol*, 1998, 170: 585-591.
- [11] 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, 37:639-643.
- [12] 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*, 2008, 47:1160-1167.
- [13] Hayem G, Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S. The immune response in SAPHO syndrome: deficiency, hyperresponsiveness, or both? [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2013, 9:11-14.
- [14] Firinu D, Barca MP, Lorrai MM, *et al.* TH17 cells are increased in the peripheral blood of patients with SAPHO syndrome [J]. *Autoimmunity*, 2014, 47:389-394.
- [15] Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, *et al.* Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 45:202-210.
- [16] Burgemeister LT, Baeten DL, Tas SW. Biologics for rare inflammatory diseases: TNF blockade in the SAPHO syndrome [J]. *Neth J Med*, 2012, 70:444-449.
- [17] 李忱, 王景, 史小虎, 等. 35例难治性SAPHO患者应用肿瘤坏死因子- $\alpha$ 拮抗剂的治疗随访 [J]. *临床荟萃*, 2016, 31:45-47.
- [18] Wu W, Debbaneh M, Moslehi H, *et al.* Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review [J]. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25: 482-486.
- [19] Takahara M, Hirata Y, Nagato T, *et al.* Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmo-plantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis: a retrospective subjective and objective quantitative analysis of 138 patients [J]. *J Dermatol*, 2018, 45:812-823.
- [20] Ono T, Jono M, Kito M, *et al.* Evaluation of tonsillectomy as a treatment for pustulosis palmaris et plantaris [J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1983, 401:12-16.

## 新闻点击

### 空气质量影响早期大脑发育

加州大学戴维斯分校的研究人员称,他们基于啮齿动物模型的研究证实了以前的流行病学证据,即交通工具相关的空气污染与神经发育障碍有关的大脑发育变化风险增加之间存在联系。

加州大学戴维斯分校的研究人员在北加州的交通隧道附近建立了一个饲养室,以便他们可以尽可能地模仿啮齿动物模型中人类的经历。研究人员将暴露于交通相关空气污染的动物幼崽的大脑与暴露于过滤空气的幼崽的大脑进行了比较。两种空气源都是实时从隧道抽出的。结果他们在暴露于空气污染的动物的大脑中发现异常生长并增加了神经炎症反应,这表明在关键发育时期暴露于空气污染可能会增加与神经发育障碍相关的风险。

该研究刊登于《转化精神病学》。

刘晓菡 译

薛惠文 编