

· 病例报告 ·

SAPHO 综合征合并洋葱伯克霍尔德菌感染一例

熊雨凡 张新驰 陈丽

苏州大学附属第一医院感染科, 苏州 215026

通信作者: 陈丽, Email: 756355154@qq.com

【关键词】 洋葱伯克霍尔德菌; SAPHO 综合征; 发热; 关节炎; 脓疱

基金项目: “十三五”国家科技重大专项(2017ZX10203201002-002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240520-00100

患者, 男, 24 岁, 2022 年 7 月 10 日因“间断发热 20 d, 加重伴关节疼痛 7 d”至外院就诊, 患者 20 d 前受凉后出现发热, 最高体温达 39 °C, 伴头痛流涕, 无咳嗽咳痰, 无恶心呕吐, 无腹痛腹泻, 无尿频尿急等表现, 7 d 前出现全身关节疼痛, 皮肤脓疱, 疱疹(手、足皮肤脓疱样皮损, 腰背部散在皮损, 见图 1), 口腔多处溃疡, 手指近远端关节梭形肿胀, 四肢关节僵硬及活动受限。外院实验室检查示白细胞计数 $7.42 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 71.1%, 淋巴细胞百分比 16%, 血红蛋白 144 g/L, 血小板计数 $239 \times 10^9/L$, C 反应蛋白 12.6 mg/L, 降钙素原 0.06 ng/mL, D-二聚体 1.97 mg/L, 纤维蛋白原降解产物 $9.27 \mu g/mL$, ALT 20 U/L, AST 23 U/L, 谷氨酰转氨酶 81 U/L, 白蛋白 36.3 g/L, 结核分枝杆菌特异性细胞免疫应答阳性, HLA-B27 阳性。考虑病毒感染, 常规抗病毒及抗炎治疗后患者体温短暂下降后再次升高, 关节疼痛及僵硬较前加重, 皮肤病变无好转, 因患者存在结核分枝杆菌阳性及脓疱疹, 遂至苏州大学附属第一医院感染科就诊, 门诊以“发热待查, 关节疼痛”收治入院。患者既往体健, 无慢性病及传染病病史, 外出旅居史、个人史、婚育史、家族史无特殊。

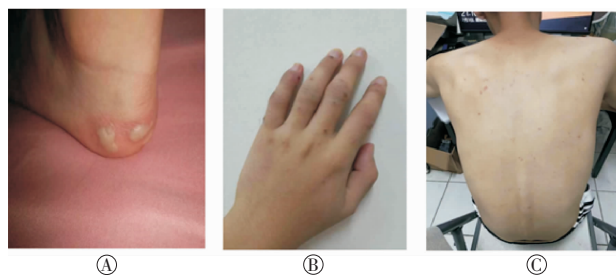


图 1 患者足(A)、手(B)皮肤脓疱样皮损, 腰背部(C)散在皮损

入院查体: 神志清, 精神一般, 腰背部及四肢散在脓疱样

皮损, 伴有破溃, 无瘙痒, 双指近远端关节梭形肿胀, 伴有发红、压痛, 活动受限, 巩膜及皮肤无黄染, 全身浅表淋巴结未扪及肿大, 心肺听诊未见异常, 无腹壁静脉曲张, 无压痛与反跳痛, 肝脾肋缘下未触及肿大。移动性浊音阴性, 双下肢无水肿, 生理反射存在, 病理反射未引出。入院完善相关检查, 首次实验室检查, 血常规+CRP 示: 白细胞计数 $16.10 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $13.07 \times 10^9/L$, 血红蛋白 123 g/L, 血小板计数 $223 \times 10^9/L$, C 反应蛋白(CRP) 13.36 mg/L; 血凝五项示: 凝血酶原时间(PT) 12.10 s, 活化部分凝血活酶原时间(APTT) 32.50 s, 凝血酶时间 17.10 s, PT 国际标准化比值 1.050, 纤维蛋白原 3.09 g/L, 抗凝血酶原 III 活性 85%; 生化结果显示, 铁测定 $3.87 \mu mol/L$, 乳酸脱氢酶 278.1 U/L, ALT 30.6 U/L, AST 24.9 U/L, 谷氨酰转氨酶 79.9 U/L, 白蛋白 37.4 g/L。尿粪常规, 新型冠状病毒核酸、输血全套(HBV、HCV、梅毒、HIV)、巨细胞病毒 DNA 定量检测(CMV DNA)、EB 病毒 DNA 定量检测(EBV DNA)、结核感染 T 细胞检测、血培养等实验室检查均未见异常, 腹部 B 超结果提示肝、胆、胰、脾、双肾、双侧输尿管未见异常, 心电图、心脏超声、胸部 CT 均未见异常。外周血高通量测序(NGS)提示洋葱伯克霍尔德菌感染, 序列数为 3 671, 结核分枝杆菌核酸(定性)阴性。入院病因初步考虑洋葱伯克霍尔德菌败血症, 升级治疗药物为左氧氟沙星联合比阿培南, 辅以解热镇痛、护肝治疗。治疗数日患者体温仍波动在 38~39 °C, 皮损无减轻, 前胸壁及肩关节疼痛明显, 活动受限, 患者自诉枷锁感明显, 指间关节肿胀并出现晨僵, 四肢大关节因疼痛行动不便, 需家属协助穿衣吃饭。再次复查自身免疫性指标提示抗核抗体(ANA) 阳性、AMA-M2 阳性、SP100 阳性、RF 阴性、抗中性粒细胞浆抗体阴性、抗环瓜氨酸肽抗体阴性, 复查 HLA-27 抗体阴性。结合患者关节僵硬、脓疱疹, 抗

感染效果不佳,多项自身免疫抗体阳性,考虑风湿性疾病可能,不排除重叠自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝病综合征。为进一步明确诊断,完善骨扫描,结果显示两侧胸锁关节、胸骨、骶髂关节对称性反应性骨形成活跃,患者骨扫描呈现典型“牛头症”^[1-2](见图 2)。此时确诊为 SAPHO 综合征合并洋葱伯克霍尔德菌败血症。调整治疗方案为多西环素 0.1 g,2 次/d,沙利度胺 50 mg,睡前 1 次,熊去氧胆酸 0.25 g,3 次/d,白芍总苷 0.3 g,2 次/d。治疗 5 d 后患者体温渐至正常,关节疼痛改善,活动受限好转,手部晨僵症状较好好转,足部皮肤脓疱已结痂,复查血常规+CRP 及生化未见明显异常,予以带药出院。出院后 1 个月复查 B27、AMA-M2、SP100 指标转阴,排除重叠综合征,更改治疗方案为单用沙度利胺 50 mg,睡前 1 次。电话随访 1 年,患者皮损已完全消失,关节活动自如,未遗留后遗症,疾病无复发。

讨 论

洋葱伯克霍尔德菌属伯克霍尔德菌属,革兰染色阴性,可引起呼吸道感染,血流感染,化脓性关节炎及胸膜炎。该菌作为机会致病菌,毒力较低,仅在具有特定遗传背景及免疫状态下致病,在无囊性纤维化及免疫功能正常青年男性中较为少见^[3]。

SAPHO 综合征诊断标准为临床诊断:有骨关节症状的聚合性痤疮/爆发性痤疮或化脓性汗腺炎;有骨关节病变的掌跖脓疱病;伴或不伴皮肤病的骨肥厚(前胸壁/四肢或脊柱);伴或不伴皮肤病的慢性复发性多灶性骨髓炎(中轴关节或外周

关节)^[4]。SAPHO 综合征发生率在 0.0144/10 000~1/10 000,女性较多^[5]。目前病因假说认为该病可能涉及遗传、免疫学和感染机制,其中感染占据重要原因^[6-8]。最常见的皮肤改变为脓疱病,其次为痤疮及银屑样皮损表现^[9],而痤疮丙酸杆菌是引起痤疮的原因之一^[10]。Assmann 和 Simon^[11]研究发现,约 42% 的 SAPHO 患者骨中可检出痤疮丙酸杆菌,其他细菌同样在 SAPHO 综合征患者中被鉴定出来,包括金黄色葡萄球菌、副流感嗜血杆菌、放线菌以及苍白密螺旋体。而本例研究中,患者外周血 NGS 检出洋葱伯克霍尔德菌,该菌在 SAPHO 综合征患者中罕见报道。

SAPHO 综合征发病与洋葱伯克霍尔德菌败血症发生顺序在此病例中暂无定论。本例患者发热起病,数十天后出现骨关节疼痛及脓疱疹症状,血液 NGS 检出致病菌,初步考虑洋葱伯克霍尔德菌败血症。后根据典型“牛头症”改变^[1-2]确诊 SAPHO 综合征。SAPHO 综合征大多认为由慢性感染性炎症刺激所致,本例患者起病急,感染症状重,为急性败血症合并 SAPHO 综合征。洋葱伯克霍尔德菌可能作为 SAPHO 综合征的始发因素,即败血症引起强烈炎症反应,触发细胞介导的免疫非特异性激活^[12-13]。同时此病例在病程中反复出现多项自身免疫抗体阳性,故可能存在 SAPHO 综合征导致免疫系统功能紊乱,进一步导致洋葱伯克霍尔德菌作为机会致病菌感染,患者实质脏器,包括心脏、肝胆胰脾、肾脏均未累及,这与既往报道该菌在年轻患者中可为一过性感染相符^[4]。

此病例的治疗综合考虑了 SAPHO 综合征及感染 2 个因素。SAPHO 综合征治疗尚无指南,也缺少标准化治疗疗程,

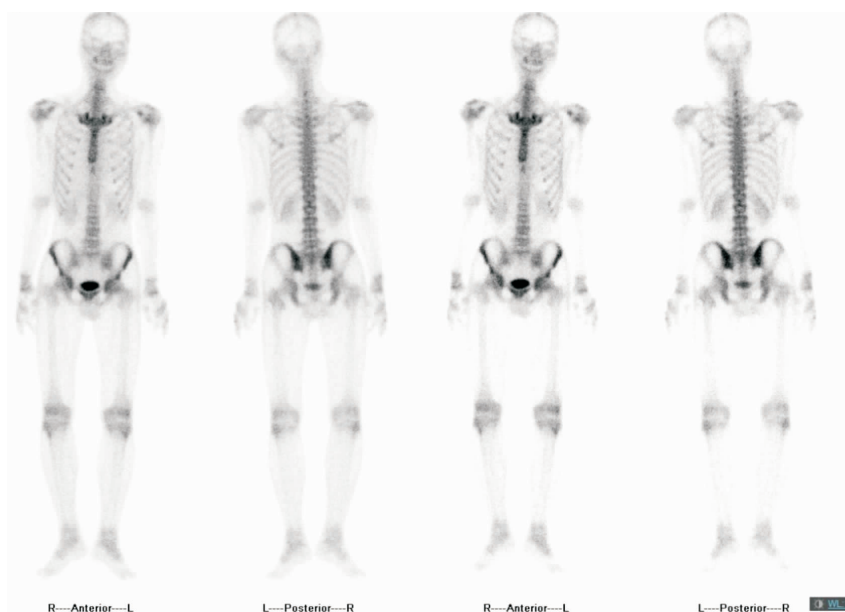


图 2 骨扫面,典型“牛头样”改变,两侧胸锁关节胸骨、骶髂关节对称性放射异常浓聚

现有证据主要来自病例报告和专家意见,目前推荐一线治疗方案为非甾体类抗炎药,也可短期内使用糖皮质激素。抗风湿药物如甲氨蝶呤、磺胺嘧啶、环孢素 A、环磷酰胺和沙利度胺可作为二线治疗^[15]。新型治疗包括靶向治疗与生物制剂治疗也展现出良好的治疗效果^[6,8-9],在一线二线药物使用效果不佳时考虑使用新型治疗方案。此外,多西环素对于 SAPHO 综合征急性期患者能够改善皮损症状,但对长期预后无效,双膦酸盐对缓解骨痛有明显作用^[16-17]。对于洋葱伯克霍尔德菌治疗,一线治疗包括甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMX)、美罗培南、环丙沙星、氯霉素和米诺环素或两种甚至多种药物联合^[14]。本病例早期针对洋葱伯克霍尔德菌败血症,抗生素选择了一线药物碳青霉烯类联合喹诺酮双联治疗,确诊 SAPHO 综合征后加用对 SAPHO 综合征急性期有缓解作用的多西环素,抗风湿药物沙利度胺改善皮损,辅以利胆,调节免疫等。因患者有感染迹象,尚未加用靶向药物及生物制剂。患者对该治疗反应良好,5 d 后皮损及关节改善明显予出院,出院后风湿科规律随访,疾病无复发,后调整药物为单用沙度利胺 50 mg 治疗,显示预后良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 熊雨凡:研究构思及论文撰写;张新驰:资料收集;陈丽:论文审阅、修订

参 考 文 献

- [1] Depasquale R, Kumar N, Lalam RK, et al. SAPHO: What radiologists should know[J]. Clin Radiol, 2012, 67(3): 195-206. DOI: 10.1016/j.crad.2011.08.014.
- [2] 张强, 次旦旺久, 孙洪赞, 等. CT 与核素骨显像诊断 SAPHO 综合征的对比分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(8): 589-593.
- [3] 余素娟, 杨玮, 闫涛, 等. 洋葱伯克霍尔德菌医院感染的临床分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(9): 1077-1079.
- [4] Benhamou C, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome[J]. Ann Dermatol Venereol, 1988, 115(5): 613-618.
- [5] Rukavina I. SAPHO syndrome: A review[J]. J Child Orthop, 2015, 9(1): 1-27. DOI: 10.1007/s11832-014-0627-7.
- [6] Kishimoto M, Taniguchi Y, Tsuji S, et al. SAPHO syndrome and pustulotic arthro-osteitis[J]. Mod Rheumatol, 2022, 32(4): 665-674. DOI: 10.1093/mr/roab103.
- [7] Cheng W, Li F, Tian J, et al. New insights in the treatment of SAPHO syndrome and medication recommendations[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 2365-2380. DOI: 10.2147/JIR.S353539.
- [8] Xu D, Liu X, Lu C, et al. Reduction of peripheral natural killer cells in patients with SAPHO syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(1): 12-18.
- [9] Leerling AT, Dekkers OM, Appelman-Dijkstra NM, et al. Clinical and therapeutic diversity in adult chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) of the sternocostoclavicular region: A meta-analysis[J]. Rheumatology (Oxford), 2023, 62(2): 512-522. DOI: 10.1093/rheumatology/keac443.
- [10] 李忱, 刘晋河, 董振华. 掌跖脓疱病相关的脓疱病性关节炎骨炎和 SAPHO 综合征的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(11): 174-176.
- [11] Assmann G, Simon P. The SAPHO syndrome-are microbes involved?[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011, 25(3): 423-434. DOI: 10.1016/j.berh.2011.01.017.
- [12] Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, et al. SAPHO syndrome: Current developments and approaches to clinical treatment[J]. Curr Rheumatol Rep, 2016, 18(6): 35. DOI: 10.1007/s11926-016-0583-y.
- [13] Jappe U, Boit R, Farrar MD, et al. Evidence for diversity within *Propionibacterium acnes*: A comparison of the T-cell stimulatory activity of isolates from inflammatory acne, endocarditis and the laboratory[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004, 18(4): 450-454. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.00950.x.
- [14] 梁春宏, 张学艳, 周丽娟. 洋葱伯克霍尔德菌复合群耐药机制及药物治疗进展[J]. 临床合理用药, 2024, 17(10): 174-177. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.10.047.
- [15] Li S, Roberts E, Hedrich C. Treatment and monitoring of SAPHO syndrome: A systematic review[J]. RMD Open, 2023, 9(4): e003688. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003688.
- [16] Cheng W, Li F, Tian J, et al. New insights in the treatment of SAPHO syndrome and medication recommendations[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 2365-2380. DOI: 10.2147/JIR.S353539.
- [17] Tuba DY, Smail S. SAPHO syndrome: Current clinical, diagnostic and treatment approaches[J]. Rheumatol Intern, 2024, 44(11): 2301-2313. DOI: 10.1007/s00296-023-05491-3.

(收稿日期:2024-05-20)