

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.24.030
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231008.1051.014\(2023-10-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231008.1051.014(2023-10-08))

罕见重叠综合征 1 例的诊治*

孙 杰¹, 钟艳艳¹, 解见业¹, 董 静^{2△}
(青岛大学附属医院:1. 全科医学科;2. 风湿免疫科, 山东青岛 266003)

[关键词] 重叠综合征; 抗合成酶综合征; 类风湿性关节炎; 干燥综合征; 病例报道
[中图分类号] R593.2 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2023)24-3834-04

重叠综合征(overlap syndromes, OS)是指患者存在两种及以上结缔组织病重叠,需同时满足相应的结缔组织病诊断标准^[1]。目前报道最多是同时合并两种结缔组织病的 OS,同时合并 3 种以上结缔组织病者相对较少见。国内报道 1 例患有 6 种自身免疫性疾病的 OS 患者^[2],但其中的溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬化及桥本甲状腺炎属于器官特异性自身免疫性疾病,并不属于结缔组织病。国外报道 1 例重叠了 4 种结缔组织病[系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、多发性肌炎(polymyositis, PM)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)]的 OS 患者^[3],国内尚未见类似报道。现将本院收治的 1 例抗合成酶综合征(anti-synthetase syndrome, ASS)、RA、干燥综合征、SLE 不除外的 OS 患者情况报道如下。

1 临床资料

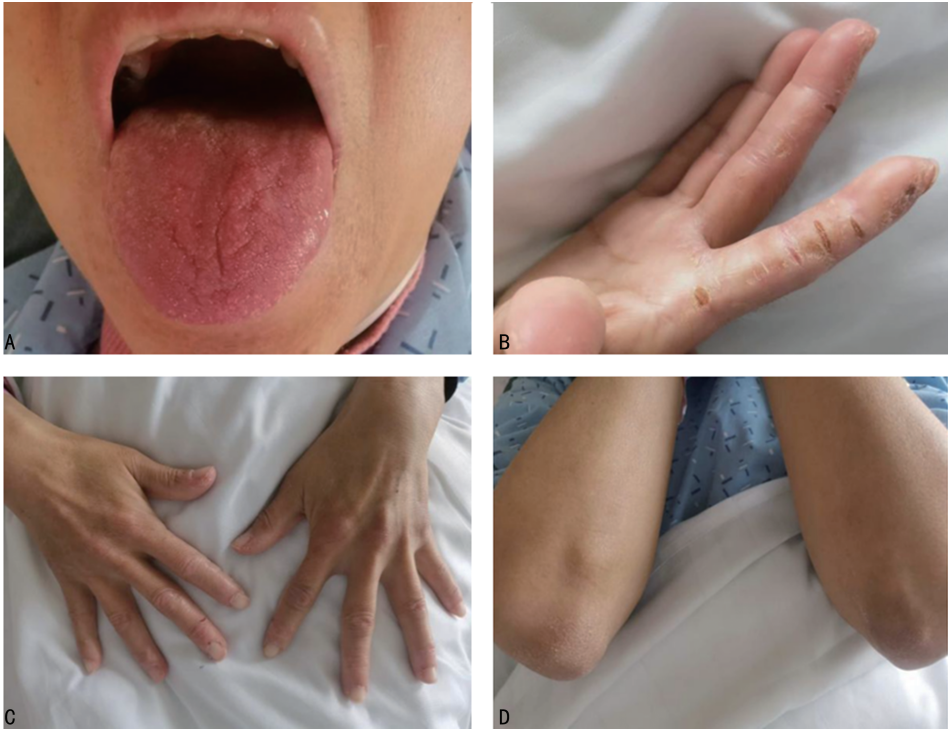
患者,女,48 岁,因“多关节肿痛 1 年,胸闷、憋气 2 个月”于 2022 年 4 月 11 日入院。患者 1 年前出现双手指多关节肿胀、疼痛,伴晨僵>1 h,后逐渐累及全身多关节,伴口干、眼干,就诊于当地医院,诊断为“RA、干燥综合征、皮炎”,给予泼尼松 40 mg 每天 1 次、来氟米特 10 mg 每天 1 次、氨甲蝶呤 5 mg 每周 1 次治疗,症状好转,半年前自行停药。2 个月前出现胸闷、憋气,活动后明显,遂来本院就诊。入院查体:舌面干燥少苔(图 1A)。双侧呼吸音粗,未闻及明显干啰音。心律齐,P2>A2。“技工手”(图 1B),双手近端指间关节肿胀压痛,双手指关节伸面 Gottron 征(图 1C),双侧肘关节伸面可触及皮下结节(图 1D),质硬,不易活动,无压痛。血常规:WBC $8.42 \times 10^9/L$,Hb 100 g/L,清蛋白 26.5 g/L,红细胞沉降率 51 mm/h,C 反应蛋白 44.6 mg/L。血气分析:pH 7.54,氧分压 130 mmHg,二氧化碳分压 33 mmHg,二氧化碳总量 29.2 mmol/L,实际碳酸氢盐 28.2 mmol/L,细胞外碱剩余 5.7 mmol/L,全血碱剩余 5.6 mmol/L,氧饱

和度 99.2%,标准碳酸氢盐 29.3 mmol/L,乳酸 1.6 mmol/L。Coombs' 试验为阳性,CD4 绝对计数 187 cell/ μ L,补体 C₃ 0.7 g/L,补体 C₄ 0.09 g/L,免疫球蛋白 G 21.5 g/L,类风湿因子 117 IU/mL。抗核抗体为阳性,细胞质颗粒型 1:1 000。抗 SSA 抗体、抗核糖核酸蛋白抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 Ro-52 抗体均为强阳性,肌酶水平正常,肌炎抗体谱示抗 Jo-1 抗体阳性,其余肌炎抗体阴性。细胞因子、抗环瓜氨酸多肽抗体、转氨酶、肾功能、肌酸激酶、尿液分析、铁蛋白、BNP、肌钙蛋白、传染性标志物等未见异常。Schirmer 试验:双眼<5 mm,考虑干眼症;彩色多普勒超声提示双腕关节滑膜增厚、关节腔积液,考虑炎症(见图 2A、B);双手 X 线未见骨质破坏。甲状腺彩色多普勒超声提示桥本甲状腺炎;淋巴结彩色多普勒超声提示颈部及双侧腋下淋巴结增大;涎腺彩色多普勒超声提示双侧腮腺、颌下腺体积小并不均质改变;唾液腺动态 ECT 提示唾液腺分泌功能明显下降;心脏彩色多普勒超声提示右房增大,右室增大,三尖瓣反流(重度),肺动脉瓣反流(轻-中度),肺动脉高压(肺动脉收缩压 115 mmHg),右心功能减低;胸部 CT 提示双肺间质性炎症可能性大(图 3A),心包积液(图 3B);肺功能检查示小气道气流受限,中度弥散功能障碍。盆腔 CT 提示盆腔积液;上下腹部 CT 未见明显异常。诊断:OS(ASS、RA、干燥综合征、SLE 不除外)、肺动脉高压(重度)、间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)、桥本甲状腺炎。2022 年 4 月 11 日给予甲泼尼龙 40 mg 每天 1 次静脉滴注,联合他克莫司 0.5 mg qd 口服及环磷酰胺静脉滴注,后因他克莫司不耐受换用吗替麦考酚酯 0.5 g 每天 2 次,辅以罂粟碱、前列地尔改善微循环,波生坦降低肺动脉压,低分子肝素抗凝,甲状腺素补充治疗,呋塞米利尿等对症支持治疗。经治疗后患者关节疼痛症状减轻,胸闷憋气症状明显改善,皮下结节减小,2022 年 4 月 25 日复查血常规:WBC $7.56 \times 10^9/L$,Hb 99 g/L,清蛋白 30 g/L,红细胞沉降率 30.1 mm/h,CRP 1.06 mg/L,补体 C₃ 0.71

* 基金项目:山东省青岛市卫生健康委员会医疗卫生科研计划项目(2021-WJZD200);青岛大学附属医院临床+X 项目(QDFY+X2021041)。
作者简介:孙杰(1991-),主治医师,硕士,主要从事风湿病学研究。△ 通信作者,E-mail: dongjing@qduhospital.cn。

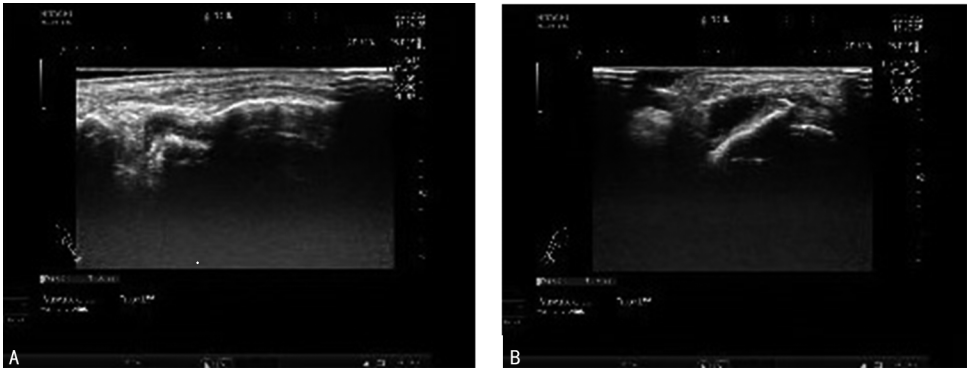
g/L,补体 C₄ 0.07 g/L,免疫球蛋白 G 20.6 g/L。胸部 CT 示间质性炎症较前变化不大、侧少量胸腔积液,心脏彩色多普勒超声示肺动脉高压(肺动脉收缩压 90 mmHg)、右房扩大、右室扩大、三尖瓣反流(中度)、主

动脉瓣反流(轻度)、二尖瓣反流(轻度),患者好转出院。出院后门诊规律随访,继续给予激素、吗替麦考酚酯、华法林、波生坦等药物治疗,复查血常规、CRP、肝肾功能正常。



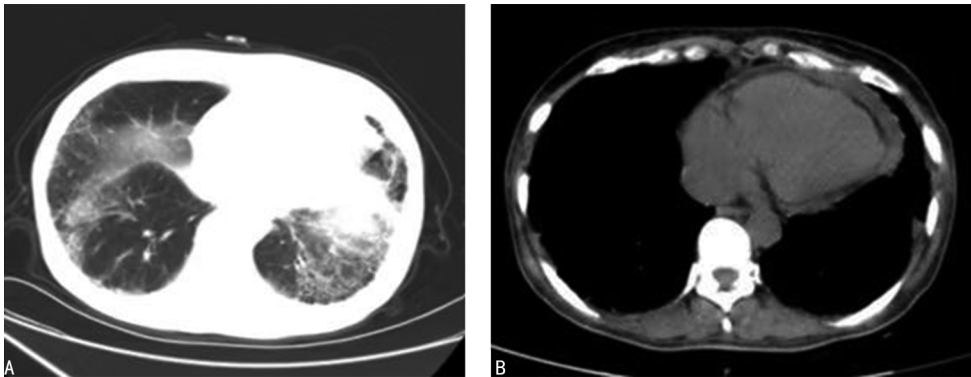
A:舌面干燥少苔;B:技工手;C:双手指间关节伸面 Gottron 征;D:肘关节伸面皮下结节(类风湿结节)。

图 1 患者查体图



A:右腕关节;B:左腕关节。

图 2 关节彩色多普勒超声图



A:ILD;B:心包积液。

图 3 胸部 CT 图

2 讨 论

OS 是指患者存在两种及以上结缔组织病的重叠,需同时满足相应的结缔组织病诊断标准^[1]。OS 的发病机制目前尚不明确。OS 比较少见,其发病率为结缔组织病的 4.5%~25.0%^[4-5]。国外报道较多的是 SSc 重叠其他结缔组织病,20%~30% 的 SSc 患者可以表现为 OS 或者合并其他自身免疫性疾病^[6-7]。OS 临床表现多样,主要取决于结缔组织病的组成种类,其中最常见的临床表现为肌肉骨骼受累,其次为皮肤受累^[4,8-9]。结缔组织病具有多种组合,这使得 OS 的临床表现缺乏特异性,为 OS 内部结缔组织病种类的明确诊断增加了难度。报道较多的 OS 为 SLE 合并 SSc、SLE 合并 PM/皮肌炎、SLE 合并干燥综合征、SSc 合并 RA、SSc 合并 PM/皮肌炎、RA 合并干燥综合征^[4,8-10]。OS 的基础治疗为糖皮质激素与羟氯喹,必要时可以使用免疫抑制剂。在难治性病例治疗中,可考虑应用生物制剂和静脉注射高剂量免疫球蛋白^[11]。

根据本例患者的临床表现、实验室检验结果及相关检查结果,参考 2011 年的 ASS 诊断标准^[12]、1987 年美国风湿病学会的 RA 分类标准^[13]、2002 年的干燥综合征国际分类标准^[14],符合 ASS、RA、干燥综合征,故 OS 诊断成立。因患者有明显的关节症状伴有晨僵,查体有类风湿结节并随着治疗而变小,类风湿因子升高,超声提示双腕关节滑膜增厚、关节腔积液,这些均符合 RA 表现,虽然双手 X 线片未见骨质破坏,考虑与发病时间较短有关。当然,关节炎也可见于干燥综合征或 ASS,但是滑膜增厚及类风湿结节在干燥综合征和 ASS 少见,故仍诊断 RA,由于患者拒绝活检,缺乏病理结果是本研究的缺憾。关于 SLE 的诊断,本例患者无狼疮的典型临床表现,无标志性的抗体阳性(抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体阴性),ANA 强阳性,根据 2019 年欧洲抗风湿联盟/美国风湿病协会最新 SLE 分类标准^[15],总分共计 13 分(溶血性贫血 4 分+胸膜或心包渗出液 5 分+补体 C₃ 和 C₄ 降低 4 分),满足 SLE 的分类标准。鉴于干燥综合征、ASS 也可出现溶血性贫血、补体降低及浆膜腔积液,且该患者无典型的狼疮抗体,因此笔者诊断 SLE 的诊断不排除。ASS 虽然可以并发关节炎、肺间质病变、贫血等,但是同时重叠 3 种结缔组织病并满足各个疾病的分类标准非常罕见。国外报道 1 例患者与本例情况类似,研究人员给予甲泼尼龙 32 mg 每天 1 次口服,以及经验性抗感染、利尿降压治疗,1 个月后患者临床症状及实验室指标改善,但仍有心包积液^[3]。作者同样给予激素及利尿降压治疗,并加用免疫抑制剂环磷酰胺、吗替麦考酚酯等,患者临床症状及化验结果改善,心包积液消失,但肺动脉高压仍较重,长期预后有待于进一步随访。

针对 OS 患者 ILD 发病情况,目前尚缺乏较为系

统的综述。不同病种组合的 OS 的 ILD 发生率存在较大差异,但普遍高于单一结缔组织病组分。国内一项临床研究发现,23.2% 的 OS 患者合并 ILD 或肺间质纤维化^[4]。RA-原发性干燥综合征患者 ILD 发生率为 34.88%^[16],原发性干燥综合征-SLE 患者 ILD 的发生率为 12.2%^[17]。重叠肌炎患者 ILD 发生率高达 48.0%~61.0%^[18-19],且 ILD 的发生与抗 ARS 抗体、抗 Ro-52 抗体相关^[20]。但 SSc 与 SSc-OS 患者 ILD 的发生率无明显差异(34.0% vs. 70.0%)^[10,21]。与单一结缔组织病 ILD 患者比较,OS-ILD 患者肺动脉高压的发病率更高^[22]。SSc 与 SSc-OS 患者肺动脉高压的发病率在不同报道中存在明显差异,JESSICA 等^[10]发现单纯 SSc 患者肺动脉高压的患病率(11.1%)高于 SSc-OS 患者(4.8%),而 SAMAR 等^[21]发现 SSc-SLE 患者肺动脉高压的患病率(52.0%)高于单纯 SSc 患者(31.0%)。本例患者重叠 4 种结缔组织病,这种以 ASS 为主的 OS 合并严重肺动脉高压案例非常少见。

OS 的预后取决于 OS 的类型,与重叠的病种密切相关。大藤真氏 I 型 OS(如 SSc-SLE、SSc-PM/DM)的 5 年生存率为 30.0%~67.0%,明显低于 II 型、III 型^[4]。传统结缔组织病的重叠较单一病种预后差,并且其预后与受累脏器、早期诊断、规范治疗存在明显相关性^[23-24]。SCHERLINGER 等^[25]发现 SSc-原发性干燥综合征患者致死率明显升高,但也有报道发现 SSc-SLE 患者与单纯 SSc 患者中位生存时间无明显差异^[21],DM/PM-OS 患者各组之间在疾病复发和死亡方面无明显差异^[26]。因本例患者的随访时间尚较短,其预后有待进一步随访,需要积累较多病例进行深入研究。

参考文献

[1] RODRIGUEZ-REYNA T S, ALARCON-SEG-OVIA D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity[J]. Autoimmunity, 2005, 38(3):219-223.

[2] 白志瑶,尹春琼,周文艳,等. 1 例 6 种自身免疫性疾病重叠病例报告[J]. 实用检验医师杂志, 2016,8(4):247-248.

[3] RADULESCU D, PRIPON S, CIOVICESCU F, et al. A rare case of systemic autoimmune disease with intricate features of systemic sclerosis, lupus, polymyositis and rheumatoid arthritis. Overlap syndrome or mixed connective tissue disease? [J]. Acta Reumatol Port, 2007, 32(3): 292-297.

[4] 魏以璧,王向党,梁军. 108 例重叠综合征的临床分析[J]. 当代医学, 2009, 15(28):46-48.

- [5] MADDISON P J. Overlap syndromes and mixed connective tissue disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 1991, 3(6): 995-1000.
- [6] PAKOZDI A, NIHTYANOVA S, MOINZADEH P, et al. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(11): 2406-2409.
- [7] CARAMASCHI P, BIASI D, VOLPE A, et al. Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases[J]. *Rheumatol Int*, 2007, 27(4): 407-410.
- [8] SANCHIT S, UMA K. Scleroderma overlap syndromes[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(9): 831-833.
- [9] 魏以壁, 王向党. 重叠综合征漏诊 64 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(25): 6137-6138.
- [10] JESSICA L, FAIRLEY D H, SUSANNA P, et al. Clinical features of systemic sclerosis-mixed connective tissue disease and systemic sclerosis overlap syndromes[J]. *Arthritis Care Res*, 2021, 73(5): 732-741.
- [11] LUCA I, MARIELE G, SILVANO B, et al. Overlap connective tissue disease syndromes[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(3): 363-373.
- [12] BAPTISTE H, ALAIN M, CELINE D, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(5): 1271-1282.
- [13] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [14] VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554-558.
- [15] MARTIN A, KAREN C, DAVID D, et al. 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(9): 1400-1412.
- [16] 宋国婧, 邱立军, 庞春艳, 等. 类风湿关节炎与原发性干燥综合征重叠患者继发间质性肺疾病的临床特点分析[J]. *天津医药*, 2019, 47(3): 277-280.
- [17] XU D, TIAN X, ZHANG W, et al. Sjogren's syndrome-onset lupus patients have distinctive clinical manifestations and benign prognosis: a case-control study[J]. *Lupus*, 2010, 19(2): 197-200.
- [18] 郭琳, 李晓丹, 黄华, 等. 41 例重叠肌炎患者的临床特征及血清学特点分析[J]. *中国临床实用医学*, 2022, 13(5): 30-35.
- [19] LAURA N, BEATRIZ E J, PATRICIA E C, et al. Overlap myositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(8): 1393-1401.
- [20] COBO-IBANEZ T, LOPEZ-LONGO F J, JOVE N B, et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(3): 803-815.
- [21] SAMAR A, ZAREEN A, ARTHUR A B, et al. Epidemiology and survival of systemic sclerosis-systemic lupus erythematosus overlap syndrome[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(10): 1406-1410.
- [22] 温海艳, 姜莉. 结缔组织病相关间质性肺疾病继发肺动脉高压的临床分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(16): 1213-1218.
- [23] 胡萌奇. 风湿性疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2006.
- [24] 鞠伟威, 江涛. 抗纤维化药物治疗结缔组织病相关间质性肺病临床研究进展[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(4): 152-156.
- [25] SCHERLINGER M, LUTZ J, GALLI G, et al. Systemic sclerosis overlap and non-overlap syndromes share clinical characteristics but differ in prognosis and treatments[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 36-42.
- [26] AGUILA L A, LOPES M R, PRETTI F Z, et al. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(8): 1093-1098.