

妊娠合并成人斯蒂尔病伴难免流产1例并文献复习

徐丽萍¹, 朴顺福^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月11日; 发布日期: 2023年2月21日

摘要

成人斯蒂尔病(Adult-onset Still's disease, AOSD)是一种病因不明的全身性自身炎症免疫性疾病, 妊娠合并成人斯蒂尔病较为罕见, 易误诊、漏诊, 治疗方法尚未统一。难免流产(Inevitable Abortion)是妊娠最常见的并发症之一, 近年来呈明显上升趋势。现报道1例妊娠合并成人斯蒂尔病伴难免流产的患者, 经多学科联合诊治, 难免流产后行二次清宫术, 术后患者病情控制良好。

关键词

妊娠, 成人斯蒂尔病, 难免流产

Pregnancy Complicated with Adult-Onset Still's Disease with Inevitable Abortion: A Case Report and Literature Review

Liping Xu¹, Shunfu Piao^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 11th, 2023; published: Feb. 21st, 2023

Abstract

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disorder of unknown etiology. Preg-

*通讯作者 Email: 1014058453@qq.com

文章引用: 徐丽萍, 朴顺福. 妊娠合并成人斯蒂尔病伴难免流产 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2375-2379. DOI: 10.12677/acm.2023.132333

nancy complicated with Adult-onset Still's disease is rare, easy to be misdiagnosed, missed diagnosis, and treatment is not yet uniform. Inevitable Abortion is one of the most common complications of pregnancy, which has shown a significant increase in recent years. A case of pregnancy complicated with Adult-onset Still's disease with inevitable abortion is reported. After multidisciplinary diagnosis and treatment, the patient underwent secondary curettage after inevitable abortion. The patient's condition was well controlled after the operation.

Keywords

Adult-Onset Still's Disease, Inevitable Abortion

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. 引言

成人斯蒂尔病(Adult-onset Still's disease, AOSD)是一种全身性自身炎症免疫性疾病,以高热、关节炎或关节痛、一过性皮疹、白细胞升高为主要临床表现,并伴有周围血白细胞及中性粒细胞比例升高,肝、脾、淋巴结肿大的临床综合征。其发病率极低,约为(1~34)/100万,男女发病率无差异。研究表明新出现的一些证据支持成人斯蒂尔病(AOSD)与系统性幼年特发性关节炎(SJIA)为同一疾病的连续体[1],认为AOSD与SJIA有许多共同的临床和生物学特征,二者是由发病年龄界定区分。AOSD患者的病情、病程呈多样性,临床表现复杂,极易误诊,且多数患者易反复发作。至今病因和发病机制尚未明确,已有的相关报道中提出可能与遗传、免疫紊乱、感染等因素有关[2]。本文回顾性分析了我院1例妊娠合并成人斯蒂尔病患者的临床资料,并复习相关文献,为该疾病的临床管理提供参考。

2. 案例报道

患者女,37岁,因“停经8周+6天,阴道流血15小时”于2021-04-18 00:32收入青岛大学附属医院产科。患者平素月经规律,2021-03-18因“继发性不孕”于外院行胚胎移植术,自移植后规律服用达芙通(地屈孕酮片)20 mg Bid、芬吗通(雌二醇片)2片 Qd(10天前停药)、安琪坦(黄体酮软胶囊)0.2 g置阴道Qn治疗,移植后12天外院查HCG:999.6 mIU/mL,移植后19天因“阴道少量咖啡色分泌物”于外院就诊,查血HCG>10,000 mIU/mL,继续应用上述药物。移植后25天因“阴道血性分泌物较前增多”于外院行超声检查示:宫内早孕,见大小约2.8*1.4*1.0 cm妊娠囊,见点状胎芽及心管搏动。15小时前患者无明显诱因出现阴道流血,量少,色暗红,伴阵发性下腹紧迫感,外院复查超声示:宫腔内探及大小约9*5*5 mm妊娠囊,张力差,胎芽纵径7 mm,可见微弱心管搏动,予黄体酮40 mg肌注、达芙通40 mg口服,嘱卧床休息。半小时前阴道流血较前明显增多,色鲜红,量多于既往月经量,急症收入院。患者既往成人斯蒂尔病史14年,呈周期性发作,发作时骨痛、肌肉痛,发热体温最高可达39.5℃~40.3℃,孕期定期风湿免疫科就诊,规律口服醋酸泼尼松片、阿司匹林片(4天前停用阿司匹林,改为达肝素钠注射液5000 IU Qd皮下注射)。有手术史,11年前因“宫颈原位癌”行宫颈锥切术。23岁因计划外妊娠人工流产1次,既往胚胎移植5次,3次未着床,1次孕9周因“胚胎停育”行药物流产术。入院查体:T:38℃,P:105次/分,R:23次/分,BP:111/70 mmHg。专科查体:阴道见大量暗红色血块,宫颈口扩张,可见妊娠物堵塞宫颈口,宫体增大如停经月份,质软,无压痛,余未见异常。入院诊断:难免流产、

孕 7 周 + 1 天 G3P0 (纠正后)、胚胎移植术后、妊娠合并成人型斯蒂尔病、宫颈锥切术后、继发性不孕。

患者难免流产诊断明确, 入院后行清宫术, 过程顺利, 清出妊娠及蜕膜组织共约 20 g, 内见绒毛。术后复查超声: 宫腔上段略偏左见范围约 $1.7 \times 1.6 \times 1.2$ cm 不均质回声, 边界不清, 其内及周边血流信号稍丰富, 患者要求观察。术后当日出现发热, 最高体温 38.3°C , 伴肌肉酸痛, 风湿免疫科会诊建议完善免疫相关指标并予静滴抗生素、口服醋酸泼尼松片治疗。术后第 1~3 天体温正常, 术后第 4 天出院。出院后偶有下腹痛, 无阴道流血, 清宫术后 29 天, 于我院复查, 超声提示: 宫腔内见 $1.6 \times 1.0 \times 0.9$ cm 不均质回声区, 边界不清, 其内血流信号丰富, 查血 HCG 1501.00 mIU/mL。再次住院治疗。入院后再次复查超声提示: 宫腔内见 $2.6 \times 2.3 \times 1.2$ cm 不均质回声团, 形态欠规则, 与肌层分界尚清, CDFI: 其内血流信号丰富, PW: 可探及动脉频谱。经科内讨论后决定给予米非司酮 25 mg bid 口服, 服用米非司酮 1 天后复查血 HCG 1245.00 mIU/mL, 呈下降趋势, 患者无腹痛及阴道流血等不适, 要求继续口服米非司酮并决定出院。清宫术后第 33 天, 患者出现阴道流血, 色红, 量大于月经量, 伴下腹痛, 轻微头晕。第三次住院治疗。入院后复查超声提示: 宫腔中上段见范围 $1.9 \times 1.8 \times 1.4$ cm 混杂回声, 近后壁肌层血流信号较丰富, 血 HCG 834.80 mIU/mL; 消化系统超声及体表淋巴结超声未见异常, 专科查体未见明显异常。患者此次入院第 2 天夜间起出现间断发热, 体温波动在 38.5°C 左右, 伴肌肉紧, 间断阴道褐色分泌物, 最高于入院第 3 天夜间 18:00 达 39.5°C , 予以适当饮水物理降温后体温逐渐下降至正常, 此期间血 HCG 持续下降至 353.60 mIU/mL。请妇科、超声科、风湿免疫科、麻醉科多学科会诊, 决定给予清宫术, 镇痛状态下可适当缓解患者应激状态, 术前术后甲强龙 20 mg 静脉滴注激素冲击治疗。患者遂再次行清宫术, 清出残留组织共 5 g, 为质硬机化组织, 手术顺利, 麻醉满意, 术后患者清醒无不适。二次清宫术后第 4 天, 患者出院。

出院后 1 年随访, 患者定期于风湿免疫科就诊, 规律口服药物, 现病情稳定, 至今未孕。

3. 讨论

3.1 .AOSD 的临床特征、诊断标准及治疗

AOSD 临床特征的非特异性容易造成疾病的误诊与漏诊, 常见的临床表现包括: 1) 发热: 最常见的症状, 见于 85% 以上的患者, 多于傍晚或夜间体温上升, 可达 39°C , 部分患者无需处理次日可自行退热。2) 关节痛或关节炎: 与发热有一定相关性, 发热时加重, 热退后缓解, 见于 67% 以上的患者, 常累及膝 (84%)、腕 (74%) 关节, 少数持续性关节炎患者数年后出现关节强直。3) 皮疹: 见于 52%~87% 的患者, 典型皮疹为橘红色斑疹或斑丘疹, 呈一过性, 发热时出现, 部分患者亦可见色素样丘疹、荨麻疹等非典型皮疹。4) 肌肉酸痛: 常为全身性, 肌酶、肌电图大多无异常。5) 咽痛: 早期可出现咽痛, 发热时加重, 查体可见咽部充血、咽后壁淋巴滤泡增生, 咽拭子培养阴性。6) 脾及淋巴结肿大: 部分患者可见轻中度脾大和淋巴结对称性肿大。7) 心肺、肝脏受累: 心肺受累较少见, 累及浆膜、肺实质; 肝脏受累较常见, 表现为肝脏肿大或肝酶异常。除此之外, AOSD 的并发症包括: 巨噬细胞活化综合症(MAS), 相对少见的有血栓性微血管病(TMA)、弥散性血管内凝血(DIC)、暴发性肝衰竭(FHA)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS) 等[3]。

该病目前无特异性的诊断方法, 属于排除性诊断, 需排除感染、血液病、部分肿瘤性疾病及其他风湿免疫疾病。国内外较为常用的是日本 Yamaguchi 诊断标准、美国 Cush 诊断标准和法国 Fautrel 诊断标准[4]等, 其中以 1992 年日本 AOSD 研究委员会提出的 Yamaguchi 标准的准确度较高, 诊断的敏感度和特异度较高, 分别为 96%、98%。

Yamaguchi 诊断标准的主要条件: 1) 发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 超过 1 周; 2) 关节痛超过 2 周; 3) 典型皮疹; 4)

血 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $> 80\%$ 。次要条件: 1) 咽痛; 2) 淋巴结大和/或脾大; 3) 肝功异常, 如肝酶升高; 4) 类风湿因子和抗核抗体阴性。该诊断标准需排除肿瘤(淋巴瘤等)、感染性疾病(败血症和 EB 病毒感染等)及其他风湿性疾病(系统性血管炎等), 符合 5 项(至少含 2 项主要条件)可做出诊断。

除以上诊断标准外, 也有文献表明部分实验室指标在诊断 AOSD 时有一定的敏感度, 如血清铁蛋白(SF)可作为预测因子, AOSD 患者的 SF 水平明显高于感染、肿瘤及其他免疫相关疾病[5], AOSD 病情活动与 SF 水平呈正相关, 也可作为评估疾病预后的重要指标之一[6]。成人斯蒂尔病的发病机制尚不清楚, 目前无特异性的诊断及统一的治疗方案, 其治疗多为经验性建议。非甾体抗炎药作为基础用药, 可减轻症状, 缓解发热、关节痛等, 但大部分患者应用非甾体抗炎药并不能控制症状, 其获益-风险评估不佳; 激素作为一线药物, 作用迅速, 常可达到临床缓解。与此同时, 越来越多的研究表明, DMARDs(如甲氨蝶呤和环孢素 A)和某些生物制剂可有效改善症状、控制病情, 对常规治疗无效或有危及生命症状的难治性 AOSD 患者, 能更好地控制疾病[7] [8], 也可能为未来治疗妊娠合并成人斯蒂尔病提供新的干预手段。

3.2. AOSD 育龄期女性的临床管理

妊娠期间的活动性疾病已被证实会增加流产、早产和胎盘功能不全的风险, 也可导致胎儿宫内生长受限(IUGR)、胎儿出生体重偏低。成人斯蒂尔病与妊娠结局之间的相互影响仍有争议, 有关于二者的一项研究指出, AOSD 患者会有较高的流产风险, 但妊娠不会加重 AOSD 的病情[9]。因此 AOSD 患者应在疾病的稳定期计划妊娠, 孕期也应加强疾病管理, 适当延长孕周, 获得良好的母婴结局。

对于 AOSD 的备孕女性, 尤其是临床症状未控、体内免疫调控不佳的患者, 建议延缓受孕, 加强孕前的病情评估, 必要时合理用药, 孕前至少 6 个月内将疾病控制到静止状态。需注意的是, 过去 6 个月内接受过致畸药物治疗的患者仍不建议妊娠, 如 AOSD 最常用的免疫抑制剂甲氨蝶呤, 具有致畸作用, 应在受孕前至少 6 个月内停药。对于 AOSD 的妊娠期女性, 孕期处理更应谨慎。妊娠合并成人斯蒂尔病的孕产妇临床表现轻重不一, 产科医生若对此类疾病认识不足, 极易造成误诊、漏诊、不规范治疗。AOSD 患者一旦受孕, 应由风湿免疫科、感染科、产科等多学科共同管理, 强调个体化诊疗, 严密监测母婴情况, 孕期定期检测 WBC、ESR、SF、尿蛋白、肝酶及其他相关指标, 用药时兼顾药物治疗的有效性和母体胎儿的安全性, 定期监测患者的疾病表现和药物毒性, 有研究指出[10], 妊娠期间可以继续使用激素, 但应使用较低剂量。高剂量使用激素与妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、子痫前期和胎膜早破风险增加有关, 但短期使用控制疾病活动是允许的。用于 AOSD 治疗的免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、他克莫司和环孢素 A, 目前认为较为安全, 尚未发现对孕妇和胎儿有严重的不良反应。

终止妊娠时机的选择: 妊娠合并 AOSD 患者病情、病程呈多样性, 多数患者有自限倾向, 少部分患者由于继发感染、糖皮质激素不良反应、肝功衰竭等脏器损害导致病情危重, 终止妊娠是否有助于改善 AOSD 病情, 并无一致意见。有研究表明, 妊娠期首发 AOSD 的患者发病孕周多集中在妊娠 8~26 周, 这期间往往因为病情严重而终止妊娠[11]。临床上终止妊娠的时机和方式的选择主要根据产科指征, 综合评估孕妇自身和胎儿宫内情况, 权衡利弊, 根据患者意愿, 胎儿为有生机儿者, 妊娠晚期(<34 周)促胎肺成熟治疗后结合当地新生儿救治水平终止妊娠。其他终止妊娠的情况包括早产临产或其他产科指征。

本例患者难免流产一次清宫后, 宫内不均质高回声团除考虑胚胎残留物的可能性大, 同时患者偶有发热, 需与不全流产后感染性疾病、妊娠滋养细胞疾病及其他肿瘤性疾病相鉴别, 二次清宫术后病理证实为胚胎残留物。患者口服米非司酮过程中血 HCG 持续下降, 伴发热、阴道流血增多、腹痛、头晕等不适, 体温最高可达 $39.5^{\circ}C$, 同时患者再次出现一过性皮疹及肌肉酸痛的症状, 考虑 AOSD 疾病活动的前提下, 不除外宫内感染可能, 抗感染治疗的同时运用甲强龙激素冲击治疗, 体温正常后行清宫术, 术中给予镇痛减少疼痛刺激导致的应激反应, 稳定患者病情。

4. 结论

对确诊 AOSD 的育龄期女性, 由产科医生及风湿免疫科医生共同管理, 孕前需进行病情评估, 尤其是临床症状未控、体内免疫调控不佳的患者, 建议其延缓妊娠, 待病情控制平稳后再考虑受孕, 以此减少妊娠相关风险, 减少患者不可逆损伤的发生, 改善预后, 最终减少不良妊娠结局的发生。

参考文献

- [1] Efthimiou, P., *et al.* (2021) Adult-Onset Still's Disease in Focus: Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Unmet Needs in the Era of Targeted Therapies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **51**, 858-874. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.06.004>
- [2] Mavragani, C.P., Spyridakis, E.G. and Koutsilieris, M. (2012) Adult-Onset Still's Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapies. *International Journal of Inflammation*, **2012**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/879020>
- [3] Giacomelli, R., Ruscitti, P. and Shoenfeld, Y. (2018) A Comprehensive Review on Adult Onset Still's Disease. *Journal of Autoimmunity*, **93**, 24-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.018>
- [4] 张胜桃, 沈桂芬, 何培根. 成人 Still's 病的诊断和治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(10): 656-659.
- [5] 李施阳, 张晓莉. 成人 Still 病临床诊治的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 537-540.
- [6] 王敬民, 宋彬彬. 妊娠中期首发成人斯蒂尔病继发多脏器功能障碍再次妊娠成功分娩 1 例[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(4): 319-320.
- [7] Al-Homood, I.A. (2013) Biologic Treatments for Adult-Onset Still's Disease. *Rheumatology*, **53**, 32-38. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket250>
- [8] 张浩浩, 等. 成人斯蒂尔病药物治疗的研究进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(25): 145-148.
- [9] Wang, Z., *et al.* (2020) Pregnancy Outcomes in Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Cohort Study from China. *Frontiers in Medicine*, **7**, 1-6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.566738>
- [10] 郭松, 张建平. 妊娠合并系统性红斑狼疮活动期的管理[J]. 中华产科急救电子杂志, 2017, 6(1): 14-18.
- [11] Abdulkarim, S., Otieno, F. and Ali, S.K. (2019) Adult-Onset Still's Disease Triggered by Pregnancy. *Baylor University Medical Center Proceedings*, **32**, 229-230. <https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1562292>