

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.41

❖ 短篇与个案 ❖

# 类风湿关节炎合并原发性血小板增多症 1 例

唐欢, 李冬玲, 李卓烜, 高薇, 覃婷, 马鑫

(川北医学院附属医院风湿免疫科, 四川 南充 637000)

**【摘要】** 类风湿关节炎是临床上常见的慢性炎症性疾病, 疾病活跃时常常出现血小板增多, 但少有合并原发性血小板增多症 (ET)。通过收集我科确诊的 1 例病例, 并对相关文献进行复习, 希望引起临床医生对少见情况的重视。

**【关键词】** 类风湿关节炎; 原发性血小板增多症; 病例报告

**【中图分类号】** R593.22; R558.3 **【文献标志码】** B

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis RA) 是一种自身免疫相关性疾病, 主要病理表现为滑膜炎, 临床多表现为关节的晨僵、肿痛及畸形, 其关节外表现可累及血液系统, 表现为轻中度贫血、血小板增多, 但多为继发性改变。临床上合并原发性血小板增多症极其罕见, 现将本院确诊的 1 例 RA 合并原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET) 报告如下, 复习相关文献并讨论。

## 1 病历资料

患者, 女, 51 岁, 因“反复关节肿痛 9<sup>+</sup> 年, 加重 1 月”于 2018 年 1 月 12 日入住川北医学院附属医院风湿免疫科。9<sup>+</sup> 年前, 患者无明显诱因出现左手第 II 指近端指间关节肿痛, 后渐累及双手其他指近端指间关节、双手各指掌指关节、双腕关节、双肘关节、双膝关节, 伴晨僵、屈曲受限, 关节局部皮肤不红, 遂到我科住院治疗。检查结果提示 RF (+)、CCP (+), 血沉升高, 具体血常规检查结果不详。结合患者临床表现、检验学指标, 根据 ACR/EULAR 类风湿关节炎评分标准 (该患者评分 >6 分) 诊断为“类风湿关节炎”。住院期间予以来氟米特 20 mg 1 次/d、美洛昔康 7.5 mg 2 次/d、正清风痛宁缓释片 120 mg 2 次/d 等治疗好转后出院。患者未定期到门诊随访, 长期予以来氟米特 20 mg 1 次/d, 正清风痛宁缓释片 120 mg 2 次/d 治疗。患者病情控制不佳, 反复出现关节肿痛, 逐渐出现受累关节畸形。3<sup>+</sup> 年前, 患者因病情加重再次到我科住院治疗, 2014-03-19 血常规提示: 白细胞  $6.39 \times 10^9/L$ , 红细胞  $3.98 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 102 g/L, 血小板  $492 \times 10^9/L$ 。给予消炎镇痛药联合甲氨蝶呤 10 mg 1 次/周、来氟米特 10 mg 2 次/d 及益赛普改善风湿病情, 患者关节

肿痛减轻, 病情好转后出院。出院治疗方案调整为来氟米特 10 mg 2 次/d, 甲氨蝶呤 10 mg 1 次/周、美洛昔康 7.5 mg 2 次/d, 门诊定期复查, 并根据病情变化及检查结果调整用药。复查血常规: 2014-04-05 白细胞  $8.59 \times 10^9/L$ , 红细胞  $4.05 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 107 g/L, 血小板  $330 \times 10^9/L$ ; 2015-10-21 白细胞  $12.78 \times 10^9/L$ , 红细胞  $5.30 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 139 g/L, 血小板  $601 \times 10^9/L$ ; 2015-12-16 白细胞  $10.08 \times 10^9/L$ , 红细胞  $4.09 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 95 g/L, 血小板  $623 \times 10^9/L$ ; 2017-02-09 白细胞  $13.52 \times 10^9/L$ , 红细胞  $5.03 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 95 g/L, 血小板  $792 \times 10^9/L$ ; 2017-04-26 白细胞  $11.87 \times 10^9/L$ , 红细胞  $4.89 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 96 g/L, 血小板  $668 \times 10^9/L$ ; 1<sup>+</sup> 月前, 患者因双膝关节疼痛加重伴下蹲困难, 门诊以“类风湿关节炎”再次收治入院。病程中无头晕、乏力、皮疹、口腔溃疡、眼干、口干、肌痛等现象, 体重无明显变化。3<sup>+</sup> 年前外院诊断高血压, 未规律监测及控制血压, 近一年停用降压药。

查体: 生命体征平稳, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 头颅及其器官、颈部、心肺查体无异常, 腹部: 平软、无压痛、反跳痛、肌紧张, 脾肋下 3 cm ~ 4 cm, 肝肋缘未触及, 腹部移动性浊音阴性。专科检查: 双下肢肌力 4 级, 双上肢肌力 5 级, 右肘关节活动受限, 伸侧可见单个无痛性囊性包块, 直径约 2 cm, 表面皮肤不红。右手第 5 指近端指间关节肿胀。双膝关节轻度内翻、肥大畸形, 右膝稍肿胀、双膝骨擦感 (+)。

辅助检查: 2019-01-13 血常规提示: 白细胞  $8.62 \times 10^9/L$ , 红细胞  $4.59 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 68 g/L, 血小板  $670 \times 10^9/L$ , 血沉 18 mm/h, 2018-01-22 经治疗后复查血常规: 白细胞  $9.30 \times 10^9/L$ , 红细胞  $4.61 \times$

基金项目: 国家自然科学基金 (81972119)

作者简介: 唐欢 (1994 -), 女, 硕士研究生。E-mail: 1445183966@qq.com

通讯作者: 马鑫。E-mail: 271673297@qq.com

$10^{12}/L$ , 血红蛋白  $80\text{ g}/L$ , 血小板  $503 \times 10^9/L$ , 免疫学检查: RF-IgM  $606\text{ IU}/mL$ , CCP  $94.4\text{ U}/mL$ , 生化、甲功、皮质醇 + ACTH、尿液常规、粪便常规无异常, 骨髓形态学提示: 巨核细胞增多、血小板成堆易见, 骨髓可染铁(-), 外送 MPN 相关基因及 BCR/ABL 融合基因 (P190P210P230), 结果回示: JAK2V617F(+), 全腹超声提示: 脾大, 脾静脉增宽。胸部 CT 提示: 双肺间质性改变; 心脏超声提示: 左心增大, 收缩功能指标正常。双膝关节 X 片: 双膝骨质疏松伴退行性骨关节病, 双膝关节囊内游离体形成。

按 2010 年 ACR/EULAR 类风湿关节炎分类标准<sup>[1]</sup>, 本例诊断类风湿关节炎明确。患者血常规提示中度贫血伴血小板增多, 骨髓形态学示成熟巨核细胞增多、血小板成堆易见, 粒系或红系无明显增加, 骨髓可染铁(-)。诊断缺铁性贫血, 血小板增多待诊。积极抗炎、抗风湿(来氟米特  $10\text{ mg } 2\text{ 次}/d$ 、艾拉莫德  $25\text{ mg } 2\text{ 次}/d$ 、雷公藤多苷  $20\text{ mg } 3\text{ 次}/d$ ), 并补铁治疗。患者关节炎减轻, 复查血常规示 WBC  $7.21 \times 10^9/L$ , HGB  $80\text{ g}/L$ , MCV  $69\text{ fl}$ , MCH  $17.40\text{ pg}$ , MCHC  $252\text{ g}/L$ , PLT  $503 \times 10^9/L$ , 贫血改善, 但血小板未降低, 警惕骨髓增殖性肿瘤。遂送检 MPN 相关基因及 BCR/ABL 融合基因 (P190P210P230), 结果回示: JAK2V617F(+). 从该例患者因疾病好转而血小板未相应下降, 不符合反应性血小板增多特点, 结合血小板增多的同时伴有白细胞增多、脾大、骨髓提示成熟巨核细胞增多、血小板成堆易见, 从而诊断 ET。

## 2 讨论

RA 属于自身免疫性疾病, 当累及血液系统时, 约半数以上可出现血小板增多, 大多出现在疾病的活跃期, RA 中血小板增多的原因有可能为: 急性患者体内产生大量炎性物质如 IL-11、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ , 其中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  在多种炎性物质的作用下可促进巨核细胞生长因子分泌, 从而强烈刺激 IL-11 的释放, 而 IL-11 是一种有效的血小板刺激因子, IL-6 是一种巨核细胞趋化因子, 它们在血小板的生成过程中起重要作用<sup>[2]</sup>, 因此, 在众多炎性介质作用下, 血小板水平通常升高, 且与血沉、C 反应蛋白、类风湿因子成正相关, MPV 减小, 与血沉、C 反应蛋白、类风湿因子成负相关。另一方面, 血小板也可分泌多种细胞因子、细胞微粒 (MPs), 血小板活化因子 (PAF) 作为炎性介质活化后可促进白介素、肿瘤坏死因子等大量释放, MPs 能刺激滑膜成纤维细胞分泌 IL-6、IL-8, 募集中性粒细胞产生白三烯, 放大炎症效应<sup>[3-4]</sup>, 而大量释放的 IL-6、IL-11 等炎性物质

又能促进血小板的生成, 从而形成一个循环。此外, 血小板表达多种天然免疫受体、共受体和信号分子, 包括 Toll 样受体 (TLRs)、补体受体、免疫球蛋白受体和趋化因子受体, 在启动 RA 适应性免疫应答中起重要作用<sup>[5]</sup>。

目前对于 RA 合并 ET 的病例在临床上少有报道, 其发病机制尚未明确。通过查阅文献得知, 在类风湿关节炎的发病过程中大量的炎性物质主要通过 MAPK 途径、JAK-STAT 途径、NF- $\kappa$ B 途径、PI3K 途径发挥强大的炎症反应, 其中 JAK-STAT 家族中的 JAK3、STAT4 在骨髓组织、淋巴组织中高度表达, 引起造血细胞增殖异常和免疫紊乱<sup>[6]</sup>。JAK2 与造血系统密切相关, 是造血因子受体信号传递所必须的, 促红细胞生成素受体 (EPOR)、血小板生成素受体 (TPOR 又称 MPL)、粒细胞集落刺激因子受体 (G-CSFR) 缺乏固有的激酶活性, 因此, 依赖于与造血功能相关的 JAK2<sup>[7-8]</sup>, 通过突变激活 JAK-STAT 信号通路, 导致骨髓的异常增生。而 JAK2 突变可引起 JAK-STAT 途径下游过度磷酸化, 从而不依赖 EPO/TPO 等细胞因子的作用, 过度激活导致造血细胞增殖分化异常, 产生不同类型的骨髓增殖性疾病。在原发性血小板增多症的发病机制中: JAK2 (V617F) 在基因突变中占 50% ~ 60%, MPL (W515L/K) 占 3% ~ 15%, CALR 占 20% ~ 25%<sup>[7-8]</sup>。因此我们可以猜测当 RA 患者 JAK-STAT 信号通路中 JAK2 发生基因突变, 可大大增加 ET 的患病风险, 除此之外, 临床上对于 RA 的治疗药物多为免疫抑制剂, 目前没有明确的证据表明长期使用 DMARDs 或糖皮质激素与 ET 发病率增加之间的联系。尽管造成骨髓异常增殖的不良反应尚未报道, 但仍不能排除药物在 RA 合并 ET 的发病过程中的影响。

在临床上原发性与继发性血小板增多 (reactive thrombocytopenia, RT) 在治疗上存在差异, ET 通常使用羟基脲、干扰素等抑制骨髓增殖, 而 RT 在原发疾病稳定后多可恢复至正常水平, 病程中可适当抗凝治疗。因此面临合并有血小板增多的情况时, 我们应区分到底是原发性还是继发性。当 RA 合并 ET 时: (1) 患者血小板计数通常持续  $>450 \times 10^9/L$ ; 且在原发疾病炎性控制后仍不能降至正常水平; (2) 骨髓活检提示, 主要为巨核细胞系增生, 且以成熟巨核细胞数量增加为主, 粒系或红系无明显增加; (3) JAK2V617F 或其他克隆标记物的表达, 或在 JAK2V617F 缺失的情况下, 没有反应性血小板增多的证据<sup>[9]</sup>, 如恶性肿瘤、结核、炎性肠病、急性出血等情况; (4) PLT、PDW、PCT 显著高于 RT 患者, MPV 显著低于 RT 患者; (5) 患者关节肿痛、晨僵持续时

间较 RT 患者明显延长<sup>[3]</sup>; (6) 患者多有脾大或是反复自发性出血(以皮肤紫癜为主)、血栓形成。RA 基础上继发血小板增多时,血小板的功能正常,因此多无脾大、出血、血栓形成(排除 RA 以外的其他疾病所致)等情况,且 PLT 通常不会高于  $1\ 000 \times 10^9/L$ , 成一过性升高,通常可在 RA 病情控制后恢复至正常范围。

因此,临床上当类风湿关节炎患者出现血小板增多时,不能简单的认为是病情活跃所致,若患者长期升高大于  $450 \times 10^9/L$ , 且在原发疾病经过系统治疗后仍不能恢复正常时,或是伴有脾大、自发性出血、反复长血栓等情况时,我们应高度警惕合并原发性血小板增多症可能。必要时行骨髓穿刺、相关基因检查,明确是继发性还是原发性,做到早发现、早诊断、早治疗。

#### 参考文献

- [1] Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria[J]. *Rheumatology*, 2012, 51(suppl 6): 5-9.
- [2] 张渝. 类风湿关节炎引起血小板增多[J]. *中国医药指南*,

2013, 11(27): 594-595.

- [3] 李雁丽. 血小板及其参数与类风湿关节炎相关性[J]. *系统医学*, 2017, 2(18): 22-23, 26.
- [4] Villar-Vesga J, Grajales C, Burbano C, et al. Platelet-derived microparticles generated in vitro resemble circulating vesicles of patients with rheumatoid arthritis and activate monocytes[J]. *Cell Immunol*, 2019, 336: 1-11.
- [5] Olumuyiwa-Akeredolu, Oore-ofe P, Martin J, et al. Platelets: emerging facilitators of cellular crosstalk in rheumatoid arthritis. *Nature reviews*[J]. *Rheumatology*, 2019, 15(4): 237-248.
- [6] 刘奎, 姜吉峰, 崔思远, 等. 骨髓增殖性肿瘤与 JAK/STAT 信号通路机制及治疗研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2019, 38(9): 894-897, 901.
- [7] Mora B, Passamonti F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(3): 159-171.
- [8] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(25): 2379-2390.
- [9] Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria[J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(2): 174-179.

(收稿日期: 2020-04-06

学术编辑: 刘剑平)