

以巨脾为首发症状的系统性红斑狼疮 3 例

赵鑫,涂华微,谢传美

(川北医学院附属医院风湿免疫科,四川南充 637000)

【关键词】 系统性红斑狼疮;巨脾;首发症状

【中图分类号】 R593.24 【文献标志码】 B

1 病例报道

病例 1:患者,男,34 岁,因腹胀不适于院外检查发现脾脏明显肿大,查体脾肋下 8.2 cm, B 超显示脾长度为 21.3 cm,完善常规脾大的原因搜查后,无法明确脾大原因,且患者无其他任何器官或系统损害,故进行了脾脏切除。术后 10 d 患者面部出现蝶形红斑,故完善系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)相关免疫指标检查。提示:抗核抗体、抗双链 DNA 抗体等多种自身抗体阳性,低补体,确诊为系统性红斑狼疮,经泼尼松、环磷酰胺、羟氯喹治疗后好转出院,后 20 年间坚持随访, SLE 病情稳定。

病例 2:患者,女,25 岁,因腹胀不适在阿根廷检查发现脾脏明显肿大, B 超显示脾脏长度 19.2 cm, 肋下 7.5 cm,完善脾大的原因搜查后,脾大原因未明确,且患者无其他任何器官或系统损害,于阿根廷进行了脾脏切除,术后回国。一周后,患者夜间突发抽搐、意识障碍,伴有高热,体温 40 °C,立即至本院急诊就诊。完善头颅及胸段脊髓 MRI 检查提示:颅内广泛多发异常信号, T₁₀₋₁₂ 段脊髓增粗及异常信号;脑脊液检查提示:蛋白明显升高,细胞总数稍升高;抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗核小体抗体、抗 SS-A、抗 SS-B 抗体及抗核糖体 P 蛋白抗体多种自身抗体阳性,血清补体水平下降,诊断为“系统性红斑狼疮、狼疮脑病”,经甲泼尼龙 500 mg/d 冲击及静脉丙种球蛋白、环磷酰胺治疗,患者逐渐康复,后 5 年坚持门诊随访, SLE 病情稳定。

病例 3:患者,女,51 岁,因腹胀腹痛,腹围明显增大就医,检查发现脾脏明显肿大,长度 18.8 cm, 肋下 7.3 cm,完善常规检查后,无其他系统或器官损害,但吸取了前 2 例以巨脾为首发表现的狼疮案例经验,课题组完善了抗人球蛋白试验(+),抗核抗体、抗双链 DNA 抗体,抗 SS-A,抗 SS-B 抗体、抗

着丝点抗体、抗心磷脂抗体 IgM 均为阳性,血清补体 C3、C4 明显下降,诊断为“系统性红斑狼疮”,推测患者巨脾是由 SLE 导致可能性大,给予甲泼尼龙 60 mg/d 治疗,自觉腹胀明显好转,腹围较前明显减小,半个月后复查脾脏缩小至肋下 4.9 cm。

2 讨论

SLE 是一种自身免疫性疾病,因异常免疫导致体内出现多种自身抗体,并与体内相应的自身抗原结合形成相应的免疫复合物,沉积在体内各个部位,从而出现多系统和器官损害^[1]。同时也可出现脾脏肿大,报告的频率为 9% ~ 46%。但一般为轻度脾肿大,出现重度脾肿大的非常少见,以此为首发表现的更是罕见。查阅相关文献,仅搜索到 4 例 SLE 并发巨脾的报道,一例是 1978 年报道^[2]的一位 47 岁的 SLE 患者,病程 4 年。因左上腹痛检查发现脾明显大,脾脏下端到达肋骨,并伴有蝶形红斑、关节炎、脱发、补体下降等狼疮活动表现,泼尼松增加到 45 mg/d 后腹痛逐渐消失,第 1 周后只在深吸气时痛,在 3 周后,脾脏仅边缘能触及。另一例是 1993 年报道^[3]的一位 32 岁女性,确诊 SLE 8 年后出现发热,体质量减轻、面部红斑、关节痛、腋窝淋巴结大、肌炎和左上腹痛,脾脏肋下 17 cm,质地硬、有压痛,伴轻度肝大,超声检查脾脏跨度 25 cm,有脾切除指针,但考虑 SLE 活动,故给予 100 mg/d 泼尼松治疗,5 周后脾脏明显缩小变软至肋下 2 cm。另外两例分别由 González-Condey 等^[4]在 1986 年、Martinez-Cordero 等^[5]在 1989 年报道,因为年代久远无法查阅到原文。由此可见, SLE 并发巨脾确属罕见。本科室作为省风湿病治疗中心,21 年间也仅此 3 例。此 3 例患者除 SLE 外,并无引起脾大的其它病因存在,如肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、血液系统肿瘤等,且最后一例经泼尼松治疗后脾脏缩小。由此证

实脾大确系 SLE 所致。

SLE 的特点是高水平的自身抗体和多器官组织损伤。SLE 中脾肿大的发病机制仍然未知。Zhang 等^[6]通过在脾内注射狼疮血清建立 IgG 在脾脏沉积的动物模型,观察到自发性脾肿大的过程,脾内注射狼疮血清第 3 天即诱导出脾脏红髓炎症。表明 IgG 在狼疮小鼠脾肿大的发病机制中起了重要作用。且红髓区巨噬细胞对于炎症后的脾肿大也是必不可少的,这一过程与致病性狼疮 IgG 通过巨噬细胞介导的 TNF- α 分泌有关。由此推测,患者脾脏已明显肿大而其它系统损害不明显,可能与大量 IgG 沉积于脾脏,其它脏器沉积相对较少有关。所以一旦切除脾脏,其它系统损害即相继出现临床症状。

SLE 是异质性特别明显的一种疾病,遗传因素是发病的一主要原因。有研究^[7]表明,微小 RNA (miRNAs) 也参与了 SLE 脾脏肿大的病理过程。B6.Sle123 是一种 SLE 小鼠模型,其特征为自身抗体产生、淋巴结、脾肿大和肾小球肾炎。发现在此模型中,miR-21 的表达是上调的,体内沉默 miR-21 后可逆转脾肿大。

另外,研究^[8]发现,细胞因子也参与了脾肿大,特别是粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)。临床上, G-CSF 用于动员干细胞,以便通过收集足够数量的干细胞用于骨髓干细胞移植。G-CSF 给药的副作用之一就是脾脏肿大。既往有因脾脏过度肿大,肾脏脾脏破裂的报道。Hellmich 等^[9]发现患有 SLE 和中性粒细胞减少症的患者的平均血清 G-CSF 水平是没有中性粒细胞减少症的 SLE 患者的 2 倍多。血清 G-CSF 的升高,对干细胞的需求和动员增强,进而导致脾肿大。

SLE 脾脏肿大在病理表现上, Tolaymat 等^[10]之前的报告指出,有坏死性血管炎、广泛的多灶性白髓坏死,以及纤维蛋白血栓形成。此外,红髓也表现出明显的充血,但未能在 SLE 脾脏中发现任何特定类型的细胞增殖, SLE 脾脏中 CD4 和 CD8 T 淋巴细胞均为阴性, SLE 脾脏中 CD3 弱阳性 T 细胞多包围脾小体,但数量也少于正常脾脏^[11]。

SLE 脾脏肿大的治疗,从既往报道的病例和课题组本次报道的病例来看,糖皮质激素治疗是有效的。此外,有作者^[6]发现,脾酪氨酸酶 (spleen tyrosine kinase, Syk) 抑制剂治疗可抑制由狼疮 IgG 诱导

的脾脏组织病理学变化。因此可以认为, Syk 是抑制 SLE 脾肿大炎症的治疗靶点。

综上,以巨脾为首发症状的系统性红斑狼疮患者十分罕见,其脾脏肿大原因可能与脾脏大量 IgG 沉积、体内高浓度 G-CSF 刺激等有关。治疗方面,使用糖皮质激素治疗是有效的,同时 Syk 可能是抑制 SLE 脾肿大炎症的治疗靶点。

参考文献

- [1] Cruz AJ, Castro A. Systemic lupus erythematosis presenting as spontaneous splenic rupture [J]. *BMJ Case Reports*, 2015, 2015: bcr2015212531.
- [2] Alarcón-Segovia D. Gross splenomegaly in SLE [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 1978, 21 (7): 866.
- [3] Zuckerman E, Rosner I, Yeshurun D. Massive splenomegaly: a manifestation of active systemic lupus erythematosis [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1993, 11 (6): 698 - 699.
- [4] González-Condey Borbón A, Ortega González G, Molina Boix M, et al. Massive splenomegaly as a manifestation of systemic lupus erythematosis [J]. *Revista Clinica Espanola*, 1986, 178 (8): 413 - 414.
- [5] Martínez-Cordero E, López-Zepeda J, Negrete-García MC. Massive splenomegaly in systemic lupus erythematosis [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1989, 7 (4): 445 - 446.
- [6] Zhang Q, Xiang L, Zaman MH, et al. Predominant role of immunoglobulin G in the pathogenesis of splenomegaly in murine lupus [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 3020.
- [7] Garchow BG, Bartulos Encinas O, Leung YT, et al. Silencing of microRNA-21 in vivo ameliorates autoimmune splenomegaly in lupus mice [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2011, 3 (10): 605 - 615.
- [8] Platzbecker U, Prange-Krex G, Bornhäuser M, et al. Spleen enlargement in healthy donors during G-CSF mobilization of PBPCs [J]. *Transfusion*, 2001, 41 (2): 184 - 189.
- [9] Hellmich B, Csernok E, de Haas M, et al. Low Fc γ 3 receptor III and high granulocyte colony-stimulating factor serum levels correlate with the risk of infection in neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosis [J]. *The American Journal of Medicine*, 2002, 113 (2): 134 - 139.
- [10] Tolaymat A, Al-Mousily F, Haafiz AB, et al. Spontaneous rupture of the spleen in a patient with systemic lupus erythematosis [J]. *Journal of Rheumatology*, 1995, 22 (12): 2344 - 2345.
- [11] Li N, Wang JC, Zhu MH, et al. Pathologic diagnosis of spontaneous splenic rupture in systemic lupus erythematosis [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2013, 6 (2): 273 - 280.

(收稿日期: 2024 - 03 - 01

修回日期: 2024 - 06 - 02)