

# 狼疮脑病合并史蒂文斯 - 约翰逊综合征一例 并文献复习

刘静璇, 朱芳谊, 周雪梅, 温大蔚, 梁宏达\*

青岛大学附属医院风湿免疫科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月8日; 录用日期: 2023年3月6日; 发布日期: 2023年3月13日

## 摘要

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种异质性自身免疫性疾病, 其临床过程和预后各不相同, 可累及全身各个器官系统。狼疮脑病(Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus, NPSLE)是其最严重的并发症之一, 预后不良, 死亡率极高。史蒂文斯 - 约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome)是一种罕见的、急性、严重和潜在致命的皮肤反应, 其中有片状皮肤和粘膜脱落, 并伴有全身症状。这两种病症的临床表现及治疗都有相通之处。本文报道青岛大学附属医院风湿免疫科于2022-09-09收治的狼疮脑病合并史蒂文斯 - 约翰逊综合征1例, 对其临床特征、诊断及治疗进行分析总结, 并进行文献复习, 提高对此病症的警惕性, 提高临床诊断水平, 及时制定有效治疗方案。

## 关键词

系统性红斑狼疮, 狼疮脑病, 史蒂文斯 - 约翰逊综合征, 糖皮质激素, 丙种球蛋白

# Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus with Stevens-Johnson Syndrome: A Case Report and Literature Review

Jingxuan Liu, Fangyi Zhu, Xuemei Zhou, Dawei Wen, Hongda Liang\*

Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 13<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者 Email: lianghongda@qdu.edu.com

文章引用: 刘静璇, 朱芳谊, 周雪梅, 温大蔚, 梁宏达. 狼疮脑病合并史蒂文斯-约翰逊综合征一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3252-3256. DOI: 10.12677/acm.2023.133463

## Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease with different clinical processes and prognosis, which can affect all organs and systems of the body. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) is one of the most serious complications of SLE, with poor prognosis and high mortality. Stevens-Johnson syndrome is a rare, acute, serious and potentially fatal skin reaction, in which flaky skin and mucous membrane are exfoliated and accompanied by systemic symptoms. The clinical manifestations and treatment of these two diseases are similarities. This paper reports a case of Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with Stevens-Johnson syndrome in the affiliated Hospital of Qingdao University from September 9, 2022 to analyze and summarize its clinical features, diagnosis and treatment, and review the literature to improve the vigilance of the disease and formulate an effective treatment plan in time.

## Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus, Stevens-Johnson Syndrome, Glucocorticoid, Immunoglobulins

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 研究背景

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种以致病性自身抗体形成和免疫复合物形成并且介导器官和组织损伤的自身免疫病,可累及全身各个器官系统。狼疮脑病(Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus, NPSLE)是 SLE 最严重的并发症之一。在临床治疗过程中仍有极大困难。史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome)作为一种罕见的、致命性的皮肤反应,在目前的研究中少有报道,其在临床表现及治疗上与 SLE 有相通之处。而 NPSLE 合并史蒂文斯-约翰逊综合征的病例在临床上还尚未报道过。

## 2. 临床资料

患者,男性,21岁,因“左侧胸痛20天,下肢肌肉酸痛9天”于2022年09月09日入住呼吸内科。患者20天前因左侧胸痛伴发热于当地医院就诊,查胸部CT示双侧胸腔积液,考虑结核可能性大,于青岛区结核病院给予诊断性抗结核药物(HRZE)治疗7天后胸痛及发热症状好转,但患者出现全身肌肉酸痛、行走不稳等症状,伴轻度咳嗽,偶有恶心、呕吐,无咳痰、胸痛、咯血,无腹痛、腹泻,无头晕、头痛等不适。2022-09-07肌酸激酶:1931.8 U/L,行胸部CT平扫示:双侧胸腔积液伴临近肺组织膨胀不全,双肺少许炎症,心包少许积液。患者自发病以来神志清,精神一般,大便、小便未见明显异常,体重近期无明显增减。查体:T:36.4℃,P:82次/分,R:18次/分,BP:110/61 mmHg,双肺呼吸音低,右侧可闻及湿性啰音,心率齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音,腹软,无压痛及反跳痛,双下肢无水肿,双下肢散在皮疹。血液生化检查:血常规:WBC:1.93 \* 10<sup>9</sup>/L, N: 1.30 \* 10<sup>9</sup>/L, Hb: 123 g/L, PLT: 66 \* 10<sup>9</sup>/L; 肝功能:白蛋白:28.7 g/L, ALT: 53.8 U/L, AST: 141.6 g/L; 肌酸激酶:1102.7 U/L, 抗核抗体:阳性均质型滴度(1:3200); ENA 酶谱:抗核糖核酸蛋白抗体:阳性+, 抗 SSA 抗体++, 抗 Ro-52

抗体: 阳性++, 抗核小体抗体: 阳性++, 抗组蛋白抗体: 阳性+; 抗 dsDNA 抗体: 阳性+; 免疫球蛋白(血): 免疫球蛋白 G: 18.40 g/L, 免疫球蛋白 E: 846 IU/ml; 补体测定: 补体 C3: <0.18 g/L, 补体 C4: <0.07 g/L; CD4 绝对计数: CD3+细胞绝对计数: 227.00 cells/ul, CD4 绝对计数: 109.00 cells/ul; Coombs' 试验: 阳性。其余类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、抗磷脂抗体、巨细胞病毒定量、EB 病毒定量、肾功、电解质检测、尿液分析、粪便常规、传染性标志物 4 项、血凝常规未见明显异常。诊断为“系统性红斑狼疮 Stevens-Johnson 综合征胸腔积液心包积液”, 遂于 2022-09-14 转入我科进行进一步治疗。入院后给予患者甲强龙 40 mg bid 静脉滴注, 并辅以补液、保肝、保骨以及护胃等对症支持治疗。2022-09-15 患者出现神志淡漠, 伴乏力, 查体: 神志欠清, 问诊、四肢肌力查体不能配合, 面部、口周、四肢多发皮疹, 指趾末端血管炎样皮疹伴坏疽, 双肺呼吸音低, 右肺可闻及湿啰音, 心率齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹软, 无压痛及反跳痛, 双下肢无水肿。行颅脑 MR 检查: 双侧颞极前方蛛网膜囊肿可能性大(左侧为著); 腰椎穿刺: 脑脊液白蛋白: 577 mg/L, 脑脊液免疫球蛋白 A: 19.10 mg/L, 脑脊液免疫球蛋白 G: >114 mg/L。考虑患者并发“狼疮脑病”, 给予患者甲强龙 250 mg qd 冲击, 联合丙种球蛋白治疗。三天后患者神志较前好转, 停止大剂量甲强龙冲击, 改为 40 mg bid, 联合羟氯喹、吗替麦考酚酯以及抗感染等治疗。7 天后患者神志清, 面部、口周四肢皮疹较前好转, 将甲强龙减为 40 mg qd (8 am)、20 mg qd (4 pm)。患者一般状况可, 神志清楚, 四肢肌力 III 级, 面部、口周、四肢皮疹消退, 复查胸部 CT 示胸腔积液较前明显减少, 7 天后出院。

### 3. 讨论

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种以致病性自身抗体和免疫复合物形成并介导器官、组织损伤的自身免疫病, 其临床过程和预后各不相同。SLE 的症状和体征可以是隐匿的或明显的, 影响单个或多个器官系统, 并随着时间推移而变化, 使其成为一种难以诊断的疾病[1]。典型的临床表现包括全身表现、皮疹、脱发、浆膜炎、肌肉及关节痛、肾损害、肺部损害、狼疮脑病以及血液系统疾病。SLE 的发病机制非常复杂, 且尚未完全阐明, 主要是由于复杂的免疫失调, 在细胞层面上, 这个过程是由适应性和先天性免疫系统之间的相互作用驱动的, 这些相互作用导致细胞因子的上调、补体激活、免疫复合物沉积, 并最终导致炎症和组织损伤[2]。狼疮脑病(Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus, NPSLE)是 SLE 的毁灭性并发症之一, 预后不佳, 死亡率极高。NPSLE 涉及中枢神经系统及外周神经系统, 临床上可表现为头痛、认知功能障碍、癫痫、急性意识障碍及脑血管病变[3]。根据美国风湿病学会(ACR)的命名和分类标准, NPSLE 包括 12 种与中枢神经系统相关的神经精神症状和 7 种与周围神经系统相关的症状, 以及自主神经系统相关症状[4]。

NPSLE 的各种临床表现与多种复杂的致病机制有关, 涉及多种炎症细胞因子、遗传因素、多种自身免疫抗体、血脑屏障功能障碍、补体激活和免疫复合物沉积, 导致血管损伤、细胞毒性和自身抗体介导的神经元损伤。然而, 导致神经损伤的病理生理变化和临床表现在很大程度上仍然未知[5]。关于 NPSLE 的发病机制, 目前研究表明有以下机制: 1) 遗传因素: 对与 NPSLE 相关的遗传变异的元分析表明, 在许多可能与 NPSLE、FcγRIIIa, FcγRIIIb 和 ITGAM 相关的基因型中, 有 NPSLE 的潜在易感基因[6]。2) 血脑屏障功能障碍: 目前研究认为, 血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)的渗透性在 NPSLE 的发病中扮演重要角色[7]。3) 自身抗体产生: 抗磷脂(aPL)抗体参与血管内皮细胞损伤、血小板激活及血栓形成, 导致局灶性缺血和颅内血管栓塞, 与 NPSLE 的局灶性神经学表现(如头痛、中风和癫痫等)以及弥漫性神经学表现(包括认知功能障碍等)关系密切[8]; 抗核糖体 P 蛋白抗体(Anti-ribosomal P protein antibodies)是 SLE 的特异性自身抗体之一, 出现在多达 46% 的 SLE 患者中, 也被认为与 NPSLE 有关, 特别是弥漫性神经心理学综合征[9]。Matus 等人证明, 抗核糖体 P 蛋白抗体与分布在记忆、认知和情绪区域的新型神经元

细胞表面蛋白结合, 并通过钙离子快速流入神经元来触发神经毒性效应, 导致细胞凋亡[10]。

关于 NPSLE 的治疗, 目前主要针对有症状的患者, 使用抗癫痫药物来治疗癫痫发作, 使用免疫抑制剂(如皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯)来抑制全身免疫反应。其中, 大剂量糖皮质激素冲击治疗及静脉注射环磷酰胺仍是症状严重患者最基本的治疗方法, 霉酚酸酯及硫唑嘌呤也用于 SLE 的维持治疗及轻至中度的神经精神症状。此外, 利妥昔单抗、静脉注射丙种球蛋白或血浆置换是在对于上述药物疗效不佳情况下可以考虑使用的替代疗法。除上述免疫抑制剂外, 还需治疗 NPSLE 引起的血栓或栓塞表现, 通常需要使用抗凝或抗血小板药物[11]。该患者转入我科第二天出现神志淡漠、四肢肌力查体不能配合, 查颅脑 MR、腰椎穿刺均异常, 诊断为“狼疮脑病”, 给予高剂量糖皮质激素及丙种球蛋白冲击治疗后症状好转, 后改用羟氯喹及吗替麦考酚酯维持治疗, 患者症状消失, 说明治疗有效。

该患者的特殊之处为合并史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome)。史蒂文斯-约翰逊综合征是一种罕见的、急性、严重和潜在致命的皮肤反应, 其中有片状皮肤和粘膜脱落, 并伴有全身症状。在超过 80% 的病例中, 药物是其诱发因素[12][13]。其发病的最初步骤可能是药物相关抗原或代谢物与主要组织相容性复合物(MHC) 1 型或细胞肽相互作用/结合, 形成免疫原化合物, 但尚未被完全证实[14]。关于该病症的诊断主要包括以下几个方面: 1) 皮肤活检的紧急冷冻切片: 全层皮肤坏死; 2) 直接免疫荧光: 阴性; 3) 全血细胞计数(CBC): 贫血、淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、嗜酸性粒细胞增多症、非典型淋巴细胞增多症; 4) 肝功能测试: 转氨酶升高, 低白蛋白血症; 5) 肾功能: 微白蛋白尿、肾小管过滤减少、尿素氮及肌酐升高、低钠血症; 6) 肺功能: 支气管镜下支气管粘膜脱落, 胸部 X 光片间质浸润; 7) 心脏功能: 心电图可出现窦性心律失常(窦性心动过速或过缓) [15]。史蒂文斯-约翰逊综合征的药物治疗与 SLE 患者的治疗有相似之处, 通常在入院的前 3~5 天给予高剂量糖皮质激素冲击治疗, 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对严重中性粒细胞减少症患者有益。此外, 报告有效的其它药物包括环孢素、TNF- $\alpha$  抑制剂和静脉注射丙种球蛋白, 推荐入院患者预防性使用抗生素。

NPSLE 和史蒂文斯-约翰逊综合征都属于危及生命的急症, 治疗方法有相似之处, 大剂量激素冲击治疗, 应用免疫抑制剂及静脉注射丙种球蛋白。尽早尽快作出诊断, 精确对患者进行管理, 具有重要的现实意义。

## 参考文献

- [1] Lazar, S. and Kahlenberg, J.M. (2023) Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annual Review of Medicine*, **74**, 339-352. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032611>
- [2] Sim, T.M., Ong, S.J., Mak, A., et al. (2022) Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 2505. <https://doi.org/10.3390/ijms23052505>
- [3] Bertias, G.K. and Boumpas, D.T. (2010) Pathogenesis, Diagnosis and Management of Neuropsychiatric SLE Manifestations. *Nature Reviews Rheumatology*, **6**, 358-367. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.62>
- [4] (1999) The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes. *Arthritis & Rheumatology*, **42**, 599-608. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)
- [5] Liu, Y., Tu, Z., Zhang, X., et al. (2022) Pathogenesis and Treatment of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 998328. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.998328>
- [6] Ho, R.C., Ong, H., Thiaghu, C., et al. (2016) Genetic Variants That Are Associated with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, **43**, 541-551. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150884>
- [7] Li, X., Xiang, X., Sun, J., et al. (2020) Prevalence, Outcome and Prognostic Factors of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Real World Single Center Study. *Modern Rheumatology*, **30**, 321-326. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1589912>
- [8] Fleetwood, T., Cantello, R. and Comi, C. (2018) Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis

- 
- to Therapy. *Frontiers in Neurology*, **9**, 1001. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01001>
- [9] Eber, T., Chapman, J. and Shoenfeld, Y. (2005) Anti-Ribosomal P-Protein and Its Role in Psychiatric Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Myth or Reality? *Lupus*, **14**, 571-575. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2150rr>
- [10] Matus, S., Burgos, P.V., Bravo-Zehnder, M., *et al.* (2007) Antiribosomal-P Autoantibodies from Psychiatric Lupus Target a Novel Neuronal Surface Protein Causing Calcium Influx and Apoptosis. *Journal of Experimental Medicine*, **204**, 3221-3234. <https://doi.org/10.1084/jem.20071285>
- [11] Magro-Checa, C., Schaarenburg, R.A., Beart, H.J., *et al.* (2016) Complement Levels and Anti-C1q Autoantibodies in Patients with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **25**, 878-888. <https://doi.org/10.1177/0961203316643170>
- [12] Jha, N., Alexander, E., Kanish, B. and Badyal, D.K. (2018) A Study of Cutaneous Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Center in Punjab. *Indian Dermatology Online Journal*, **9**, 299-303. [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_81\\_18](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_81_18)
- [13] Auyeung, J. and Lee, M. (2018) Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome with Cyclosporine and Corticosteroid. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, **71**, 272-275. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v71i4.2829>
- [14] Tangamornsuksan, W. and Lohitnavy, M. (2018) Association between HLA-B\*1301 and Dapsone-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatology*, **154**, 441-446. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.6484>
- [15] Oakley, A.M. and Krishnamurthy, K. (2022) Stevens Johnson Syndrome. StatPearls Publishing, Treasure Island.