

复发性多软骨炎诊断和治疗指南

中华医学会风湿病学分会

1 概 述

复发性多软骨炎(relapsing polychondritis, RP)是一种软骨组织复发性退化性炎症,表现为耳、鼻、喉、气管、眼、关节、心脏瓣膜等器官及血管等结缔组织受累。RP 的病因目前尚不清楚,实验证据提示和自身免疫反应有密切关系。软骨基质受外伤、炎症等因素的影响暴露出抗原性,导致机体对软骨局部或有共同基质成分的组织如葡萄膜、玻璃体、心瓣膜、气管黏膜下基底膜、关节滑膜和肾小球及肾小管基底膜等组织的免疫反应。RP 发病无性别倾向,多发于 30~60 岁。发病初期为急性炎症表现,经数周至数月好转,以后为慢性反复发作,长达数年。晚期起支撑作用的软骨组织遭破坏,患者表现为松软耳、鞍鼻以及嗅觉、视觉、听觉和前庭功能障碍。

2 临床表现

RP 可隐匿起病,也可急性发病或病情突然加重。活动期可有发热、局部疼痛、疲乏无力、体质量减轻和食欲不振等。其常见临床表现如下。

2.1 耳软骨炎:耳廓软骨炎是最常见的临床表现。病变多局限于耳廓软骨部分,包括耳轮、耳屏,有时可侵犯外耳道,常对称性受累,但耳垂不受累。初期仅表现为耳廓红、肿、热、痛、有红斑结节,常在 5~10 d 内自行消退,可反复发作,久之耳廓塌陷畸形,局部色素沉着。耳廓软骨炎可导致耳松软、变形、弹力减弱,出现结节、外耳道萎缩。外耳道狭窄、中耳炎症、咽鼓管阻塞可致传导性耳聋。后期可累及内耳,表现为听觉或前庭功能损伤。病变累及迷路可导致旋转性头晕、眼球震颤、共济失调、恶心及呕吐等。

2.2 鼻软骨炎:约 3/4 的患者有鼻软骨炎。在急性期表现为局部红肿、压痛,常突然发病,颇似蜂窝组织炎,数天后可缓解。反复发作可引起鼻软骨局限性塌陷,发展为鞍鼻畸形。患者常有鼻塞、流涕、鼻出血、鼻黏膜糜烂及鼻硬结等。

2.3 眼部病变:眼部受累可单侧或者双侧。最常见的临床表现是突眼、巩膜外层炎、角膜炎或葡萄膜炎。巩膜炎反复发作可导致角膜外周变薄,甚至造成眼球穿孔。此外还可有球结膜水肿、结膜炎、角膜结膜炎、眼干燥、白内障、虹膜睫状体炎、眼外直肌麻痹等表现。视网膜病变如视网膜微血管瘤、出血和渗出、静脉闭塞、动脉栓塞也常有发生。视网膜血管炎或视神经炎可导致失明。随着病情的反复发作,患者常可同时患有数种眼疾。

2.4 关节病变:RP 的关节损害特点是外周关节非侵蚀性、非畸形性多关节炎。大小关节均可受累,呈非对称性分布,多为

间歇性发作,慢性持续性者较少。肋软骨和胸锁关节以及骶髂关节也可受累。此外尚可能发生短暂的腱鞘炎、肌腱炎,表现为疼痛和触痛,甚至红肿。重者关节有渗出,关节液多为非炎症性的。当 RP 合并类风湿关节炎时,则可出现对称性、侵蚀性畸形性关节炎。

2.5 呼吸系统病变:约半数患者累及喉、气管及支气管软骨。表现为声音嘶哑,刺激性咳嗽,呼吸困难和吸气性喘鸣。喉和气管炎症早期可有甲状软骨、环状软骨及气管软骨压痛。喉和会厌软骨炎症可导致上呼吸道塌陷,造成窒息,需急诊行气管切开术。在疾病的晚期支气管也可发生类似病变,炎症、水肿及瘢痕形成可导致严重的局灶性或弥漫性的气道狭窄、气管切开术不能有效地纠正呼吸困难。由于呼吸道分泌物不能咯出,继发肺部感染,可导致患者死亡。

2.6 心血管病变:约 30% 的患者可累及心血管系统,表现为心肌炎、心内膜炎或心脏传导阻滞,主动脉瓣关闭不全,大、中、小血管炎。主动脉瓣关闭不全是常见而严重的心血管并发症,通常是由于主动脉炎症和主动脉瓣环和主动脉进行性扩张所致,而非主动脉瓣膜病变。在主动脉瓣听诊区可闻及程度不同的舒张期杂音。其他的表现包括升主动脉和降主动脉动脉瘤,大血管动脉瘤破裂可引起猝死。此外,还可出现因血管炎而导致的血栓形成,可累及降主动脉及腹主动脉、锁骨下动脉、脑内动脉、肝动脉、肠系膜动脉及周围动脉。RP 伴发结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿病及大动脉炎等病例均有报道。

2.7 血液系统受累:RP 患者常累及血液系统。据报道半数患者发生贫血、血小板减少。活动期的患者多有轻度正细胞正色素性贫血,白细胞增高。有的患者脾脏肿大,还可并发骨髓异常增生综合征(MDS),表现为难治性贫血,红细胞、粒细胞、巨核细胞系统增生异常。少数发生溶血性贫血,可有黄疸、网织红细胞增加等表现。

2.8 皮肤病变:RP 皮损无特异性,受累率约 25%。皮损的形态是多样的,可表现为结节性红斑、紫癜、网状青斑、结节、皮肤角化、溢脓、色素沉着等。活检常呈白细胞破碎性血管炎的组织学改变。此外也可发生指(趾)甲生长迟缓、脱发及脂膜炎,口腔及生殖器黏膜溃疡。有些病例和白塞病重叠存在。

2.9 神经系统病变:少数患者可有中枢神经系统受损和周围神经受损的症状,如头痛、展神经、面神经麻痹、癫痫,器质性脑病和痴呆,也可发生多发性单神经炎。

2.10 肾脏病变:肾脏受累的表现有显微镜下血尿、蛋白尿或管型尿,反复发作可导致严重肾炎和肾功能不全。肾动脉受累可发生高血压。肾脏活检有肾小球性肾炎的组织学证据。尿常

规检测异常和 RP 肾脏损害有关,还应考虑到 RP 合并系统性血管炎引起的肾脏受累。

3 实验室检查

3.1 血常规及红细胞沉降率(ESR):急性活动期大多数患者有轻度正细胞正色素性贫血及白细胞中度增高,ESR 增速。

3.2 尿常规:少数患者有蛋白尿、血尿或管型尿。有时可出现类似肾盂肾炎的改变。急性活动期尿中酸性黏多糖排泄增加,对诊断有参考价值。

3.3 血清学检查:约 20%~25% 的患者免疫荧光抗核抗体阳性及类风湿因子阳性。少数患者梅毒血清学反应假阳性或狼疮细胞阳性。总补体、C3、C4 多正常,偶有升高。IgA、IgG 在急性期可暂时性增高。间接荧光免疫法显示抗软骨细胞抗体阳性及抗 II 型胶原抗体阳性对 RP 的诊断可能有帮助。

3.4 肾功能和脑脊液检查:肾功能异常及脑脊液细胞增多提示相关的血管炎。

3.5 X 线检查:常有耳软骨钙化,喉断层摄影可见有气管狭窄。胸部 X 线显示有肺不张、肺炎、程度不等的纤维化。气管支气管体层摄影可见气管、支气管普遍性狭窄。X 线检查可见心脏扩大,并以左心扩大为主。有时也能显示主动脉弓进行性扩大,升主动脉和降主动脉、鼻、气管和喉有钙化。关节 X 线检查示关节旁的骨密度降低,可有骨关节狭窄,但无侵蚀性破坏。少数患者有脊柱后凸,腰椎和椎间盘有侵蚀及融合,骶髂关节狭窄及侵蚀,必要时行 CT 扫描检查。

3.6 纤维支气管镜检查及肺功能测定:纤维支气管镜检查可发现气管、支气管普遍狭窄,软骨环消失,黏膜增厚、充血水肿及坏死,内有肉芽肿样改变或黏膜苍白萎缩。由于气道狭窄或塌陷等改变肺功能测定显示阻塞性通气障碍。

4 诊断要点

根据典型的临床表现和实验室检查在考虑到 RP 的可能时,可按 1975 年 McAdam 的诊断标准:①双耳软骨炎;②非侵蚀性多关节炎;③鼻软骨炎;④眼炎,包括结膜炎、角膜炎、巩膜炎、浅层巩膜炎及葡萄膜炎等;⑤喉和(或)气管软骨炎;⑥耳蜗和(或)前庭受损,表现为听力丧失、耳鸣和眩晕。具有上述标准 3 条或 3 条以上者可以确诊,并由活检组织病理学证实可以确诊;如临床表现明显,并非每例患者均需作软骨活检而可以临床诊断。

当病变广泛累及耳、鼻、喉、气管软骨时,应与许多临床表现相类似的其他疾病相鉴别。

4.1 耳廓病变及外耳炎:应与局部外伤、冻疮、丹毒、慢性感染、系统性红斑狼疮、痛风、霉菌性疾病、梅毒、麻风病鉴别。系统性血管炎或其他结缔组织病也可引起耳软骨炎,但其双侧耳软骨炎者不多见。

4.2 鼻软骨炎:需要与韦格纳肉芽肿病、淋巴样肉芽肿、致死性中线肉芽肿、先天性梅毒、麻风、淋巴瘤、结核等引起的肉芽肿以及癌肿和淋巴瘤肉瘤相鉴别。反复多次活检、病原菌的培养及血清学检查可有助鉴别。

4.3 眼炎:应注意与韦格纳肉芽肿病、结节性多动脉炎、Cogan 综合征、白塞病、原发性或继发性干燥综合征、血清阴性

脊柱关节病等累及眼的全身性疾病相鉴别。根据这些疾病的全身表现和实验室检查特征不难与之区别。

4.4 气管支气管狭窄变形:应与感染性疾病、结节病、非感染性肉芽肿病、肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、淀粉样变性等疾病鉴别,一般上述疾病经活组织检查可明确诊断。RP 患者有耳、鼻等软骨病变,可资与之鉴别。

4.5 主动脉炎和主动脉病的病变:应与梅毒、马凡综合征、Ehlers-Danlos 综合征、特发性纵隔囊肿坏死、血清阴性脊柱关节病并发的主动脉病变相鉴别。

4.6 肋软骨炎病变:须与良性胸廓综合征鉴别,包括特发性、外伤性肋软骨炎、Tietze 综合征、肋胸软骨炎、剑突软骨综合征等,上述这些疾病均无系统性临床表现,可资与 RP 鉴别。

5 治疗方案及原则

5.1 一般治疗

急性发作期应卧床休息,视病情给予流质或半流质饮食,以免引起会厌和喉部疼痛。注意保持呼吸道通畅,预防窒息。烦躁不安者可适当用镇静剂。让患者保持充足的睡眠。

5.2 药物治疗

5.2.1 非甾体抗炎药:可用吲哚美辛 25 mg/d 或双氯芬酸钠 75~150 mg/d,或选用其他非甾体抗炎药。

5.2.2 糖皮质激素:糖皮质激素可抑制病变的急性发作,减少复发的频率及严重程度,用于较重的患者,开始剂量为:泼尼松 30~60 mg/d,分次或晨起一次口服。重度急性发作的病例如喉、气管及支气管、眼、内耳受累时,泼尼松的剂量可酌情增加,甚至行甲泼尼龙冲击治疗。临床症状好转后,泼尼松可逐渐减量。剂量在 15 mg/d 以下时可维持 1~2 年。

5.2.3 免疫抑制剂:环磷酰胺 400 mg 静脉注射每周 1 次,或 200 mg 静脉注射每周 2 次。要根据患者的耐受程度调节剂量,病情稳定后减量。甲氨蝶呤 10~30 mg 每周 1 次口服或静脉注射。也可选用硫唑嘌呤等免疫抑制剂口服。近年有用来氟米特治疗本病者,但病例尚少。在使用免疫抑制剂时,应定期查血、尿常规,肝、肾功能以防止不良反应发生(详见类风湿关节炎及其他有关章节)。

5.2.4 氨苯砜:氨苯砜在人体内可抑制补体的激活和淋巴细胞转化,也能抑制溶菌酶参与的软骨退行性变。氨苯砜平均剂量为 75 mg/d,剂量范围 25~200 mg/d,开始从小剂量试用,以后逐渐加量,其疗效尚未得到肯定。因有蓄积作用,服药 6 d 需停药 1 d,持续约 6 个月。氨苯砜主要不良反应为恶心、嗜睡、溶血性贫血、药物性肝炎及白细胞下降等。

5.2.5 生物制剂:抗 CD4 单克隆抗体是最早用于治疗 RP 的生物制剂,后来相继用肿瘤坏死因子拮抗剂英夫利西和依那西普治疗严重病例获得成功。近有报道经用上述 2 种肿瘤坏死因子拮抗剂无效者改用阿那白滞素可以有效控制患者病情。已报道生物制剂疗效肯定,但病例数尚少,有待进一步临床观察验证。

5.3 对症治疗

眼部症状可局部用泼尼松眼膏,或用氢化考的松滴眼液点眼。注意预防继发感染。当出现继发性白内障或青光眼时,

可给予针对性治疗。

对气管软骨塌陷引起重度呼吸困难的患者,应立即行气管切开术,必要时用人工呼吸机辅助通气,以取得进一步药物治疗的机会。已有报道对于软骨炎所致的局限性气管狭窄可行外科手术切除。应积极预防和治疗肺部炎症,一旦发生肺部感染,应使用有效的抗生素。

RP 患者因心瓣膜病变引起难治性心功能不全时,应使用强心剂和减轻心脏负荷的药物。若有条件可行瓣膜修补术或

瓣膜成形术,以及主动脉瘤切除术。

6 预 后

一般预后良好,重症患者常死于喉和气管软骨支持结构塌陷所致的窒息,或心血管病变(大动脉瘤、心脏瓣膜病变)导致的循环系统功能不全。为降低病死率,改善预后,应早期诊断和及时治疗。

(收稿日期:2011-03-08)

(本文编辑:臧长海)

风湿热诊断和治疗指南

中华医学会风湿病学分会

1 概 述

风湿热(rheumatic fever, RF)是一种由咽喉部感染 A 组乙型溶血性链球菌后反复发作的急性或慢性的全身结缔组织炎症,主要累及关节、心脏、皮肤和皮下组织,偶可累及中枢神经系统、血管、浆膜及肺、肾等内脏。临床表现以关节炎和心脏炎为主,可伴有发热、皮疹、皮下结节、舞蹈病等。本病发作呈自限性,急性发作时通常以关节炎较为明显,急性发作后常遗留轻重不等的心脏损害,尤其以瓣膜病变最为显著,形成慢性风湿性心脏病或风湿性瓣膜病。

本病多发于冬春阴雨季节,寒冷和潮湿是重要的诱因。发病可见于任何年龄,最常见为 5~15 岁的儿童和青少年,3 岁以内的婴幼儿极为少见。男女患病概率大致相等。流行病学研究显示:A 组乙型溶血性链球菌感染与风湿热密切相关,并且感染途径也至关重要,链球菌咽部感染是本病发病的必要条件。发病率的高低往往与生活水平有关,居室过于拥挤、营养低下和医药缺乏有利于链球菌繁殖和传播,多构成本病的流行。20 世纪中期世界各国风湿热发病率明显下降,尤其是发达国家,但近 20 年风湿热发病率开始回升,且城市中产阶级、比较富裕家庭的儿童发病率高,说明急性风湿热的流行病学规律在发生改变。而且随着流行病学的变化,风湿热的临床表现也发生变异,暴发型少,隐匿型发病较多,轻度或不典型病例增多。

2 临床表现

2.1 症状与体征

2.1.1 前驱症状

在典型症状出现前 1~6 周,常有咽喉炎或扁桃体炎等上呼吸道链球菌感染表现,如发热、咽痛、颌下淋巴结肿大、咳嗽等症状。50%~70% 的患者有不规则发热,轻、中度发热较常见,亦可有高热。脉率加快,大量出汗,往往与体温不成比例。但发热无诊断特异性,并且临床上超过半数患者因前驱症状轻微或短暂而未能主诉此现病史。

2.1.2 典型表现

风湿热有 5 个主要表现:游走性多发性关节炎、心脏炎、皮下结节、环形红斑、舞蹈病,这些表现可以单独出现或合并出现,并可产生许多临床亚型。皮肤和皮下组织的表现不常见,通常只发生在已有关节炎、舞蹈病或心脏炎的患者中。

2.1.2.1 关节炎:是最常见的临床表现,呈游走性、多发性关节炎,以膝、踝、肘、腕、肩等大关节受累为主,局部可有红、肿、灼热、疼痛和压痛,有时有渗出,但无化脓。关节疼痛很少持续 1 个月以上,通常在 2 周内消退。关节炎发作之后无变形遗留,但常反复发作,可继气候变冷或阴雨而出现或加重,水杨酸制剂对缓解关节症状疗效颇佳。轻症及不典型病例可呈单关节或寡关节、少关节受累,或累及一些不常见的关节如髌关节、指关节、下颌关节、胸锁关节、胸肋间关节,后者常被误认为心脏炎症状。

2.1.2.2 心脏炎:患者常有运动后心悸、气短、心前区不适主诉。二尖瓣炎时可有尖区高调、收缩期吹风样杂音或短促低调舒张中期杂音。主动脉瓣炎时在心底部可听到舒张中期柔和吹风样杂音。窦性心动过速(入睡后心率仍>100 次/min)常是心脏炎的早期表现,心率与体温升高不成比例,水杨酸类药物可使体温下降,但心率未必恢复正常。风湿热的心包炎多为轻度,超声心动图可测出心包积液,心脏炎严重时可出现充血性心力衰竭。轻症患者可仅有无任何风湿热病理或生理原因可解释的进行性心悸、气促加重(心功能减退的表现),或仅有头晕、疲乏、软弱无力的亚临床型心脏炎表现。心脏炎可以单独出现,也可与风湿热症状同时出现。在初次发病的有关节炎的风湿热患者中大约 50% 有心脏炎。大约 50% 心脏受累的成年患者,其心脏损害在更晚时才被发现。

2.1.2.3 环形红斑:出现率 6%~25%,皮疹为淡红色环状红斑,中央苍白,时隐时现,骤起,数小时或 1~2 d 消退,分布在四肢近端和躯干。环形红斑常在链球菌感染之后较晚才出现。

2.1.2.4 皮下结节:为稍硬、无痛性小结节,位于关节伸侧的皮下组织,尤其肘、膝、腕、枕或胸腰椎棘突处,与皮肤无粘连,