

成人斯蒂尔病合并间质性肺病 1 例报道

方锦霞 潘绍标

成人斯蒂尔病 (adult-onset Still's disease, AOSD) 是一种病因及发病机制不明的自身炎症性疾病, 其肺部受累相对少见。本文报道了 1 例罕见的 AOSD 合并间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 的病例, 并对 AOSD-ILD 的病因及治疗进行了文献回顾。

1 病例资料

患者, 男性, 58 岁, 因“发热, 伴膝关节肿痛, 当地医院予抗感染治疗未见好转”入院。平素体健。2 年前 (2020 年 6 月) 因发热、肝功能不全、皮疹至我院感染科住院治疗, 予完善骨髓穿刺、PET-CT 排除肿瘤性病变后, 诊断为 AOSD, 予激素治疗后好转出院。出院后予泼尼松联合甲氨蝶呤维持治疗 1 年后, 患者自行停药。本次入院后完善检查提示 C 反应蛋白 49.3 mg/L, 血清铁蛋白 2 379 ng/mL, 红细胞沉降率 60 mm/H, 降钙素原 0.12 ng/mL, 考虑 AOSD 复发, 予甲泼尼龙联合他克莫司治疗, 治疗后体温好转出院。期间激素每两周减量一片。2022 年 8 月 4 日, 患者因咽痛就诊, 复查血清铁蛋白 5 846 ng/mL, 考虑疾病仍活动, 于加用甲氨蝶呤联合甲泼尼龙、他克莫司口服治疗后咽痛好转。2022 年 9 月 1 日患者再次出现发热, 为低热, 考虑病情活动, 停他克莫司, 予阿达木单抗 40 mg 皮下注射一次, 患者体温仍反复。2022 年 9 月 9 日, 患者出现高热, 伴胸闷, 再次入院完善检查: 白细胞计数 $14.3 \times 10^9/L$, 血红蛋白 135 g/L, 血小板计数 $231 \times 10^9/L$, 淋巴细胞绝对值 $0.6 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $13.1 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例 91.6%; T 淋巴细胞亚群: CD3 绝对值 396/ μL , CD4 绝对值 192/ μL , CD8 细胞绝对值 198/ μL ; C-反应蛋白 47.1 mg/L; 降钙素原 0.15 ng/mL; 铁蛋白 >

33511.20 ng/mL; 血气分析: 乳酸 3.0 mmol/L, 酸碱度 7.44, 二氧化碳分压 42 mmHg, 氧分压 78 mmHg, 氧饱和度 96%, 氧合指数 371 mmHg; 真菌 D-葡聚糖: (1-3)- β -D 葡聚糖 350 pg/mL; 新冠核酸检测: 阴性。胸部 CT: 两肺新发散在磨玻璃影 (见封三图 4)。考虑 AOSD 合并肺部感染可能, 予美罗培南、复方磺胺甲恶唑联合氟康唑抗感染, 更昔洛韦抗病毒治疗, 甲泼尼龙每日二次抗炎, 丙球静滴及吸氧等支持治疗, 患者体温、胸闷较前好转。2022 年 9 月 19 日, 患者再次出现高热, 伴全身皮疹, 伴胸闷加重, 复查新冠阴性, 血气分析: 乳酸 1.7 mmol/L, 钠离子 135.2 mmol/L, 钾离子 3.42 mmol/L, 酸碱度 7.45, 二氧化碳分压 37 mmHg, 氧分压 79 mmHg, 吸氧浓度 33.00%, 氧合指数 239 mmHg, 胸部 CT 提示: 两肺散在磨玻璃影 (部分新见), 两下肺间质性病变 (见封三图 5), 考虑 ILD 急性进展, 在原治疗方案上加用予地塞米松静滴治疗, 并加用尼达尼布口服抗纤维化治疗。10 月 7 日调整为地塞米松静滴, 10 月 10 日复查血小板下降 ($21 \times 10^9/L$)。完善骨髓穿刺提示: 骨髓增生活跃, 粒红两系增生, 巨核细胞数量减少, 产血小板功能差, 血小板少见。考虑免疫相关血小板减少, 予丙球静滴, 重组人血小板生成素皮下注射, 5 d 后复查血小板回升 ($51 \times 10^9/L$), 并加用环孢素口服, 后复查患者血小板恢复至正常, 10 月 28 日停地塞米松针, 改泼尼松片口服并出院。2023 年 4 月 25 日复查胸部 CT 提示间质性肺炎好转 (见封三图 6)。截止到 2023 年 8 月 21 日, 患者规律门诊随访, 疾病没有复发。

2 讨论

AOSD 是一种病因未明的多基因自身炎症性疾病, 患病率在 1~34 例/100 万人之间^[1]。作为一个排他性疾病, AOSD 缺乏特异性的抗体, 其诊断前应排除感染、恶性肿瘤、结缔组织病 (connective tissue

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.008.024

作者单位: 317000 浙江台州, 浙江省台州医院风湿免疫科

diseases, CTD)等疾病。AOSD具体病因不明,病毒感染、遗传因素及免疫功能失调,特别是多种炎症因子都被证实在AOSD的发病中起到重要作用^[2]。

AOSD常见的临床表现为高热、皮疹、多关节痛、淋巴结肿大等^[3],也可出现多种脏器损害表现,如心脏、肺脏、肝脏及消化道和泌尿系平滑肌的间质性炎症^[4]。据文献报道,高达53%的AOSD患者可出现肺部受累^[5],其主要表现为胸膜炎,此外也有肺不张、肺动脉高压、肺泡出血的报道^[6-8]。AOSD的总体预后良好,但也可合并危及生命的并发症,如急性呼吸窘迫、弥漫性血管内凝血、噬血细胞综合征、多脏器功能衰竭等^[9]。而ILD也被认为是AOSD的一个严重并发症,ILD的出现提示噬血细胞综合征发生及复发风险升高^[10]。本例患者在治疗过程,也出现了不明原因的血小板下降,虽然骨髓穿刺未提示噬血现象,但也考虑炎症相关的骨髓抑制,经丙球及重组人血小板生成素治疗后好转。

在自身免疫性疾病当中,AOSD-ILD相对罕见,其影像学表现炎症渗出也比CTD-ILD更为明显,可能是由于AOSD的高炎症状态,导致肺间质内炎症反应^[11]。此外,病程前期抗风湿药物的使用,会导致机会性感染的增加,这可能导致ILD出现或者急性加重^[12]。本例患者在经过甲泼尼龙联合他克莫司及甲氨蝶呤治疗后,淋巴细胞亚群计数提示患者免疫功能抑制明显,结合胸部CT,考虑继发感染。这也可能是后面出现ILD的诱因。

目前针对AOSD-ILD尚无明确的治疗方案,糖皮质激素联合免疫抑制剂是最常使用的治疗方案。本例患者在停药后复发,予甲泼尼龙联合他克莫司及甲氨蝶呤、阿达木单抗等抗风湿药物治疗下,疾病仍未取得完全缓解,但随着免疫功能的抑制,肺部出现感染,可能诱发了炎症风暴、导致AOSD及ILD的活动,出现呼吸衰竭、反复高热等表现,在积极抗感染的情况下,加用了大剂量地塞米松控制了炎症。但在激素减量过程中,出现了血小板减少,在静脉丙球、重组人血小板生成素等治疗后好转。此外本例患者虽然肺部病变范围不广,但患者胸闷明显,也尝试性使用了尼达尼布的抗纤维化治疗。截止到最后一次随访,患者病情仍平稳,没有复发。

综上所述,AOSD可并发ILD其发病机制可能与CTD-ILD不同,可能是由于AOSD导致的高炎症状态或感染诱发,此类患者疾病进展迅速,病情危重,因此早期识别AOSD有无合并ILD,有无继发感染十

分重要。治疗上在控制感染的情况下,早期大剂量激素及免疫抑制剂的使用,有助缓解病情,改善预后。激素减量过程中应警惕疾病复发、加重,必要时可加用托珠单抗、尼达尼布等治疗。

参考文献

- 1 Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease[J]. *J Autoimmun*, 2018, 93(1):24-36.
- 2 Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40: 1398-1404.
- 3 Kadavath S, Eftimiou P. Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options [J]. *Ann Med*, 2015, 47(1):6-14.
- 4 Zhao DB, Dai SM, Liu XP, et al. Interstitial inflammation in visceral organs is a pathologic feature of adult-onset Still's disease[J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(7): 923-927.
- 5 Hijikata N, Takayanagi N, Sugita Y, et al. Adult-onset Still's disease with pulmonary involvement [J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2009, 16:277-282.
- 6 Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, et al. Bilateral low lobar atelectasis in a young woman with adult-onset Still's disease[J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(12):1639-1641.
- 7 Kusaka K, Miyagawa I, Kosaka S, et al. A case of glucocorticoid-resistant adult Still's disease complicated by pulmonary hypertension and interstitial lung disease[J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2023, 7(1):182-187.
- 8 Sari I, Birlik M, Binicier O, et al. A case of adult-onset Still's disease complicated with diffuse alveolar hemorrhage[J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(1):155-157.
- 9 Suleiman M, Wolfowitz E, Boulman N, et al. Adult-onset Still's disease as a cause of ARDS and acute respiratory failure[J]. *Scand J Rheumatol*, 2002, 31(3):181-183.
- 10 Takakuwa Y, Hanaoka H, Kiyokawa T, et al. Adult-onset Still's disease-associated interstitial lung disease represents severe phenotype of the disease with higher rate of haemophagocytic syndrome and relapse[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 121(6):23-27.
- 11 田赛男, 白炜, 冷晓梅, 等. 成人斯蒂尔病合并间质性肺疾病临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(9):588-592.
- 12 Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(2):85-96.

(收稿日期 2023-12-07)

(本文编辑 高金莲)