

· 疑难病研究 ·

幼年银屑病关节炎

鲁珊¹, 周薇¹, 张倩², 于新颖³, 刘东明¹, 刘湘源⁴

(北京大学第三医院 1. 儿科; 2. 皮肤科, 4. 风湿免疫科, 北京 100083; 3. 高碑店市医院儿科, 河北 高碑店 074000)

[摘要] 患儿,男,12岁。主因双足跟肿痛1年半,加重伴右膝、踝关节肿痛及活动受限2月,右髋关节痛1周入院。否认银屑病家族史。双手指甲呈“顶针”样凹陷;双足掌跖皮肤有对称性红斑、鳞屑性斑块伴脓疱;指(趾)无“腊肠”样改变。双下肢“4字”试验阴性,右侧浮髌试验(+)。ESR增快,CRP升高类风湿因子(RF)阴性,人类白细胞抗原(HLA-B27)(+),抗核抗体(ANA)、抗可提取核抗原抗体(ENA)、抗双链DNA抗体(ds-DNA)抗体阴性。双髌髁关节核磁平扫及增强未见异常。双膝、踝关节超声示右膝、踝关节骨皮质侵蚀改变伴积液。皮肤活检病理结果符合银屑病。诊断幼年银屑病关节炎(juvenile psoriatic arthritis, JPsA)。经非甾体抗炎药、柳氮磺吡啶和关节腔注射长效皮质激素治疗后,症状无明显好转,ESR继续增快,故改用来氟米特(Leflunomide)加 anti-TNF 的生物制剂依那西普(Etanercept)治疗。2周后,患儿症状明显好转,ESR接近正常,CRP阴性,出院后继用来氟米特和依那西普治疗。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(4): 339-342]

[关键词] 关节炎; 银屑病; 儿童

[中图分类号] R758.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)04-0339-04

Juvenile psoriatic arthritis

LU Shan, ZHOU Wei, ZHANG Qian, YU Xin-Ying, LIU Dong-Ming, LIU Xiang-Yuan. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China (Email: lucm@ccps.gov.cn)

Abstract: A case of juvenile psoriatic arthritis in a 12 year-old boy was reported. The patient had a history of one and half a year of bilateral heel pain, followed by pain in the right knee and ankle and right hip joint. He developed psoriatic lesions affecting his nails and skin. He had increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) contents. Human leukocyte antigen (HLA) B27 was detected but serum rheumatoid factor was not in the patient. A skin biopsy revealed psoriasis and ultrasonography demonstrated synovitis in right knee and ankle. Juvenile psoriatic arthritis was diagnosed based on his physical, laboratory and skin biopsy findings. A treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and sulfasalazine produced no effect. Leflunomide in conjunction with anti-TNF biologic agents (Etanercept) was administered, followed by symptomatic improvement 2 weeks later.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(4): 339-342]

Key words: Psoriatic; arthritis; Child

银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)是一种与银屑病相关的炎性关节病,成人报道较多^[1,2],本病在儿童少见,国内至今未见有关儿童病例的单独报道。本文专门报道1例幼年银屑病关节炎(juvenile psoriatic arthritis, JPsA),以引起儿科同道们重视,提高对本病的认识,避免漏诊;并介绍本例治疗有效的2种新药:免疫抑制剂来氟米特^[3-5]和 anti-TNF 的生物制剂依那西普^[4-6]。

1 概述

JPsA 是指年龄 < 16 岁的儿童出现与银屑病相关的炎性关节病。国外开始关注 JPsA 不过 30 多年; JPsA 占幼年慢性关节炎的 2% ~ 15%; 年龄 < 16 岁的儿童银屑病发病率约为 0.5%, JPsA 发病率为 2.3 ~ 3.0/10 万; 而成人银屑病发病率为 1% ~ 3%, 患者中 20% ~ 30% 发生 PsA^[6]。

1.1 病因、发病机制与病理

JPsA 病因尚不明,是否与上呼吸道或皮肤链球

[收稿日期] 2007-02-20; [修回日期] 2007-03-26

[作者简介] 鲁珊,女,大学,主任医师。主攻方向:小儿心血管疾病。

菌感染、病毒感染如水痘病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒 A 型和 B 型、副流感病毒、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒或支原体感染有关尚不清楚。发病机制与病理改变基本同成人 PsA^[6]。

1.2 临床表现

根据起病时关节受累情况, JPsa 分为 5 种类型: 单关节炎或非对称性少关节炎(70%); 对称性多关节炎(15%); 远端指(趾)间关节炎(5%); 脊柱关节炎(5%); 残毁性关节炎(5%)。临床表现包括关节炎(>6周)、银屑病皮损、银屑病家族史(指一级亲属)、指(趾)炎(典型者呈“腊肠”样改变)及指(趾)甲呈“顶针”样凹陷; 发热等全身症状少见。实验室检查除抗核抗体(ANA)阳性占30%~60%外, 类风湿因子(RF)阴性等其他改变同成人 PsA。影像学检查除骶髂关节侵蚀少见、骨质溶解罕见外, 其他改变同成人 PsA。与成人 PsA 不同之处在于: JPsa 发病率较低; 女>男; 发病年龄为学龄前和学龄儿童(年龄集中于10岁), <1岁罕见; 大多数患儿关节炎发生在银屑病之前, 同时发生者<10%; 常以非对称性少关节炎起病; 远端指间关节炎和指甲营养不良如甲板增厚、浑浊、变色或甲剥离少见; 与骶髂关节炎、附着点炎、急性眼葡萄膜炎或人类白细胞抗原(HLA) B27(+)等相关的脊柱关节病亦少见^[6]。

1.3 鉴别诊断

JPsa 应与幼年特发性关节炎(即幼年类风湿性关节炎)、幼年强直性脊柱炎鉴别。幼年特发性关节炎的鉴别要点为: 多为对称性近端指间关节受累; 无特殊指甲病变及银屑病皮损; RF 可为(+); X 线无“铅笔帽”样改变^[1,2,3,6]。幼年强直性脊柱炎的鉴别要点为: 影像学证实的脊柱及骶髂关节受累(必须具备)多为对称性; 多有附着点炎; 无特殊指甲病变及银屑病皮损; HLA-B27(+)只有参考价值: 阳性更支持该病, 阴性亦不能除外该病^[1,2,3]; 必须除外 Reiter 综合征、炎性肠病、反应性关节炎、JPsa 等其他脊柱关节病。而诊断 JPsa 不一定具备影像学证实的脊柱及骶髂关节受累; 如 HLA-B27(+), 则可能出现影像学证实的脊柱及骶髂关节受累和附着点炎。

1.4 治疗与预后

JPsa 的治疗原则同成人 PsA^[3-6], 药物方面可用非甾体抗炎药如萘普生、布洛芬、双氯芬酸钠(扶他林)等; 加用柳氮磺吡啶、甲氨喋呤等, 应注意药物副作用; 关节腔注射长效皮质激素; 配合外用药物及物理疗法等。目前成人 PsA 已开始应用免疫抑

制剂来氟米特^[3-5]和 anti-TNF 的生物制剂依那西普^[4,5]治疗。关于预后, 与其他以少关节炎起病的幼年慢性关节炎相比, JPsa 预后较差, 10% 的患儿遗留严重残疾, 应用甲氨喋呤等免疫抑制剂和 anti-TNF 的生物制剂可能改善 JPsa 的预后^[6]。

2 病例报告

2.1 入院情况

患儿, 男, 12岁。主因双足跟肿痛1年半, 加重伴右膝、踝关节肿痛及活动受限2月, 右髌关节痛1周于2006年11月2日入儿科。患儿1年前因双足跟肿痛在本院外科门诊查 ESR 34 mm/h, HLA-B27(+), 诊断幼年类风湿性关节炎少关节型, 间断口服双氯芬酸钠 12.5 mg, 3次/日, 症状可减轻, 停药后又加重。否认发热、皮疹、脱发、呕吐、腹泻、脓血便、腹痛、腰痛及背痛。否认关节炎和银屑病家族史。患儿及家长均未注意皮肤和指甲损害。体查: T 36.5℃, P 70次/min, R 16次/min, BP 110/70 mmHg, 体重 40 kg。右手拇指末节皮肤干燥、脱屑, 双手指甲呈“顶针”样凹陷; 双足掌跖皮肤增厚, 有对称性红斑、鳞屑性斑块伴脓疱; 指(趾)无“腊肠”样改变。口腔无疱疹、溃疡, 咽无充血, 双扁桃体无肿大。双肺未闻及啰音。心律齐, 心音有力, 未闻及杂音。双下肢“4字”试验阴性, 右髌关节外侧、右膝关节外侧肿胀及压痛, 右膝关节呈屈曲状, 不能完全伸直, 右侧浮髌试验(+), 右踝关节内、外侧肿胀及压痛, 双足跟肿胀及压痛。皮肤科会诊考虑虽然指甲有特征性改变, 但双足掌跖对称性皮损不典型, 建议行皮肤活检以确诊银屑病。眼科和泌尿外科会诊未见异常。

2.2 实验室与影像学检查

血常规 HGB 111 g/L, RBC $4.4 \times 10^{12}/L$, WBC $9.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.63, 淋巴细胞 0.33, 单核细胞 0.034, PLT $391 \times 10^9/L$ 。多次尿、便常规及潜血阴性。ESR 增快(50 mm/h), CRP 升高(2.3 mg/dL), RF 阴性, ASO < 250 IU/mL。HLA-B27(+). 肝、肾功能、尿酸、心肌酶未见异常。ANA、抗可提取核抗原抗体(ENA)、抗双链 DNA 抗体(ds-DNA)阴性。免疫球蛋白及补体阴性, T 淋巴细胞亚群示 CD₃ 降低, CD₄ 及 CD₈ 升高。血浆蛋白电泳示 α_2 球蛋白升高。PPD 试验阴性。X 线: 胸片、双骶髂关节、双髌关节正位未见异常。双骶髂关节核磁平扫及增强未见异常。双膝、踝关节超声: 右髌腱髌骨附着部肿胀伴髌骨表面不规则(骨皮质侵蚀改变), 右

踝距关节积液,最大液深0.7 cm。心电图、Holter、超声心动图未见异常。

2.3 诊断与治疗

入院诊断考虑 JPsA 可能性大。入院后体温正常,第7天给予奈普生0.22,2次/日。第12天在皮肤科门诊行左足掌跖皮损活检,病理结果显示表皮角化不全,角质层内伴 Munro 脓肿形成,未见 Kogoji 海绵状脓疱;真皮乳头内血管扩张、充血,真皮浅层散在淋巴细胞浸润,符合银屑病(图1),故确诊为 JPsA。第15天患儿右膝关节肿痛伴活动受限无明显好转,复查 ESR 无变化(50 mm/h),CRP 稍下降(1.6 mg/dL)。第17天请风湿免疫科会诊,给予右膝关节穿刺抽液后注射1次复方倍他米松(得宝松)1 mL;继用奈普生0.22,2次/日;加用柳氮磺吡啶0.5,2次/日;来氟米特10 mg,隔日一次及保肝治疗;右膝关节外用1%双氯芬酸钠乳剂,4次/日;辅理疗;并准予当天出院转风湿免疫科门诊治疗,嘱患儿注意休息。

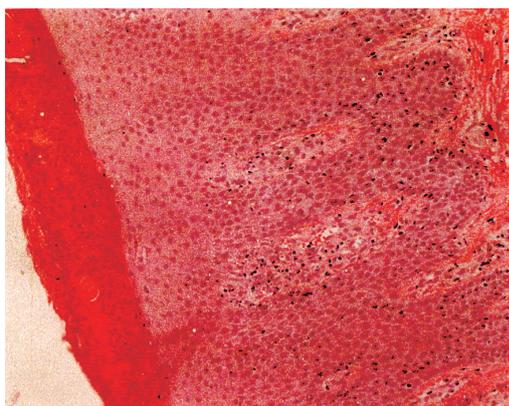


图1 光镜下观察银屑病左足掌跖皮损的病理学变化(苏木精-伊红染色,×40)。表皮角化不全,角质层内伴 Munro 脓肿形成,未见 Kogoji 海绵状脓疱;真皮乳头内血管扩张、充血,真皮浅层散在淋巴细胞浸润。

患儿出院第9天主因右膝关节肿痛伴活动受限4 d于2006年11月27日再次入风湿免疫科,体检:体温、脉搏、呼吸、血压均正常,体重40 kg,阳性体征与第1次入院相同。实验室检查:血常规未见异常,多次尿、便常规及潜血阴性,ESR 继续增快(65 mm/h),CRP 又升高(2.7 mg/dL),RF 阴性,ASO < 250 IU/mL,肝、肾功能、尿酸、心肌酶、血脂、电解质未见异常,结核菌抗体阴性。入院后诊断 JPsA,考虑病情活动,尚未控制,故停用奈普生及柳氮磺吡啶;给予双氯芬酸钠50 mg,2次/日;来氟米特改为10 mg,1次/日;并保肝治疗。入院第3天加用依那西普

12.5 mg + 注射用水1 mL,皮下注射,每周二、五各1次。第8天患儿第2次用依那西普后,双侧臀部及大腿皮肤出现充血性斑丘疹,伴瘙痒、抓痕,1、2天后消退,再次用依那西普后又出现,考虑系依那西普的过敏反应,给予氯雷他定(开瑞坦)10 mg,1次/日后,过敏性皮疹减轻,继用该药。鉴于依那西普亦有抗炎作用,故第9天停用双氯芬酸钠。第18天复查血常规未见异常,ESR 接近正常(16 mm/h),CRP 阴性,肝功能、电解质未见异常。第19天患儿右膝关节肿痛伴活动受限明显好转,病情稳定出院,嘱患儿注意休息,继用依那西普12.5 mg,皮下注射,每周2次;来氟米特10 mg,1次/日;氯雷他定10 mg,1次/日及保肝治疗;风湿免疫科门诊定期复查。

3 诊断要点与鉴别诊断

本例为12岁男性儿童,有下肢不对称周围关节炎及附着点炎;有掌跖脓疱型银屑病皮损及指甲特征性改变;RF 阴性;符合 JPsA 单关节炎或非对称性少关节炎型^[1,2,3,6]。

鉴别诊断:本例2次检查 HLA-B27(+),应除外 Reiter 综合征、炎性肠病、反应性关节炎等其他脊柱关节病。患儿无结膜炎、角膜炎、尿道炎、龟头炎,Reiter 综合征可除外;无腹泻等消化道症状,炎性肠病、反应性关节炎亦可除外。

4 诊断思维

患儿1年半前以双足跟肿痛起病,逐渐出现右膝、踝关节炎;有附着点炎;RF 阴性;2次检查 HLA-B27(+);未发现影像学证实的脊柱及骶髂关节受累,以类风湿关节炎治疗效果不佳。查体发现有皮损及指甲特征性改变,因此想到行皮肤活检以确诊银屑病。

本例患儿及家长均未注意皮肤和指甲损害。此次入院体检发现双手指甲呈“顶针样”凹陷,双足掌跖皮肤有对称性红斑、鳞屑性斑块伴脓疱,但无典型银屑病皮损(Auspitz 征)^[3],经皮肤活检后,病理结果符合银屑病;再结合临床皮损特点,考虑掌跖脓疱型银屑病,但病理未见 Kogoji 海绵状脓疱,可能与切片未切到有关。关于皮损与关节炎发生的时间顺序,由于病史未提供,故不好判断。本病手足指(趾)X线检查有“铅笔帽”样改变^[1,2,3,6],但由于患儿手足指(趾)间关节炎表现不明显,因而忽视了手

足指(趾)X线检查。本例有附着点炎,2次检查HLA-B27(+),表明患儿可能出现脊柱及骶髂关节受累,但目前经核磁增强扫描仍未发现骶髂关节受累,应继续随访骶髂关节的变化^[1,2]。本例周围关节炎及附着点炎较重,尤其是右膝关节炎,但皮损较轻,局限于双足掌跖,体检容易遗漏,必须脱袜子才能发现,这也提醒儿科医生注意,今后对儿童关节炎患儿,应注意检查全身皮肤和指甲有无损害,以除外JPsA。

关于PsA的治疗,目前成人已开始应用免疫抑制剂来氟米特^[3,4,5]和anti-TNF的生物制剂依那西普^[4,5]。由于细胞免疫在PsA的发病中发挥了重要作用,T细胞的过度分化、激活加重了PsA的进展,当T细胞活化后,其产生的一系列炎症因子都是通过细胞内二氢乳酸脱氢酶激活的嘧啶合成过程形成的,而来氟米特通过抑制二氢乳酸脱氢酶,有效地阻止了T细胞的嘧啶合成,抑制了T细胞的分化、激活,故可以改善关节炎的症状。炎症细胞,特别是巨噬细胞的激活和趋化将加重PsA的进程,而TNF正是介导炎症细胞激活的主要因子,TNF在PsA的皮损和关节滑膜液及血浆中高度表达,它激活一系列细胞因子,最终导致软骨及骨组织损伤,anti-TNF制剂可阻断上述作用或干扰炎症级联反应中的关键步骤,能够真正阻止关节结构破坏,阻止病情发展。依那西普为重组人II型TNF- α 可溶性受体-抗体融合蛋白,可结合血中可溶性TNF,而阻断其后续效应,是目前应用较多的一种anti-TNF制剂^[4,5]。成人剂量来氟米特20mg/d,疗程至少12周^[3,4,5];依那西普25mg,皮下注射,每周2次,疗程12周^[4,5]。

本例确诊JPsA后转风湿免疫科开始系统治疗。由于患儿经非甾体抗炎药、柳氮磺吡啶和关节腔注射长效皮质激素治疗^[3]后,右膝关节肿痛伴活动受限无明显好转,ESR继续增快,表明病情活动,尚未控制,故改用来氟米特^[3,4,5];并加用依那西普^[4,5,6],皮下注射。2周后,患儿右膝关节肿痛伴活动受限

明显好转,ESR接近正常,CRP阴性,尚未发生肝损害、白细胞减少、腹泻、脱发、血压升高等来氟米特的副作用^[3,4,5],亦未诱发结核感染等依那西普的副作用^[4,5],只是后者发生过敏性皮疹,经抗过敏治疗后仍可继续用药。本例治疗有效,表明来氟米特和依那西普亦可用于12岁以上儿童,但需注意,剂量应根据体重酌情减量,本例为成人剂量的一半;依那西普需冷藏避光保存,价格昂贵,应根据患儿家庭经济条件选用;有活动性结核病和肿瘤的患儿应避免应用。

5 评论

幼年银屑病关节炎临床少见,临床表现及症状体征可不典型,易与幼年性特发性关节炎相混淆,当出现关节炎等症状且治疗效果不佳时,应引起重视,注意检查全身皮肤、指甲,做皮肤活检,以明确诊断。免疫抑制剂来氟米特和anti-TNF的生物制剂依那西普治疗有效。今后尚需长期观察药物疗效及副作用,如依那西普是否诱发恶性肿瘤等^[4,5],积累病例数,总结儿童用药经验。

[参 考 文 献]

- [1] 张江林,张振春,黄烽.以关节炎为首表现的银屑病关节炎的临床特征[J].中华风湿病学杂志,2003,7(4):201-203.
- [2] 张江林,黄烽,刘湘源.银屑病关节炎临床特点及与HLA-B27的相关性研究[J].中华风湿病学杂志,1999,3(2):87-89.
- [3] 中华医学会风湿病学分会.银屑病关节炎诊治指南(草案)[J].中华风湿病学杂志,2004,8(3):181-183.
- [4] 何坚,唐福林.银屑病关节炎的药物治疗[J].中华风湿病学杂志,2004,8(11):690-692.
- [5] 王磊,王宝玺.银屑病关节炎的治疗进展[J].中国皮肤性病学杂志,2006,20(6):372-375.
- [6] Petty RE, Southwood TR [M].//Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, 324-331.

(本文编辑:吉耕中)