

齿状突加冠综合征临床诊治研究进展

俞益康, 许超, 姜献, 周红云, 范鑫, 张文恺

(浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053)

【摘要】 齿状突加冠综合征(crowned dens syndrome, CDS)是以齿状突周围发生“冠状”钙化沉积为主要影像学表现,以头颈上部急性发作的疼痛、僵硬、发热甚至出现颈髓压迫症状为主要临床表现的一组综合征,普遍被认为是晶体沉积病造成的。CDS 的临床表现常常类似于脑膜炎,常常伴有血液中炎症标志物的升高,因此非常容易造成漏诊和误诊,临床上易被施以错误的或不必要治疗。目前 CDS 的诊断以 CT 中的影像学表现为“金标准”,治疗以 NASIDs 药物和皮质类固醇药物为主,其预后往往也是良好的,基本上发生此病的患者在 3 个月内其影像学表现完全消失。

【关键词】 齿状突加冠综合征; 诊断; 治疗; 综述文献

中图分类号: R681

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.10.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID): 

Progress on diagnosis and treatment of crown dens syndrome YU Yi-kang, XU Chao, JIANG Xian, ZHOU Hong-yun, FAN Xin, and ZHANG Wen-kai. The Second Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

ABSTRACT Crowned dens syndrome (CDS) is a major imaging manifestation of "coronary" calcified deposits around the odontoid, with pain, stiffness, fever, and even cervical cord compression in the upper head and neck. It was first described by Bouvet et al. in 1985, and the onset was generally thought to be caused by crystal deposition. The clinical manifestations of CDS are often similar to meningitis and often accompanied by an increase in inflammatory markers in the blood. As a result, it is very easy to obtain missed diagnosis and misdiagnosis, and it is clinically prone to obtain wrong or unnecessary treatment. At present, the diagnosis of CDS is based on the imaging findings in CT as a "golden standard". NASIDs drugs and corticosteroids are the main treatment. The prognosis is also generally good, and the imaging findings of the patients with the disease disappear completely within 3 months.

KEYWORDS Crowned dens syndrome; Diagnosis; Treatment; Review literature

齿状突加冠综合征(crowned dens syndrome, CDS)由 Bouvet 等^[1]进行描述,发病普遍被认为是晶体沉积病造成的。其临床表现为急性发作的上颈部疼痛、僵硬和发热,影像学上表现为齿状突形似“皇冠”状。其预后常常是良好的^[2-4],多数情况下钙化灶可在 3 个月左右自行消失^[5-6]。有研究显示, CDS 的发病率在 85 岁以上的老年人群中可高达 45%^[7],但临床医师常常不会重视发病率,或将 CDS 误诊为脑膜炎等有相似临床表现的疾病,增加不必要的检查或治疗^[4,8]。本文旨在探讨 CDS 的国内外临床研究现状,将其发病机制、诊断与治疗在此作一综述。

1 病因及发病机制

1.1 晶体沉积病

1.1.1 CPPD 晶体沉积病 大多数国内外学者认为, CDS 的最主要病因是晶体沉积病,其中以二水焦磷酸钙盐晶体沉积病(calcium pyrophosphate dihydrate deposition diseases, CPPD)最多见^[4]。Salaffi 等^[9]分析 CT 扫描显示枕颈交界处存在任何因素引起齿状突周围组织钙化的患者, 49 例中有 25 例(51%)有 CPPD 的齿状突周围冠状钙化。Godfrin-Valnet 等^[10]认为在 CT 扫描结果中, 约 80% 的十字韧带钙化与 CPPD 晶体的沉积有关。CPPD 常常可沉积在 C1-C2 关节周围, 累及齿状突及其周围韧带, 其中以十字韧带、黄韧带、寰椎横韧带即后纵韧带的钙化多见。Taniguchi 等^[11]推测晶体沉积引起的局灶性无菌性炎症可刺激 C₁ 或 C₂ 神经根, 并在旋转时引发颈部疼痛。而 CPPD 的发病又与许多因素相关, 这种沉积的病因尚不清楚^[7], Vasileios 等^[12]提出其似乎与三磷酸腺苷分解增加导致关节中焦磷酸水平增加有关,

基金项目: 浙江省卫计委中医药科学研究基金项目(编号: 2018ZA048); 浙江省大学生科技创新项目(编号: 2017R410007); 浙江中医药大学 2017 年度研究生教育教学立项改革项目(编号: 731100G00832)

Fund program: Zhejiang Provincial Health Planning Commission Foundation of Chinese Medicine Research Project(No. 2018ZA048)

通讯作者: 许超 E-mail: docxuchao@126.com

Corresponding author: XU Chao E-mail: docxuchao@126.com

而遗传因素(ANKH 基因)也参与其中,但其具体作用机制还未阐明。

1.1.2 HA 晶体沉积病 羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)是人体骨骼组织主要成分。Scutellari 等^[13]认为,HA 晶体沉积物可以明确引发 CDS,但情况罕见,且只影响中年妇女。并且他们认为,CDS 的晶体沉积物在大多数情况下为二水焦磷酸钙(CPPD),但也可以为羟基磷灰石(HA)。Malca 等^[6]认为 HA 沉积及齿状突周围 CPPD 沉积引起的 CDS 可以有相同的临床及影像学表现。Bouvet 等^[1]人最早指出颈部的 HA 常常沉积在颈前肌群肌腱或椎间盘,然而 CPPD 常常沉积在椎间盘、颈椎黄韧带、椎间关节或者说在横韧带上。目前临床上案例报道大多显示 CPPD 疾病产生 CDS 的概率要高于 HA 晶体沉积病。

1.2 年龄、性别因素

很多报道显示 CDS 的发病与年龄性别因素相关。Scutellari 等^[13]认为,CDS 主要影响女性,平均年龄为 60~70 岁。Oka 等^[14]统计了 72 例 CDS 患者,发现 CDS 通常发生在老年人,平均年龄为 71.4 岁。在 2 000 多例急性颈部疼痛患者的回顾性研究中,CDS 的患病率为 2%,大多数为女性患者,占 60%,且患者年龄都较高^[9]。Sano 等^[15]分析了 554 例门诊患者的颈部 CT 结果后发现女性齿状突周围冠状改变的发生率高于男性,并且随着年龄的增加患病率明显增加。Nakano 等^[17]提出,目前齿状突加冠综合征已是老年人中罕见但未被临床医师所认识的严重颈部疼痛原因。

1.3 相关疾病因素

至今为止,临床研究者都无法得出一致的与 CDS 发病相关的疾病因素,但最主要的观点为疾病引发炎症学说。Uh 等^[16]提出全身炎症性疾病可以引发与齿状突周围钙化。Nakano 等^[17]指出,发生心肌或脑缺血后可以发生 CDS 的发展,这表明严重疾病可能引发炎症反应,进而诱发 CDS。Sano 等^[15]发现脑梗死患者中,存在齿状突周围组织钙化的数量高于其他疾病患者,提示脑血管病变与 CDS 可能存在相关性。Nakano 等^[17]并且报道了 1 例在内镜行胰胆管造影(ERCP)后发展为患有发热和颈部疼痛的 CDS 患者。Zhang 等^[18]指出糖尿病未得到有效控制后,患者的高血糖状态可能与 CDS 的发生发展有关。Salaffi 等^[9]认为,患有风湿性多肌痛(poly-myalgia rheumatica, PMR)的患者在使用类固醇治疗时可能会导致软骨钙质沉着病的发生。Baysal 等^[7]认为系统性 CPPD 沉积病的发生可能与几种代谢性疾病倾向有关:如甲亢、血色病、痛风、高磷酸血症、Wilson 病。年龄、遗传因素以及各种生理失衡均可诱发

CPPD 晶体的形成。但也有病人的病史未能显示与这些因素的相关性^[7]。

1.4 其他因素

CDS 是焦磷酸关节病造成关节损伤的一个具体方面,类似于骨关节炎、痛风,常在慢性 CPPD 疾病中出现。Nakano 等^[17]提到,CDS 的发病机制涉及炎症性细胞吞噬晶体,从而在关节内引发一系列炎症反应。虽然 CPPD 病可出现关节和关节周围钙化,但其他晶体也可产生类似的钙化。CPPD 晶体沉积疾病分为散发性、遗传性或继发性^[13]。因此,遗传因素、外伤、炎症和许多疾病的存在都可以影响 CDS 病程的发展^[6]。但目前尚没有具体的研究可以证明这些因素与 CDS 的相关性。

2 临床表现与诊断

2.1 临床表现

齿状突加冠综合征(CDS)由于其疼痛发作急躁、剧烈而类似于痛风表现的特征也被称为颈椎急性假性痛风。Vasileios 等^[12]发现,大多数 CDS 患者可以在其他关节出现假性痛风症状,这一事实支持最常见的是由 CPPD 沉积疾病引起的综合征。CDS 的典型临床表现类似于脑膜炎三联征:急性头颈部疼痛、僵硬、发热。因此常常被误诊为脑膜炎而接受不必要的穿刺检查及抗感染治疗^[4,9]。在 Oka 等^[14]的研究中,在 72 例发现 CDS 的患者中,常见症状包括颈部疼痛(100%),颈部僵硬(98%)和发热(80.4%)。较少情况下,当齿状突周围冠状钙化压迫颈髓时,可以产生四肢肌力减弱的神经症状,常被施以减压术治疗^[5],而其慢性复发时容易被误诊为颈源性疼痛或枕神经痛^[19]。CDS 的另一典型特征为颈部活动受限,Taniguchi 等^[11]和 Goto 等^[20]指出颈部旋转时发生疼痛加重可能是诊断颈枕痛患者 CDS 的线索,这可以快速区别于脑膜炎。Kurihara 等^[21]指出,用每秒 2 至 3 次的频率摇动颈部而导致头痛恶化的表现,以诊断脑膜炎的敏感性仅为 21%,而对于诊断 CDS,在最近的研究中这一表现的特异性为 83%。

2.2 诊断

2.2.1 影像学检查诊断 临床上常用于诊断 CDS 的影像学方法为 CT 或 PET-CT,颈部 C₁-C₂段平扫发现齿状突周围钙化沉积为临床诊断的“金标准”^[4,8,10,12]。Oka 等^[14]人研究发现,在诊断 CDS 中,最有用的方式是 CT,诊出率为 97.1%。CT 可以明确显示在齿状突周围的钙沉积,主要集中在寰椎横韧带(TLA)。但在长期的 CT 随访中,由于钙化灶的吸收,常可见到 CDS 影像学表现的消失。由于齿状突的钙化常常是发生在齿状突的后方,故 X 线只能在正位片上看到齿状突冠状钙化沉积,而在侧位片上则不

明显^[1,6]。而周围其他关节(腕、膝、耻骨联合)的 X 线检查有助于确定该病是否是由于 CPPD 或 HA 晶体引起的,推荐用于常规的患者管理^[13]。其中,Salaffi 等^[9]提出 CPPD 疾病的诊断方法为:若用补偿偏振光显微镜鉴定到患者周围关节液中存在二焦磷酸钙晶体,或观察到周围关节典型的 X 线钙化(软骨钙化),则诊断为有明确的 CPPD。当这 2 个标准中只有 1 个存在时,患者被诊断为疑似的 CPPD。MRI 在诊断 CDS 中可以起到判断是否有炎症产生,而对钙化灶的发现不敏感,也可用于观察是否有颈髓压迫发生^[4,11,22]。Matsumura 等^[23]提出,X 线片和 MRI 在齿突加冠综合征中的诊断作用远不及 CT。另外,骨闪烁扫描也可用于辅助诊断,但特异性不强^[6,8]。

2.2.2 实验室检查诊断 Oka 等^[14]认为,CDS 患者中大多数在血清实验室检测中可以显示升高的炎症标志物,检出率为 88.3%。CDS 中约 1/3 的病例有发热及 ESR 升高的表现^[1]。多数病例可以有 CRP、白细胞计数的升高,但经常规抗炎治疗后可恢复正常^[4]。Scutellari 等^[13]认为,由于 CPPD 引起的 CDS 患者普遍存在假性痛风,因此周围关节穿刺检查发现 CPPD 晶体可以提示 CDS。Koda 等^[8]指出降钙素原的测量有助于 CDS 的诊断,其水平降低可以提示 CDS。其余实验室检查如白细胞计数、脑脊液、类风湿因子等检查有利于 CDS 类似疾病的鉴别诊断,但其诊断意义并不大^[4]。

2.3 常见的鉴别诊断

CDS 要注意与多种临床类似疾病相区分,以减少不必要的检查和治疗。脑膜炎是最常见的易与 CDS 混淆的疾病,由于其临床表现十分相似,均为头颈疼痛、僵硬、发热的三联征表现,但如能确认 CPPD 晶体的存在常可排除脑膜炎^[6,13]。另外,CDS 也需要注意与痛风、类风湿性关节炎、颈臂痛,枕颞头痛^[19],颈总肌钙化形成的肌腱炎、脊椎椎间盘炎、咽后脓肿等相区别。神经科医生则需要注意与帕金森综合征、硬膜外转移瘤、斜坡脊髓瘤、枕骨大孔脑膜瘤等疾病相鉴别,以避免不必要的外科手术治疗^[24]。在老年患者中,要尤其注重 C₁-C₂ 部的 CT 表现,结合临床表现对 CDS 进行正确的诊断。

3 治疗

3.1 NSAIDs 药物

CDS 最早应用双氯芬酸肌肉注射治疗^[1,6],且显示有良好的缓解疼痛效果。Oka 等^[14]发现最有效的治疗 CDS 的方法是使用 NSAIDs 药物,总有效率为 85%,通常会在用药后几天或几周内显著缓解症状。目前,非甾体类抗炎镇痛药物被视为一线抗 CDS 治疗药物。Tajima 等^[25]对 5 例 CDS 患者使用 NSAIDs

药物治疗后,患者的颈部疼痛至多在 10 d 内缓解。但对于有些患者,NSAIDs 药物并不能有效缓解疼痛症状。

3.2 皮质类固醇药物

皮质类固醇药物常常与 NSAIDs 药物联合使用以治疗 CDS 引起的急性疼痛。Takahashi 等^[24]在对 35 例 CDS 患者的治疗中发现,与 NSAID 相比,结果皮质类固醇治疗后 CRP 水平和疼痛评分得到明显改善($P < 0.01$)。Inoue 等^[4]认为大剂量类固醇药物在老年患者中使用容易引起严重的并发症,譬如肺部感染,因此建议使用低剂量的类固醇药物,或与 NSAIDs 药物联合作为标准治疗方案^[10]。另外,NSAIDs 和类固醇药物使用后颈部疼痛迅速缓解可被视为 CDS 诊断的依据之一^[5]。

3.3 秋水仙碱

Uh 等^[3]发现,部分 CDS 患者在使用 NSAIDs 和糖皮质激素后疼痛缓解不完全,但在 C₁-C₂ 病变中用皮质类固醇药物注射可以缓解,表明上述两种药物并不能完全解决所有 CDS 的疼痛症状。Knier 等^[22]在其报道的病例中指出,对于顽固性的 CDS 病例,可以使用秋水仙碱治疗。但其应用相对糖皮质激素和 NSAIDs 药物较少,而且疗程较长,可以在其他两类药物使用无效或效果不佳时使用。

3.4 其他治疗

另外,Taniguchi 等^[11]指出,捏脊手法(chiropractic manipulation)治疗对 CDS 症状的改善有作用。尤其适用于慢性颈痛的患者,属于物理疗法之一。对于 CDS 引发的肌肉僵硬等症状,另外,肌肉松弛药如盐酸替扎尼定、膏药治疗可以用作对症治疗^[11]。对于有原发疾病的患者,如合并甲亢、糖尿病等疾病时,可以使用抗甲状腺激素药、降糖药等治疗原发疾病,以改善患者预后。

4 展望

CDS 的诊断与治疗在国外已经有了较多的认识,CT 作为诊断 CDS 的“金标准”已经得到临床医师的重视。2012 年加拿大风湿病协会年会的一项非正式调查显示,40 位接受过风湿科医生调查的风湿病专家中,39 位在检查急性颈部疼痛患者期间从未考虑诊断 CDS^[3]。而神经科、骨科医生亦是此病种接触的主体,应当对此引起足够的重视。CDS 的发病率在老年人群中并不低,早期诊断 CDS 有助于避免不必要的检查和外科治疗,可以帮助患者减少医疗支出。

CDS 在我国的发病率也不容忽视,主要集中在老年女性人群中。虽然大多数 CDS 患者的预后较好,但 Zhang 等^[18]曾经报道 1 例晚期 CDS 病例,X 线显示弥漫性齿状突钙化,椎间盘破坏性病变和关节

突关节破坏,并且患者可以伴发严重的神经症状。因此,对于 CDS 患者,早期的诊断与治疗是有必要的。

综上所述,临床骨科医生在遇到急性颈部疼痛的患者要进行特别观察,考虑是否为患有 CDS,必要时要结合 CT 中的影像学来辅助判断。如患者存在外伤史,不可盲目对患者进行手术治疗,要在药物治疗后再次观察患者的影像学改变。

参考文献

- [1] Bouvet JP, le Parc JM, Michalski B, et al. Acute neck pain due to calcifications surrounding the odontoid process: the crowned dens syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 1985, 28(12): 1417-1420.
- [2] Koyfman A, Yaffe D. Crowned dens syndrome[J]. *Neuroradiology J*, 2014, 27(4): 495-497.
- [3] Uh M, Dewar C, Spouge D, et al. Crowned dens syndrome: a rare cause of acute neck pain[J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(5): 711-714.
- [4] Inoue A, Kohno K, Ninomiya S, et al. Usefulness of cervical computed tomography and magnetic resonance imaging for rapid diagnosis of crowned dens syndrome: a case report and review of the literature[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2017, 30: 50-54.
- [5] 王强, 范顺武, 黄悦. 齿突加冠综合征 1 例报告[J]. *中华骨科杂志*, 2013, 33(6): 677-679.
WANG Q, FAN SW, HUANG Y. A case report of crowned dens syndrome[J]. *Zhonghua Gu Ke Za Zhi*, 2013, 33(6): 677-679. Chinese.
- [6] Malca SA, Roche PH, Pellet W, et al. Crowned dens syndrome: a manifestation of hydroxy-apatite rheumatism[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1995, 135(3-4): 126-130.
- [7] Baysal T, Baysal O, Kutlu R, et al. The crowned dens syndrome: a rare form of calcium pyrophosphate deposition disease[J]. *Eur Radiol*, 2000, 10(6): 1003-1005.
- [8] Koda R, Tsuchida Y, Yoshizawa K, et al. Crowned dens syndrome as an initial manifestation of crystalline deposition disease[J]. *Intern Med*, 2015, 54(18): 2405-2408.
- [9] Salaffi F, Carotti M, Guglielmi G, et al. The crowned dens syndrome as a cause of neck pain: clinical and computed tomography study in patients with calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(6): 1040-1046.
- [10] Godfrin-Valnet M, Godfrin G, Godard J, et al. Eighteen cases of crowned dens syndrome: presentation and diagnosis[J]. *Neurochirurgie*, 2013, 59(3): 115-120.
- [11] Taniguchi A, Ogita K, Murata T, et al. Painful neck on rotation: diagnostic significance for crowned dens syndrome[J]. *J Neurol*, 2010, 257(1): 132-135.
- [12] Vasileios S, Nikolaou D. Crowned dens syndrome incidentally diagnosed after investigation of cervical spine injury with incomplete crowned dens syndrome incidentally diagnosed after investigation of cervical spine injury with investigation of cervical spine injury with incomplete quadriplegia: A case report and review of the literature[J]. *J Med Cases*, 2015, 6(4): 167-169.
- [13] Scutellari PN, Galeotti R, Leprotti S, et al. The crowned dens syndrome. Evaluation with CT imaging[J]. *Radiol Med*, 2007, 112(2): 195-207.
- [14] Oka A, Okazaki K, Takeno A, et al. Crowned dens syndrome: report of three cases and a review of the literature[J]. *J Emerg Med*, 2015, 49(1): e9-e13.
- [15] Sano M, Yamashita S, Aiba T. The prevalence of calcification around odontoid process and the incidence of crowned dens syndrome in the neurosurgical ward: A single institution's analysis[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(1): 182-187.
- [16] Uh M, Dewar C, Spouge D, et al. Crowned dens syndrome: a rare cause of acute neck pain[J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(5): 711-714.
- [17] Nakano H, Nakahara K, Michikawa Y, et al. Crowned dens syndrome developed after an endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedure[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(39): 8849-8852.
- [18] Zhang H, Jin D, Sun E. The early and late stages of crowned dens syndrome: two case reports[J]. *Spine J*, 2015, 15(10): e65-e68.
- [19] Ledingham D, Cappelen-Smith C, Cordato D. Crowned dens syndrome[J]. *Practical Neurology*, 2018, 18(1): 57-59.
- [20] Goto S, Umehara J, Aizawa T, et al. Crowned dens syndrome[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(12): 2732-2736.
- [21] Kurihara M, Tokuda Y. Jolt accentuation of neck pain: a novel physical finding for crowned dens syndrome[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 12: 216.
- [22] Knier B, Boeckh-Behrens T, Murgan I, et al. Crowned dens syndrome: a rare differential diagnosis of acute neck pain[J]. *Nervenarzt*, 2012, 83(10): 1308-1311.
- [23] Matsumura M, Hara S. Images in clinical medicine. Crowned dens syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): e34.
- [24] Takahashi T, Tamura M, Takasu T, et al. Clinical and quantitative analysis of patients with crowned dens syndrome[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 376: 52-59.
- [25] Tajima K, Ueda T, Ueno K, et al. Crowned dens syndrome: reports of six cases and review of the literature[J]. *Acute Med Surg*, 2016, 3(2): 155-158.

(收稿日期: 2018-10-16 本文编辑: 王宏)