

## 疑难病例析评

### 第 512 例 发热—蛋白尿—多关节肿痛—皮肤色素沉着

王秀茹 王炎炎

解放军总医院第一医学中心风湿免疫科,北京 100853

通信作者:王炎炎,Email:wangyanyan1990@163.com

**【摘要】** 成人 Still 病合并肾脏损害非常少见,其肾脏损害的主要原因为淀粉样变。本文报道一例成人 Still 病同时合并 IgA 肾病及淀粉样变两种肾脏损害,分析其临床表现、实验室检查及治疗效果。

**【关键词】** Still 病,成年型; 肾小球肾炎,IgA; 淀粉样变; 托珠单抗

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200424-01301

#### 病历摘要

患者男,36岁,主因“发热、皮疹半年,多关节肿痛、下肢肿3个月余”于2019年4月17日入住解放军总医院第一医学中心风湿免疫科。患者于2018年10月15日无明确诱因出现发热,体温最高达42℃,并逐渐出现躯干及四肢充血性非瘙痒性斑疹,双肩、腕、近指关节等多部位关节肿痛及周身肌肉酸痛,外院检查:白细胞 $23.08 \times 10^9/L$ ,血小板 $353 \times 10^9/L$ ,红细胞沉降率66 mm/1h,丙氨酸转氨酶(ALT)309 U/L、天冬氨酸转氨酶(AST)120 U/L、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)358 U/L、乳酸脱氢酶(LDH)325 U/L,骨髓穿刺检查除外血液系统疾病及感染性疾病,曾用洛索洛芬钠、克林霉素、阿奇霉素、阿昔洛韦等药物效果不佳,给予泼尼松片25 mg/次,1次/8 h口服,体温维持在37.8℃左右,皮疹及关节肿痛有所减轻。2019年1月4日出现双下肢肿胀,24 h尿蛋白最多达14.5 g(自诉起病初未行尿液检查,但2年前体检肾功能及尿常规均正常),尿红细胞阴性;血白蛋白19.5 g/L,血肌酐 $61.3 \mu\text{mol/L}$ ;补体C3正常,C4 0.42 g/L,IgA 4.62 g/L,IgG 20.4 g/L,均略有升高,血免疫电泳正常,血清铁蛋白 $51\,376 \mu\text{g/L}$ ;抗核抗体、抗Sm抗体、抗双链DNA抗体、抗干燥综合征抗原A(SSA)抗体、抗干燥综合征抗原B(SSB)抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、抗角蛋白抗体、抗核周因子均阴性;3次血培养均阴性,布氏杆菌抗体、结核感染T细胞检测、真菌D-葡聚糖检测、曲霉菌半乳糖甘露聚糖检测均阴性,EB病毒DNA阴性;正电子发射计算机断层成像(PET-CT)提示全身骨、淋巴结代谢增高,考虑反应性增生,伴胸腔、心包积液;肾穿刺活检:11个肾小球可见1处全球硬化,1处纤

维新月体,肾小球局灶节段轻度系膜细胞增殖,间质轻度炎细胞浸润,系膜区可见少量嗜复红物质沉积;免疫荧光提示IgA、C3在系膜区团块样沉积,IgG/IgM/C4/C1q/Fib均阴性,诊断IgA肾病(Lea分级Ⅲ级,牛津分型M0E0S0T0C0)。诊断“成人Still病,IgA肾病”;给予甲泼尼龙12 mg/次,1次/8 h口服及美罗培南、万古霉素、氟康唑、莫西沙星抗感染治疗,仍反复高热,且逐渐出现血三系下降,白细胞 $5.24 \times 10^9/L$ ,血红蛋白68 g/L,血小板 $160 \times 10^9/L$ ,LDH 1 236.9 U/L,三酰甘油2.3 mmol/L,可溶性CD25为8 599 ng/L,自然杀伤细胞(NK细胞)活性16.35%,考虑“噬血细胞综合征”,给予甲泼尼龙16 mg/次,1次/8 h口服,地塞米松10 mg/次,1次/d静脉滴注,环磷酰胺0.6 g/次,1次/2周静脉滴注,硫酸羟氯喹0.2 g/次,2次/d口服,后患者体温恢复正常,皮疹、关节肿痛均消退,复查白蛋白28 g/L,LDH、三酰甘油均恢复正常,24 h尿蛋白6.64 g。糖皮质激素规律减量。于2019年4月17日复诊时仍存在下肢水肿,且自觉全身皮肤逐渐变黑,收入院治疗。既往发现血糖升高4个月(空腹血糖最高16.7 mmol/L,餐后2 h血糖最高18 mmol/L),口服阿卡波糖、利格列汀,血糖控制好,否认高血压史,吸烟10余年,20支/d,饮酒10余年,250~500 ml/d。个人史、婚育史、家族史无特殊。

入院查体:体温36.4℃,脉搏98次/min,呼吸22次/min,血压125/86 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体质指数(BMI)23.6 kg/m<sup>2</sup>;全身皮肤颜色变深伴色素沉着,双下肢轻度可凹性水肿。入院后检查:白细胞 $4.46 \times 10^9/L$ ,血红蛋白128 g/L,血小板 $258 \times 10^9/L$ ,24 h尿蛋白8.13 g,血白蛋白21.8 g/L,血肌酐 $86.6 \mu\text{mol/L}$ ,总胆固醇7.58 mmol/L,低密度脂蛋白5.57 mmol/L,铁蛋白471  $\mu\text{g/L}$ ,红细胞沉降率

47 mm/1 h, C 反应蛋白(CRP)正常,血免疫电泳正常,血 IgG 5.16 g/L,尿 IgG 0.22 g/L,腹壁皮下脂肪活检提示刚果红染色阳性。

治疗过程:考虑患者肾脏损害及皮肤色素沉着为继发于炎症疾病的淀粉样变,给予托珠单抗 560 mg/次静脉滴注,半个月 1 次,6 次后改为每个月 1 次,共 7 次。2019 年 7 月加用来氟米特 20 mg/d,于 8 月 20 日因复查 ALT(114 U/L)较前明显升高及 IgG 降低(5.77 g/L),停用来氟米特及托珠单抗;2019 年 9 月复查肝功能正常,加用吗替麦考酚酯 0.75 g/次,2 次/d 口服;一直坚持服用羟氯喹,2020 年 2 月 5 日糖皮质激素减至醋酸泼尼松片 6.25 mg/次,1 次/d 口服,患者无不适,皮肤色素沉着明显减轻,下肢水肿消退,复查 24 h 尿蛋白 0.64 g,白蛋白 46.8 g/L,血 IgG 7.12 g/L,血肌酐 115.7  $\mu\text{mol/L}$ 。最终诊断:成人 Still 病,噬血细胞综合征, IgA 肾病,淀粉样变。

#### 诊治难点:

- 成人 Still 病临床少见,需要排除感染、肿瘤、结缔组织病后才能诊断,明确成人 Still 病的诊断较为困难。
- 肾脏损害在成人 Still 病中非常少见,尤其同时合并 IgA 肾病和淀粉样变两种情况,临床容易漏诊误诊。
- 成人 Still 病患者很少出现淀粉样变,尤其肾脏穿刺病理结果未提示淀粉样变,导致此种情况非常容易漏诊。

#### 启示:

- 成人 Still 病患者出现大量蛋白尿时需考虑淀粉样变可能;腹部皮下脂肪穿刺活检诊断淀粉样变敏感性高,简便易行,损伤小,有利于临床诊断。
- 对继发于炎症疾病的肾脏淀粉样变,强效抗炎治疗尤其是生物制剂类抗炎药物的使用可明显改善患者病情。

### 分析与讨论

患者为青年男性,急性起病,病程分两个阶段。第一阶段自 2019 年 10 月至 2020 年 1 月,主要临床表现为高热、关节炎、一过性皮疹,起初化验提示白细胞明显升高,红细胞沉降率、CRP 升高,肝功能异

常,自身抗体及感染指标均阴性,骨髓穿刺检查及 PET-CT 亦除外肿瘤性疾病,根据诊断标准,诊断成人 Still 病明确。在病情发展过程中,出现了白细胞、血小板下降,LDH、三酰甘油、可溶性 CD25、铁蛋白水平升高,根据 2018 年噬血细胞综合征诊治中国专家共识<sup>[1]</sup>,诊断噬血细胞综合征明确。第二阶段,以肾损害为主要临床表现。患者发病前 2 年体检肾功能及尿常规均正常,在此次发病初,虽未查尿常规,但无下肢水肿表现。在病程 3 个月时出现以大量蛋白尿为主的肾脏损害,说明和成人 Still 病是相关的。

与其他系统性自身免疫性疾病不同,成人 Still 病患者合并肾脏损害的情况非常少见。通过检索文献,关于成人 Still 病合并肾脏损害,报道最多的是肾脏淀粉样变,其他如 IgA 肾病、膜性肾病、微小病变型、血栓性微血管病等均有个案报道<sup>[2-4]</sup>。诊断多通过肾穿刺明确,关于继发淀粉样变,有时也通过胃直结肠黏膜活检确认。此例患者出现蛋白尿后肾穿刺病理结果提示 IgA 肾病,故其成人 Still 病合并 IgA 肾病诊断明确。

到目前为止,成人 Still 病合并 IgA 肾病仅有几个个案报道<sup>[4-5]</sup>,其病理类型包括新月体型 IgA 肾病、坏死性新月体型 IgA 肾病、肾小球肾炎合并系膜区 IgA 沉积等。本例患者肾穿刺病理表现可见 1 处全球硬化,1 处纤维新月体,肾小球局灶节段轻度系膜细胞增殖,间质轻度炎细胞浸润,系膜区可见少量嗜复红物质沉积,免疫荧光提示 IgA、C3 在系膜区团块样沉积,与既往所报道的病理类型有相同之处,完全符合 IgA 肾病的表现。而从其肾脏病理来看,似乎不好解释大量蛋白尿的临床表现,但起初糖皮质激素加环磷酰胺及羟氯喹的治疗有一定效果。

经过 2019 年 1 月到 2019 年 4 月 3 个月的规律治疗,患者仍持续存在下肢肿胀,其皮肤颜色逐渐变黑,复查血浆白蛋白水平较前明显下降,24 h 尿蛋白较前增多。重新分析患者情况,成人 Still 病诊断明确, IgA 肾病诊断明确,但是肾脏损害仍在加重和皮肤颜色变黑如何解释? 羟氯喹可以导致皮肤色素沉着,但是不能解释其尿蛋白情况;浆细胞病可以导致肾脏损害和皮肤色素沉着,但患者免疫固定电泳阴性,未发现单克隆免疫球蛋白,不支持此诊断;有报道 35.6% 的噬血细胞综合征患者可以合并肾脏损害<sup>[6]</sup>,主要以尿蛋白及肾功能不全为主,但患者的肾脏损害是出现在噬血细胞综合征之前,

且皮肤色素沉着也不能用噬血细胞综合征解释;结合患者成人 Still 病为全身系统性炎症性疾病,出现大量蛋白尿及皮肤色素沉着,需考虑到继发 AA 型淀粉样变可能。虽然患者肾穿刺检查未发现淀粉样蛋白沉积,但考虑到淀粉样蛋白沉积往往是局灶性的,一次肾穿刺结果阴性不能排除淀粉样变诊断。而反复肾穿刺导致肾脏出血损伤等风险明显增高,患者也不愿配合。根据既往研究<sup>[7]</sup>,皮下脂肪穿刺活检对诊断系统性淀粉样变的敏感性及其特异性均很高,所以选择了腹壁皮下脂肪穿刺活检,刚果红染色提示阳性,证实了淀粉样变的诊断。

由于目前检测手段限制,尚不能区分本例患者皮下脂肪沉积的淀粉样蛋白是轻链型还是淀粉样蛋白型,但是结合患者系统性炎症性疾病病史,免疫固定电泳阴性,首先考虑为继发于炎症性疾病的淀粉样蛋白型淀粉样变。治疗方案调整为加强抗炎治疗,托珠单抗的使用迅速改善了患者的尿蛋白及血浆白蛋白水平,进一步证实了这一诊断。

近期 Delplanque 等<sup>[8]</sup>综合既往文献报道分析显示,成人 Still 病合并肾脏 AA 型淀粉样变发病率为 0.88%。在几十年前,成人 Still 病患者若合并肾脏淀粉样变,很容易进展至肾功能衰竭从而导致死亡,而近年托珠单抗、肿瘤坏死因子拮抗剂等强效抗炎药物的使用则明显改善了患者的预后。

在一个成人 Still 病患者中同时出现 IgA 肾病及淀粉样变两种情况,此前尚未见相关文献报道。通过此病例提示我们,一次肾穿刺未发现淀粉样变不能排除此病。临床工作中若怀疑淀粉样变,可以选

择损伤小、敏感性高的腹部皮下脂肪活检协助明确诊断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(2):91-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.004.
- [2] Rawal S, Einbinder Y, Rubin L, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with adult-onset Still's disease [J]. *Transfusion*, 2014, 54(11): 2983-2987. DOI: 10.1111/trf.12708.
- [3] El Mezouar I, Abourazzak FZ, Ghani N, et al. An unusual manifestation in a patient with adult-onset Still's disease: minimal glomerular lesion[J]. *Eur J Rheumatol*, 2014, 1(3): 123-124. DOI: 10.5152/eurjrheumatol.2014.027.
- [4] Sayegh J, Besson V, Lavigne C, et al. Necrotizing crescentic immunoglobulin A glomerulonephritis in adult-onset Still's disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(6): 978-979. DOI: 10.1007/s10157-011-0546-6.
- [5] 温雯, 李月红, 庄震, 等. 成人 Still 病合并新月体 IgA 肾炎一例及文献复习[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(7):508-510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.07.005.
- [6] 马杰, 郑文洁, 张焯, 等. 噬血细胞综合征 45 例临床分析[J]. 基础医学与临床, 2010, 30(2):189-193.
- [7] Hazenberg BP, Bijzet J, Limburg PC, et al. Diagnostic performance of amyloid A protein quantification in fat tissue of patients with clinical AA amyloidosis[J]. *Amyloid*, 2007, 14(2):133-140. DOI: 10.1080/13506120701260224.
- [8] Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S, et al. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: about 19 cases[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(1): 156-165. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.08.005.

(收稿日期:2020-04-24)

(本文编辑:郭瑞)

·读者·作者·编者·

## 本刊“循证医学”栏目征稿

本刊开辟“循证医学”栏目,为您提供最佳临床诊疗方案,实践循证医学的园地。同时也邀请您把自己临床工作中成功运用循证医学的方法解决的典型病例提交给本刊,为广大临床医师借鉴。让我们共同促进 21 世纪医学从经验医学向循证医学转化。

具体形式为临床循证,临床证据,循证病例报告(如:手

术的方法,手术时机,用药是否有效,能多大程度地预防并发症,药物的副作用有多大,预后,随访结果等)。

书写要求按实践循证医学的 5 个步骤书写,第一步,提出问题;第二步,查询证据;第三步,评价证据(根据文献);第四步,应用证据;第五步,后效评价。