

复发性多软骨炎一例

孟思明 徐晓雯 单锡峥 邱淑佳 沈晔婧 秦梦

〔关键词〕 多软骨炎,复发性; 气管狭窄; 气道内支架

患者,男,37 岁,因“反复胸闷、喘息发作 1 年余,加重 3 天”于 2019 年 1 月 16 日于我院就诊。患者 1 年余前于家中装修后出现反复发作性胸闷不适,伴活动耐力明显减退,登楼有明显气促,症状逐渐加重,院外确诊为哮喘后规律使用布地奈德/福莫特罗(160 μ g/4.5 μ g)吸入治疗,自诉胸闷气促较前缓解。3 天前患者无明显诱因下出现呼吸困难加重,静息状态下即感气促,不能言语,胸部 CT 检查示双侧支气管管腔狭窄,管壁增厚(图 1)。病程中患者呼吸困难逐渐加重,伴有间歇性双耳廓疼痛肿胀,无关节肿痛、口干、眼干等不适,就诊于我院门诊。入院体格检查:T 36.8 $^{\circ}$ C, P 122 次/分, R 28 次/分, Bp 139/92 mmHg。神志清楚,气促,呈端坐位,双耳廓松软塌陷,弹性减弱(图 2),鼻梁塌陷(图 3)。双肺呼吸音粗,可闻及呼气相哮鸣音,心脏、腹部体格检查未见明显异常,双下肢无水肿。辅助检查:肺功能检查示:重度混合性通气功能障碍,中央气道阻力升高,总气道阻力升高,支气管舒张试验阴性,用力肺活量占预计值的百分比(FVC% pred)62.6%,第 1 秒用力呼气量占预计值的百分比(FEV₁% pred)11.5%,FEV₁/FVC 15.46%,流量-容积曲线(F-V 曲线)提示呼气相气流明显受限,表现为呼气相平台样改变。实验室检查:风湿系列(抗双链 DNA 抗体、抗 SSA/SSB 抗体、抗 Jo-1 抗体等)、抗中性粒细胞胞浆抗体(p-ANCA、c-ANCA、PR3、MPO 等)及肿瘤标志物等检查结果均为阴性,结合患者临床表现及气道病变,综合考虑为复发性多软骨炎(RP),治疗方案为泼尼松片 80 mg 每日 1 次口服,持续正压通气呼吸机辅助通气治疗,患者呼吸困难较前无明显改善,转院至上级医院行气道内支架植入治疗。后续电话随访患者已成功植入气道内支架,气促症状较前缓解,目前尚无支架内狭窄及移位等并发症出现。

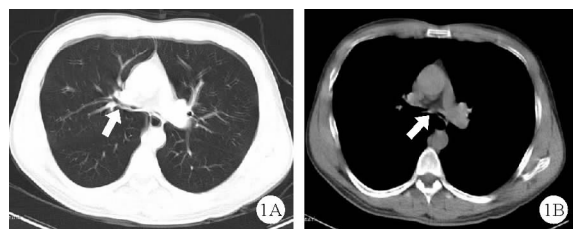


图 1 患者胸部 CT 检查结果:呼气相气管管腔狭窄更加明显,如箭头所示(A:肺窗,B:纵隔窗)



图 2 患者耳廓软骨塌陷



图 3 患者鼻梁塌陷

讨 论

RP 是一种侵犯软骨组织器官的自身免疫性疾病。该病可累及耳、鼻、喉、气管、支气管等软骨,出现广泛性、复发性及破坏性炎症,患者的 5 年生存率为 75%^[1-2]。由于该病起病隐匿,临床表现多样,容易误诊^[3]。其中累及气道的 RP 患者常预后不佳,病死率更高。因此熟练掌握本病的临床表现较为重要。

RP 的发病机制和病因尚不完全清楚,普遍认为 RP 是一种自身免疫性疾病,其发病机制可能与各种理化因素引起细胞及体液免疫异常,从而攻击自身软骨组织,导致软骨结构及其他富含蛋白组织破坏。已有研究在遗传学上认为人类白细胞抗原(HLA)DR4 与 RP 易感性相关,而器官受累程度与 HLA-DR6 之间存在负相关^[4]。急性期 RP 患者血清中可检测到 II 型、IX 型和 XI 型等数种胶原蛋白抗体,II 型胶原占软骨总胶原含量的 95% 以上,其抗体滴度与病情严重程度密切相关。血清中还有针对软骨的自身抗体,如寡聚聚集基质蛋白(COMP)和 Matrilin-1 自身抗体。Matrilin-1 在气管、鼻、耳软骨的细胞间基质中高表达,但在正常成人关节软骨中不表达;COMP 主要存在于软骨、韧带和肌腱的细胞外基质中。Saxne 等^[5]研究发现在 RP 疾病过程中,这两种软骨基质蛋白的血清水平呈现出截然不同的变化。在 RP 急性发作期,Matrilin-1 致病性抗体水平升高,这可能

与机体 Matrilin-1 诱发自身免疫变态反应活动增加有关。血清 COMP 水平则与 RP 疾病活动呈负相关,急性发作期 COMP 血清学水平降低,而在疾病临床缓解的过程中其滴度逐渐增加,提示 COMP 的表达增加可反映组织自我修复过程。

RP 临床表现无明显的性别和年龄差异,患者可骤然起病或病情突然加重。当患者以发热、疲乏、盗汗、体重下降等非特异性症状起病时常易延误诊治。RP 临床表现包括:(1)耳部受累:双侧耳廓软骨炎是 RP 的常见特征,约 20% 患者以此为首发症状^[6-7]。初期可表现为累及耳廓软骨的红、肿、热、痛结节,数日内自行消退,可反复发作,最终导致软骨基质严重受损并被纤维组织取代,耳廓塌陷畸形出现结节状或疣状改变,称之为“菜花耳”。后期病变可累及内耳,引起耳道水肿导致前庭功能损伤。(2)鼻部受累:鼻软骨受损活动期可表现为鼻部局部红肿、压痛,反复发作造成鼻软骨局限塌陷形成鞍鼻畸形。(3)呼吸系统受累:虽然 RP 发病无明显性别差异,但气道受累更常见于女性患者^[8]。约半数患者病变累及喉部、气管、支气管软骨,表现为炎症水肿导致声音嘶哑、刺激性咳嗽、呼吸困难及喘鸣。病变早期累及气管软骨使其气道支撑力不足导致软骨塌陷,因此,早期评估患者弥漫气道狭窄原因及严重程度极为重要。病变晚期,由于气管瘢痕形成,呼吸道分泌物不能及时咳出,从而继发肺部感染,加速患者死亡。(4)其他:RP 累及心血管系统时表现为心肌炎、心内膜炎等,其中主动脉瓣关闭不全是最常见的严重并发症,通常是由主动脉炎进行性扩张所致,并非主动脉瓣病变^[9]。受累患者皮损无特异性,约 1/4 患者会有皮肤损害,可表现为口腔溃疡、红斑结节等。

RP 目前尚缺乏特异性的检查,诊断主要依据患者临床表现。中华医学会风湿病学分会制定的《复发性多软骨炎诊治指南》中提到,满足下列两项主要标准或 1 项主要标准加 2 项次要标准即可确诊:(1)主要诊断标准:①已经证实累及耳软骨的发作性炎症;②已经证实累及鼻软骨的发作性炎症;③已经证实累及喉、器官软骨的发作性炎症;(2)次要标准:①眼炎;②听力减退;③前庭功能不全;④血清阴性关节炎。本例患者确诊前因有特殊物质接触史(装修材料)而被误诊为支气管哮喘急性发作,后结合鼻骨塌陷、耳廓松弛、听力下降及弥漫的气管支气管狭窄而诊断为 RP。由于临床上该疾病较为少见,临床医师认识有限,加之本病具体发病原因仍不清楚,故极易误诊。

影像学检查已成为诊断 RP 的最主要方法之一,早期即可检测气道壁厚度、气道狭窄、气道软化、气道壁钙化及空气潴留^[10]。RP 患者的影像学检查主要表现为气道管壁增厚及密度增高,当管壁增厚逐渐出现钙化时提示病情已进展为中晚期。气管支气管淀粉样变可导致气管弥漫性增厚,并常累及膜部,而 RP 患者膜部不受累,为其特异性表现。本例患者呼气相扫描显示,气管支气管及各叶段支气管管壁增厚、管腔狭窄。支气管镜检查因有诱发致命性呼吸窘迫的风险,其应用具有一定局限性^[11]。¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)正电子发射计算机断层显

像(PET)/CT 检查可在病变部位发现 FDG 浓聚而备受关注。

目前临床上大部分患者以类固醇治疗为首选,目的是有效控制炎症,延缓炎症对气道软管的破坏,病变进展迅速时可加用免疫抑制剂。近年来生物制剂的出现为耐受免疫治疗的患者提供了新的选择,已有文献报道抗肿瘤坏死因子(TNF)- α 制剂如依那西普、阿达木单抗成功用于治疗 RP 呼吸道受累的患者,但其长期疗效和安全性尚需进一步验证。RP 患者晚期因气道软骨广泛破坏导致气管狭窄或气管塌陷引起重度呼吸困难,可考虑尽早行气管切开术。若狭窄部位位于气管下段或支气管,介入内镜治疗效果较为显著。虽然支架置入术可显著改善患者呼吸困难,但安装支架后可使主支气管压力骤降而出现气道塌陷或加重患者呼吸困难,其远期疗效有待进一步观察。本例患者单用糖皮质激素及无创机械通气治疗,症状未见明显好转,建议转诊外院行气道内支架介入治疗。后续电话随访患者已成功置入气道内支架,气促症状较前缓解。

综上所述,RP 发病率较低,病变累及气道的患者预后相对较差。因其临床表现隐匿,专科医生对此常缺乏足够认识而延误诊治。临床医师应熟练掌握该疾病患者的临床症状、体征、影像学表现及病变部位的病理学特点,做到早期诊断及治疗,以期改善患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Hong G, Kim H. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with relapsing polychondritis with airway involvement[J]. Clin Rheumatol, 2013, 32(9): 1329-1335.
- [2] Anchan SV, Garag SS, Arunkumar JS, et al. An interesting case of relapsing polychondritis in a young girl[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(12): 2976-2977.
- [3] 崔紫阳, 王袁, 戈艳蕾, 等. 误诊为布氏杆菌病的复发性多软骨炎一例[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(12): 856-857.
- [4] Zeuner M, Straub RH, Rauh G, et al. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients[J]. J Rheumatol, 1997, 24(1): 96-101.
- [5] Saxne T, Heinegard D. Serum concentrations of two cartilage matrix proteins reflecting different aspects of cartilage turnover in relapsing polychondritis[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(2): 294-296.
- [6] Meadam LP, O' Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature[J]. Medicine, 1976, 55(3): 193-215.
- [7] Michet CJ, O' Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations[J]. Ann Intern Med, 1986, 104(1): 74-78.
- [8] Chang SJ, Lu CC, Chung YM, et al. Laryngotracheal involvement as the initial manifestation of relapsing polychondritis[J]. J Chin Med Assoc, 2005, 68(6): 279-282.
- [9] Del RA, Petix NR, Pratesi M, et al. Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 1997, 26(6): 840-844.
- [10] Lin ZQ, Xu JR, Chen JJ, et al. Pulmonary CT findings in relapsing polychondritis[J]. Acta Radiol, 2010, 51(5): 522-526.
- [11] Ernst A, Rafeq S, Boisselle P, et al. Relapsing polychondritis and airway involvement[J]. Chest, 2009, 135(4): 1024-1030.

(收稿日期:2019-04-15)

(本文编辑:张一冰)