

文章编号 1006-8147(2022)06-0672-03

病例报告

# 儿童系统性红斑狼疮伴 Jaccoud 关节病 1 例并文献复习

李赫, 胡坚, 刘力

(天津市儿童医院综合内科, 天津 300074)

关键词 系统性红斑狼疮; Jaccoud 关节病; 关节畸形; 类风湿性关节炎

中图分类号 R684.2

文献标志码 B

Jaccoud 关节病(JA)是一种以可复性、非侵蚀性关节畸形为临床特征的骨关节病,最初由 François Sigismond Jaccoud 在 1 例风湿热患者中描述,此后陆续在系统性红斑狼疮、干燥综合征、硬皮病等弥漫性结缔组织病(diffuse connective tissue disorders, DCTDs)中被报道<sup>[1]</sup>。本病在儿童中罕见报告,本研究回顾性分析 1 例儿童系统性红斑狼疮伴发 JA 的临床资料并进行相关文献复习,总结其临床特点及诊疗经验,以提高儿童风湿免疫科医生对本病的认识。

## 1 病例资料

患儿,女性,14 岁,既往 2015 年 8 月(7 岁)因“间断发热伴皮疹 20 余天”于免疫科住院,根据患儿血液系统损害(白细胞  $2.77 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞计数  $0.5 \times 10^9/L$ ),肾脏损害(尿蛋白定性+~++, 24 h 尿蛋白定量 >150 mg/L),抗核抗体(ANA)阳性(1:1 000~1:3 200,均质型),抗双链脱氧核糖核酸(anti-dsDNA)抗体强阳性,抗核小体(anti-Nuc)抗体超强阳性,补体 C3(0.75 g/L)、C4(0.09 g/L)减低,诊断系统性红斑狼疮(SLE)。接受口服醋酸泼尼松、硫酸羟氯喹联合静脉输注环磷酰胺治疗 1 年后,补体恢复正常,尿蛋白和 anti-dsDNA 抗体转阴,监测血常规正常。环磷酰胺累积 10 g 后使用来氟米特、硫酸羟氯喹维持治疗,醋酸泼尼松逐渐减量至 5 mg qod,免疫科门诊定期随诊复查,一直无病情活动。确诊 SLE 第 5 年开始出现双手关节畸形,主要累及远端指间关节、近端指间关节和掌指关节,关节畸形呈现可逆性,手指用力伸展时出现,放松后症状消失,自诉有晨僵表现。

体格检查:双手手指略向尺侧偏斜,双侧拇指掌指关节屈曲,指间关节过伸,呈“Z”字畸形;食指、中指近端指间关节过伸,远端指间关节屈曲,呈“天

鹅颈”样畸形;示指近端指间关节略屈曲,远端指间关节过伸,呈“纽扣花”样改变(图 1),放松时可复位(图 2),各关节无明显肿胀和压痛,关节自主活动度正常。



图 1 双手关节畸形,呈“Z”字、“天鹅颈”、“纽扣花”样改变



图 2 放松状态下双手关节畸形可恢复

辅助检查:血常规:白细胞计数  $5.19 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比例 42%,血红蛋白 137 g/L,血小板计数  $335 \times 10^9/L$ ,C 反应蛋白(CRP)38.8 mg/L(正常范围 0~8 mg/L),白细胞介素-6(IL-6)6.82 pg/mL(正常范围 0~7 pg/mL),红细胞沉降率(ESR)5 mm/h(正常范围 0~20 mm/h),肝肾功能、免疫球蛋白、补体水平大致正常,尿常规未见异常。ANA 阳性(滴度 1:1 280,均质型),anti-dsDNA 抗体阴性,anti-Nuc 抗体超强阳性。类风湿因子(RF)阴性,抗环瓜氨酸多肽(anti-CCP)抗体阴性。多次双手 X 线正位片均提示双手

作者简介 李赫(1982-),女,主治医师,硕士,研究方向:儿童风湿免疫系统疾病,通信作者:刘力, E-mail: may13\_cn@126.com。

形态良好,骨质结构完整,骨质密度略减低(图3)。



图3 双手关节X线平片

诊疗经过及随访:患儿出现关节症状后曾调整用药,将醋酸泼尼松加量至 15 mg qd,联合甲氨蝶呤 10 mg qw、硫酸羟氯喹 0.2 qd 治疗,但关节症状无明显改善。根据患儿关节畸形可复位,血沉正常,血清 RF、抗 CCP 抗体均阴性,X 线平片无骨侵蚀表现,诊断为 SLE 伴发的 JA。因患儿关节功能正常,不影响日常生活,结合文献复习,本病目前无特殊治疗手段,以物理疗法为主。醋酸泼尼松逐渐减回至 5 mg qod,并继续应用甲氨蝶呤和硫酸羟氯喹控制原发病,同时指导双手康复锻炼。目前随访超过 2 年,关节症状无加重。

## 2 讨论

SLE 是一种累及多系统的慢性自身免疫性疾病。骨骼肌肉症状是 SLE 患者最常见的临床表现之一,从关节痛到严重变形性关节炎,从暂时性到持续性病变<sup>[2]</sup>。多数 SLE 关节病变表现为炎性关节痛和非侵蚀、非变形性关节炎,较少发生变形性关节炎。Jaccoud 关节病属于一种可逆的变形性关节炎,在成人 SLE 中发病率约为 5%<sup>[3]</sup>。目前尚无儿童 SLE 伴发 JA 发病率的相关报道。由于本病与类风湿性关节炎临床表现类似,容易造成误诊和过度治疗。

JA 的具体发病机制尚不明确,已经假设的几种理论包括:关节过度活动,关节周围软组织松弛以及轻度关节炎症的持续存在<sup>[1]</sup>。一些研究试图确定血清抗体或炎症因子与 SLE 伴发 JA 的关联性。Mensah 等<sup>[4]</sup>的研究认为,干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )可能是 SLE 中 JA 非侵蚀性关节炎的原因。IFN- $\alpha$  主要由浆细胞样树突状细胞(pDC)表达,是 SLE 免疫失调的主要细胞因子<sup>[5]</sup>。在 SLE 小鼠模型中,血清增加的 IFN- $\alpha$  刺激单核细胞向骨髓树突状细胞分化,从而导致破骨细胞前体(OCP)生成减少,不能在核因子  $\kappa$ B-配体受体激活剂(RANKL)的作用下进一步转化为成熟的破骨细胞,因此阻止了 JA 骨侵蚀的发生<sup>[6]</sup>。另一项研究对比 SLE 伴或不伴 JA 患者的 ESR、

CRP、补体、ANA、anti-dsDNA 抗体,并测定所有患者血清 IL-2、IL-6、IL-10、IL-21、IL-22 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。结果显示只有 IL-6 水平在 JA 患者中升高,两组之间存在显著性差异,而自身抗体、补体及 ESR、CRP、TNF- $\alpha$  等在两组患者中无显著性差异。因此提出 IL-6 可能与 SLE 继发的 JA 相关<sup>[6]</sup>。但在本例患儿中 IL-6 水平正常。最近的一项研究关于基质金属蛋白酶(MMP)-3 在 SLE 伴 JA 患者中显著升高,MMP-12 水平显著降低,提出 JA 关节囊肿胀和水肿性腱鞘炎与较高的 MMP-3 相关<sup>[7]</sup>。目前关于 JA 发病机制的研究甚少,未来需要更大样本量和多中心的前瞻性研究来评估这些假设。

JA 主要临床特征为可逆性的关节畸形。与类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)晚期关节畸形表现相似,受累关节多为双手小关节,表现为掌指关节尺侧偏斜、拇指“Z”字畸形、“天鹅颈”及“纽扣花”样改变等,少部分患者可累及双足,出现拇趾外翻等<sup>[3,8]</sup>。但 JA 的关节畸形是由于关节附属结构异常造成的,包括韧带和关节囊松弛、滑膜炎、腱鞘炎和肌腱偏离轴线,因此可被动复位,关节功能保持正常<sup>[3]</sup>。JA 没有特异性生物学标志物,但 ESR 正常,RF、抗 CCP 抗体阴性可以帮助与 RA 进行区分。影像学方面,X 线平片多无骨破坏表现,但由于患者长期存在亚临床的关节和肌腱炎症,通过高分辨率超声(HR-US)和磁共振成像(MRI)等方法可以发现 X 线无法检测到的关节病变,包括滑膜炎、腱鞘炎和轻微的骨侵蚀<sup>[9-12]</sup>。结合这些影像学发现,也许需要重新评估 JA 非侵蚀性关节炎的定义。

目前 JA 没有广泛认可的诊断标准。最近 Santiago 提出了针对 SLE 伴发 JA 的诊断标准:(1)符合 2019 年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)/美国风湿病学会(ACR)标准的 SLE 诊断。(2)典型的关节畸形。(3)关节 X 线平片无骨侵蚀。(4)排除 RA 等其他 DCTDs、遗传性结缔组织疾病伴关节过度活动(如 Ehlers-Danlos 和 Marfan 综合征)和帕金森病等。满足全部 4 条可诊断<sup>[13]</sup>。本例患儿即符合以上所有条件。SLE 伴发 JA 可分为两种临床类型:“经典型”指畸形可复位,和“严重型”指畸形已固定。“严重型”会损害关节功能,且很难与 RA 区分。尤其在 SLE 与 RA 重叠时,即 Rhupus 综合征。患者兼具 SLE 和 RA 的临床特点,但以 RA 表现更为突出,以对称性侵蚀性多关节炎为主,而 SLE 相关的肾脏和神经系统损害相对较轻<sup>[14]</sup>。由于 Rhupus 综合征关节症状重,致畸致残率高,关节功能障碍严重影响患者的

生活质量,因此需要更积极的治疗来改善关节功能。通过ESR、RF、抗CCP抗体和关节影像学检查有助于SLE伴发JA和Rheumatoid综合症的鉴别诊断。

目前JA的治疗主要包括物理疗法和矫正装置。软组织矫正手术也是一种选择,但极少应用。研究显示,JA和SLE疾病活动性、累积损伤和生存率之间没有直接相关性<sup>[15]</sup>。因此不需要强化原发病的免疫治疗,避免慢病管理过程中的药物不良事件和增加患者的经济负担。应用非甾体类抗炎药、低剂量激素、羟氯喹及甲氨蝶呤在控制关节疼痛及炎症方面有一定效果,但不能防止畸形的进一步恶化<sup>[16]</sup>。本病预后因关节受累程度而异,部分严重型JA可影响日常生活。因此,对于JA患儿应长期随访,除关节疼痛外,手部功能也应纳入临床评估,包括握力、捏力和灵巧性等,临床医生给予适当的治疗方案,包括锻炼(强化和伸展锻炼)、软组织手术、灵巧性训练、疼痛管理、控制活动范围、夹板固定等<sup>[17]</sup>。避免手关节过度负重,定期行关节影像学检查,合理选择药物,注意功能锻炼。

在本例报告中,患儿确诊SLE第5年开始出现关节症状,表现为可复位的关节畸形,ESR正常范围,RF、抗CCP抗体阴性,随访2年中多次X线检查未见骨侵蚀,手部关节超声未见明显异常,诊断SLE伴发JA。增加激素剂量并没有改善患儿病情,并可能增加骨质疏松等不良反应。目前在控制原发病的同时,主要给予物理支持治疗和动态跟踪随访。

#### 参考文献:

- [1] SANTIAGO M B, GALVAO V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus; analysis of clinical characteristics and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87(1): 37-44.
- [2] LEUCHTEN N, MILKE B, WINKLER-ROHLFING B, et al. Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) recalled by 339 SLE patients[J]. *Lupus*, 2018, 27(9): 1431-1436.
- [3] SANTIAGO M B. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Jaccoud's arthropathy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, 25(5): 715-725.
- [4] MENSAR K A, MATHIAN A, MA L, et al. Mediation of nonerosive arthritis in a mouse model of lupus by interferon- $\alpha$ -stimulated monocyte differentiation that is nonpermissive of osteoclastogenesis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 1127-1137.
- [5] PASCUAL V, BANCHEREAU J, PALUCKA A K. The central role of dendritic cells and interferon- $\alpha$  in SLE[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15(5): 548-556.
- [6] ATTA A M, OLIVEIRA R C, OLIVEIRA I S, et al. Higher level of IL-6 in Jaccoud's arthropathy secondary to systemic lupus erythematosus; a perspective for its treatment? [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(1): 167-170.
- [7] PIGA M, CONGIA M, BALESTRIERI A, et al. Imbalanced MMP-3 and MMP-12 serum levels in systemic lupus erythematosus patients with Jaccoud's arthropathy and a distinctive MRI pattern [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(9): 4218-4228.
- [8] RIBEIRO D S, SANTIAGO M B. Imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus; not only hands but also knees and feet [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(2): 567-568.
- [9] SARIIBEIRO D, GALVAO V, LUI Z F J, et al. Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus [J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(3): 241-245.
- [10] PIGA M, GABBA A, CONGIA M, et al. Predictors of musculoskeletal flares and Jaccoud's arthropathy in patients with systemic lupus erythematosus: a 5-year prospective study [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46(2): 217-224.
- [11] CECCARELLI F, MASSARO L, PERRICONE C, et al. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: clinical, laboratory and ultrasonographic features [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(4): 674-677.
- [12] LINS C F, RIBEIRO D S, SANTOS W D, et al. Sonographic findings of hands and wrists in systemic lupus erythematosus patients with Jaccoud arthropathy [J]. *J Clin Rheumatol*, 2018, 24(2): 70-74.
- [13] SANTIAGO M B. Jaccoud-type lupus arthropathy: practical classification criteria [J]. *Lupus Sci Med*, 2020, 7: e000405.
- [14] SHOVMAN O, LANGEVITZ P, SHOENFELD Y. Rheumatoid; unusual presentations [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(12): 2041-2046.
- [15] QUINTANA R, PONS-ESTEL G, ROBERTS K, et al. Jaccoud's arthropathy in SLE: findings from a Latin American multiethnic population [J]. *Lupus Sci Med*, 2019, 6(1): e000343.
- [16] GALVAO V, FERREIRA V D, SANTIAGO M B. The influence of hand dominance on the degree of deformities in patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud arthropathy [J]. *J Clin Rheumatol*, 2020, 26(7S Suppl 2): S205-S207.
- [17] KERAMIOTOU K, ANAGNOSTOU C, KONSTANTONIS G, et al. Impaired hand function and performance in activities of daily living in systemic lupus erythematosus, even in patients achieving lupus low disease activity state (LLDAS) [J]. *Rheumatol Adv Pract*, 2021, 5(2): b29.

(2022-02-14 收稿)