

纯红再障合并多发性肌炎(爆发型) 抢救成功1例并文献复习*

A case of successful treatment of pure red cell aplasia with polymyositis and literature review

宋丽君^{1,2} 包慎^{1,2} 李蓉^{1,2} 魏玉萍^{1,2} 智峰^{1,2} 丁建华^{1,2} 冶秀鹏^{1,2} 王春华^{1,2}

[关键词] 纯红细胞再生障碍性贫血;多发性肌炎;胸腺瘤;微小病毒 B19

Key words pure red cell aplastic anemia;polymyositis;thymoma;parvovirus B19

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.012

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] B

纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA)是指骨髓单纯红系造血衰竭、生成障碍所致的一类贫血。主要表现为血红蛋白水平减低,网织红细胞减少及骨髓红系前体细胞极度减少或缺如,临床少见。多发性肌炎(polymyositis, PM)是一组病因不明、以横纹肌为主要病变的非化脓性炎症性肌病,病因尚未明确,可能与病毒感染如微小病毒 B19、免疫缺陷、免疫紊乱相关。现通过复习1例 PRCA 合并 PM(爆发型)抢救成功的病例,对其临床表现、发病机制、诊断及治疗进行相关文献复习,探讨其内在联系,以提高临床医师对此类疾病的认识。

1 病例资料

患者,男,45岁,2010年3月体检时发现胸腺瘤,当时无贫血,在外院行手术切除,病理提示良性胸腺瘤。同年6月出现重度贫血,于该院确诊为 PRCA,给予泼尼松、环孢素及输血治疗,好转后出院。长期口服泼尼松(15 mg/d)、环孢素(150 mg/d)治疗,定期监测血常规均在正常范围。2013年疾病复发,就诊于天津血液病研究所,诊断 PRCA,调整环孢素剂量并联合促红细胞生成素治疗后再次缓解。2015年9月14日患者无明显诱因出现持续发热,体温波动在 39℃,发热时伴寒战及全身肌肉酸痛、感头痛、困倦、四肢极度乏力伴左上肢肿胀疼痛不适。9月16日就诊于某医院,查血常规:WBC $10.8 \times 10^9/L$, Gran $9.1 \times 10^9/L$, Lym $1.1 \times 10^9/L$, Hb 133 g/L, PLT $213 \times 10^9/L$ 。给予美洛西林钠舒巴坦联合左氧氟沙星抗感染治疗 5 d,症状无缓解。21日以“发热待查、PRCA”收住我院。入院

体检:T 38℃,精神萎靡,全身浅表淋巴结未触及肿大。心肺(-),腹平软,肝脾未触及,左上肢硬肿,双下肢无水肿。血常规:WBC $9.24 \times 10^9/L$, Gran $8.23 \times 10^9/L$, Lym $0.54 \times 10^9/L$, Hb 112 g/L, PLT $245 \times 10^9/L$, 血生化:ALT 156.9 U/L, AST 116 U/L, ALB 26.90 g/L, TP 46.20 g/L, GLB 19.30 g/L, ALP 44 U/L, β_2 -MG 3.41 mg/L, CRP 31.25 mg/L, LDH 346 U/L, HBDH 297 U/L, CK 2012 U/L, CK-MB 66 U/L; ESR 25 mm/h; 血清铁蛋白 935 ng/ml; 淋巴细胞亚群:总 T 淋巴细胞(CD3⁺)84.90%(参考值 50%~82%), T 抑制/细胞毒淋巴细胞(CD3⁺/CD8⁺)50.10%(参考值 14%~41%), T 淋巴细胞 H/S 比值(CD4⁺/CD8⁺)0.66(参考值 0.7~3.1); PCT 1.12 ng/ml; 24 h 尿蛋白定量 1879 mg; 外周血 TCR 基因重排阳性,外周及骨髓流式细胞术未见异常细胞群。凝血功能、尿、便常规、末梢血涂片正常;反复咽拭子细菌、真菌培养、痰找抗酸杆菌均(-)、多次血培养阴性;骨髓液细菌培养阴性;血结核抗体(-)、抗核抗体、自身抗体谱、ANCA、CCP、AKA、自身免疫性肝病抗体、血清免疫固定电泳、G 试验、GM 试验、EBV-DNA、EB 病毒检测均(-);心电图:窦性心动过速;T 波改变;胸部 CT:双侧胸膜肥厚、粘连;双上肢彩超:未见动静脉血栓,左上臂内侧皮下软组织增厚、水肿;心脏彩超未见异常;腹部 B 超:脾大;骨髓活检:粒系增生活跃;局灶纤维组织增生。考虑患者既往 PRCA 病史,长期服用免疫抑制剂,感染性发热可能性大,入院后继续给予头孢他啶联合氟康唑抗感染治疗,但患者仍持续高热,并逐渐出现四肢肌痛无力活动困难,双上肢肌肉肿胀加重,以左上肢明显。期间复查血常规正常, ESR 45 mm/h, 铁蛋白 1165 ng/ml, LDH 564 U/L, CK 2349 U/L, 血清肌红蛋白 > 3000 ng/ml(大于检测上限)。

* 基金项目:宁夏回族自治区对外科技合作项目资助(No:宁科技字 201420);宁夏自然科学基金项目资助(No: NZ16179)

¹ 宁夏人民医院(银川,750002)

² 西北民族大学第一临床学院

通信作者:包慎, E-mail: slijun1127@163.com

综合以上检查结果以及抗感染治疗多日无效,排除感染性发热,高度怀疑 PM,故行心电图检查结果提示:四肢肌源性损害。遂行左上肢骨骼肌活检结果提示:骨骼肌组织,肌纤维大小不等,粗细不均匀,部分横纹不清楚,部分肌纤维肌浆溶解、变性坏死,灶性胶原纤维轻度增生,部分小血管壁纤维性轻度增厚,部分小血管周淋巴细胞、单核细胞浸润,所见符合 PM 改变。综合上述结果,诊断为 PM。9 月 29 日患者突然出现呼吸困难,伴心悸、大汗,呼吸 40 次/min,心率 130 次/min,血压 140/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血氧饱和度 93%(鼻导管吸氧 3 L/min),双上肢近端肌力 3+级,远端肌力 4-级,双下肢近端肌力 3-级,远端肌力 4-级。四肢肌张力减低,腱反射(+)。血气分析提示低氧血症。LDH 5 760 U/L,CK 3 186 U/L,血清肌红蛋白>3 000 ng/ml。肺 CT:双肺下叶膨胀不全并双侧胸腔积液;B 超提示双侧胸腔积液,右侧量大,并少量腹水。急行右侧胸腔闭式引流术,引出淡黄色胸水约 1 000 ml,呼吸困难有所缓解,因患者 PM 进展迅速临床呈爆发性经过,累及呼吸肌、心肌,多系统损害明显,遂给予大剂量静丙 0.4 g/(kg·d)、大剂量甲泼尼龙 1 g/d、甲氨蝶呤 50 mg/d 治疗。2 d 后患者体温逐渐降至正常,但呼吸困难再次加重,动脉血氧分压 65 mmHg,心率降至 40 次/min、血红蛋白迅速下降至 76 g/L。建议行机械通气辅助呼吸治疗,家属拒绝。继续大剂量静丙、甲泼尼龙冲击治疗,1 周后四肢肌力逐渐恢复、肌痛缓解,呼吸逐渐恢复正常,复查胸部 CT 正常,血清肌红蛋白、CK、CK-MB、LDH、血常规、肝肾功能、CRP、血沉等相关指标逐渐恢复正常。于 2015 年 10 月 14 日出院。继续口服泼尼松 60 mg/d、环孢素 150 mg/d、甲氨蝶呤 20 mg/d,定期门诊复查相关指标,病情稳定,泼尼松逐渐减停。患者目前已随诊 1 年余,一般状况良好,监测上述指标均正常,病情稳定,现口服环孢素 100 mg/d、甲氨蝶呤 20 mg/周维持治疗,目前正在随访中。

2 讨论

PRCA 分为先天性和后天获得性,后者又分为原发性及继发性。20 世纪 30 年代 PRCA 与胸腺瘤的关系引起关注,并发现与免疫机制异常相关。胸腺瘤患者 PRCA 的发生率为 5%~7%,在继发性 PRCA 中胸腺瘤是最常见的病因,20%~50%的 PRCA 患者合并胸腺瘤。因此,这两类疾病之间的关系被广泛关注。有学者提出,胸腺瘤与 PRCA 为免疫缺陷综合征的两类独立表现^[1]。病毒感染尤其是微小病毒 B19 感染可选择性抑制红系祖细胞,亦可诱发 PRCA 且易发生再障危象(即短时间内血红蛋白迅速下降),尤其是在一些免疫缺陷状态下如淋巴增殖性疾病、应用免疫抑制剂等^[2]。

研究发现,继发于胸腺瘤的 PRCA 与单克隆 T 细胞增殖有关,患者体内可产生抑制性 T 细胞或血清胸腺因子,抑制红系分化,这些患者外周血 B 淋巴细胞计数下降,CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例倒置,部分患者在胸腺组织或外周血可检测到单克隆 T 细胞^[3]。该患者外周血 TCR 基因重排阳性,提示体内仍可能存在一类单克隆 T 细胞,最终导致 PRCA 发病。胸腺切除术后,约 30%的 PRCA 患者可获得完全缓解(CR),有的在应用免疫抑制剂后达 CR。然而该例患者为胸腺瘤切除 3 个月后发生 PRCA,那么该患者这两种疾病的发生是否存在相关性?有学者总结了 41 例胸腺瘤相关的 PRCA,有 36 例行手术治疗,其中就有 16 例是在胸腺瘤切除术后发生了 PRCA^[4];对此现象的可能机制认为,Foxp3⁺调节性 T 细胞(Treg)能维持免疫自身耐受性,胸腺切除去除了 Treg 池,可能导致自身免疫激活、免疫功能紊乱,最终导致胸腺切除术后 PRCA 的发生^[5],故考虑该患者仍为继发于胸腺瘤的 PRCA。

PM 是一组主要临床表现以四肢近端、颈肌、咽部肌肉无力,肌肉压痛,血清肌酶增高为特征的弥漫性肌肉炎症性疾病,目前普遍认为病毒感染如微小病毒 B19 是其发病的“导火索”,引发自身免疫反应,导致肌纤维变性、坏死。有研究发现肌炎患者发病前有微小病毒 B19 的前驱感染史,并且在患者的皮肤组织中用 PCR 方法检测到其 DNA 表达,且在其他自身免疫疾病中亦有微小病毒 B19 DNA 及多种抗体的发现,并发现其参与 T 细胞免疫反应从而诱导细胞凋亡^[6-7]。PM 是细胞免疫性损害为主的疾病,浸润肌纤维内膜的炎性细胞以 CD28⁻的 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞和巨噬细胞为主;其可能机制为在 PM 中,表达 MHC-I 抗原的肌纤维周围有大量的 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞和巨噬细胞浸润,这种 T 细胞呈单克隆增殖且有很强肌细胞毒性,被称为肌炎特异性 T 细胞,炎性肌组织内上调的细胞因子、趋化因子及黏附分子加强了这种 T 细胞从血液循环向肌组织内的转移,肌组织内的肌炎特异性 T 细胞抗原特异性受体及协同刺激分子与肌纤维结合,并分泌大量的穿孔素、颗粒酶而造成肌细胞的损伤,CD28 缺失为此类 T 细胞发挥作用的关键因素^[8-9]。此外,Treg 细胞可能在肌肉组织的再生过程中发挥重要作用,恰恰该患者因胸腺瘤切除了胸腺组织,去除了 Treg 细胞池,可能导致自身免疫激活、免疫功能紊乱,在特定的状态下促发了 PM 的发生,Treg 细胞的相对减少可能导致 PM 预后较差^[9]。总体而言,PM 的病因及发病机制仍未阐明,但环境因素作用遗传易感者并导致机体一系列上述的免疫异常,这一理论已被广泛接受。

PM 患者由于受累范围不同,伴发病差异较大,

临床表现多样化,发病多呈亚急性过程,严重者呼吸肌无力,危及生命,该患者发病初期临床特征不典型极易误诊,且其临床经过凶险呈爆发型,若未及时诊治易出现生命危险,通过此文我们亦希望引起临床医师对该类疾病尤其是合并免疫异常相关疾病的重视,及早诊断和治疗十分重要。该患者主要表现为肢体近端肌无力,伴有肌痛、触痛、无感觉障碍,结合血清 CK 活性显著升高、肌电图提示肌源性损害和肌活检纤维坏死和炎性细胞浸润,明确诊断为 PM。确诊后我们给予大剂量甲泼尼龙冲击及人丙种球蛋白治疗,临床症状逐渐缓解。该罕见病例亦引起笔者思考,国内外文献多有报道胸腺瘤可导致 PRCA,而 PRCA 合并 PM 的病例临床罕见,尚无相关报道。该例患者胸腺瘤合并 PRCA、数年后又并发 PM,而胸腺瘤与 PM 之间、PRCA 与 PM 之间及这 3 种疾病之间是否存在某种关联呢?

研究发现,胸腺瘤可合并各种特殊并发症,有学者称之为胸腺瘤从属综合征或胸腺外综合征,其中多以重症肌无力、PRCA、低 γ 球蛋白血症、淋巴增殖性肿瘤为主,皮炎、多肌炎等疾病亦有散在报道,病例数少,有认为是偶然合并现象^[10]。近年来,随着相关病例的逐渐报道,2008 年中日友好医院报道了 1 例诊断非典型肌炎 1 年后发现合并胸腺瘤的病例,切除胸腺瘤后肌炎明显好转,提示两者高度相关^[11]。2014 年复旦大学华山医院报道了 1 例巨细胞多肌炎合并胸腺瘤的病例^[12],国外亦有个案报道巨细胞多肌炎、心肌炎、多发性肌炎等合并胸腺瘤;结合对其发病机制的研究,均提示与免疫紊乱、免疫缺陷、T 细胞免疫异常、Treg 细胞异常相关。综上,笔者认为 PM 与 PRCA 相似,亦可能为胸腺瘤的一类少见独立并发症。

此外,微小病毒 B19 可诱发 PRCA,长期应用免疫抑制剂可并发持续的微小病毒 B19 感染,目前认为微小病毒 B19 感染亦可导致 PM 的发生,这使两者之间的关系变得微妙,该患者是否为同一种病毒引起的两类免疫异常性疾病,值得探讨。但是持续性微小病毒 B19 感染较难诊断,目前国内绝大多数实验室尚不能开展此病毒检测工作。骨髓涂片中散在巨大原红细胞被认为是该病毒感染合并 PRCA 的特征性改变,不过这种典型的细胞变化比较难观察到^[2]。虽然患者长期口服免疫抑制剂,是否合并微小病毒 B19 感染从而发生 PM 尚不能明确。患者本次 PM 发病期间,出现血红蛋白迅速下降,是否考虑为合并微小病毒 B19 感染而导致的 PRCA 危象? 今后对于 PRCA 的治疗过程中应加强微小病毒 B19 的监测,防止病毒持续激活诱发其他自身免疫性疾病导致病情加重。通过此文,我们亦希望引起临床医师的重视,PRCA 应用免疫抑制

剂治疗时尤其是并发 PM 时应高度重视微小病毒 B19 感染的存在,积极寻找相关依据,以便制定更好的治疗策略。

综上,PRCA、胸腺瘤、PM 这 3 种疾病均为免疫缺陷相关性疾病,均与 T 细胞免疫紊乱相关,PRCA 与 PM 均可能为胸腺瘤的并发症,亦可能与微小病毒 B19 感染相关,但目前对三者之间的内在关联及可能的因果关系仍无定论,治疗上缺乏经验可循,PRCA 病程中尤其是长期应用免疫抑制剂时,应注意 PM 这种罕见并发症的出现,及时发现并调整治疗策略以防止灾难性后果的发生。

参考文献

- [1] Hirokawa M. Progress in the clinical management of pure red cell aplasia and future prospects[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2016, 57: 110—116.
- [2] Mouthon L, Guillevin L, Tellier Z. Intravenous immunoglobulins in autoimmune- or parvovirus B19-mediated pure red-cell aplasia[J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4: 264—269.
- [3] Masuda M, Teramura M, Matsuda A, et al. Clonal T cells of pure red-cell aplasia[J]. *Am J Hematol*, 2005, 79: 332—333.
- [4] Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group[J]. *Haematologica*, 2008, 93: 27—33.
- [5] Dao AT, Yamazaki H, Takamatsu H, et al. Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95: 771—781.
- [6] Crowson AN, Magro CM, Dawood MR. A causal role for parvovirus B19 infection in adult dermatomyositis and other autoimmune syndromes[J]. *J Cutan Pathol*, 2000, 27: 505—515.
- [7] Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease[J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69: 279—291.
- [8] Graca CR, Kouyoumdjian JA. MHC class I antigens, CD4 and CD8 expressions in polymyositis and dermatomyositis[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2015, 55: 203—208.
- [9] Pandya JM, Venalis P, Al-Khalili L, et al. CD4+ and CD8+ CD28(null) T cells are cytotoxic to autologous muscle cells in patients with polymyositis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68: 2016—2026.
- [10] Bernard C, Frih H, Pasquet F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15: 82—92.
- [11] 魏先森, 林冰. 伴发非典型肌炎的胸腺瘤 1 例[J]. *疑难病杂志*, 2008, 7(11): 694—69.
- [12] Lin J, Lu J, Zhao C, et al. Giant cell polymyositis associated with myasthenia gravis and thymoma[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21: 2252—2254.

(收稿日期: 2016-11-29)