

类风湿性关节炎与系统性红斑狼疮重叠综合征一例报告及文献复习

杨 洪¹ 许 敏² 屈园园¹ 胡凤侠¹ 马红艳¹

(1 新疆维吾尔自治区人民医院北院皮肤科 新疆 乌鲁木齐 830001 ;

2 新疆维吾尔自治区人民医院北院内分泌科 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 目的 探讨类风湿性关节炎(RA)与系统性红斑狼疮(SLE)重叠综合征(Rhupus 综合征)的临床表现及治疗方法,以期提高对本病的认识。方法 对1例类风湿性关节炎(RA)与系统性红斑狼疮(SLE)重叠的Rhupus 综合征患者的病例资料进行分析。结果 本例患者为中年女性,以RA为首发表现,8年后出现SLE特征性表现。就诊时关节症状较严重,出现多关节变形。本例患者肾脏损害重,糖皮质激素联合甲氨喋呤治疗有效。结论 Rhupus 综合征在临床上罕见,加强特异性抗体检查,可减少误诊漏诊,早期正确诊断,积极治疗,对于改善患者预后具有重要意义。

关键词 类风湿性关节炎 红斑狼疮 Rhupus 综合征

中图分类号 R593.22,R593.24 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 18-3519-03

Clinical Manifestations of Coexistent Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus (Rhupus syndrome)

YANG Hong¹, XU Min², QU Yuan-yuan¹, HU Feng-xia¹, MA Yan-hong¹

(1 Department of Dermatology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830001, China;

2 Department of Endocrinology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical manifestations and therapeutic approach of coexistent rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) (Rhupus syndrome). **Methods:** Clinical data from a patient with Rhupus syndrome were analyzed combined with literature review. **Results:** The patient was a middle-aged female, who had presented with features of RA and developed features of SLE 8 years later. The patient had severe renal dysfunction and showed part remission with glucocorticosteroids and methotrexate therapy. **Conclusions:** Rhupus syndrome is a rare condition sharing features of RA and SLE. Early diagnosis and aggressive treatment might improve the prognosis.

Key words: Rheumatoid arthritis; Lupus erythematosus; Rhupus syndrome

Chinese Library Classification(CLC): R593.22, R593.24 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)18-3519-03

前言

重叠综合征(overlap syndrome)又称重叠结缔组织病,指在同一患者同时或先后患有两种或两种以上肯定的结缔组织病,或两种以上结缔组织病不典型或不完整的征象混在一起,但又难以归于哪一类疾病。临床上较为少见,其症状表现复杂,变化多端,早期极易误诊^[1-3]。我院近来收治了1例类风湿性关节炎与系统性红斑狼疮重叠综合征,并通过文献复习,就本病的临床特征、发病机制、诊断及治疗进行分析,以提高临床医师对本病的认识水平。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者女,44岁,以"多关节变形8年,浮肿、蛋白尿1年,起皮疹3月"为主诉入院。患者自诉2002年无诱因出现左手指

间关节、掌指关节肿胀,伴活动受限,晨僵>1小时,无脱发,皮疹、口腔溃疡、眼炎等,无对称受累。在院外中药治疗(具体不详),效果欠佳,渐出现左手指间关节变形。2009年因颜面浮肿,双下肢浮肿在石河子医院发现尿蛋白,诊断"肾病综合症",与利尿、降压处理,因拒绝用激素故未用。此后一直伴有蛋白尿。病史中,无口干、眼干、牙齿脱落,无双手遇冷变色。3月前右前臂出现皮疹,散在出现,呈片状,无疼痛,无发热,无胸闷、气短。门诊以"结缔组织病"收住。病程中,精神可,饮食、睡眠可,小便多,尤其以夜尿多明显,小便有泡沫,颜色黄,无尿痛,大便干燥,体重近期无变化。平素健康状况较差,2003年妊娠过程中发现高血压,最高血压可达到180/125mmHg,口服倍他乐克25mg/一日两次,拜新同30mg/日,蒙诺10mg/日,螺内酯20mg/一日两次,平素血压控制不详。2004年脑梗塞史,遗留右侧肢体无力。2008年冠心病-心肌梗塞史,未置入支架。慢性乙型肝炎病史(大三阳)。2009年曾口服3个月的拉米夫定(具体用法不详)后自行停药,未复查。否认结核,否认伤寒等传染病史,预防接种史不详,有头孢类药物过敏史。否认输血史、否认外伤及中毒史。有手术史(1996年在石河子医院行剖宫产术,术后左下肢深静脉血栓形成,尿激酶行溶栓治疗)。

1.2 体格查体

作者简介 杨洪(1981),女,皮肤科住院医师,硕士研究生,主要研究方向:皮肤肿瘤,电话 0991-3697679,

E-mail: yidianhong2008@126.com

(收稿日期 2012-01-03 接受日期 2012-01-30)

体温 37.6℃, 脉搏 100 次/分, 呼吸 22 次/分, 血压: 160/100 mmHg, 浅表淋巴结未及肿大, 双眼睑水肿, 颜面部可见对称性红色斑片, 表面无脱屑。双上肢可见大小不一, 颜色深浅不一的红色斑片, 部分表面可见周围略突出, 中央凹陷的皮损, 部分表面可见白色脱屑, 左手第一掌指关节滑膜肥厚, 第二近端指间关节滑膜肥厚、呈“纽扣花”畸形, 左腕关节活动受限, 挤压实验阳性。

1.3 实验室及辅助检查

血常规: 白细胞 $8.48 \times 10^9/L$, 血红蛋白 95 g/L↓, 红细胞 $3.18 \times 10^{12}/L$, 血小板 $189 \times 10^9/L$ 。血沉 63 mm/1 h。尿常规: 尿蛋白 (+), 隐血 (3+)。24 小时尿蛋白定量 7.32g/24 h↑。尿浓缩稀释实验: 白天尿量 1086mL, 尿比重 1.006-1.012, 夜间尿量 1800 mL↑, 尿比重 1.015。ANA (+++), 滴度为 1:10 000, 抗 ds-DNA 抗体可疑, 荧光模型 均质性。ENA 全套 抗 Sm 抗体 (-), 抗 SSA (+++), 抗 SSB (-), 抗核小体抗体 (+), 抗 Scl-70 抗体 (-), 抗 ul-RNA (-), 抗 RO-52 抗体 (+++), 抗 JO-1 抗体 (-)。ANCA: P-ANCA: 阴性, C-ANCA: 阴性, MPO-ANCA <2 RU/mL, PR3-ANCA: 4.1 RU/mL。类风湿六项: AKA 阳性, RF: 1:2, RF-IgA 9.40 μ/mL, RF-IgG41.0 μ/mL, RF-IgM 82.20 μ/mL。风湿性疾病 RHF 65IU/ML, ASO 33.00IU/ML, CRP: 23.00mg/dl↑, 凝血功能 FIB: 4.47 g/l↑。体液免疫 IgG 18.10 g/L, IgA 3.65 g/L, IgM 1.88 g/L, 补体 C3 0.45 g/L↓, C4 <0.0588 g/L↓。生化: 总蛋白 56 g/L↓, 白蛋白 23.4 g/L↓, 球蛋白 32.6 g/L↓, 丙氨酸转氨酶 (ALT) 16 U/L, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 18 U/L, 尿素 9.25 mmol/L↑, 肌酐 69.96 μmol/L, 肌酸激酶 16 U/L, 乳酸脱氢酶 200 U/L, 钙 2.04 mmol/L, 余未见异常。肿瘤标记物提示正常。乙肝 DNA $3.98E+06$ 。心电图 窦性心律, 大致正常。腹部彩超 肝光点稍致密, 慢性胆囊炎, 其余未见异常。肾脏病理回报 肾小球病变符合膜性肾病IV期病理改变, 结合临床不排除继发性肾小球肾炎。肺部 CT: 1. 双肺下叶间质性改变 - 感染。2. 纵隔内及左肺门多发淋巴结钙化。X 片: 双手类风湿关节炎改变。骨密度: 骨量减少。

1.4 诊断

类风湿关节炎和系统性红斑狼疮重叠综合征, 慢性乙型病毒性肝炎携带, 高血压 3 级极高危组。

2 结果

根据病情给予静点甲强龙针 40 mg/日, 20 天后改为强的松片 50 mg/日, 氨甲喋呤片 7.5 mg/周, 并逐步加量到 10 mg/周, 羟氯喹片 0.2g/日, 加量至 0.4 g, 并同时给予保肝, 抗病毒, 保护胃黏膜, 降压, 间断利尿, 改善循环, 抗凝, 补钙等对症支持治疗, 1 月后患者病情好转出院。院外继续口服强的松片, 羟氯喹片, 氨甲喋呤片及吗替麦考酚酯胶囊治疗。门诊随访。

3 讨论及文献复习

类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 与 SLE 重叠指患者同时存在 RA 与 SLE 的特征性临床表现, 又称 Rhupus 综合征。1971 年 Schur 等首次提出 Rhupus 综合征的概念, 并将其定义为具有对称性侵蚀性多关节炎, 具有 SLE 特征性临床表现和特异性抗体如抗 dsDNA 抗体和抗 Sm 抗体的一组疾病^[4]。

Rhupus 综合征的诊断目前需结合 RA 与 SLE 的分类诊断标准。本例患者有晨僵 ≥ 1 h (病程 ≥ 6 周)、掌指和近端指间关节肿 (病程 ≥ 6 周)、手 X 线片显示双手类风湿关节炎改变, 类风湿因子阳性等表现, 根据美国风湿病学会 1987 年修订的诊断标准, RA^[5] 诊断明确。同时患者有盘状红斑、尿蛋白、关节炎、抗核抗体阳性等表现, 根据美国风湿病学会 1997 年修订的诊断标准^[6], SLE 诊断明确, 因此患者同时存在 RA 与 SLE 的特征性临床表现, 符合类风湿关节炎 (RA) 与系统性红斑狼疮 (SLE) 重叠综合征 (Rhupus 综合征) 的诊断。

目前, Rhupus 综合征的发病机制尚未明确。目前认为可能是由于性激素水平的变化及遗传因素共同作用, 诱发了自身免疫功能的紊乱, 从而导致疾病的发生^[7]。Sundaramurthy 等研究发现, 72% Rhupus 综合征患者在绝经期前后从 RA 向 SLE 转化, 推测 Rhupus 综合征发病与性激素水平的变化有关。新近的研究表明, STAT4 等位基因的变异 -STAT4 单倍型与 RA 共同表位及 SLE 的发生均有关系, 部分患者有 RA 家族史, 这些均提示遗传因素可能参与了本病的发生^[8]。

Rhupus 综合征好发于中年女性, 大多数患者先出现 RA 表现, 数年至十余年后出现 SLE 表现, 但也有的患者先出现 SLE 或 SLE 与致畸性关节炎同时出现^[9,10]。我们报道的这名患者首先出现 RA 表现, 8 年后才出现 SLE 的临床表现。Rhupus 综合征具有 RA 与 SLE 的临床表现, 但通常 RA 的表现更为明显, 表现为侵蚀性、对称性多关节炎, 半数以上可出现关节畸形, 部分患者出现类风湿结节。Rhupus 综合征患者的 SLE 表现一般较轻, 以血液系统损害为突出表现, 少见严重脏器损害如肾脏、中枢神经系统损害^[11-14]。本篇报道的患者已出现了肾脏损害, 伴有尿蛋白, 尿隐血。肾脏病理回报 肾小球病变符合膜性肾病IV期病理改变, 结合临床不排除继发性肾小球肾炎。

根据国外的报道, 重叠综合征比一般单纯结缔组织病病情严重。目前对此综合征尚无满意治疗方法。Rhupus 综合征的治疗多参考 RA 和 SLE 的单病治疗, 采用非甾体类抗炎药、改变病情抗风湿药 (DMARDs) 治疗, 对于有脏器损害的患者给予激素和(或)免疫抑制剂治疗, 多数患者对激素和免疫抑制剂反应良好。严重时可采用大剂量糖皮质激素或联用免疫抑制剂冲击疗法, 静脉注射大剂量丙种球蛋白或血浆置换^[15]。Rhupus 综合征患者的预后与是否有重要脏器受累有关, 早期诊断、早期治疗则预后相对较好。

本例提示 类风湿性关节炎重叠系统性红斑狼疮在临床较少见, 容易误诊、漏诊。对病程较长的 RA 患者, 特别是对一些女性关节炎患者, 如其性激素水平出现剧烈变化, 应加强随访, 注意进行特异性抗体的检测, 结合临床症状及体征进行全面分析, 警惕 Rhupus 综合征。因此正确认识诊断及选择合理的治疗方案, 对患者预后及提高患者生存质量具有重要意义。

参考文献 (References)

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. (3 版) 南京: 江苏科学技术出版社. 2001: 681-682
- [2] Zhao Bian. Clinical dermatology[M]. (3 edition) Nanjing: Jiangsu science and Technology Press, 2001: 681-682
- [3] Cohen M G, Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases[J]. Ann Rheum Dis, 1987, 46

- (11):8532-858
- [3] Panush RS, Eewards NL, Longley S, et al. Rhupus' syndrome [J]. Arch Intern Med, 1988, 148(7):1632-1636
- [4] Fernandez A, Quintana G, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to Rhupus[J]. Clin Rheumatol, 2004,23(6):532-526
- [5] Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988,31:315-324
- [6] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997,40:17-25
- [7] Rodríguez - Reyna TS, Alarcón - Segovia D. The different faces of shared autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2006, 5 (2):86-88
- [8] Icenm, Nicola P J , Marad IT-Kremers H, et al.Systemic lupus erythematosus features in rheumatoid arthritis and their effect on over all mortality[J].J Rheumatol, 2009, 36 (1):50-57
- [9] Chowdhury SR, Majumder S, Chakraborty PP, et al. Headache in a case of Rhupus syndrome[J]. Headache, 2008, 48 (1):155-158
- [10] Amezcua - Guerra LM, Sprngall R, Marquez - Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupus': a cross - sectional study [J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(5):R144
- [11] 穆荣,叶华,陈适,等.Rhupus 综合征的回顾性临床分析[J].中华内科杂志, 2006, 45 (7):540-543
- Mu Rong, Ye Hua, Chen Shi, et al. A retrospective clinical study of Rhupus syndrome [J]. Chinese Journal of internal medicine, 2006, 45 (7):540-543
- [12] Sundaramurthy G, Karsevarm P, Vanvollenhovenr F. Influence of hormonal events on disease exp resion in patients with the combination of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. J Clin Rheumatol, 1999, 5(1):9-61
- [13] Amezcua-Guerra LM, Sprngall R, Marquezvelasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with rhupus a cross sectional study[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8 (5):R144
- [14] Simdn A, Granados J, Cabiedes J, et al. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with rhupus[J]. Lupus, 2002, 11 (5):287-292
- [15] 乔晞,李荣山,张莉芸,等.类风湿关节炎合并系统性红斑狼疮临床分析[J].医学研究杂志, 2009,38 (4):44-46
- Qiao Xi, Li Rong-shan, Zhang Li-yun, et al. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis and concurrent systemic lupus erythematosus[J]. Journal of medical research, 2009, 38(4):44-46

(上接第 3585 页)

- [12] Srinivasula, S.M. and J.D. Ashwell. IAPs: what's in a name?[J]. Mol CellJournal Article, 2008, 30(2): 123-135
- [13] Petersen, S.L. Overcoming cancer cell resistance to Smac mimetic induced apoptosis by modulating cIAP-2 expression[J]. Proc Natl Acad Sci U S AJournal Article, 2010, 107(26): 11936-11941
- [14] Naugler WE., Karin M. NF-kappaB and cancer-identifying targets and mechanisms[J]. Curr Opin Genet Dev, 2008, 18: 19-26
- [15] Sarkar F.H., Li Y. NF-kappaB: a potential target for cancer chemoprevention and therapy[J]. Front Biosci, 2008, 13: 2950-2959
- [16] Montagut C., Rovira A., Albanell J. The proteasome: a novel target for anticancer therapy[J]. Clin Transl Oncol, 2006, 8: 313-317
- [17] Karin M., Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death[J]. Nat Immunol, 2002, 3: 221-227
- [18] Varfolomeev E., Goncharov T., Fedorova A.V., et al. c-IAP1 and c-IAP2 Are Critical Mediators of Tumor Necrosis Factor {alpha} (TNF {alpha})-induced NF-{kappa}B Activation[J]. Biol Chem, 2008, 283: 24295-24299
- [19] Li X., Yang Y., Ashwell J.D. TNF-RII and c-IAP1 mediate ubiquitination and degradation of TRAF2[J]. Nature, 2002, 416: 345-347
- [20] Wu C.J., Conze D.B., Li X., et al. TNF-alpha induced c-IAP1/TRAF2 in compartment and TRAF2 ubiquitinationp [J]. EMBO J, 2005, 24: 1886-1898
- [21] Chen Z.J.. Ubiquitin signalling in the NF-kappaB pathway [J]. Nat Cell Biol, 2005,7: 758-765
- [22] Gill, C. Effects of cIAP-1, cIAP-2 and XIAP triple knockdown on prostate cancer cell susceptibility to apoptosis, cell survival and proliferation[J]. Mol CancerJournal Article, 2009, 8: 39