

托法替布治疗多中心网状组织细胞增生症 1 例

邹攀, 朱小美, 曹育春, 张晓燕

(华中科技大学同济医学院附属同济医院皮肤科, 湖北 武汉 430030)

【关键词】多中心网状组织细胞增生症; JAK 抑制剂; 托法替布

【中图分类号】R75 【文献标志码】B

1 病例资料

患者, 女, 72 岁, 退休人员, 因“面颈部红斑伴痒两年, 双手丘疹、结节伴关节疼痛 2 月”就诊。两年前患者从头部开始出现大片红斑, 稍瘙痒, 后延至面颈部、胸部。两月前患者皮损较前增大, 双手、面部逐渐出现丘疹、结节, 瘙痒剧烈。伴腕关节疼痛, 指关节活动受限, 无发热、口腔溃疡、光敏感和雷诺现象等。既往糖尿病病史 20 年。体格检查: 一般情况可, 心肺腹无明显异常。皮肤科检查: 头部大片黄红色斑块, 面颈部、耳廓、双手指间伸侧见散在针尖至绿豆大小半球状丘疹或结节, 质硬, 表面光滑, 略具光泽, 呈肤色或黄红色。见图 1。关节活动轻微受限, 以右手为甚。实验室检查: 女性肿瘤标志物: 糖链抗原 72-4 9.80 U/mL (<6.9 U/mL), 白细胞介素 6 (IL-6) 2.69 pg/mL (<7.0 pg/mL), 结核 T-SPOT、风湿全套、类风湿因子阴性。子宫附件超声未见异常。右手 X 线片: 远节指间关节面下骨质欠光整, 关节面骨质硬化。见图 2。头皮皮肤镜检查示: 镜下呈黄红色背景, 网状色素沉着, 分枝状血管扩张, 白色纤维样结构。胸部皮肤组织病理示: 真皮浅中层较多组织细胞和多核巨细胞呈结节状浸润, 细胞质嗜酸性, 呈毛玻璃样。见图 3。免疫组织化学: D68(+), CD163(+), S100(-), CD1a(-)。见图 4。诊断: 多中心网状组织细胞增生症。患者拒绝糖皮质激素及生物制剂的治疗方案, 给予托法替布每次 5 mg, 2 次/d, 口服, 两周后复诊患者诉瘙痒症状较前明显缓解, 关节疼痛较前减轻, 皮损无明显改变。

2 讨论

多中心网状组织细胞增生症 (MRH) 是一种非朗格汉斯细胞增多症全身性疾病, 临床上主要表现

为破坏性关节炎和广泛的丘疹结节性皮肤病变, 但偶可累及多个其他器官系统。MRH 多见于中年女性, 但也有关于婴幼儿和老年人的报告。

MRH 的丘疹结节为大小不等的红棕色或肤色皮疹。最常见于面部 (耳廓、鼻子、鼻旁区域)、手部 (手指的背侧和侧面及甲周), 头颈部、躯干也可受累。皮损可散在分布, 也可形成“鹅卵石”或“珊瑚珠”的经典外观。一些患者则会表现出与系统性红斑狼疮、皮炎、坏疽性脓皮病等相似的症状^[1]。



图 1 多中心网状组织细胞增生症患者皮肤临床表现
A. 头顶部片状黄红斑; B. 右侧耳廓串状丘疹。



图 2 右手 X 线片

右侧腕关节构成骨骨质增生, 关节面硬化, 右侧第 3 指骨骨质增生, 远节指间关节面下骨质欠光整, 关节面骨质硬化, 关节间隙未见明显变窄。

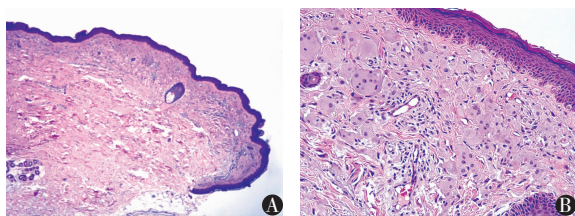


图3 多中心网状组织细胞增生症患者的皮损组织病理
A. HE 染色(40×);B. HE 染色(200×)。

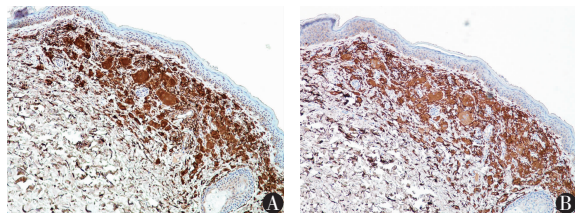


图4 多中心网状组织细胞增生症患者的免疫组化病理
A. CD68 表达阳性;B. CD163 表达阳性。

MRH 的破坏性关节炎常累及指间关节、掌指关节、手腕等。此时需要与类风湿性关节炎、银屑病关节炎、侵蚀性骨关节炎相鉴别^[2]。约 1/3 的患者与自身免疫性疾病相关,如系统性硬化症、系统性红斑狼疮、皮炎、类风湿性关节炎等。约 1/4 MRH 患者并发恶性肿瘤,如子宫内膜癌、卵巢癌、黑色素瘤等^[3]。建议患者进行肿瘤筛查,患者因个人原因未接受。

皮肤镜检查中黄褐色丘疹性病变伴覆盖色素网络是组织细胞增多症中最常见的特征,偶尔有盘绕血管、树化血管和红斑背景的报道^[4],本研究与之前的报道相符合。MRH 的放射性检查通常表现为一种对称性、界限清晰且进展迅速的糜烂性关节炎,从边缘开始,逐渐累积整个关节面,导致关节间隙扩大、软骨丧失等^[5]。患者 X 片无此方面的特异性,更倾向于关节的退行性变。MRH 最终依赖组织学检查来明确诊断,典型的病理表现为真皮甚至皮下组织内有组织细胞呈肉芽肿样增殖,并见许多组织细胞性多核奇形巨细胞,核仁明显,胞质丰富,染淡伊红色,内含均匀细颗粒状物质,呈“毛玻璃”状^[2,6]。

MRH 目前还没有标准的治疗方案,常用的治疗方案包括非甾体类抗炎药、皮质类固醇、DMARDs、生物制剂等^[3]。近年来报道了几例应用 Janus 激酶(JAK)抑制剂治疗成功的案例^[7-10],Bruscas 等^[7]应用托法替布来治疗 MRH 且取得了令人满意的效果,两个月内其患者皮损症状基本消失,关节恢复满足日常活动。Niaki 等^[8]描述了一例严重的 MRH 病例,其对泼尼松龙、羟氯喹、甲氨蝶呤及英夫利昔单抗等治疗方案无反应,在乌帕替尼治疗5个月后

皮损几乎完全消退和关节炎改善超 75%。Chen 等^[9]发现在使用巴瑞替尼治疗 3 个月后,其患者躯干部的红棕色丘疹结节明显消退。Fan 等^[10]通过运用托法替布,1 月后发现患者的关节症状及胃肠道症状的得到了改善。

JAK 信号转导器和转录激活剂(JAK-STAT)通路对于由 I 型和 II 型细胞因子受体介导的细胞内细胞因子信号传导至关重要^[11]。JAK 激酶(JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2)的磷酸化诱导 STAT 蛋白发生磷酸化、二聚化,随后转移到细胞核,然后直接与 DNA 结合并调节基因转录。JAK-STAT 信号在一系列多效性系统中起着关键作用,包括 T 细胞极化,造血和炎症控制,脂肪生成和生长。JAK 抑制剂已经广泛应用于类风湿性关节炎、银屑病关节炎等风湿类疾病和特应性皮炎、斑秃等皮肤病^[12]。于是选择了 JAK1 和 JAK3 抑制剂托法替布对患者进行治疗。有报道^[13]称在 MRH 患者的血清及组织中发现了肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 、IL-12 及 IL-6 等细胞因子的水平升高,其中 IL-6、IL-12 可以通过与受体结合激活 JAK-STAT 通路进行信号传递。Niaki 等^[8]及 Fan 等^[10]推测 JAK 抑制剂之所以能发挥治疗作用,是因为抑制了 IL-6 的促炎作用,但检查结果似乎并不支持这一说法。鉴于患者的瘙痒症状很快得到了改善。推测可能是由于 JAK 抑制剂阻断了通过 JAK-STAT 通路传递瘙痒信号的细胞因子[如 IL-4/13、IL-31、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)]^[14]。JAK 信号传导在 MRH 疾病发生过程中具体扮演的角色还需更加深入的研究,在该患者中观察到的临床反应也需要更多的临床数据支持。

参考文献

- [1] Yamamoto T. Skin manifestation associated with multicentric reticulohistiocytosis[J]. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 2022, 28(1): e234 - e239.
- [2] Zou XJ, Qiao L, Li F, et al. Clinical characteristics of multicentric reticulohistiocytosis and distinguished features from rheumatoid arthritis: a single-center experience in China[J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2022, 17(1): 164.
- [3] Sanchez-Alvarez C, Sandhu AS, Crowson CS, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: the mayo clinic experience (1980—2017) [J]. *Rheumatology*, 2020, 59(8): 1898 - 1905.
- [4] Farabi B, Jamgochian M, Rao BK. Multicentric reticulohistiocytosis with dermatomyositis-like features: a case report with dermoscopy and reflectance confocal microscopy findings [J]. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2022, 49(4): 388 - 392.

(下转第 1294 页)