

肺移植后Sweet综合征伴肺部受累1例报告

崔晓敬, 李丽娟, 刘智博, 万 钧, 曹 彬

DOI: 10.7504/nk2016070603 中图分类号: R512.6+2 文献标识码: A

关键词: Sweet's 综合征; 皮肤红斑; 肺移植; 多器官受累

Sweet's syndrome following lung transplantation with lung involvement: a case report. CUI Xiao-jing, LI Li-juan, LIU Zhi-bo, WAN Jun, CAO Bin. 2nd Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Microbiology and Infection Laboratory, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Keywords: Sweet's syndrome; erythema; lung transplantation; multiple organs involvement

Sweet 综合征 (Sweet's syndrome, SS), 又称急性发热性嗜中性皮病, 是一种临床少见的系统性炎症性疾病, 表现为发热、皮肤红斑伴白细胞升高, 组织病理学检查可见真皮层中性粒细胞浸润。SS 常由恶性肿瘤、感染或药物诱发, 可累及皮肤外的其他器官。现将我院收治并通过皮肤、肺脏病理确诊的 1 例肺移植后 SS 伴肺部受累的病例报道如下。

1 病历资料

患者女, 33 岁, 因特发性肺动脉高压于 2011、2014 年 2 次行肺移植手术, 术后规律服用他克莫司、吗替麦考酚酯。术中曾感染丙肝 (HCV), 治疗后 HCV 核酸转阴。因“腹泻、肌肉及多关节疼痛 2 个月, 发热、皮疹 50 d”入我院。患者 2 个月前无诱因出现腹泻, 每日 3~4 次黄色稀便, 伴肌肉及双侧膝关节、肘关节疼痛, 活动后加剧。50 d 前出现发热, 右腕部皮肤红斑, 伴高热、寒战、呼吸困难。院外胸部 CT 未见肺内渗出改变。

入院查体: 间断中低热 (37.3°C ~ 38.3°C), 脉搏 100 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 130/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 双足及双手可见多个红斑, 略高于皮肤表面, 右足底疼痛, 双侧踝关节肿痛, 心肺腹查体未见异常。入院后偶咳、少痰。外周血白细胞 (WBC) $9.99 \times 10^9/\text{L}$ (中性粒细胞 0.875), 降钙素原

(PCT) $2.43 \mu\text{g/L}$, 红细胞沉降率 (ESR) 111 mm/h, C 反应蛋白 (CRP) 110 mg/L, 尿素氮 (BUN) 4.66 mmol/L, 肌酐 (Cr) $103.1 \mu\text{mol/L}$, 尿、便常规无异常。痰培养、核酸检测及血清学病原学检测均阴性。自身免疫抗体阴性。T 淋巴细胞亚群: T 淋巴细胞 $\text{CD}3^{+}$ 310 个/ μL (808~2072 个/ μL), T 辅助 / 诱导细胞 $\text{CD}3^{+}\text{CD}4^{+}$ 151 个/ μL (380~1208 个/ μL), T 抑制 / 杀伤细胞 $\text{CD}3^{+}\text{CD}8^{+}$ 153 个/ μL (229~982 个/ μL)。患者免疫抑制状态, 发热、肌肉及多关节痛伴有皮疹, WBC、中性粒细胞及炎症指标增高, 考虑感染合并异常免疫反应。静脉滴注头孢他啶 2 g, 每日 2 次 + 左氧氟沙星 0.5 g, 每日 1 次 + 阿昔洛韦 0.25 g, 每日 1 次及甲泼尼龙 40 mg/d。

入院第 7 日患者双踝关节、足背、足底皮肤新发环形红斑 (图 2), 皮温稍高, 触痛明显, 伴结膜充血、关节疼痛, 咳嗽重、黄痰, 查外周血 WBC $13.82 \times 10^9/\text{L}$ (中性粒细胞 0.947), PCT $3.2 \mu\text{g/L}$ 。调整抗感染药物为亚胺培南 - 西司他丁 0.5 g, 每日 3 次 + 左氧氟沙星 0.5 g, 每日 1 次。皮疹、发热无明显好转。入院第 20 日甲泼尼龙加量至 80 mg/d。患者体温较前升高, 升至 38.2°C , 出现新发皮疹、结膜充血伴关节疼痛, 痰培养见光滑假丝酵母菌、念珠菌; 尿培养见光滑假丝酵母、粘红酵母。复查胸部 CT 示 (图 1A、B), 较前可见双肺多发絮状渗出, 右下肺可见结节影。行肺活检示显著肺损伤、出血、坏死改变, 较多中性粒细胞浸润伴微血栓形成 (图 3A、B)。组织病原学检查阴性。对新发皮疹行皮肤活检, 病理示表皮增生, 过度角化, 真皮浅层及部分网状

基金项目: 国家杰出青年科学基金(81425001/H0104); 科技部科技支撑计划(2015BAI12B11); 北京市科委重点项目(D151100002115004)

作者单位: 中日友好医院呼吸与危重症医学科二部临床微生物与感染实验室, 北京 100029

通信作者: 曹彬, 电子信箱: caobin_ben@163.com

层小血管周围及管壁可见大量中性粒细胞浸润(图3C、D)。骨髓涂片、活检提示感染性骨髓象,无血液系统疾病证据。诊断为SS,感染不排除。停亚胺培南-西司他丁,加磺胺、伏立康唑、阿莫西林-克拉

维酸,继续甲泼尼龙 80 mg/d,持续1周。患者皮疹逐渐消失,体温下降,关节疼痛、结膜充血好转,激素逐渐减量,复查胸部CT示肺内絮状渗出及右下肺结节影明显吸收(图1C、D)。患者好转出院。

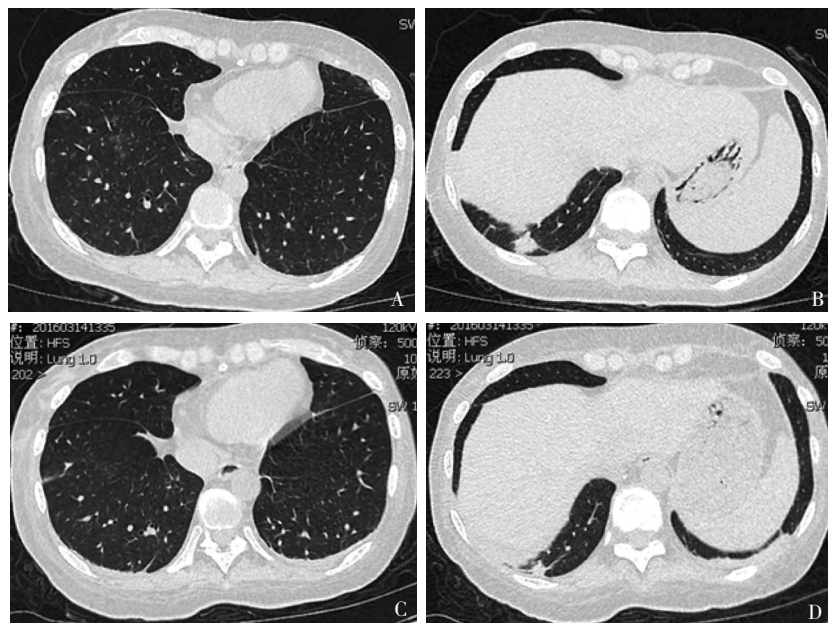


图1 患者胸部CT所见

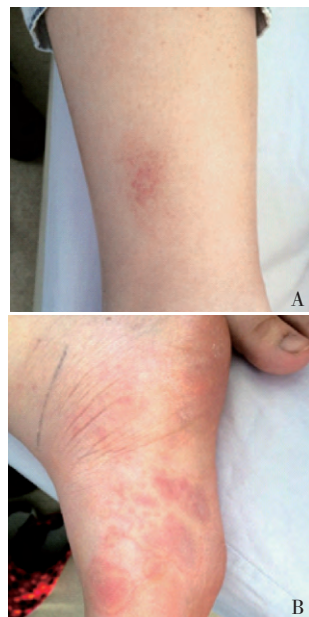
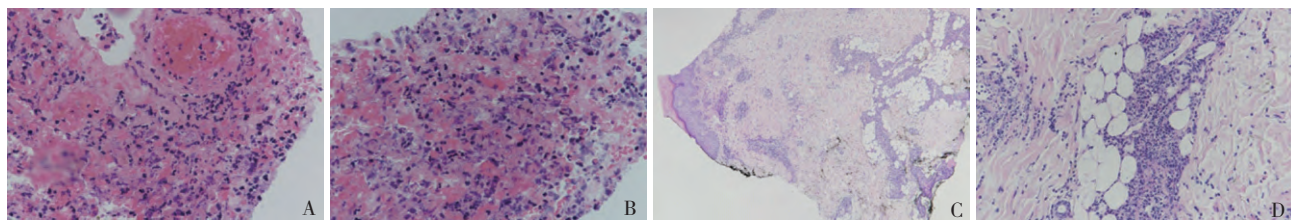


图2 患者双踝关节、足背、足底所见



注: A、B图放大倍数为 20×10 ; C图放大倍数为 4×10 ; D图放大倍数为 10×10

图3 患者肺活检所示

2 讨论

SS是一种与免疫相关的伴有全身症状的少见皮肤病,1964年由Robert Douglas Sweet首先报道。其典型表现为红斑型皮损、发热伴WBC升高,对激素反应良好^[1]。约40%的患者会出现皮肤外表现,常见关节痛、肌痛,但也可累及其他内脏器官^[2]。SS肺受累可先于、同时或后发于皮损。常见症状为干咳、呼吸困难^[3];胸部影像表现为双肺弥漫浸润影、伴或不伴胸膜渗出;支气管肺泡灌洗液中可见中性粒细胞比例增高($>50\%$),且病原学阴性;肺功能符合限制性通气功能障碍,低氧血症明显^[4];肺活检可见肺泡内中性粒细胞致密浸润,呈嗜中性粒细胞性肺泡炎表现,与皮肤活检病理类似^[1],还可出现纤维

化改变、肉芽组织形成,机化性肺炎甚至符合隐源性机化性肺炎(COP)或闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎(BOOP)的病理改变^[4-7]。SS眼部受累较常见,表现为结膜炎、巩膜外层炎、巩膜炎、虹膜炎、脉络膜炎甚至视网膜血管炎^[8]。肾脏受累罕见,仅有3例报道,表现为蛋白尿、血尿、肾功能不全、肾小球肾炎甚至因肾衰竭导致的死亡^[2]。

SS诊断标准包括2条主要标准及4条次要标准。2条主要标准:(1)突发疼痛性红斑、结节;(2)组织学表现为致密的中性粒细胞浸润,无白细胞碎裂性血管炎表现。4条次要标准:(1)体温 $>38^{\circ}\text{C}$;(2)伴随潜在的血液系统或实体肿瘤、炎症性肠病、妊娠,或前期有上呼吸道或胃肠道感染或种痘史;(3)

对糖皮质激素或碘化钾反应极好;(4)实验室指标异常(4项中有3项):ESR>20 mm/h;CRP阳性;外周血WBC> $8.0 \times 10^9/L$ (中性粒细胞>0.70)。满足2项主要标准及4项次要标准中两项者,诊断可成立。

本例突发皮肤痛性红斑,皮肤组织活检见真皮浅层及部分网状层小血管周围及管壁大量中性粒细胞浸润,满足2条主要标准;其最高体温大于38℃,实验室指标ESR>20 mm/h,CRP阳性,且外周血WBC、中性粒细胞计数均明显增高,符合至少4项次要标准中2项;SS诊断成立。患者有咳嗽、咳痰症状,胸部CT见肺内渗出性改变,病初相关病原学检查阴性,肺组织活检提示较多中性粒细胞浸润,与皮肤病理一致,经激素治疗后肺内渗出吸收,考虑SS肺受累。本例肺受累与文献报道比较,病情较轻,推测可能与其长期免疫抑制治疗对自身过度免疫反应抑制有关。患者存在结膜炎、关节及肌肉疼痛,与皮疹出现及缓解过程一致,亦考虑为SS的皮肤外表现。患者此次起病后血肌酐升高,经治疗后降至正常,不能除外SS肾脏受累,但需鉴别药物性肾损伤可能。

SS多与潜在疾病相关。10%~20%患者可能与恶性疾病相关,多为血液系统疾病,也可见于实体肿瘤^[9]。合并肺受累的SS超过50%与血液系统恶性疾病有关^[10-13]。SS还可由药物、感染、手术、妊娠及其他多种疾病诱发^[2-3,12,14]。皮损的形态特征对其潜在相关疾病有提示意义。恶性疾病相关的SS对激素反应普遍不好。SS的病因及发病机制尚不清楚。普遍认为SS为机体针对细菌、病毒或肿瘤抗原的超敏反应^[9]。SS伴随发热及外周血WBC、中性粒细胞明显增多提示该病也是一种脓毒血症过程。另有研究发现,SS可能与T淋巴细胞功能有关^[9,11]。

本例为2次肺移植后长期口服他克莫司、骁悉等免疫抑制剂,起病时曾出现腹泻,临床表现为发热、中性粒细胞及炎症指标升高,不能完全除外感染因素。免疫抑制患者即使无阳性病原学结果,也不能忽视潜在的感染。全面、反复的病原学检查对于所有患者,尤其是免疫抑制者是必要的^[14]。本例患者在使用激素同时,积极行病原学检查和针对性抗感染治疗,使得患者病情最终得到缓解。潜在感染可能是该患者出现SS的诱因。本例曾行骨髓穿刺、活检,未发现血液系统疾病证据,但仍需长期随访。对于复杂病例,PET-CT是一种推荐^[14]。另患者长期免疫抑制治疗,T淋巴细胞计数下降,可能同时存在功能异常,也可能与其SS发生相关。SS

对激素反应效果好,一般用药1周内症状可明显改善,泼尼松初始量为0.5~1.5 mg/(kg·d),随后4~6周开始逐渐减量。病情严重者可静脉应用甲泼尼龙40~80 mg/d^[6]。本例激素加量至甲泼尼龙80 mg/d,持续用药1周时,病情明显改善,与文献报道相符。

SS是多种因素引起的自身炎症性疾病,既不同于传统意义上的感染,亦非自身免疫性疾病。病情的严重程度与病原体的致病性强弱无关,与外界刺激和机体的超敏免疫反应相关,且可能是多因素共存,故无需相互排斥。感染与自身炎症反应并存不是巧合而更可能是因果。SS易复发,控制病情需2~3个月^[6],文献报告1年内复发率69%^[5],故激素治疗减量应缓慢、建议总使用时间不少于1年^[4]。

参考文献

- [1] Fernandez-Bussy S, Labarca G, Cabello F, et al. Sweet's syndrome with pulmonary involvement: Case report and literature review[J]. Respir Med Case Rep, 2012, 17(6): 16-19.
- [2] Prat L, Bouaziz JD, Wallach D, et al. Neutrophilic dermatoses as systemic disease[J]. Clin Dermatol, 2014, 32(3): 376-388.
- [3] Martorell-Calatayud A, Requena C, Sanmartin O, et al. Gemcitabine-associated Sweet syndrome-like eruption[J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 65(6): 1236-1238.
- [4] 杨美玲, 张健全, 何志义, 等. 肺部受累的特发性 Sweet 综合征三例并文献复习[J]. 中华结核与呼吸杂志, 2015, 38(8): 589-594.
- [5] Pandya D, Asbury C, Desai AG, et al. Sweet's syndrome involving the lung[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189: A6733.
- [6] Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, et al. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients[J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 69(4): 557-564.
- [7] Reid PT, Alderdice J, Carson J, et al. Cryptogenic organizing pneumonia in association with Sweet's syndrome[J]. Respir Med, 1996, 90(1): 57-59.
- [8] Baartman B, Kosari P, Warren CC, et al. Sight-threatening ocular manifestations of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome)[J]. Dermatology, 2014, 228(3): 193-197.
- [9] Yamamoto T, Furuse Y, Nishioka K. Sweet's syndrome with small cell carcinoma of the lung[J]. J Dermatol, 1994, 21(2):125-127.
- [10] Longo MI, Pico M, Bueno C, et al. Sweet's syndrome and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia[J]. Am J Med, 2001, 111(1):80-81.
- [11] Theng TS1, Chan YC, Leow YH, et al. Sweet's syndrome associated with mycobacterium chelonae and Herpes simplex virus infections: a case report[J]. Ann Acad Med Singapore, 2003, 32(3): 411-414.
- [12] Saliba WR, Habib GS, Goldstein LH, et al. Sweet's syndrome after pneumonectomy[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 78(1): 341-343.
- [13] Astudillo L, Sailer L, Launay F, et al. Pulmonary involvement in Sweet's syndrome: a case report and review of the literature[J]. Int J Dermatol, 2006, 45(6): 677-680.
- [14] Bram J, Richard M, Joseph F, et al. A Man with Fever, Cough, and Rash[J]. N Engl J Med, 2015, 373(1): 74-80.