

2011,7(6):495-496.

[J]. 护理研究, 2013, 27(31):3459-3461.

[3] 陈幸华,孔佩艳,张曦. HLA 不全相合造血干细胞移植 [M]. 重庆:西南师范大学出版社,2012:72.

(收稿日期:2017-08-16 修回日期:2017-10-18)

[4] 郝素娟,李惠玲. 造血干细胞移植病人营养支持研究进展

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.08.053

妊娠并发成人斯蒂尔疾病 1 例并文献复习

刘国霖,祁文元,董倩,张雪亮,杨妍伟,范建灵[△]

(安徽省阜阳市人民医院妇产科 236001)

关键词:成人斯蒂尔疾病; 妊娠; 发病机制

中图分类号:R714.2

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2018)08-1215-02

成人斯蒂尔疾病(AOSD)是一种病因和发病机制不明的临床综合征,其发病率 $<1:100\,000$,可于妊娠期首次发病,也可以在妊娠前发病,AOSD 与妊娠之间关系不明确,存在争议^[1]。AOSD 的临床表现主要有高热、皮疹、关节痛、咽痛等。该病是排除性诊断,需排除感染性疾病、肿瘤及其他风湿类疾病引起的相似的临床表现。到目前为止,妊娠与 AOSD 之间的关系尚不明确,本院近期收治 1 例妊娠并发 AOSD 患者,现结合文献复习报道如下。

1 临床资料

患者 29 岁,因孕 39 周⁺,剖宫产术后 8 年,待产收入院。孕妇 2010 年因不明原因发热于浙江大学附属医院被确诊为 AOSD,孕前一直口服泼尼松治疗,25 mg 口服 1 d 1 次(孕妇自诉,具体不详),孕期风湿科就诊,遵医嘱停药,定期监测血细胞沉降率(ESR)及抗核抗体在正常范围,孕期 AOSD 未复发。2008 年在当地医院行剖宫产术;2010 年于浙江大学附属邵逸夫医院行颈部淋巴结切除术;2013 年在合肥某医院行股骨头坏死介入治疗;2015 年本院行双侧髋关节置换术时有输血,具体量不详(淋巴结切除与股骨头坏死是否与 AOSD 相关,患者叙述不详)。患者停经 2 个月⁺时出现早孕反应,孕期在本院行胎儿中孕期结构筛查及糖尿病筛查未见异常,未行唐氏筛查,孕 4 个月⁺自觉胎动至今,定期行产前检查无明显异常发现。

入院后查体:生命体征平稳,一般情况可,未见皮疹及红斑,全身浅表淋巴结未触及明显肿大,胸骨无压痛,双肺呼吸音清,心脏听诊未闻及杂音,心率 92 次/分钟,心律整齐,腹软无压痛,可见一横行长约 15 cm 手术疤痕,四肢无水肿,产科检查无明显异常。入院后查血常规示:红细胞(WBC) $13.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞(NE)百分比 75.6%,淋巴细胞(LY)18.6%,NE $9.9 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb)111 g/L,红细胞压积(HCT)0.33,血小板(PLT) $354 \times 10^9/L$;尿常规示:尿酮体(+);肝肾功能、糖化 Hb、输血前 8 项、ESR 及抗

核抗体谱未见明显异常;凝血功能示 D-二聚体 $>4\,000\,\mu g/L$;大生化示:Fe $5.2\,\mu mol/L$ 。请本院风湿科会诊后,无特殊处理,与孕妇及家属充分沟通后,无阴道分娩意愿,予准备手术,手术过程顺利,术后 3 d 查血常规示:WBC $10.8 \times 10^9/L$,NE 百分比 75.6%,NE $9.9 \times 10^9/L$,Hb 88 g/L,PLT $312 \times 10^9/L$ 。出院诊断:(1)AOSD;(2)妊娠并发贫血(轻度);(3)孕 39 周⁺ G₂P₂ LOA 二次剖宫产;(4)足月活男婴;(5)双侧髋关节置换术后。

2 讨论

AOSD 是一种病因和发病机制未明的罕见临床综合征,其可能的发病机制^[2]有:(1)1 型 T 辅助(Th1)细胞/2 型 T 辅助(Th2)细胞失衡;(2)单核巨噬细胞系统的异常。研究表明多种致病因子如白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-18 等,以及肿瘤坏死因子 α 可能在其发病过程中起到重要作用^[3]。

AOSD 的临床表现:(1)发热是最常见、最早出现的症状,多为不明原因的发热,体温多高达 39℃ 以上,常于傍晚时体温升高,多成典型的弛张热,未经退热可在次日清晨降至正常;(2)皮疹,约见于 85% 的患者,典型的皮疹为橘红色斑疹或斑丘疹,荨麻疹样皮疹;(3)关节及肌肉症状,几乎 100% 的患者有关节症状,关节炎在 90% 以上,受累的关节的软骨和骨组织可出现侵蚀性破坏,可在病变晚期出现关节僵硬、畸形;肌肉疼痛约占 80% 以上,多数患者在发热时出现不同程度肌肉酸痛;(4)咽痛,多数患者在疾病早起有咽痛,退热后可缓解,咽拭子培养阴性,抗菌药物治疗无效;(5)其他如周围淋巴结肿大、肝肿大等^[4]。

AOSD 实验室检查,(1)血常规及 ESR:90% 以上患者中性粒细胞增高,几乎所有患者 ESR 增快;(2)肝酶:部分患者肝酶升高;(3)血培养阴性;(4)类风湿因子(RF)和抗核抗体谱(ANA)阴性;(5)血清铁蛋白(SF)和糖化铁蛋白:SF 升高和糖化铁蛋白下降具有重要意义;(6)浆膜腔积液呈炎性改变,以中性粒细胞增高为主。

[△] 通信作者,E-mail:fanjianling1235@sohu.com。

AOSD 的诊断标准:该病无典型临床表现,无特异实验室检查,无统一诊断标准,属于排除性诊断,目前应用较多的 AOSD 诊断标准是日本标准。日本标准的主要条件:发热大于或等于 39℃并持续 1 周以上;关节疼痛持续 2 周以上特异性皮疹;WBC $\geq 15 \times 10^9/L$;次要条件:咽痛、淋巴结或脾肿大、肝功能异常、RF 和 ANA 阴性需要排除感染性疾病、恶性肿瘤和其他风湿性疾病,符合上述 5 项或者更多(至少满足两项主要条件)。

到目前为止妊娠并发 AOSD 之间的关系存在争议,有学者认为其对妊娠并无影响,并且无特效的治疗手段。ODAI 等^[5]对妊娠并发难治性 AOSD 的患者运用 LCAP 的方法后,该患者于妊娠 34 周分娩 1 名健康婴儿,进而认为对妊娠并发难治性 AOSD 患者运用 LCAP 方法治疗,不必担心胎儿畸形及其他的不良反应。有学者认为妊娠在 AOSD 发病机制中扮演的角色仍不明确,亦有学者认为 AOSD 患者在妊娠中晚期易复发期,且在一定程度上可导致不良妊娠结局^[6]。

根据回顾性分析的报道^[7-8]:将妊娠并发 AOSD 患者分为两组;第一组为妊娠期首次发病 10 例,10 例患者均在妊娠期接受药物治疗,其不良妊娠结局包括早产、生长发育受限、胎膜早破、羊水过少、子痫前期。有 2 例在产后 1 个月及 5 个月复发。因该组患者均在妊娠期接受药物治疗,故无法判断妊娠期并发症及不良妊娠结局是由 AOSD 疾病引起或是由药物引起。第二组为妊娠前已明确 AOSD 诊断,共 15 例,妊娠均发生于疾病缓解期。其中 6 例妊娠在妊娠过程中疾病复发,3 例在产后复发。妊娠期并发症及不良妊娠结局主要有胎儿生长发育受限、早产、流产、妊娠期糖尿病。接受药物治疗的 6 例次妊娠确无妊娠并发症及不良妊娠结局发生,处于疾病缓解期的 AOSD 患者的并发症及不良妊娠结局风险较疾病未得到有效控制者低。AOSD 在一定程度上可影响妊娠结局,但对新生儿的影响很小。

AOSD 的治疗原则:本病尚无根治性的治疗方法,但如能及早诊断、合理治疗,可以控制发作,防止复发。(1)非甾体抗炎药物及糖皮质激素:对急性发热期的治疗可首先单独使用非甾体抗炎药物(NSAIDs)。然而近期的研究表明,事实上超过 80% 的 AOSD 患者对应用 NSAIDs 药物无效^[9];亦有学者认为糖皮质激素应作为首选药物,并认为在妊娠并发 AOSD 的患者中不推荐使用 NSAIDs,尤其在妊娠 24 周之后^[10]。(2)改变风湿病情药物(DMARDs)和静脉应用免疫球蛋白(IVIg):对于激素不能控制病情的患者应该加用 DMARDs。有随机研究表明,早期应用 IVIg 可取得一定的效果;但对于 AOSD 出现致命的并发症及妊娠期并发 AOSD 出现发作时使用 IVIg,可取得一定效果^[11]。(3)靶向药物治疗:对于难治性、复发性重症和高度活动性的 AOSD 患者,靶向药物已经开始应用于临床治疗。TNF- α 的代表性药

物英夫利西单抗、依那西普等已有成功治疗 AOSD 的报道,但都是个案报道,未大规模应用临床,需积累更多的临床数据;IL-1 受体拮抗剂代表药物阿那白滞素,在一系列的临床随机开放试验中,阿那白滞素的疗效证明有效。这些靶向药物尚处于临床研究应用阶段,距离大规模应用还需要大量的临床试验。

AOSD 本身就是一种临床罕见的综合征,目前对于妊娠与 AOSD 的关系不明确。通过本病例报告及文献复习表明,妊娠与 AOSD 之间可能存在一定的关系,但仍然需要大量的临床和基础研究来验证。对于妊娠并发 AOSD 患者在妊娠期、产后需要产科医生、风湿科、医生及家庭医生共同关注其是否复发,以便得到有效的治疗,使其平稳度过妊娠期。

参考文献

- [1] MAGADUR-JOLY G, BILLAUD E, Barrier J H, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France[J]. Ann Rheumatic Dis, 1995, 54(7): 587-590.
- [2] 黄轩, 赵东宝, 戴生明. 成人斯蒂尔病发病机制的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(4): 269-270.
- [3] OWLIA M B, MEHRPOOR G. Adult-onset Still's disease: a review[J]. Indian J Med Sci, 2009, 63(5): 207-221.
- [4] 中华医学风湿病学分会. 成人斯蒂尔病诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 7(14): 487-488.
- [5] ODAI T, ISOZAKI T, KASAMA T, et al. Therapeutic efficacy of leukocytapheresis in a pregnant woman with refractory adult-onset still's disease[J]. Intern Med, 2015, 54(17): 2261-2266.
- [6] GERFAND-VALELIN M, HOL A, HUSSOND C, et al. Adult still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(6): 867-870.
- [7] HAMMAMI S, BARHOUMI A, LOUSSAIEF C, et al. adult still's disease in pregnancy[J]. Presse Medicale, 2013, 42(1): 114-116.
- [8] JAMILLOUX Y, GERFAUD-VALENTIN M, HENRY T, et al. Treatment of adult-onset Still's disease: a review[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11(4): 33-43.
- [9] GERFAUD-VALENTIN M, MAUCORT-BOULCH D, HOT A, et al. Adult-onset Still disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients[J]. Medicine, 2014, 93(2): 91.
- [10] VASTERT S J, DE JAGER W, NOORDMAN B J, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study[J]. Arthritis Rheum, 2014, 66(4): 1034-1043.
- [11] NAKAMURA H, ODANI T, SHIMIZU Y, et al. Usefulness of tacrolimus for refractory adult-onset still's disease: report of six cases[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(6): 963-967.