

1 例 6 种自身免疫性疾病重叠病例报告

白志瑶 尹春琼 周文艳 张英

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院检验科(白志瑶 尹春琼), 消化内科(周文艳), 风湿免疫科(张英)

通讯作者: 白志瑶, Email: bzy3339399@sohu.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.04.019

重叠综合征(OS)是指患者同时或先后患两种或两种以上明确诊断的风湿免疫性疾病,一般多为系统性硬化症(SSC)、多发性心肌炎(PM)、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)和干燥综合征(SS)中的两种或多种重叠,且以SLE合并RA多见^[1]。国内一组资料显示OS发生率高达68.9%,且以RA重叠SLE多见^[2],也有3种、4种自身免疫性疾病的OS文献报道。本院于2015年9月15日收治1例成人斯蒂尔综合征合并SS、甲状腺功能减退(甲减)、SSC、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬化(PBC)6种自身免疫性疾病重叠患者,甚为少见,现报告如下。

1 临床资料

患者女性,39岁,以“B超发现胆结石4年余,反复右上腹痛1周”主诉入院。发现胆囊结石后因无明显症状,未予特殊处理。1周前出现右上腹阵发性胀痛,疼痛放射至脊背,进食后感腹胀,伴恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,无发热、黄疸、腹泻等症状;予解痉、止痛、抗炎等对症治疗后,症状有所缓解。既往患成人斯蒂尔综合征、SS病史9年,长期口服硫酸羟氯喹200 mg、泼尼松5 mg、来氟甲特10 mg,均每日1次;甲氨蝶呤每周4次;叶酸每周2片;无活动指征,患者病情平稳;甲减病史5年,一直服用优甲乐,起始剂量25 μg/d,维持剂量50~75 μg/d。门诊以胆囊结石、SS、成人斯蒂尔病、甲减收住我院肝胆外科住院治疗。

查体:体温36.6℃,心率85次/min,呼吸19次/min,血压114/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);物理检查未见阳性体征。

实验室检查:白细胞(WBC) $8.53 \times 10^9/L$,红细胞(RBC) $4.18 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(HB)126 g/L,红细胞比容(HCT)36.9%,血小板计数(PLT) $228 \times 10^9/L$,红细胞平均体积(MCV)88.3 fl,红细胞平均血红蛋白含量(MCH)30.1 pg;平均血红蛋白浓度(MCHC)341 g/L;甲型、丙型、戊型肝炎标志物检测阴性;乙型肝炎乙肝表面抗体(HBsAb)33.88 U/L,其余项目阴性;凝血功能正常;肝功能检查:白蛋白(ALB)31.7 g/L,丙氨酸转氨酶(ALT)38 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)66 U/L,碱性磷酸酶(ALP)64 U/L,血清腺苷脱氨酶(ADA)26 U/L,岩藻糖苷酶(AFU)39 U/L,胆碱酯酶(CHE)7 297 U/L,超敏C-反应蛋白(hs-CRP)33.4 mg/L,抗核抗体(ANA)阳性;核型核膜型+核点型+胞浆颗粒型,滴度1:3 200;免疫印迹:SSA++、RO-52+、CENPB++、AMA+、

AMA-M2+++、SP-100+++、GP-210++、PML+、M2-3E+++;尿液常规检查:蛋白+,隐血+,红细胞16个/μL,白细胞43个/μL;甲状腺功能检查:三碘甲状腺原氨酸(T3)1.26 nmol/L,甲状腺素(T4)82.11 nmol/L,促甲状腺激素(TSH)2.04 mU/L,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)4.0 pmol/L,游离甲状腺素(FT4)13.16 pmol/L,甲状腺球蛋白抗体(TgAb)125.6 kU/L,甲状腺微粒体抗体(TmAb)138.7 kU/L。直接数字化X射线造影(DR)检查:双肺、心脏、膈肌未见明显异常征象;磁共振成像(MRI)检查:胆囊多发结石;肝内外胆管未见明显异常征象;肝、胰腺、脾脏MRI平扫未见明显异常。甲状腺B超示:甲状腺体积缩小伴实质回声欠均声像,多考虑甲减。胃镜检查显示:慢性浅表性胃炎,幽门螺杆菌(HP)阳性;肠镜检查显示溃疡性结肠炎。X线双能骨密度检查显示骨质疏松。

于2015年9月22日请消化内科、风湿免疫科术前会诊,结论为:患者近6年来每2~3个月复查1次肝肾功能指标均正常,但患者ANA、抗线粒体抗体(AMA)阳性。根据风湿免疫学检测结果提示:有PBC、SSC可能。处理意见为:①风湿免疫性疾病药物暂不进行调整;②避免肝肾毒性药物;③腹腔镜下胆囊手术,术中取肝活检便于进一步诊断。患者于2015年9月24日在全麻下行腹腔镜胆囊切除术,术中见胆囊大小正常、胆囊壁厚、无充血水肿,与周围组织无粘连,肝脏形态、大小、质地正常,解剖Calot三角清晰。生物夹夹闭胆囊动脉、胆囊管,顺行切除胆囊,在舌叶取0.5 cm×0.5 cm肝组织送病理科进行活检。术后患者安返。2015年9月26日病理图像显示:胆囊黏膜上皮单层柱状,腺体散在,间质炎细胞浸润,见淋巴结1枚,淋巴滤泡增生,大小不一,生发中心扩大;舌叶肝组织镜下见:小片肝组织,局灶组织受挤压,肝小叶结构不清,多灶性的小血管呈网状分布,可见胞膜下出血灶。病理诊断:①胆囊慢性炎伴结石及淋巴结反应性增生;②舌叶部分肝组织镜下见:肝细胞浊肿,肝窦大多受压变窄,汇管区纤维组织增生,间质炎细胞浸润,以淋巴细胞为主。术后患者恢复顺利,于2015年9月29日痊愈出院,1月后随访患者无特殊不适。

2 讨论

OS的发病与免疫功能紊乱有关,推测其发病机制为:

①当机体遇到精神刺激、感染或某种原因不明的始动因素

刺激下,体内免疫稳定性被破坏,机体抗原特异性淋巴细胞发生异常,“禁株”细胞的失控使机体对正常组织处于免疫应答状态,T 细胞被致敏为针对自身抗原的杀伤 T 细胞(TK)和辅助 T 细胞(TH),淋巴细胞增生合成自身抗体;② 该种失控状态下的免疫应答可能并不针对单一自身抗原而涉及多器官或系统,自身抗体在不同的自体免疫中也不能排除有交叉或重叠位点的可能,可导致多种自身免疫疾病的重叠发生,也可导致多种结缔组织病重叠发生^[3]。

本例患者既往有成人斯蒂尔病、SS 病史 9 年,甲减病史 5 年,一直进行规范治疗,目前病情平稳。该患者 ANA 阳性、AMA 阳性,3 种荧光核型同时存在,滴度较高,ANA 核型为光滑核膜型。该荧光核型可见于 PBC、自身免疫性肝炎(AIH)等疾病;细胞核少点型主要见于 SS、PBC 或其他自身免疫性疾病(AID)患者;线粒体样胞浆粗颗粒型可见于 AMA,该抗体对 PBC 具有较高的敏感性和特异性,阳性率可达 95%。抗着丝点蛋白抗体(ACA)是 SSC 的亚型 CREST 综合征的特异性抗体,阳性率可达 80%~98%,在未分化型的 SSC 患者血清中,ACA 的阳性率约 30.0%,且该抗体阳性与雷诺现象有密切关系^[4]。因此,我们怀疑该患者应是一个风湿免疫性疾病的多重重叠综合征。

目前,该患者血清 ALP、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、ALT、AST、胆红素〔主要是直接胆红素(DBIL)〕、总胆汁酸(TBA)等肝功能相关指标正常。病理检查部分舌叶肝组织未下 PBC 的诊断。究其原因可能有:① 腹腔镜胆囊切除术中的取材有限,不能全面反映患者的整个肝脏情况;② 本例患者成人斯蒂尔病、SS 病史 9 年,长期口服硫酸羟氯喹、泼尼松、来氟甲特、甲氨蝶呤等药物,对 PBC 也有一定治疗作用,因而患者目前尚无肝功能的损伤;③ PBC 是一种慢性进展性肝内胆淤积性疾病,可分为临床前期、无症状期、症状期和肝功能不全期。临床前期的特征为血清及胆管上皮细胞存在 AMA,但是无症状,肝功能生化指标也正常;继而发生肝功能生化指标异常,但可保持多年无症状;绝大多数未经治疗的患者会逐渐发生乏力、皮肤瘙痒以及食管-胃底静脉曲张、外周水肿等症状并最终发展至肝功能不全,表现为黄疸进行性加重、肝性脑病等。各期的持续时间因人而异,相继发生,但相邻各期难以截然分开。

在临床实际工作中,我们也碰到过多例以“黄疸原因待查”收入院的病例,血清总蛋白(TP)、ALB、ALP、 γ -GT、ALT、AST、总胆红素(TBIL)、DBIL、TBA 等肝功能相关指标均明显异常,根据 PBC 的临床分期已到肝功能不全期。近年来,由于实验室检测技术的不断提高,更多患者在疾病的早期即得以诊断,并应用熊去氧胆酸(UDCA)治疗,预后效果显著。因此,早期诊断、早期治疗是 PBC 预后的关键。

近年来,全世界范围内报道 PBC 的发病率增加^[5],国内 PBC 和 AIH 的病例报道增多,发病率亦有增加的趋势^[6]。AIH 的诊断原则上是一个排除性诊断,在有典型组织学改变的基础上,还必须综合分析临床和生化特点,血清自身抗体和免疫球蛋白水平等。1993 年,国际自身免疫性肝炎组织首次提出 AIH 诊断积分系统,1999 年进行了修改,2008 年

简化了该积分系统,两种积分系统对 AIH 均有较大诊断价值^[7]。PBC 的病情发展因人而异,一些病人可以保持 10~15 年无症状,而另一些可以在诊断后 3 年恶化。PBC 的预后与疾病分期密切相关。AMA 是 PBC 的主要标记性抗体^[7],目前已发现 AMA 有 9 种亚型,在很多疾病如药物性肝损害、心肌病、SLE 以及一些感染如结核、丙型肝炎和梅毒等均可出现,其中抗 M2、M4、M8、M9 与 PBC 密切相关,尤其 M2 亚型对 PBC 的诊断更特异,其敏感度为 95%~98%,特异度为 86%~97%^[8],因而,该抗体是诊断 PBC 的一个灵敏而特异的诊断指标。另一项重要抗体 ANA 在 PBC 患者中的阳性率为 50.0%,尤其在 AMA 阴性时可作为其诊断的一个重要指标^[8]。ANA 中抗 GP-210 抗体是 PBC 高度特异性抗体,并且与疾病严重性密切相关,可成为判断预后的指标^[10],抗 GP-210 抗体阳性的 PBC 患者进展为肝衰竭的发生率明显大于抗 GP-210 抗体阴性的 PBC 患者^[11]。ANA 中的抗 SP-100 抗体和抗早幼粒细胞性白血病(PML 抗体)两者均见于 PBC。近年来,许多文献报道 ACA 出现在 PBC 患者中阳性率可达 10%~50%,并且认为与 PBC 的预后有关。与硬皮病相同,抗着丝点蛋白 CENP-B 也是 PBC 患者中最主要的抗原成分。

综合病史,结合目前的实验室检查,经相关学科会诊,该例患者最终确诊为成人斯蒂尔合并 SS、甲减、SSC、溃疡性结肠炎、PBC 重叠综合征,目前,该患者正在进一步随访中。

3 参考文献

- 1 Fernández A, Quintana G, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhusus. *Clin Rheumatol*, 2004, 23: 523-526.
- 2 张源潮,付敏,王冬. 重叠综合征基础研究概述. *山东医药*, 2010, 50: 106-107.
- 3 罗洋,向明明,张琬,等. 系统性红斑狼疮、皮炎和硬皮病重叠综合征 1 例. *临床皮肤科杂志*, 2004, 33: 692-693.
- 4 李永哲,胡朝军,周仁芳,等. 自身抗体免疫荧光图谱. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- 5 Lazaridis KN, Talwalkar JA. Clinical epidemiology of primary biliary cirrhosis: incidence, prevalence, and impact of therapy. *J Clin Gastroenterol*, 2007, 41: 494-500.
- 6 涂传涛,韩冰,张顺财. PBC-AIH 重叠综合征临床与病理特征:一项回顾性研究. *胃肠病学和肝病杂志*, 2010, 19: 166-169.
- 7 仲人前,杨再兴. 几种常见自身免疫性疾病诊断标准进展及展望. *实用检验医师杂志*, 2014, 6: 65-69.
- 8 Leuschner U. Primary biliary cirrhosis—presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis*, 2003, 7: 741-758.
- 9 Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. Autoimmune liver disease 2007. *Mol Aspects Med*, 2008, 29: 96-102.
- 10 Worman HJ, Courvalin JC. Antinuclear antibodies specific for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*, 2003, 2: 211-217.
- 11 Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, et al. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*, 2005, 25: 298-310.
- 12 Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 2005, 42: 386-392.

(收稿日期:2016-01-13)

(本文编辑:李银平)