

# 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

武加标 任敏 赵东宝

**【摘要】 目的** 总结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(RS3PE)的临床特点。**方法** 收集 10 例非典型 RS3PE 住院患者的临床资料,归纳其临床特点、治疗及转归。**结果** 10 例患者年龄( $67.6 \pm 14.8$ )岁,病程 0.5~4.0 个月、中位病程 1.7 个月。其中 4 例初诊为老年起病的类风湿关节炎,3 例初诊为风湿性多肌痛,余 3 例患者分别诊为脊柱关节炎、未分化关节炎和痛风。2 例患者单用小剂量糖皮质激素(激素)治疗,症状缓解未有复发;8 例患者小剂量糖皮质激素联合改善病情抗风湿药,症状缓解。随访 12~18 个月,1 例中年男性患者于治疗 13 个月后出现结核性脑膜炎。**结论** 临床上非典型 RS3PE 较少见,发病初期易误诊为风湿性多肌痛和老年起病的类风湿关节炎,对小剂量激素敏感,治疗多需联合改善病情抗风湿药,对治疗反应欠佳的患者需密切随访。

**【关键词】** 缓解性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿综合征;风湿性多肌痛;类风湿关节炎;老年起病

**Clinical characteristics of atypical remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome** Wu Jiabiao, Ren Min, Zhao Dongbao. Department of Rheumatology, Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University, Changzhou 213002, China

Corresponding author, Zhao Dongbao, E-mail: dongbaozhao@163.com

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical characteristics of atypical remitting seronegative synovitis with pitting edema syndrome (RS3PE). **Methods** Clinical data of 10 RS3PE patients were retrospectively analyzed. Clinical characteristics, treatment and prognosis were reviewed. **Results** Among 10 cases, the mean age was ( $67.6 \pm 14.8$ ) years with a mean duration of 1.70 months. Among them, 4 cases are initially diagnosed with elderly onset rheumatoid arthritis, 3 initially diagnosed with polymyalgia rheumatic and the remaining 3 with spinal arthritis, undifferentiated arthritis and gout. Two patients presented with no recurrence after treatment with a small dose of glucocorticoids (hormone), and 8 cases were treated with hormone therapy combined with anti-rheumatic drugs, and clinical symptoms were alleviated. All patients were followed up for 12-18 months. A middle-aged patient presented with tuberculosis meningitis at 13 months after treatment. **Conclusions** Clinical symptoms of atypical RS3PE patients are rarely seen. It is likely to be misdiagnosed as elderly onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatic. Atypical RS3PE is sensitive to a small dose of hormone therapy. Anti-rheumatic drugs should be supplemented. Patients with poor response to clinical treatment should be closely monitored.

**【Key words】** Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome; Polymyalgia rheumatica; Rheumatoid arthritis; Elderly onset

自 1985 年 McCarty 等首次描述并命名缓解性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿综合征(RS3PE)以来,该病在国内外被陆续报道,其典型表现为对称性双手关节肿胀伴凹陷性水肿,多发生于老年男性,RF 大多阴性、无骨质侵蚀的滑膜炎是其第二特征,治疗上予小剂量糖皮质激素(激

素)即可显效,且预后良好。然而,对于非典型 RS3PE 患者的临床特点至今鲜有报道。为此,本研究收集了 2011 至 2015 年间上海长海医院风湿免疫科收治的 10 例患者进行分析,总结其临床特点,以期为后续的研究提供参考价值,同时避免误诊、漏诊的发生。

## 对象与方法

### 一、研究对象

本研究纳入的 10 例 RS3PE 患者均符合 Macarty 的描述和多数学者的共识,即骤然起病的中老年人,RF 多为阴性,较少出现 X 线显示的关节破坏,特征是突发凹陷性水肿、腕关节滑囊炎及手指屈肌腱鞘炎,类似改变还可见于足及踝关节<sup>[1]</sup>。其中女 6 例、男 4 例,年龄( $67.6 \pm 14.8$ )岁,病程 0.5~4.0 个月、中位病程 1.7 个月。所有患者均排除合并其他结缔组织疾病。

### 二、研究方法

复习 10 例 RS3PE 患者的病历资料,总结起病方式、临床症状、实验室检查、治疗方案和疗效等。

## 结 果

### 一、10 例 RS3PE 患者的起病方式及主要症状

10 例 RS3E 患者中,4 例初诊为老年起病的类风湿关节炎,3 例初诊为风湿性多肌痛,其余 3 例患者分别初诊为脊柱关节炎、未分化关节炎和痛风,受累关节主要是小关节,4 例患者起病累及的关节非对称,临床症状不典型,见表 1。

### 二、10 例 RS3PE 患者的实验室检查结果

10 例 RS3PE 患者的白细胞为( $8.65 \pm 3.21$ ) $\times 10^9/L$ ,增高 4 例,血小板为( $356.2 \pm 125.8$ ) $\times 10^9/L$ ,增高 7 例,轻度贫血者 5 例。ESR( $79.1 \pm 12.6$ )mm/h,CRP( $48.5 \pm 33.9$ )mg/L,均有增高,RF 和抗核抗体均有 1 例患者阳性,肿瘤血清学指标阴性,放射学或关节 B 超均提示无骨侵蚀和破坏的证据。

### 三、治疗与预后

治疗方面,2 例单用小剂量激素(泼尼松 10~15 mg/d)缓解未有复发,8 例予小剂量激素联合改善病情抗风湿药(DMARD),症状好转,随访 9~24 个月,1 例中年男性于治疗 13 个月后发现结核性脑膜炎,见表 1。

## 讨 论

自 1985 年 McCarty 报道 RS3PE 至今有 30 年,起初描述的典型症状为对称性指屈肌腱鞘急性炎症伴有手、足背可凹陷性水肿,无关节破坏的滑膜炎。本研究中,起病不典型的 RS3PE 患者起初被误诊为老年起病的类风湿关节炎或风湿性多肌痛、脊性关节炎、未分化性关节炎和痛风,但随后的检查均排除首次诊断,检查未提示滑膜炎证据,最后小剂量激素联合 DMARD 可控制症状,水肿明显消退。

本研究中,4 例患者(病例 2、4、5、9)起始表现为多关节疼痛,随后发生关节软组织肿胀,极易误诊为老年起病的类风湿关节炎,鉴别点是老年起病的类风湿关节炎以女性患者居多,寡关节(少于 3 个关节)常见,大、小关节均可累及,且对激素不敏感、与 HLA-DR4 相关。3 例患者(病例 1、6、7)初诊为风湿性多肌痛,因风湿性多肌痛起病可急骤,有肢带肌的疼痛,晨僵,随后出现关节肿痛,而且均对小剂量激素敏感,鉴别甚为困难,但风湿性多肌痛常见于老年女性,缓解后会频繁再发。软组织水肿罕见,且往往伴随巨细胞动脉炎,与 HLA-DR3、HLA-DR4 相关。4 例患者(病例 1、7、8、10)起病时有非对称性单关节肿痛,上下肢均累及。Keenan 等<sup>[2]</sup>报道非对称性一侧关节肿痛起病的 RS3PE 诊断困难。单侧关节肿痛原因未明,推测某种形式的神经输入或神经源性或神经体液机制起作用,P 物质和其他神经肽的释放可能在介导炎症应答中起作用。病例 3 为老年男性,该患者以多关节肿痛起病,诊断后出现对称性关节肿痛,后查正电子发射计算机断层显像(PET/CT)示双肩关节、胸锁关节、髌关节、两侧坐骨周围组织及腰椎肌间韧带代谢增高,考虑炎症改变。给予小剂量激素联合甲氨蝶呤 10 mg 后病情缓解。病例 5 为中年男性,以发热、多关节疼痛起病,首诊为类风湿关节炎,后出现双手腕肿痛,RF、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)阴性,ESR、CRP 明显增高,PET/CT 示双肩关节、髌关节炎,脊柱退变,予口服小剂量激素 10 mg 后病情迅速缓解,后加用羟氯喹 200 mg 每日 2 次,甲氨蝶呤每周 10 mg,但该患者 13 个月后复发并进展为结核性脑膜炎。

表 1 10 例 RS3PE 患者的一般资料、临床特征和治疗预后											
序号	性别	年龄 (岁)	病程 (月)	起病方式	主要症状	初 诊	受累关节及软组织	治 疗		随访时间 (月)	结果
								激素	DMARD		
1	女	85	0.5	亚急性	肩腕关节痛	风湿性多肌痛	左肩关节、右腕关节、右手背肿胀	泼尼松 10 mg/d	甲氨蝶呤 每周 10 mg	18	缓解
2	女	87	4.0	亚急性	多关节肿痛伴发热	类风湿关节炎	双肩、肘、腕、指间关节	甲泼尼龙 8 mg/d	来氟米特 20 mg/d	24	缓解
3	男	71	1.0	急性	多关节肿痛	脊柱关节炎	双肩、双掌手指、双腕，双膝关节肿痛	泼尼松 10 mg/d	甲氨蝶呤 每周 7.5 mg	17	缓解
4	男	58	0.5	亚急性	发热 膝肩关节疼痛	类风湿关节炎	双膝、双腕、双肩、双手近指关节	泼尼松 15 mg/d	来氟米特 20 mg/d	12	缓解
5	男	47	3.0	急性	发热 多关节肿痛	类风湿关节炎 双膝关节炎	双腕、双膝关节痛	泼尼松 15 mg/d	羟氯喹 200 mg 每日 3 次，甲氨蝶呤每周 10 mg	13	反复
6	女	63	3.0	急性	四肢近端肌肉伴关节痛	风湿性多肌痛	双肩、腕、双手掌指关节、手背、足背肿胀	泼尼松 5 mg/d	羟氯喹 200 mg 每日 3 次，甲氨蝶呤每周 10 mg	12	缓解
7	女	46	0.5	亚急性	右上肢肿痛	风湿性多肌痛	右上肢、双肩、双下肢	泼尼松 10 mg/d	甲氨蝶呤 每周 10 mg	11	缓解
8	女	76	1.5	亚急性	右膝关节痛	未分化关节炎	右踝、右膝关节	泼尼松 15 mg/d	-	9	缓解
9	女	81	1.0	急性	多关节肿痛	类风湿关节炎	双踝、双膝关节肿胀	泼尼松 15 mg/d	-	10	缓解
10	男	62	2.0	急性	左手掌指关节	痛风	左手 2~4 掌指关节、左足趾肿痛	泼尼松 10 mg/d	羟氯喹 200 mg 每日 3 次	18	缓解

滑膜炎是 RS3PE 的基本病理改变，有报道其与 HLA-B7 抗原相关，也可能与 CW7 和 DQW2 相关联，提示可能存在自身免疫性的潜在作用<sup>[2]</sup>。RS3PE 是通过暴露如细小病毒 B19 和卡介苗等的感染而引起的综合征<sup>[3-4]</sup>。Arima 等<sup>[5]</sup>认为血管内皮生长因子参与滑膜炎变化和血管稳固性（皮下水肿）。本研究提示，非典型 RS3PE 的实验室检查一般 RF 阴性，而炎症指标（血小板、CRP 和 ESR）增高，抗核抗体阳性率极低，无骨关节侵蚀。

RS3PE 对小剂量激素（10 mg/d）反应较好，羟氯喹对该病也有效。本研究中，仅 2 例患者单用激素缓解，8 例患者需加用 DMARD，其中 1 例联合使用激素及 DMARD 者在随访 13 个月时复发，进展为结核性脑膜炎。有报道，副瘤性 RS3PE 与实体瘤（前列腺、结肠、胃、卵巢和子宫内膜腺

癌）及血液系统肿瘤相关<sup>[5-6]</sup>。推测可能的机制是潜在肿瘤诱发免疫原 T 细胞的炎症应答导致疾病的发生<sup>[7]</sup>。也有报道副瘤性 RS3PE 血清中基质金属蛋白酶-3 的表达较高<sup>[8]</sup>。伴随系统性症状（如发热、厌食、体质量减轻和对小剂量的激素反应较差）提示副瘤综合征可能<sup>[9]</sup>。本研究显示，除 1 例患者复发外，均未有发生肿瘤，但仍需严密随访和监测，但目前尚未有客观的实验室检查或特征性血清学标志物早期识别 RS3PE 与肿瘤。

综上所述，非典型 RS3PE 患者可表现单侧非对称性肿痛发病，累及多关节时常亚急性起病，且伴随关节及软组织肿胀，易误诊为老年起病的类风湿关节炎，尤其和风湿性多肌痛难以鉴别；治疗上予小剂量激素反应良好，预后良好。因 RS3PE 较少见，加上非典型的表现和起病形式常给临床诊断带来困难。临床上需警惕该病可模拟风湿病的表现

或肿瘤的早期症状，长期密切随访是最佳策略。

# 参 考 文 献

- [1] 施桂英. 关节炎概要. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 348.
- [2] Keenan RT, Hamalian GM, Pillinger MH. RS3PE presenting in a unilateral pattern: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38 (6): 428-433.
- [3] Pease C, Bhakta B. RS3PE syndrome. The relation with HLA B7. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59 (3): 239-240.
- [4] Perandones CE, Colmegna I, Arana RM. Parvovirus B19: another agent associated with remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *J Rheumatol*, 2005, 32 (2): 389-390.
- [5] Arima K, Origuchi T, Tamai M, Iwanaga N, Izumi Y, Huang M, Tanaka F, Kamachi M, Aratake K, Nakamura H, Ida H, Uetani M, Kawakami A, Eguchi K. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64 (11): 1653-1655.
- [6] Paira S, Graf C, Roverano S, Rossini J. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema: a study of 12 cases. *Clin Rheumatol*, 2002, 21 (2): 146-149.
- [7] Russell EB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: followup for neoplasia. *J Rheumatol*, 2005, 32 (9): 1760-1761.
- [8] Tunc SE, Arslan C, Ayvacioglu NB, Sahin M, Akkus S, Yorgancigil H. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE syndrome): a report of two cases and review of the literature. *Rheumatol Int*, 2004, 24 (4): 234-237.
- [9] Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsukada T, Aramaki T, Furuyama M, Miyashita T, Kawabe Y, Iwanaga N, Terada K, Ueki Y, Fukuda T, Eguchi K, Kawakami A. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol*, 2012, 22 (4): 584-588.

(收稿日期: 2016-07-28)  
(本文编辑: 林燕薇)

