

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.10.019

缓解性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿 22 例临床回顾*

陈晓琳 李玲玲 薛佳 曹娟 孙婧 黄靓 陆邦超 丁从珠[△]

(南京大学医学院附属鼓楼医院 老年风湿病区 江苏 南京 210008)

摘要 目的:总结缓解性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿(RS3PE)的临床特点及转归,为该病的诊治提供更多的参考依据。**方法:**回顾性分析我院 2004 年 1 月至 2016 年 2 月的 22 例我院收治的 RS3PE 住院病例的临床数据和随访资料,总结该病的特点。**结果:**本研究纳入男性 13 例(59.1%),女性 9 例(40.9%),平均发病年龄(65.6 ± 10.0)岁(40.0~79.0 岁),发病至确诊时间 12 天至 2 年,均为急性起病,并伴有不同程度的对称性多关节炎及肢端水肿。发热 6 例(27.3%)。主要实验室指标:血红蛋白(109.1 ± 16.0)g·L⁻¹,血小板计数(277.0 ± 91.8)× 10⁹·L⁻¹,血清白蛋白(36.1 ± 5.0)g·L⁻¹,C 反应蛋白(62.5 ± 67.4)mg·L⁻¹,血沉(58.1 ± 33.9)mm/h。测血清铁蛋白的 6 例中有 5 例(83.3%)升高,测肿瘤标记的 10 例均正常。18 例(81.8%)行关节影像学检查,均未见骨破坏。5 例行唇腺粘膜活检、2 例行骨髓穿刺活检均无异常。住院期间治疗后症状均明显好转,4 例(18.2%)单用糖皮质激素,18 例(81.8%)在激素基础上联用慢作用药物。电话随访 4.0 月~8.0 年(中位随访时间 5.0 年),有 5 例(22.7%)关节症状和肢端水肿持续缓解,4 例(18.2%)症状减轻,1 例(4.5%)反复,3 例(13.6%)发展为类风湿关节炎,9 例(40.9%)失访,确诊淋巴瘤 1 例(4.5%)。老年组 RS3PE 患者红细胞计数、血红蛋白、血清总蛋白及白蛋白低于非老年组。**结论:**RS3PE 多为老年患者,急性起病,为对称性多关节炎伴肢端水肿,常伴贫血及低蛋白血症,对糖皮质激素敏感,有时可伴肿瘤,关于 RS3PE 的随访观察病例数迄今仍不足。

关键词:滑膜炎;关节炎;缓解性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿;回顾性研究

中图分类号:R686.7; R684.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)10-1898-05

Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema Syndrome: A Retrospective Analysis of 22 Cases*

CHEN Xiao-lin, LI Ling-ling, XUE Jia, CAO Juan, SUN Jing, HUANG Liang, LU Bang-chao, DING Cong-zhu[△]

(Department of Geriatrics, Rheumatology Ward, Nanjing University Medical School Affiliated Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical characteristics and outcomes of the remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE), and help the diagnosis and treatment. **Methods:** A retrospective review of RS3PE patients diagnosed from January 1, 2004 to February 29, 2016 was performed. The clinical data and follow-up information were collected. The characteristics of RS3PE were summarized by description, comparison of the means, ratios or medians. **Results:** We identified 13 males (59.1%) and nine females (40.9%) RS3PE cases. The mean onset age was 65.6 ± 10.0 years (40.0 to 79.0 years). Diagnosis time to onset was 12 days to two years. All patients were acute onset with varying degrees of symmetric polyarthritis and extremity edema. Six cases (27.3%) presented fever. The means of main laboratory indicators were as following: hemoglobin 109.1 ± 16.0 g·L⁻¹, platelet count $277.0 \pm 91.8 \times 10^9$ ·L⁻¹, serum albumin 36.1 ± 5.0 g·L⁻¹, c-reactive protein 62.5 ± 67.4 mg·L⁻¹, erythrocyte sedimentation rate 58.1 ± 33.9 mm/h. Serum ferritins tested in six cases were elevated in five (83%). Tumor markers detected in ten cases were all normal. Eighteen cases (86%) underwent joint iconographic examination, and no bone destruction was found. Both five cases performed labial gland mucosal biopsy and two cases received bone marrow biopsy were normal. Symptoms were significantly improved in all cases during hospitalization. Four cases were prescribed with glucocorticoids alone, and 18 (81.8%) also combined with slow-acting drugs. During the telephone follow-up period of four months to eight years (the median was 5.0 years), the joint symptoms and extremity edema continued to ease in five cases (22.7%), and relieved in four cases (18.2%). Only one (4.5%) was recurrent, and three (13.6%) developed rheumatoid arthritis. Nine cases (40.9%) were lost. Malignant tumor happened in one case (4.5%). The erythrocyte count, hemoglobin, serum total protein and albumin in the elderly RS3PE patients were lower than those in the non-elderly group. **Conclusions:** RS3PE is mostly acute onset in elderly patients, accompanied by symmetrically multiple arthritis with acroedema. In addition to be sensitive to glucocorticoid therapy, RS3PE often presents as anemia and hypoproteinemia, and sometimes accompanied by tumor. The study of RS3PE is still insufficient so far.

* 基金项目:江苏省卫生厅指导性科研项目(201412);南京市医学科技发展项目(YKK15066)

作者简介:陈晓琳(1975-),硕士,副主任医师,讲师,主要研究方向:老年医学, E-mail: glyxcxl@126.com, 电话:025-83106666 转 30201

[△] 通讯作者:丁从珠(1962-),博士,主任医师,博士生导师,教授,主要研究方向:风湿免疫学,

E-mail: dingcongzhuzhu@126.com, 电话 025-83106666 转 30202

(收稿日期:2018-10-10 接受日期:2018-10-30)

Key words: Synovitis; Arthritis; Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema; Retrospective study

Chinese Library Classification(CLC): R686.7; R684.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2019)10-1898-05

前言

缓解型血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿(Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema, RS3PE), 也被描述为肿胀手综合征或肢体远端肿胀伴凹陷性水肿, 由 McCarty 在 1985 年最早报道^[1]。患者常伴随多种其它疾病, 以手足部位屈(伸)肌腱鞘滑膜的炎症性水肿为主要表现。

RS3PE 至今仍无统一的诊断标准, 病因及发病机制不明确, 实验室检查无特异性, 其本质是一种独立的疾病、综合征还是某种疾病的特殊类型仍然存在争议, 对于其临床特点及预后判断仍不太明确。虽然临床医生对此病的认识较前有所提高, 但目前仍然存在漏诊、误诊情况。而于此病目前均为零星的个案报道及小样本的临床观察, 无系统性的临床研究, 观察总例数仍明显不足。

为进一步加深对此病的了解, 我们收集了近 12 年我院住院治疗的 22 例 RS3PE 患者的病历资料、实验室检查结果, 并电话随访其转归, 总结了该病的特点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2004 年 1 月至 2016 年 2 月南京大学医学院附属鼓楼医院住院治疗的 22 例 RS3PE 患者。

1.1.1 诊断依据 根据 McCarty 曾经描述并提出的诊断标准^[1,2]: ①起病急; ②多老年起病; ③多关节炎双侧对称并伴有肢端的可凹陷性水肿; ④关节炎为非侵蚀性; ⑤血清类风湿因子呈阴性; ⑥应用糖皮质激素治疗效果佳。所有患者排除风湿性多肌痛等其他结缔组织病, 并符合上述诊断要点。

1.1.2 研究方法 回顾性分析 22 例 RS3PE 综合征患者的临床症状、实验室检查资料、治疗措施、随访及临床转归, 并进行总结。

1.2 统计学分析

采用 SPSS 24.0 统计分析软件(IBM 公司)进行数据分析。数值型资料均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)及中位数(第 25 百分位数, 第 75 百分位数)M(P25, P75)表示, 用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验, 分类资料采用例数及百分比表示。因研究例数少, 数值型数据的组间比较直接采用两个独立样本 Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

22 例患者中, 男性 13 例(59.1%), 女性 9 例(40.9%); 年龄 40 岁~79 岁, 平均发病年龄(65.6 ± 10.0)岁, 其中 60 岁以上有 16 例(72.7%); 10 例农村, 9 例城市, 3 例不详。合并 2 型糖尿病及高血压病的各有 3 例(9.1%)。

2.2 临床表现

22 例患者均为急性起病, 约数小时至数日, 发病至就诊时

间 12 天~8 年, M(P25, P75)为 3.0 (1.0, 7.5)月。发热 6 例(27.3%), 体重减轻 1 例(4.5%), 乏力 3 例(13.6%), 晨僵 4 例(18.2%), 盗汗 1 例, 皮肤瘙痒 1 例, 咳嗽 1 例。所有病人均无淋巴结肿大、肝脾肿大, 无皮肤粘膜溃疡。

病人多表现为对称性肢端水肿以及多关节炎。其中, 22 例患者受累关节总共 158 个, 每人 2~12 个, 平均每人 6.6 个, 对称受累关节共 150 个(94.9%)。初发关节由多到少依次为: 手 9 例(40.9%), 踝 8 例(36.4%), 膝 6 例(27.3%), 足 4 例(18.2%), 肩 2 例(9.1%), 腕 1 例(4.5%), 髌 1 例(4.5%)。受累关节由多到少依次为: 手 17 例(77.3%), 足 14 例(63.6%), 膝 14 例(63.6%), 腕 10 例(45.5%), 肩 10 例(45.5%), 踝 10 例(45.5%), 肘 4 例(18.2%), 髌 4 例(18.2%)。

2.3 实验室检查

血常规、生化全套、炎症指标见表 1, 可见 RS3PE 患者多有贫血、低蛋白血症, 中性粒细胞比值、血沉、C 反应蛋白等炎症指标常升高, 肝肾功能正常。

22 例患者血清类风湿因子(RF)均阴性, 抗角蛋白(AKA)及抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体阳性 1 例, 抗核抗体(ANA)弱阳性 1 例, 抗线粒体抗体(AMA)M2 弱阳性 1 例。测甲状腺功能的 11 例中, 有 2 例(18.2%)分别见到甲状腺微粒体抗体(ATM)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)阳性。9 例行结核 PPD 试验, 其中 1 例(11.1%)阳性(1:2000), 此患者血抗结核抗体阴性。测 HLA-B27 的 8 例中阳性 1 例(12.5%)。测肿瘤标记的 10 例均正常。测血清铁蛋白的 6 例中, 有 5 例(83.3%)升高。

2.4 影像学检查及病理检查结果

8 例行关节 X 线检查均未见骨破坏。其中, 左腕、双膝关节 X 线片完全正常各 1 例, 1 例双侧髌膝、1 例双膝加左侧髌髌、1 例双膝、1 例左膝 X 线片提示关节退变。手掌 X 线片见双侧桡腕关节、双手近端指间关节加左侧桡腕关节的间隙变窄各 1 例, 见双手骨密度减低 1 例。髌髌关节 CT 见双侧正常、左侧退变各 1 例。行左腕、双踝关节磁共振各 1 例, 均见关节腔积液、关节周围肿胀。1 例行双手关节彩超检查, 见左手二三指、右手第三指近端指间关节滑膜增生, 双胫骨后腓骨长短肌腱鞘炎。5 例行 ECT 骨扫描, 1 例见膝、踝、腕、髌髌关节炎, 1 例提示双肩、腕、膝炎症改变, 1 例见双足放射性升高, 2 例正常。行全身 PET-CT 检查 2 例, 无异常发现。4 例行腮腺造影均正常。4 例进行了泪流量及角膜荧光染色检查, 除 1 例两项均异常外, 3 例完全正常。5 例行唇腺粘膜活检, 2 例行骨髓穿刺均无异常。1 例行肌肉活检提示神经源性损伤。

2.5 治疗及随访

所有病例均使用小剂量糖皮质激素开始治疗, 在住院期间症状均明显好转。其中, 4 例单用激素(18.2%), 18 例(81.8%)激素联合白芍总苷、羟氯喹、甲氨喋呤、来氟米特等慢作用药物, 有 12 例(54.5%)同时使用非甾体类抗炎药对症治疗。

22 例病人中有 9 例(40.9%)失访。13 例患者电话随访 4 月~8 年(中位随访时间 5.0 年)。关于激素疗程, 有 3 例为 1 个月, 1

表 1 22 例 RS3PE 患者主要实验室指标
Table 1 Main laboratory examination of 22 RS3PE patients

Items	$\bar{x} \pm s$	M(P25, P75)	Decreased n(%)	Normal n(%)	Increased n(%)	P value (normality test)
WBC ($10^9 \cdot L^{-1}$)	7.5 $\pm$ 2.7	5.7 (6.5, 10.0)	0 (0)	17 (77.3)	5 (22.7)	0.137
N(%)	78.0 $\pm$ 8.2	74.1 (79.6, 84.0)	0 (0)	5 (22.7)	17 (77.3)	0.052
RBC ($10^{12} \cdot L^{-1}$)	3.8 $\pm$ 0.5	3.5 (3.8, 4.1)	11 (50.0)	11 (50.0)	0 (0.0)	0.343
Hb ($g \cdot L^{-1}$)	109.1 $\pm$ 16.0	102.0 (112.0, 119.0)	15 (68.2)	7 (31.8)	0(0.0)	0.514
Plt ($10^9 \cdot L^{-1}$)	277.0 $\pm$ 91.8	191.0 (275.0, 372.0)	0(0.0)	14(63.6)	8(36.4)	0.434
CRP ($mg \cdot L^{-1}$)	62.5 $\pm$ 67.4	12.9 (45.9, 92.4)	0 (0.0)	5 (22.7)	17 (77.3)	0.002
ESR ($mm \cdot h^{-1}$)	58.1 $\pm$ 33.9	29.0 (61.0, 92.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	20 (90.9)	0.043
ALT($U \cdot L^{-1}$)	23.9 $\pm$ 12.1	14.7 (20.6, 33.3)	0 (0.0)	20 (90.9)	2 (9.1)	0.127
AST ($U \cdot L^{-1}$)	20.8 $\pm$ 6.8	15.1 (19.6, 25.8)	0 (0.0)	22 (100.0)	0 (0.0)	0.068
TP ($g \cdot L^{-1}$)	67.0 $\pm$ 7.5	61.8 (66.3, 74.9)	10 (45.5)	12 (54.5)	0 (0.0)	0.584
Alb ($g \cdot L^{-1}$)	36.1 $\pm$ 5.0	31.6 (36.6, 39.4)	18 (81.8)	4 (18.2)	0 (0.0)	0.176
Glb ($g \cdot L^{-1}$)	30.9 $\pm$ 5.8	27.3 (30.2, 34.5)	1 (4.5)	20 (90.9)	1 (4.5)	0.975
BUN ($mmol \cdot L^{-1}$)	5.3 $\pm$ 1.5	4.5 (5.0, 5.6)	0 (0.0)	20 (90.9)	2 (9.1)	0.017
Cr ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	56.7 $\pm$ 15.2	45.0 (54.5, 67.0)	3 (13.6)	19 (86.4)	0 (0.0)	0.59
UA ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	262.5 $\pm$ 89.5	216.0 (245.0, 283.0)	0 (0.0)	21 (95.5)	1 (4.5)	0.079

Note: Abbreviation: WBC: white blood cell count; N: neutrophil percentage; RBC: red blood cell count; Hb: hemoglobin; Plt: platelet count; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; ALT: serum alanine transaminase; AST: serum aspartate aminotransferase; TP: serum total protein; Alb: serum: albumin; Glb: serum globulin; BUN: blood urea nitrogen; Cr: creatinine; UA: uric acid. The normal criteria for each indicator are as follows (including boundary values): WBC ($3.5 \sim 10.0$) $\times 10^9 \cdot L^{-1}$; N 50 % $\sim$ 70 %; RBC $> (4.0 \sim 5.5) \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ (male); RBC $> (3.5 \sim 5.0) \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ (female); Hb ($120 \sim 170$) $g \cdot L^{-1}$ (male); Hb ($110 \sim 160$) $g \cdot L^{-1}$ (female); Plt ($100 \sim 300$) $\times 10^9 \cdot L^{-1}$; CRP ($0 \sim 8.0$) $mg \cdot L^{-1}$; ESR ($0 \sim 15$) mm/h (male); ESR ($0 \sim 20$) mm/h (female); ALT ($0 \sim 40$) $U \cdot L^{-1}$; AST ($0 \sim 40$) $U \cdot L^{-1}$; TP ($65 \sim 85$) $g \cdot L^{-1}$; Alb ($40 \sim 55$) $g \cdot L^{-1}$; Glb ($20 \sim 40$) $g \cdot L^{-1}$; BUN ($2.9 \sim 7.5$) $mmol \cdot L^{-1}$; Cr ($44 \sim 106$) $\mu mol \cdot L^{-1}$; UA ($90 \sim 420$) $\mu mol \cdot L^{-1}$.

例为 3 个月,1 例不足半年,2 例 1 年,3 例长期,3 例不详。有 5 例(22.7 %)关节症状和肢端水肿持续缓解,4 例(18.2 %)症状减轻,1 例(4.5 %)症状反复,3 例(13.6 %)发展为类风湿关节炎。仅有 1 例在 RS3PE 诊断后 1 个月在外院确诊淋巴瘤,治疗无效半年后死亡。其余随访病人未发现恶性肿瘤。

2.6 老年组与非老年组实验室指标的比较

将年龄 ≥ 60 岁的病人归为老年组,其余为非老年组,对两组实验室指标进行比较见表 2。老年组 RS3PE 患者红细胞计数、血红蛋白浓度、血清总蛋白及白蛋白更低($P<0.05$),而老年组和非老年组 RS3PE 患者中性粒细胞比例、血沉、CRP 等炎症指标均有升高,两组肝肾功能均在正常范围,差异无统计学意义。

3 讨论

自 1985 年首次报道 RS3PE 以来,国内外风湿病学者陆续报道了数百例^[2-7],但多为个案报道及小范围临床观察,数据不够详尽,并未进行统计学分析。我们的研究除按照传统回顾性观察性别、年龄、共存疾病、症状、影像学检查等临床特点外,对实验室检查的数据收集和分析较以往更为完善。此外,本研究详细统计了初发关节及受累关节的数据,首次对老年和非老年 RS3PE 患者的实验室数据进行了比较。

与既往国内外的研究类似^[2-7],本研究中的 RS3PE 患者多

为老年急性起病,抗核抗体及类风湿因子阴性,关节破坏少见,以双侧对称性多关节炎伴肢端水肿为主。Wang^[8]报道的一名 62 岁男性 RS3PE 病人的 FDG PET/CT 显示双侧肩、膝、踝关节和骨骼周围软组织中的 ^{18}F -FDG 摄取明显增加,直观反映了关节炎反应的对称性。本研究 22 例患者共 158 个受累关节,其中 94.9%为对称性,与以往研究相符。由于 RS3PE 与其他老年常见的关节疾病症状相似,诊断较困难,2017 年 Eguia 等^[9]总结了 RS3PE 与类风湿关节炎、风湿性多肌痛的鉴别要点来提高 RS3PE 的诊断准确率。

在实验室指标方面,RS3PE 患者肾功能基本正常,谷丙转氨酶偶有轻度升高,而血白细胞、血小板及血沉、C 反应蛋白等非特异性的炎症指标常明显升高,提示 RS3PE 本质上具有炎症的特性。在本研究中,老年组 RS3PE 患者较非老年组的红细胞计数、血红蛋白、血清总蛋白及白蛋白更低,本病的患者也常有贫血、低蛋白血症,这可能与老年人本身营养状况较差并且本病在老年人多发有关。

在治疗方面,与其他研究^[2-7]不同的是,我院医生在选择糖皮质激素药物治疗的同时,81.8%的病人使用了慢作用药,54.5 %的病人应用了非甾体抗炎药,高于其他研究。这可能与本研究收录的病例均为住院病人,症状相对较重,而小剂量糖皮质激素疗效欠佳有关。2003 年,Origuchi 等^[10]在长崎对 41 例连续

表 2 老年组和非老年组实验室指标的均值比较

Table 2 Comparison of the laboratory examination means between elderly and non-elderly groups

Items	Elderly (n = 16)		Non-elderly (n = 6)		P value (Mann-Whitney U test)
	$\bar{x} \pm s$	M(P25, P75)	$\bar{x} \pm s$	M(P25, P75)	
WBC ($10^9 \cdot L^{-1}$)	7.8 $\pm$ 2.3	7.7 (5.8, 10.1)	6.7 $\pm$ 3.7	5.6 (4.7, 6.5)	0.261
N (%)	78.2 $\pm$ 8.7	80.2 (72.8, 83.5)	77.6 $\pm$ 7.6	78.3 (74.1, 85.0)	0.641
RBC ($10^{12} \cdot L^{-1}$)	3.6 $\pm$ 0.5	3.7 (3.3, 4.0)	4.2 $\pm$ 0.3	4.2 (4.1, 4.4)	0.005*
Hb (g $\cdot L^{-1}$)	103.8 $\pm$ 15	105.5 (96.5, 113.5)	123.2 $\pm$ 8.7	119.5 (118.0, 129.0)	0.002*
Plt ($10^9 \cdot L^{-1}$)	297.8 $\pm$ 84.9	283.5 (236.5, 376.5)	221.5 $\pm$ 93.1	190 (153.0, 286.0)	0.083
CRP (mg $\cdot L^{-1}$)	75.6 $\pm$ 73	66.3 (13.3, 96.2)	27.5 $\pm$ 32.3	19.1 (0.2, 40.6)	0.134
ESR (mm $\cdot h^{-1}$)	64.6 $\pm$ 32.1	68.0 (32.0, 94.0)	40.8 $\pm$ 35.3	33.0 (7.0, 74.0)	0.178
ALT (U $\cdot L^{-1}$)	22.5 $\pm$ 10.4	20.6 (14.7, 32.5)	27.4 $\pm$ 16.6	23.3 (14.7, 46.8)	0.693
AST (U $\cdot L^{-1}$)	21.6 $\pm$ 7.5	20.1 (16.0, 27.0)	18.7 $\pm$ 4.5	18.5 (15.1, 21.0)	0.449
TP (g $\cdot L^{-1}$)	64.8 $\pm$ 6.6	64.4 (59.4, 68.7)	72.9 $\pm$ 7.1	72.4 (67.5, 76.9)	0.033*
Alb (g $\cdot L^{-1}$)	34.5 $\pm$ 4.8	33.5 (30.6, 38.0)	40.5 $\pm$ 2.3	39.6 (39.3, 42.6)	0.006*
Glb (g $\cdot L^{-1}$)	30.4 $\pm$ 5.2	30.2 (27.8, 34.0)	32.4 $\pm$ 7.6	29.3 (27.3, 38.8)	0.914
BUN (mmol $\cdot L^{-1}$)	5.5 $\pm$ 1.7	5.0 (4.6, 6.0)	4.6 $\pm$ 0.9	4.8 (4.2, 5.4)	0.261
Cr ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	59.0 $\pm$ 13.6	57.5 (46.0, 68.0)	50.6 $\pm$ 18.8	49.5 (38.0, 50.0)	0.261
UA ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	277.6 $\pm$ 100.6	252.0 (229.5, 342.0)	222.2 $\pm$ 24.4	224.5 (195.0, 246.0)	0.134

Note: * The difference was statistically significant ($p < 0.05$).

诊断的 RS3PE 综合征患者进行的多中心回顾性研究提示,所有患者对糖皮质激素均有良好的初始反应,但一年后有 82.9 % 仍在接受糖皮质激素治疗,31.7 % C 反应蛋白仍高于正常。一年后仅有 3 例需要在激素基础上加甲氨蝶呤等抗风湿病药物治疗,男性和初诊 C 反应蛋白与病人一年后的 C 反应蛋白水平相关。由于日本国内医疗记录相对完善,随访结果可靠,且与中国人种相似,因此我们可以借鉴其结果。由于随访的病人无法提供准确信息,研究者无法获取处方信息,故本研究未收集各类药物的使用时间。

在以往研究中,有些 RS3PE 患者在随访过程中逐步发展为干燥综合征、血清阴性类风湿关节炎等自身免疫性疾病,因而有人认为 RS3PE 可能是一种综合征^[11-13]。本研究中,除 3 例患者进展为类风湿关节炎外,未观察到进展到其他自身免疫性疾病的情况。这可能与观察例数仍不足有关。

部分国内外观察性研究^[14-17]指出 RS3PE 病人容易伴发血液系统恶性肿瘤和实体瘤。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)^[18]、白介素 -6^[19]、基质金属蛋白酶 -3^[20] 水平的升高可能与 RS3PE 患者的肿瘤发生增加有关。Kyotani 等^[21]报道了一例中毒性休克综合征(Toxic shock syndrome, TSS)病人发生了 RS3PE 综合征,并推论 RS3PE 发病机制与 TSS 引起的血 VEGF 增加有关。由于关于此病的研究回顾性居多,研究对象数量少,国内尚未有相关生化指标的报道。

我们将欧洲和美国多个单独观察性研究^[2,3,16,21]的数据合并后,发现与 RS3PE 相关的恶性肿瘤发生率大概为 31 %^[22]。我国郑文洁^[23]和李桂叶^[24]进行的 RS3PE 观察性研究中,肿瘤的发生率分别是 37.5 % 和 35.7 %。Origuchi 等^[10]在长崎的回顾研究

中,41 例患者中有 34.1 % 发现肿瘤,1 例在一年内死于肺癌。上述研究报道中 RS3PE 病人的肿瘤发生率均与欧美国家接近。而日本 Kimura 等^[24]观察了 28 例 RS3PE 患者,仅有 2 例分别发生了膀胱癌和结肠癌,恶性肿瘤发生率为 7.0 %。本研究中,随访到的 13 例 RS3PE 患者仅有 1 例发生淋巴瘤,恶性肿瘤发生率仅为 7.7 %,与 Kimura 等的数据相近。此外,Karmacharya 等^[25]提出 RS3PE 可能是潜在恶性肿瘤的先兆,并发癌症的患者往往有更严重的表现和更高的复发率。本研究中,1 例肿瘤病人确诊后半年死亡,未观察到复发。各研究报道的 RS3PE 相关肿瘤发生率高低不同,考虑与样本量小有关,还需要更多病例的临床观察。

近期个案报道提出肺腺癌病人接受 Nivolumab 治疗 18 个月出现了 RS3PE^[26],特发性膜性肾病可继发 RS3PE^[27],二肽肽酶 -4 (DPP4)抑制剂会导致 RS3PE^[28]。在日本 Yoshioka 等^[29]的回顾性研究中,25 例 RS3PE 病人按是否使用 DPP4 抑制剂组分为两组,用药组发病年龄 (70.0 ± 7.9) 岁,低于非用药组 (78.5 ± 6.6) 岁,两者有统计学差异。也有日本学者^[30]观察到 4 例合并 2 型糖尿病或糖耐量异常的 RS3PE 病人并没有 DPP4 抑制剂用药史。本研究中,3 例伴糖尿病的 RS3PE 患者确诊时间在 2008 至 2011 年,当时未使用 DPP4 抑制剂。

在日常实践中,直接因该病住院的患者数量少,很多轻症 RS3PE 病人仅在门诊就医。RS3PE 门诊病人的实验室检查项目较少,临床资料收集困难,因此未纳入研究。再者,本研究回顾性观察的时间跨度长,病人的电话和通讯地址等联系方式变化大,故失访率较高。

总之,各研究纳入的 RS3PE 人数均较少,结果差异较大。

东方国家的肿瘤发生率是否低于欧美? 人种差异对此有无影响? RS3PE 发生的分子机制是什么? 我们需要更多的研究来明确上述问题,并判定 RS3PE 是否是一个单独的疾病过程。

参考文献(References)

- [1] McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema, RS3PE syndrome [J]. JAMA, 1985, 254(19): 2763-2767
- [2] Bucaloiu ID, Oleginski TP, Harrington TM. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome in a rural tertiary care practice: a retrospective analysis [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2007, 82(12): 1510-1515
- [3] Russell EB, Hunter JB, Pearson L, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema-13 additional cases [J]. The Journal of Rheumatology, 1990, 17(5): 633-639
- [4] 郭惠芳, 于庆海, 刘凤珍, 等. 缓解性血清阴性的对称性滑膜炎伴可凹陷性水肿综合征 21 例分析[J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24(5): 345-347
- [5] 李桂叶, 安媛, 袁占国. 缓解性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿综合征例临床分析并文献复习[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(7): 468-472
- [6] 武加标, 任敏, 赵东宝. 非典型缓解性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿综合征的临床特点[J]. 新医学, 2017, 48(1): 40-43
- [7] 谢长好, 李志军, 陈琳洁, 等. 缓解性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿及文献复习 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(4): 307-312
- [8] Wang J, Pu C, Wang Z, et al. Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis With Pitting Edema: Appearance on FDG PET/CT [J]. Clinical Nuclear Medicine, 2017, 42(6): 492-495
- [9] Eguia HA, Parodi Garcia JF, Ramas DC, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE) case presentation and comparison with other polyarthritides affecting older people[J]. Age & Ageing, 2017, 46(2): 333-334
- [10] Origuchi T, Arima K, Umeda M, et al. Clinical outcomes in the first year of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome [J]. Modern Rheumatology, 2016, 27(1): 150-154
- [11] Schaevebeke T, Fatout E, Marce S, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema: disease or syndrome?[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 1995, 54(8): 681-684
- [12] Guma M, Casado E, Tena X, et al. RS3PE: six years later [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 1999, 58(11): 722-723
- [13] Fietta P, Manganelli P. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema and primary Sjögren's syndrome [J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2000, 18(2): 269
- [14] Gisserot O, Cremades S, Landais C, et al. RS3PE revealing recurrent non-Hodgkin's lymphoma [J]. Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme, 2004, 71(5): 424-426
- [15] Tunc SE, Arslan C, Ayvacioglu NB, et al. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE syndrome): a report of two cases and review of the literature [J]. Rheumatology International, 2004, 24(4): 234-237
- [16] Paira S, Graf C, Roverano S, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: a study of 12 cases [J]. Clinical Rheumatology, 2002, 21(2): 146-149
- [17] Vinci M, Malaguarnera L, Pistone G. RS3PE and ovarian cancer[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2001, 60(4): 429-431
- [18] Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2005, 64(11): 1653-1655
- [19] Oide T, Ohara S, Oguchi K, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome in Nagano, Japan: clinical, radiological, and cytokine studies of 13 patients [J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2004, 22(1): 91-98
- [20] Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome[J]. Modern Rheumatology, 2012, 22(4): 584-588
- [21] Sibilia J, Friess S, Schaevebeke T, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a form of paraneoplastic polyarthritis? [J]. The Journal of Rheumatology, 1999, 26(1): 115-120
- [22] Li H, Altman RD, Yao Q. RS3PE: Clinical and Research Development[J]. Current Rheumatology Reports, 2015, 17(8): 49
- [23] 郑文洁, 王昱, 蒋颖, 等. 8 例 RS3PE 临床回顾性分析[J]. 基础医学与临床, 2008, 28(8): 882-885
- [24] Kimura M, Tokuda Y, Oshiawa H, et al. Clinical characteristics of patients with remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema compared to patients with pure polymyalgia rheumatica [J]. The Journal of Rheumatology, 2012, 39(1): 148-153
- [25] Karmacharya P, Donato AA, Aryal MR, et al. RS3PE revisited: a systematic review and meta-analysis of 331 cases [J]. Clinical & Experimental Rheumatology, 2016, 34(3): 404-415
- [26] Filetti M, Anselmi E, Macrini S, et al. Resolution of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) during Nivolumab therapy for non-small cell lung cancer: a case report [J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2018, pii: S0049-0172(17)30781-3
- [27] 郝振叶, 崔静, 郭莹莹, 等. RS3PE 综合征发病前特发性膜性肾病 1 例[J]. 中国现代医生, 2018, 56(3): 135-136+139
- [28] Yamauchi K, Sato Y, Yamashita K, et al. RS3PE in association with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: report of two cases[J]. Diabetes Care, 2012, 35(2): e7
- [29] Yoshioka Y, Mitsuhashi M, Kato A, et al. The association of the early onset of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE) syndrome with dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018, 77 (suppl 2): 1686
- [30] Oyama K, Taniguchi J, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome in individuals with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance [J]. Diabetes research and clinical practice, 2015, 110(1): e5-e8