

## Felty 综合征 1 例并文献复习

吕丽娜,陶丽菊,王小超,乃官业,潘春风,左瑶

(右江民族医学院附属医院血液风湿科,广西 百色 533000)

**摘要:**目的 分析 1 例 Felty 综合征的临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗和预后,防止对该病漏诊。方法 回顾性分析 1 例诊断为 Felty 综合征患者的临床资料,结合目前 Felty 综合征的研究进展进行文献复习。结果 患者多次血象均提示粒细胞缺乏、血红蛋白及血小板呈不同程度降低,入院经对症治疗后感染能好转,但血象无明显改善,仍粒缺;综合症状、体征及实验室检查,最后诊断为 Felty 综合征,加用激素治疗,血细胞逐渐回升,中性粒细胞数恢复正常,病情好转、稳定后出院。结论 目前 Felty 综合征的治疗尚缺对照试验研究的证据,临床上往往因延误治疗而导致治疗效果欠佳,尤其粒细胞缺乏可引发继发性严重感染;早期诊断、早期激素治疗,可获得良好的血液学效果。

**关键词:** Felty 综合征;关节炎,类风湿;文献复习

**中图分类号:** R593.22

**文献标识码:** C

**文章编号:** 1001-5817(2019)03-0332-02

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.03.023

对于风湿科医生来说,类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)并不陌生,它是临床常见的自身免疫性疾病,主要侵犯腱鞘、滑膜和关节的软骨及破坏骨质。流行病学调查显示,RA 的全球发病率为 0.5%~1%<sup>[1]</sup>,中国大陆地区发病率约为 0.42%,总患病人数约 500 万<sup>[2]</sup>。然而, Felty 综合征是类风湿关节炎的一种少见特殊类型,发病率约占 RA 患者的 1%,多发生在 40~70 岁的慢性类风湿关节炎患者,亦有个别幼年发病<sup>[3]</sup>。该病临床知晓率比较低,所以漏诊率较高,往往因延误治疗而导致治疗效果欠佳,故应引起临床医生重视。现将我科近期收治的 1 例 Felty 综合征报道如下。

### 1 病例简介

患者女性,46 岁,因“关节疼痛 17 年,咳嗽、咳痰 1 个月余”入院。患者自诉 17 年前开始无明显诱因下出现四肢关节疼痛,累及双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、足趾关节及踝关节,伴晨僵,无脱发、光过敏、口腔溃疡、口干、眼干等。曾多次在当地医院住院,诊断“类风湿关节炎”,治疗后关节疼痛能缓解,但未能遵医嘱坚持用药,逐渐出现四肢关节畸形。1 个多月前受凉后出现咳嗽、咳痰,痰多呈白色黏痰,伴夜间盗汗、纳差,吸气时胸痛。病后曾到当地医院住院治疗,痰培养出鲍曼不动杆菌,经头孢曲松抗感染、咖啡酸升白、止咳化痰等治疗后咳嗽、咳痰稍减少。但复查血常规提示:白细胞  $0.75 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞数  $0.10 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 88 g/L,血小板  $91 \times 10^9/L$ ,为进一步明确诊治而入我院。病后精神、睡眠、食欲欠佳,大小便正常,近 1 个月体重减轻 3 kg。体格检查:T 36.7℃,P 99 次/分钟,R 20 次/分钟,BP 16.09/9.58 kPa,身高 146 cm,体重 38 kg。神志清,慢性病容,浅

表淋巴结未触及肿大;胸骨无压痛,两肺呼吸音粗,双肺闻及少许湿啰音;心率 99 次/分钟,律齐,未闻及心脏杂音;腹平、软,无压痛及反跳痛,肝、脾肋下未触及,肠鸣音正常;掌指关节、跖趾关节半脱位,双手指向尺侧偏斜呈“天鹅颈”样表现,足趾畸形,四肢关节无肿胀,无压痛。入院后辅助检查:血常规:白细胞  $0.8 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞数  $0.11 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 91 g/L,血小板  $117 \times 10^9/L$ 。网织红细胞数:  $194.6 \times 10^9/L$ 。铁蛋白:527.3 ng/ml。类风湿因子:373.0 IU/ml。类风湿关节炎二项:抗环瓜氨酸肽抗体阳性(+),抗角蛋白抗体阳性(+)。自身免疫全套,抗核抗体:阳性。3 次涂片找真菌:真菌孢子(+)。痰培养可培养出肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌。尿常规、血红蛋白电泳分析、G6PD 酶、叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、三溶试验、直接抗人球蛋白试验、甲功 5 项、血脂、凝血功能等均无异常。腹部彩超提示脾大。肺部 CT 平扫:①肺部感染,肺间质病变,两侧胸膜局限性增厚;②纵隔淋巴结增大;③心脏增大,肺淤血。骨髓涂片:骨髓增生明显活跃,粒红比 2.6:1;粒系比值大致正常,占 64.5%,各阶段细胞均可见,幼稚阶段细胞比值增高,成熟中性粒细胞比值明显减低,呈成熟障碍;红系比值大致正常;全片巨核细胞多见,血小板散在、易见;淋巴细胞占 8%,单核细胞、浆细胞未见明显异常;细胞化学染色:细胞外铁 + 级,细胞内铁:65% 阳性。骨髓活检:造血组织增生明显活跃,容量占 50%~60%,脂肪组织增生;粒系增生,以中幼及以上阶段为主;红系、巨核细胞未见明显异常;幼稚细胞增生,呈弥漫或灶性分布。患者有多年 RA 病史,出现持续粒细胞减少、脾大,结合影像等结果,排除系统性红斑狼疮、肝硬化门脉高压所致的脾功能亢进、疟疾等,诊断考虑:① Felty 综合征间质性肺

炎;②细菌性肺炎;③真菌性肺炎;④慢性病性贫血。入院后经粒细胞刺激因子、抗细菌、抗真菌、来氟米特、羟氯喹等治疗,感染能好转,但血象无明显改善,仍粒缺,多次复查示血细胞均波动于:白细胞 $(0.8\sim 1.1)\times 10^9/L$ ,中性粒细胞数 $(0.1\sim 0.13)\times 10^9/L$ ,血红蛋白 $(87\sim 92)g/L$ ,血小板 $(65\sim 95)\times 10^9/L$ 。骨髓结果回报后排除白血病、急性组织细胞病,确诊“Felty综合征”,予甲泼尼龙 $12mg/d$ 口服治疗 $3d$ ,血细胞开始逐渐回升,用泼尼龙治疗 $10d$ 后复查血常规:白细胞 $4.4\times 10^9/L$ ;中性粒细胞数 $2.96\times 10^9/L$ ;血红蛋白 $95g/L$ ,血小板 $120\times 10^9/L$ 。病情好转、稳定后出院。

## 2 讨论

Felty综合征是1924年由美国医生Augustus Roy Felty首次报道,1932年Hanrahan把具有类风湿关节炎、粒细胞减少和脾大的三联征称为Felty综合征,又称为晚发型类风湿关节炎、类风湿关节炎脾肿大综合征、关节肝脾综合征或关节炎-粒细胞减少-脾大综合征,是类风湿关节炎的一种少见特殊类型<sup>[4]</sup>。该病男女比例大约为 $1:3$ ,多见于 $40\sim 70$ 岁,RA病程一般为10年或10年以上的患者。目前Felty综合征的发病机制未完全明确,机制复杂,可能与自身抗体、免疫复合物、体液或细胞免疫、脾脏功能、粒细胞减少及功能异常等多种因素单独或联合作用有关。

本病除了包括类风湿关节炎的常见表现如关节肿痛、畸形外,一般在其关节炎出现数年到数十年以上出现关节外症状。可表现为全身乏力、面色苍白、体重下降等;肝大、脾大、小血管炎如肢端溃疡、紫癜等,皮肤感染后可并发小腿胫前及足部溃疡;出现间质性肺炎、肺纤维化;长期粒细胞缺乏、激素和免疫抑制剂的使用,可合并感染如胸膜炎、周围神经炎、表层巩膜炎等,少数有葡萄球菌或链球菌引起的皮肤炎、呼吸道和口腔反复感染;还可继发真菌感染,如播散性组织胞浆菌病、白色念珠菌病等。血常规提示白细胞减少,低于 $4.0\times 10^9/L$ ,中性粒细胞减少最为显著,最低可达 $0.1\times 10^9/L$ ,可伴血红蛋白和血小板减少。粒细胞的减少与粒细胞生成障碍、免疫交互作用有关,也存在细胞分布的异常,部分血管内粒细胞粘附在血管内皮上,这种边缘池的增加几乎出现在所有Felty综合征患者中,甚至可能是粒细胞减少的主要原因。Felty综合征患者可出现血小板减少,与血小板的产生减少、脾脏滞留破坏、外周血小板消耗以及外周免疫介导血小板破坏等因素有关。

该病例在类风湿关节炎发病10余年后出现中性粒细胞持续减少、脾大、粒系成熟障碍,排除其它原因可解释的脾大或粒细胞减少的疾病,参照Sienknech等提出Felty综合征的诊断标准<sup>[5]</sup>:①符合RA诊断

标准;②体格检查或同位素扫描发现脾大;③白细胞 $<4.0\times 10^9/L$ 或中性粒细胞 $<2.0\times 10^9/L$ ,血小板 $<100\times 10^9/L$ ;④无其他原因可解释的脾大或粒细胞减少,故诊断成立。

Felty综合征的治疗,与类风湿关节炎的原则基本一致,主要是非甾体类抗炎药、缓解病情抗风湿药(甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、羟氯喹等)、免疫及生物治疗(环孢素A、美罗华、肿瘤坏死因子拮抗剂)、肾上腺皮质激素、粒细胞集落刺激因子、脾切除术等。各类药物治疗疗效如何,由于发病率低,尚缺对照试验研究的证据。该患者主要表现为持续性粒细胞缺乏症,粒细胞集落刺激因子无明显效果,因出现肺纤维化,限制了甲氨蝶呤应用,合并严重感染,不宜应用免疫抑制剂、肿瘤坏死因子拮抗剂,且抗风湿药及免疫抑制剂起效缓慢;脾切除可以在短期内逆转血液系统异常,但部分患者粒细胞减少会复发并持续存在<sup>[6]</sup>。有文献报道<sup>[4]</sup>,Felty综合征的激素用量比治疗RA的剂量偏大,中剂量激素治疗综合征可能有效,综合考虑该患者体重、身高因素及感染情况,选择泼尼龙片 $12mg/d$ 口服治疗,治疗后血象恢复快,效果好,其机制可能为激素的抗免疫作用及刺激边缘池的白细胞释放有关。

由于本病是类风湿关节炎的一种少见特殊类型,临床医生不能及时发现患者合并Felty综合征,常因担心白细胞低不能或不敢用激素或抗风湿类药物而延误治疗。粒细胞减低引起继发性感染是死亡的重要原因,成为患者生存率缩短的原因之一,故早期诊断、早期治疗是关键。在临床存在诸多用药限制的情况下,激素不失为有效的治疗方式之一。

## 参考文献:

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038
- [2] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(3): 300-307.
- [3] Bloom BJ, Smith P, Alario AJ. Felty syndrome complicating juvenile rheumatoid arthritis [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1998, 20(5): 511-513.
- [4] 王婧, 段婷, 阴赫宏. Felty综合征[J]. 国际外科学杂志, 2009, 36(6): 418-420.
- [5] Sienknecht CW, Urowitz MB, Pruzanski W, et al. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases [J]. Ann Rheum Dis, 1977, 36(6): 500-507.
- [6] Champion G, Maddison PJ, Goulding N, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations [J]. Medicine, 1990, 69(2): 69-80.

收稿日期: 2019-03-05; 修订日期: 2019-05-09