

个 案

类风湿关节炎并嗜酸粒细胞增多 1 例

华中科技大学同济医学院附属同济医院 杨柳 涂巍* 胡绍先 李守新 沈桂芬 叶丛 何培根,
武汉 430030

关键词 类风湿关节炎; 嗜酸粒细胞增多

中图分类号 R593.22

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190125

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种器官特异性自身免疫病,本病的免疫调节失衡可导致嗜酸粒细胞增多。现将我科诊治的 1 例报告如下。

临床资料

患者女,68 岁,因“关节肿痛 20 余年,加重 20 d”于 2008 年 5 月 16 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者 20 余年前无明显诱因出现关节肿痛,主要累及双侧肩关节及膝关节,当地医院诊断为类风湿关节炎,给予泼尼松 5 mg, 2 次/d,口服治疗,疼痛可缓解。20 年来,上述症状反复发作。口服泼尼松 10 余年后自行停药,其后关节疼痛时口服芬必得治疗。20 d 前出现对称性关节肿胀和疼痛,累及肩关节、肘关节、掌指关节、近端指间关节、髌关节、膝关节,右手无名指伸直受限,晨僵约 2 h,严重影响活动。患者否认发热、咳嗽、口腔溃疡、口干、眼干、肌痛、肌无力、雷诺现象、面部红斑、光敏感和脱发等不适。既往高血压病史 10 年,冠心病 2 年,2 型糖尿病 1 年余。体格检查:T 36.4℃,P 80 次/min, R 20 次/min, BP 127/80 mmHg,神志清楚,超力体型,面部无红斑,巩膜无黄染,口腔无溃疡,扁桃体无肿大,左腋下可及 2 个黄豆大小淋巴结,质硬,无压痛,可活动。双肺呼吸音粗,双下肺可闻及湿啰音,心界正常,心律齐,心音有力,各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹部膨隆,软,无压痛和反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音(-),双肾区无叩痛,双下肢无水肿。双侧膝关节,左侧第二、第三掌指关节,左侧第二、第四、第五近端指间关节,右侧第三掌指关节,右侧第二近端指间关节肿胀、压痛,双肩关节压痛。辅助检查示,血常规:WBC $7.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞 49.6%,嗜酸性粒细胞 33.2%,嗜酸性粒

细胞计数为 $2.6 \times 10^9/L$ 。血沉 48 mm/h, C 反应蛋白 32.4 mg/L,抗角蛋白抗体阳性,抗环瓜氨酸肽抗体强阳性,类风湿因子 2 800 IU/mL,抗核抗体 1:320 均质型,抗 ds-DNA 抗体阴性,抗 ENA 抗体谱阴性, IgA、IgG、IgM、补体 C₃、C₄ 均正常范围, ANCA 阴性。斑点酶联免疫吸附试验测血吸虫、肺吸虫、囊虫、旋毛虫抗体均阴性。粪常规找虫卵阴性。双侧膝关节正侧位片:双膝关节胫骨髁间隆起,稍变尖。双手正位片:双手近端指间关节周围软组织轻度肿胀,骨质疏松,关节间隙稍窄。胸部及心脏 CT 平扫:两肺纹理增强,两肺上叶肺纹结构呈网状,右肺中叶及左肺下叶局限性透亮度增强,两侧腋窝纵膈淋巴增大增多,两侧膈肌角处胸膜增厚,冠脉钙化可见,意见:双肺少许间质性炎症,双肺局限性肺气肿,胸膜增厚,左冠状动脉钙化,腋窝、纵膈淋巴结增大增多。心脏彩超:左房扩大(36 mm)。肝、胆、脾、胰、肾彩超:胆囊多发结石。

患者入院后确诊为类风湿关节炎合并嗜酸性粒细胞增多、肺间质病变,拒绝骨髓穿刺,住院期间给予泼尼松 10 mg/d、来氟米特 10 mg/d、沙利度胺 50 mg/d、云克[锝(99Tc)亚甲基二膦酸盐注射液] 11 mg/d 及对症支持治疗,关节肿痛明显缓解。6 月 3 日复查血常规:WBC $6.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞 46.9%,嗜酸性粒细胞 24.4%,嗜酸性粒细胞计数 $1.7 \times 10^9/L$ 。出院后 7 月 5 日复查血常规:白细胞 $7.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞 52.6%,嗜酸性粒细胞 8.9%,嗜酸性粒细胞计数 $0.6 \times 10^9/L$ 。

讨 论

该患者为老年女性,对称性关节肿胀疼痛,累及肩、膝、肘、髌、掌指关节及近端指间关节,晨僵,双手 X 线关节间隙稍窄,类风湿因子高滴度阳性,抗角蛋白抗体和抗环瓜氨酸肽抗体阳性,患者病程中多次查血常规提示嗜酸性粒细胞比例增高,无寄生虫感

* 通信作者:涂巍, E-mail: hotapple2000@163.com

染及血管炎征象,符合美国风湿病学会 1987 年类风湿关节炎分类标准,诊断明确。

嗜酸性粒细胞增多是多种因素综合作用的结果,其增殖分化主要受 3 种细胞因子调控:粒-巨噬细胞集落刺激因子、IL-3 和 IL-5^[1]。RA 是一种器官特异性的自身免疫病,IL-1 在 RA 的发病中起重要作用,其可增加粒-巨噬细胞集落刺激因子的产生^[2],刺激骨髓产生嗜酸性粒细胞,致外周嗜酸性粒细胞增多。同时 TH1/TH2 细胞的不平衡参与了发病机制,Th2 主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等,Th2 功能亢进,分泌 IL-5,导致嗜酸性粒细胞增多症^[3,4]。

RA 合并嗜酸性粒细胞增多的临床表现除 RA 的相关症状外,还可见口干、肛门瘙痒、感觉异常、血沉增高等,多无特异性。RA 患者持续性嗜酸性粒细胞增多常常提示风湿活动,在该病的活动期,有约 40% 血清阳性的患者合并有外周血嗜酸性粒细胞增多^[5],嗜酸性粒细胞计数占白细胞总数的 20% ~ 89%,伴随有关节外的表现,包括类风湿结节、血管炎、神经炎、间质性肺炎和表皮坏死^[6,7]。外周血嗜酸性粒细胞增多若不伴有组织浸润则缺乏特异的临床表现。随着病情的进一步发展,嗜酸性粒细胞可能在不同的组织浸润,涉及的浸润部位有肺、胃肠道、筋膜、神经等,引起嗜酸性粒细胞肺炎、嗜酸性粒细胞胃肠炎、嗜酸性粒细胞筋膜炎、嗜酸性粒细胞神经炎等。也有嗜酸性粒细胞肺炎为 RA 首发表现的病例报道。其诊断多依赖活检或相应部位的组织液检查发现嗜酸性粒细胞浸润的组织学依据。

高嗜酸性粒细胞增多症(hypereosinophilia, HE):外周血 2 次检查(间隔时间 > 1 个月)嗜酸性粒细胞绝对计数 $> 1.5 \times 10^9/L$ 和/或骨髓有核细胞计数嗜酸性粒细胞比例 $\geq 20\%$ 和/或病理证实组织嗜酸性粒细胞广泛浸润和/或发现嗜酸性粒细胞颗粒蛋白显著沉积(在有或没有较明显的组织嗜酸性粒细胞浸润情况下)。其分为原发性(克隆性)HE 继发性(反应性)HE、遗传性(家族性)HE 和意义未定(特发性)HE 四大类。原发性 HE 是指嗜酸性粒细胞起源于血液肿瘤克隆。主要包括:①髓系和淋系肿瘤伴 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 重排或 PCM1-JAK2、ETV6-JAK2 或 BCR-JAK2 融合基因;②慢性嗜酸性粒细胞白血病-非特指型,包括那些伴 ETV6-ABL1、ETV6-FLT3 或其他激酶融合基因;③不典型慢性髓性白血病伴嗜酸性粒细胞增多;④慢性粒单核细胞白血病伴嗜酸性粒细胞增多;⑤慢性髓性白

血病加速期或急变期(偶见);⑥其他骨髓增殖性肿瘤急变期(偶见);⑦急性髓系白血病伴嗜酸性粒细胞增多,特别是伴 t(8;21)(q22;q22)或 inv(16)(p13.1q22)(仅偶见);⑧急性淋巴细胞白血病,如果证实嗜酸性粒细胞来源于恶性克隆;⑨系统性肥大细胞增多症(嗜酸性粒细胞证实为克隆性)^[8]。继发性 HE 可见于多种疾病,常见的是寄生虫感染和过敏性体质,也可见于一些结缔组织病如 RA、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿、Churg-Strauss 综合征、结节病、嗜酸性粒细胞性筋膜炎、IgG4 相关性疾病^[9]等,使用药物如金制剂、柳氮磺吡啶和生物制剂^[10,11]等,某些皮肤病如银屑病、湿疹以及其他疾病如 Addison 病、肝硬化、放射线照射等,还可见于肿瘤如实体瘤、淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病(嗜酸性粒细胞为非克隆性)、系统性肥大细胞增多症(嗜酸性粒细胞为非克隆性)等。因此,RA 合并嗜酸性粒细胞增多需要与其他引起嗜酸性粒细胞增多的疾病相鉴别。阿根廷的一篇报道指出在该国 RA 合并的嗜酸性粒细胞增多几乎全部由寄生虫感染引起,此外在用金疗法治疗相关疾病的患者中有约 38% 的患者出现嗜酸性粒细胞增多,常为该疗法所致其他器官系统损害的首要表征。

无明确继发原因且嗜酸性粒细胞增多(嗜酸性粒细胞绝对计数 $> 1.5 \times 10^9/L$)患者,应考虑血液系统恶性肿瘤伴克隆性嗜酸性粒细胞增多,应进行以下检查:①骨髓穿刺涂片分类计数;②骨髓活检活组织切片病理细胞学分析;③FISH 或 RT-PCR 检测 FIP1L1-PDGFR 融合基因;④染色体核型分析;⑤血清肥大细胞膜蛋白酶;⑥T 细胞免疫表型分析 $\pm$ TCR 基因重排;⑦如果染色体核型分析示有累及 4q12(PDGFR)、5q31-33(PDGFRB)、8p11-12(FGFR1)、9p24(JAK2)、13q12(FLT3)或其他酪氨酸激酶基因位点的染色体易位,则应采取 RT-PCR 或测序方法确定相关融合基因。

RA 合并嗜酸性粒细胞增多的治疗在于治疗原发病,控制 RA 的活动,重要脏器受累时可以短期应用激素治疗,且激素治疗敏感,预后较好。

参考文献

- 1 Kargili A, Bavbek N, Kaya A, et al. Eosinophilia in rheumatologic diseases: a prospective study of 1000 cases[J]. Rheumatol Int, 2004, 24(6): 321-324.
- 2 蒋明, DAVID YU, 林孝义, 等, 主编. 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2004. 709.
- 3 Diny NL, Rose NR, Ciháková D. Eosinophils in Autoimmune Diseases[J]. Front Immunol, 2017, 8: 484.

- 4 Miossec P. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(12): 2105-2115.
- 5 Winchester RJ, Koffler D, Litwin SD, et al. Observations on the eosinophilia of certain patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1971, 14(5): 650-665.
- 6 Panush RS, Franco AE, Schur PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia [J]. *Ann Intern Med*, 1971, 75(2): 199-205.
- 7 Davis P, Hughes GRV. Significance of eosinophilia in gold therapy [J]. *Arthritis Rheum*, 1974, 17(6): 964-968.
- 8 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017,

38(7): 561-565.

- 9 蔡邵哲, 明冰霞, 董凌莉. IgG4 相关性疾病研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(2): 100-105.
- 10 Azuma N, Matsui K, Hashimoto N, et al. Successful switch to golimumab for eosinophilia and skin symptoms related to multiple biologics in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Intern Med*, 2017, 56(12): 1585-1590.
- 11 Cancelliere N, Barranco P, Vidaurrázaga C, et al. Subacute prurigo and eosinophilia in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab and etanercept [J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2011, 21(3): 248-249.

(2017-10-11 收稿 2018-02-01 修回)

(上接第 20 页)

D-二聚体水平 肝功能代偿不全组 D-二聚体平均水平较肝功能代偿组高 [(5.18 ± 8.44) μg/mL vs (2.17 ± 5.00) μg/mL, $P < 0.05$]。

讨 论

术前肝的储备功能与 TACE 术后肝衰竭的发生密切相关, 肝储备功能越差, 生存期越短^[1]。现临床常用的判断肝功能分级的 Child-Pugh 分级中, 主要项目为肝性脑病、凝血酶原时间、血清白蛋白、血清总胆红素、腹水。

本研究中入组的均为 Child-Pugh 分级 A 级病例, 数据显示仍有 27 例于首次 TACE 术后即出现肝功能代偿不全。本研究发现, 年龄、凝血酶原时间、GGT、肿瘤大小是影响患者首次行 TACE 术后出现肝功能代偿不良的危险因素。这与多位研究者结论相一致^[3,4]。原发性肝癌病例中 GGT 升高主要由于癌肿肝内阻塞肝细胞产生的 GGT 及癌细胞合成 GGT 所致。多位研究者均提出 GGT 水平是影响 TACE 术后疗效及肝癌预后的因素之一^[5,6]。

本研究发现 D-二聚体是影响 TACE 术后出现肝功能代偿不全的危险因素。D-二聚体是体内血浆凝血因子活化和纤维蛋白溶解系统作用的结果, 是临床常用的判断血液高凝状态和血栓性疾病的一项敏感指标。肝癌患者血浆 D-二聚体增加主要是因为肝细胞癌变, 合成和分泌纤溶酶原激活物, 促进纤溶酶原转变成纤溶酶, 从而作用于交联纤维蛋白所致^[7]。有人认为, 血浆 D-二聚体水平与肝癌的临床

分期、癌浸润、肝损害程度密切相关^[8,9]。故 TACE 术前检测血 D-二聚体水平有重要意义。

参 考 文 献

- 1 崔艳峰, 徐浩, 李国均, 魏宁. 肝细胞癌 TACE 术后严重并发症分析 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2005, 2(1): 31-33.
- 2 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版) 摘要 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(6): 419-426.
- 3 Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2002, 35(5): 1164-1171.
- 4 Savastano S, Miotto D, Casarrubea G, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1999, 28(4): 334-340.
- 5 周霖, 王华明, 艾鼎伦等. 原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后肝功能失代偿的临床分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(2): 149-153.
- 6 Guin B, Deschamps F, Boulin M, et al. Serum gamma-glutamyl-transferase independently predicts outcome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: external validation [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35(5): 1102-1108.
- 7 元淑巧, 杨银芳, 肾敏敏, 等. 血浆 D-二聚体及纤维蛋白(原)降解产物检测的临床意义. *解放军医学院学报*, 2014, 35(9): 896-898.
- 8 Zhang X, Liu ZQ, Zhang W, et al. A retrospective analysis of plasma D-dimer dynamic variation in terminal stage cancer patients: implications for disease progression [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(8): 2395-2401.
- 9 Sakurai M, Satoh T, Matsumoto K, et al. High Pretreatment Plasma D-dimer Levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(4): 593-598.

(2017-11-17 收稿 2018-08-23 修回)