

· 病例分析与个案报道 ·

中国成人家族性地中海热 1 例

周若雯* 马 雄 陈萦晷 孙丹凤 王勇峰 熊光苏 王震华 高琴琰 唐洁婷 吴叔明#

上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科(200001)

关键词 家族性地中海热; 腹痛; 发热; 腹膜炎

Familial Mediterranean Fever in Chinese Adult: Report of a Case ZHOU Ruowen, MA Xiong, CHEN Yingxuan, SUN Danfeng, WANG Yongfeng, XIONG Guangsu, WANG Zhenhua, GAO Qinyan, TANG Jieting, WU Shuming. Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai (200001)

Correspondence to: WU Shuming, Email: wushuming@vip.sina.com

Key words Familial Mediterranean Fever; Abdominal Pain; Fever; Peritonitis

病例:患者女,1944 年 12 月 13 日出生,汉族,籍贯上海,因“反复间歇性发作腹痛伴发热 4 年余”多次入住上海市各医院消化科或感染科。患者 2006 年 3 月无明显诱因出现腹痛,为脐周剧痛,无放射痛,蜷曲位时稍缓解。腹痛发作期间纳差,伴呕吐,呕吐物为胃内容物,未见咖啡色液体,粪便无明显异常。腹痛出现数小时后自觉乏力,体温升高,最高达 39.8℃,伴畏寒,无寒战。无皮疹、关节疼痛,无咳嗽、咳痰,无尿频、尿急,无皮肤巩膜黄染。腹软,全腹压痛,有反跳痛。予青霉素+头孢菌素类抗生素治疗,全部症状于一周左右消失。同年 9 月再次出现腹痛,继而发热。胃镜检查:食管多发静脉曲张,胃窦炎伴胆汁反流;结肠镜检查:未见明显异常;上腹部 CT 扫描:左肾小结石,胰腺头部饱满;实验室检查:WBC 17.8 × 10⁹/L,血清淀粉酶 55 U/L, HIV(-), RPR(-),肿瘤标记物 AFP、CEA、CA125、CA19-9 均在正常范围内。予调节肠道菌群制剂和抗生素治疗,约一周后症状好转。

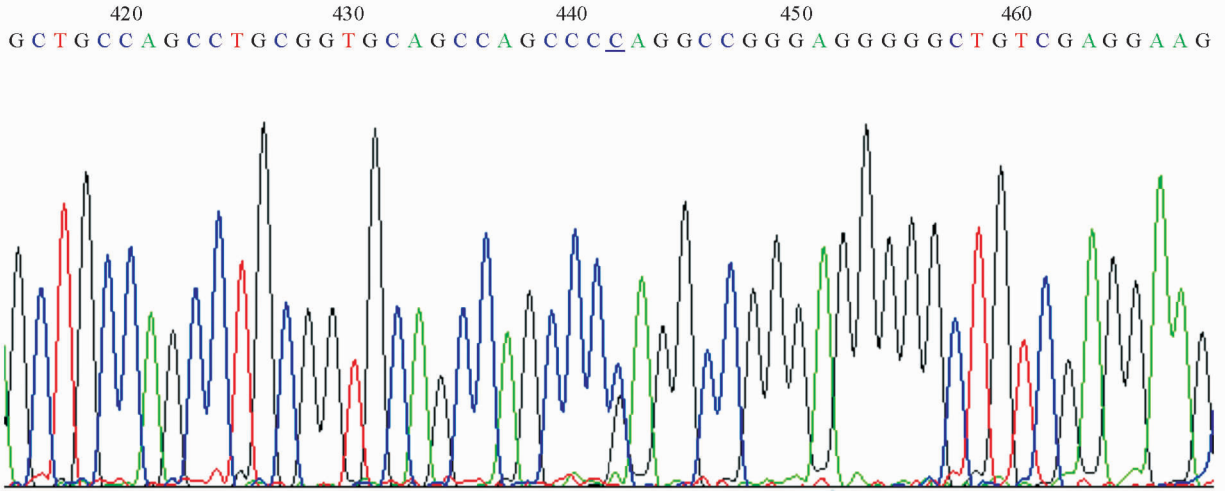
2010 年以来,患者每隔约 50 d 发作一次,每次发作均先出现腹痛,数小时后出现发热,体温在 38.0~39.8℃ 之间,WBC 高于正常值,在 12.6 × 10⁹/L~18.9 × 10⁹/L 之间。每次应用抗生素约一周体温即降至正常,而后腹痛逐渐消失。发作期间高热对非甾体消炎药(NSAIDs)治疗反应不佳。患者病程中多次行胃镜、结肠镜检查均未见明显异常。胸部 CT 平扫+增强:左肺下叶小纤维灶;上腹部 MRI:未见明显异常。2009 年 11 月患者于静脉滴注青霉素+头孢菌素类抗生素时出现过敏性休克,后停用 β-内酰胺类抗生素,但阿奇霉素效果不佳,须使用左氧氟沙星+亚胺培南/西司他丁钠方能缓解症状。2010 年 11 月 26 日,患者因症状反复发

作,为求进一步诊治而入住上海交通大学医学院附属仁济医院。患者否认高血压、冠心病、糖尿病等病史,既往工作有苯、二甲苯、二氧化硅等化学物品接触史,否认一级亲属有类似疾病史。

入院查体:体温 38.7℃,脉搏 100 次/min,呼吸 22 次/min,血压 100/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神清,气平,皮肤巩膜无黄染,口唇未见苍白,无皮疹,未扪及全身肿大浅表淋巴结。心肺无殊,腹软,全腹压痛,有反跳痛,肝脾肋下未及,未触及肿大胆囊,Murphy 征阴性,肝区无叩击痛,移动性浊音阴性,肠鸣音 4~5 次/min,双下肢无明显浮肿。

辅助检查:血常规 WBC 17.8 × 10⁹/L,N 84.1%;尿常规 WBC 23/μL,RBC 21/μL;粪常规正常;ESR 61 mm/h,CRP 187 mg/L,肝肾功能、血糖、血脂、血电解质均正常;核周型抗中性粒细胞胞质抗体(P-ANCA)、髓过氧化物酶特异性 ANCA(MPO-ANCA)、抗双链 DNA 抗体(ds-DNA)均阴性,抗核抗体(ANA)、抗可提取性核抗原抗体(ENA)、抗心磷脂抗体(ACL)均正常。心电图:正常;正位胸片:两肺纹理增多,动脉硬化,脊柱略侧弯,T11、L1 轻度压缩性改变;腹部平片:无明显肠梗阻征象,左肾小结石可能;PET-CT:腹膜后腹主动脉旁多发小淋巴结伴¹⁸F-FDG 代谢增高,考虑炎性改变可能,左侧肾上腺稍增厚,左肾结石,子宫体部钙化灶,脑部¹⁸F-FDG 代谢未见明显异常。

入院后先后予左氧氟沙星、奥硝唑、亚胺培南/西司他丁钠抗感染以及尼美舒利对症治疗。经科室讨论,认为患者具有典型周期性发作的发热伴腹膜炎,符合家族性地中海热(familial Mediterranean fever, FMF)的典型临床表现。PCR 基因检测显示患者一条染色体 MEFV 基因 E148Q 突变(见图 1)。2010 年 11 月 29 日起予秋水仙碱(1 mg qd 口服)诊断性治疗,用药当日体温即降至正常,腹痛缓解。其后以秋水仙碱 1 mg qd 维持,体温正常,无腹痛和腹部体征,好转出院。



MEFV 基因 442 位 G/C 突变
图 1 本例患者 PCR 基因检测图

2011 年 2 月 1 日患者再次因类似症状发作入院,体温最高达 38.5 ℃,秋水仙碱加量至 1.5 mg qd 并维持,症状好转后出院。此后患者于 2011 年 3 月 28 日、2011 年 6 月 3 日、2011 年 8 月 5 日、2011 年 10 月 4 日、2011 年 11 月 24 日多次因类似症状发作入院,均予秋水仙碱 1.5 mg qd,并以抗生素抗感染。秋水仙碱虽未能有效控制症状发作频率,但每次发作时的体温峰值有所降低,症状持续时间缩短。2011 年 12 月 1 日患者出现皮疹,考虑系秋水仙碱过敏所致,故停用秋水仙碱,改予沙利度胺 25 mg qd。目前患者仍以沙利度胺 25 mg qd 维持,自 2011 年 12 月 5 日出院至今未再出现腹痛、发热症状。

讨论: FMF 最早于 1945 年由 Siegal 首先报道。该病以反复发作的高热伴浆膜炎为特征,一次典型发作通常持续 1~4 d,发作频率从一周一次至一年数次不等,最严重的并发症为淀粉样变性,主要累及肾脏,可致慢性肾功能衰竭^[1]。

FMF 一般发生于地中海地区血统的人种,几乎仅限于土耳其人、亚美尼亚人、阿拉伯人和非德裔犹太人,通常为儿童起病,在地中海以外地区为罕见病,我国迄今仅有 2 例儿童病例报道^[2]。

FMF 是一种常染色体隐性遗传病,其致病基因是定位于 16p13 的 MEFV 基因,该基因由 10 个外显子组成,编码由 781 个氨基酸构成的 marenostriin-pyrrin 蛋白。MEFV 基因的 5 个主要突变为外显子 10 上的 M680I、M694V、M694I 和 V726A,以及外显子 2 上的 E148Q^[3-5]。本例患者经 PCR 基因检测确定为一条染色体 MEFV 基因 E148Q 突变。Marek-Yagel 等^[6]的研究证实在 FMF 患者中,MEFV 基因单突变可能较既往认为的更为常见。

FMF 的发病机制至今仍未明确,其自身炎症反应紊乱可能与一种大分子复合物——炎性体 (inflammasome) 有关^[7]。该病的典型临床表现包括发热、腹膜炎、胸膜炎、关节炎和丹毒样红斑,但不同人种和不同个体所表现出的临床

症状可能有所不同^[8]。本例患者仅有周期性腹痛伴发热症状,可能与入种或个体差异有关,亦可能与基因突变类型有关。

在 FMF 好发地区,FMF 的诊断主要根据其临床表现^[8]。如一个具有适当种族起源的患者出现典型周期性发作、持续 1~4 d 的发热伴浆膜炎即可确立 FMF 的诊断,而家族史阳性以及秋水仙碱诊断性治疗有效可进一步支持诊断。对高度怀疑 FMF 者应予以为期约 6 个月的秋水仙碱治疗,如症状不再发作或发作频率、严重程度、持续时间显著改善,方能确立 FMF 的诊断。实验室指标如血清淀粉样蛋白 A (SAA)、CRP、纤维蛋白原等均为非特异性炎症指标,不能作为 FMF 的诊断依据,但可用于评估疾病是否处于急性发作期以及调整秋水仙碱的用量和疗效评估^[9,10]。而在 FMF 非好发地区,患者临床症状通常较轻或不典型,且家族史常为阴性,故临床诊断较为困难,基因检测对诊断具有至关重要的意义^[8]。

自 1972 年起秋水仙碱即被用于治疗 FMF^[11],可控制疾病发作以及预防其最严重的并发症——肾脏淀粉样变性进展。根据 FMF 研究中心的建议,秋水仙碱的推荐维持剂量为 1 mg qd^[8]。对秋水仙碱耐药或过敏者可选用肿瘤坏死因子拮抗剂沙利度胺或依那西普^[12,13]。本例患者秋水仙碱加量至 1.5 mg qd 后,症状发作频率虽未见明显降低,但发热峰值自 39.8 ℃ 降至 38.1 ℃,可认为治疗有效。自 2011 年 12 月 1 日改用沙利度胺 25 mg qd 至今,未再出现症状发作,但远期疗效仍需继续观察。FMF 的预后主要取决于肾脏淀粉样变性的进展程度,目前本病例仍在密切随访中。

参考文献

1 Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever[J]. Lancet, 1998, 351 (9103): 659-664.

- 2 沈公印,陈超. 家族性地中海热——附 2 例报道[J]. 中国罕见疾病杂志, 1999, 6 (4): 26,28.
- 3 The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever [J]. Cell, 1997, 90 (4): 797-807.
- 4 French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever [J]. Nat Genet, 1997, 17 (1): 25-31.
- 5 Bernot A, da Silva C, Petit JL, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF) [J]. Hum Mol Genet, 1998, 7 (8): 1317-1325.
- 6 Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60 (6): 1862-1866.
- 7 Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, et al. Familial Mediterranean Fever; a review for clinical management [J]. Joint Bone Spine, 2009, 76 (3): 227-233.
- 8 Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61 (10): 1447-1453.
- 9 Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis; a case control study [J]. Rheumatol Int, 2007, 27 (6): 517-522.
- 10 Berkun Y, Padeh S, Reichman B, et al. A single testing of serum amyloid A levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever [J]. Semin Arthritis Rheum, 2007, 37 (3): 182-188.
- 11 Meyerhoff J. Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis [J]. Medicine (Baltimore), 1980, 59 (1): 66-77.
- 12 Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1110: 201-208.
- 13 Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, et al. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents [J]. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24 (5 Suppl 42): S99-S103.

(2012-02-27 收稿)

· 简 讯 ·

第十届全国胃病学术大会会讯

由中国医疗保健国际交流促进会胃病专业委员会主办,哈尔滨医科大学附属第二医院和北京友谊医院承办的第十届全国胃病学术大会将于 2012 年 7 月 27 ~ 29 日在哈尔滨市举行,届时将邀请国内外著名专家对消化系疾病诊疗新进展作专题报告和内镜演示。

会议形式:专题讲座与优秀论文交流,胃肠道疾病的内镜治疗操作演示。会议颁发国家级继续医学教育学分证书。

征文内容:胃肠道疾病的基础和临床新进展,包括专题讲座、文献综述、临床经验、个案报道等。

投稿要求:未公开发表,内容科学,数据准确,书写规范,摘要 800 字以内,全文 3000 字以内;欢迎特殊、疑难病例讨论投稿。投稿邮箱:xiaohuahuiyi2012@163.com;截稿日期:2012 年 7 月 15 日。

会议通信地址:哈尔滨医科大学附属第二医院消化科,邮编:150086;联系电话:18345026286(裴凤华),18745714346(潘超)。