

未分化结缔组织病与不良妊娠

万丽琴¹, 陈建明^{2*}

作者单位:1. 510220 广东 广州, 广州市海珠区中医医院妇科; 2. 510507 广东 广州, 武警广东省总队医院妇科

作者简介: 万丽琴, 毕业于华中科技大学, 本科, 主任医师, 主要研究方向为反复流产、生殖免疫、生殖内分泌、不孕不育、妇科微创

* 通信作者, E-mail: 1977856978@qq.com

【关键词】未分化结缔组织病; 不良妊娠; 反复流产; 免疫治疗

【中图分类号】R 714. 2 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)07-038-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1674-4020. 2021. 07. 13

未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease, UCTD)是指具有一项以上结缔组织病(connective tissue disease, CTD)的临床症状或体征,伴有一项以上自身抗体阳性,但又不符合任何一种确定的CTD的诊断及分类标准。

目前,在生殖免疫和产科领域发现部分反复流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)患者自身免疫抗体检测异常,但多数缺乏症状,给临床医生带来困惑。这些患者孕前、孕后及产后是否需要免疫治疗? 如何治疗? 由于没有UCTD合并妊娠的相关指南和共识,一些医师忽视了这部分患者的UCTD疾病本质及其潜在的发展风险,未能在孕期密切监测和及时治疗,以至部分孕妇在妊娠过程中出现严重的免疫相关并发症,导致不良妊娠结局。本文将阐述UCTD与不良妊娠,以提高临床医生对UCTD导致不良妊娠的认识。

1 未分化结缔组织病与不良妊娠

UCTD被认为CTD的疾病早期阶段,未发现UCTD有特征性的临床表现和特异性的实验室指标。病情演变是UCTD疾病过程中最为突出的特点。30%的UCTD患者在患病3~5年后会确诊为某种CTD;50%~60%的患者维持在UCTD状态;10%~20%的患者病情呈现逐渐减轻,最终未进展为CTD。如果UCTD患者在发病的12个月内未进展为某一种确定的CTD,大多数患者在10年后仍然能保持未分化状态,故UCTD预后较好。

在RSA患者中,发现UCTD合并妊娠较常见,妊娠后UCTD患者发生不良妊娠结局的风险明显增加。妊

娠期间单纯自身抗体阳性而无CTD任何症状,也有可能导致不良妊娠结局。Spinillo等^[1]报道1 210名既往无风湿病病史的早孕妇女中,罹患UCTD比例高达25%,提示孕期患UCTD比其他确定的CTD比例更高。Arsenio等^[2]对2 458例患者进行了队列研究,发现妊娠结局中流产死产3.23%、子痫11.29%、胎儿发育迟缓8.06%、早产3.23%,其他有胎儿先天性心脏传导阻滞(congenital heart block, CHB)、新生儿狼疮等。随着病情的进展,部分UCTD逐渐转化进展为红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、抗磷脂综合征(anti-phospholipid syndrome, APS)、干燥综合征(sjogren syndrome, SS)、多发性肌炎和皮肌炎(polymyositis, PM/dermatomyositis, DM)、硬皮病(systemic sclerosis, SSc)等。

诊断UCTD可以对孕妇进行恰当的免疫干预治疗,全孕期定期检测异常自身抗体,根据检查结果和临床症状调整治疗方案。孕期要警惕SLE、APS、SS、PM/DM、SSc等风湿免疫病相关严重并发症及不良妊娠的发生,在孕前提早准备,只有在较好地调节了免疫状态后方可备孕,必要时可由风湿科医师全程参与监控UCTD病情进展及产后随访^[3]。

2 未分化结缔组织病的流行病学

因为缺乏统一的诊断标准和患者就诊时的随机性,目前尚未有公认的UCTD发病率数据。一般认为,UCTD多数发生在32~44岁的育龄期女性,平均40岁左右,占UCTD患者总数的80%~99%。UCTD发病与性别有关,男女发病比例约为1:4~6。本病可见于所有种族,白色人种发病率较高。

3 未分化结缔组织病的病因

UCTD 病因和发病机制尚不明确。遗传因素、自身抗体、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞异常、环境因素等可能与发病有关。某些环境因素作用于易感个体,引起体内免疫紊乱,因而与体内白细胞抗原(human leucocyte antigen,HLA)有一定的相关性^[4]。环境因素中化学物品的接触被认为较为重要,如长期接触化学物品、体内导管、人工关节和矫形手术的金属固定支架等医用的植入物,可增加 UCTD 发病风险。UCTD 患者孕期病情复发、加重或病情反复,提示孕期性激素水平的变化和雌孕激素比例失衡,可能与 UCTD 的发生有关。

4 未分化结缔组织病的临床表现

本病常隐匿起病,患者往往先出现血清自身抗体阳性,再出现临床症状。临床表现较轻,不明原因的疲乏和/低热为 UCTD 的全身表现,同时伴有一项或一项以上以下症状:多关节痛和/或多关节炎、雷诺现象、面部红斑、口腔黏膜溃疡、浆膜腔积液、尿蛋白阳性等。亦有患者以光敏性皮炎及口干、眼干为首发表现。有关节病变和雷诺现象的 UCTD 患者容易发展为 SLE。

UCTD 的临床表现多种多样,可出现各种结缔组织病症状,其中关节症状、雷诺现象和皮肤黏膜表现最常见^[5]。UCTD 临床症状出现的概率约为:关节痛 37%~80%,雷诺现象 33%~56%,关节炎 14%~86%,白细胞减少 11%~41%,干眼病 7%~41%,口干燥症状 12%~36%,光敏感 10%~24%,贫血 16%~23%,浆膜炎 5%~16%,颧部红斑 6%~13%,口疮病 3%~27%,ANA 阳性 58%~90%,血小板减少 2%~33%。

5 妊娠合并未分化结缔组织病临床表现

RSA 是 APS、SLE、SS 等 CTD 的临床表现,也是 UCTD 的常见临床表现;因此,对于≥一项自身抗体阳性、有或没有 CTD 临床表现的 RSA 患者,可以诊断为 UCTD。

5.1 妊娠合并未分化结缔组织病对孕妇的影响

妊娠是 UCTD 重要诱因之一,这类患者孕期可能出现 UCTD 病情复发、加重甚至出现严重的并发症。文献报道,妊娠可导致 25%~30% 的 UCTD 病情复发,5%~10% 的妊娠合并 UCTD 可进展为确定的 CTD,如 SLE、SS、APS、RA、SSc、炎症性肌病、血小板进行性减少、心肌炎、间质性肺炎、血管炎、子痫前期等^[6]。

5.2 妊娠合并未分化结缔组织病对胎儿的影响

妊娠合并 UCTD 患者,妊娠期间可发生早孕流产、中晚孕死胎、胎儿发育迟缓、早产、死产、CHB、新生儿狼疮等。

妊娠前已确诊的稳定性 UCTD 患者发生不良妊娠风险仅轻度增加,而在妊娠期新诊断的 UCTD 患者发生不良妊娠风险明显增加。131 例妊娠早期新诊断的

UCTD 患者发生胎儿生长受限或子痫前期风险较对照组高 4 倍,占有胎儿生长受限或子痫前期患者的 19%^[7]。

诊断 UCTD 的自身抗体众多,每一种抗体都可能与不良妊娠相关。抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, APL)是诊断 APS 的抗体,是导致反复早孕流产、死胎、早产、血小板减少、血栓的自身抗体;抗 SSA/Ro、SSB/La 抗体是诊断原发性和继发性干燥综合征的自身抗体;这些自身抗体也常常出现 UCTD、SLE 等自身免疫性疾病中。抗 SSA/Ro、SSB/La 抗体在妊娠第 16~30 周通过胎盘进入胎儿体内,造成新生儿狼疮或 CHB,表现为胎儿心动过缓。未治疗的 CHB 胎儿或新生儿死亡率约 14%~34%,并且大部分活产的患儿需要终身植入起搏器治疗。胎儿水肿及心室率<55 次/min 是胎儿死亡的危险因素^[8]。

6 实验室及辅助检查

UCTD 的疾病发展特点是自身抗体出现异常早于临床表现。因此,对于既往出现过不明原因的不良妊娠患者,包括先兆流产、死胎、宫内发育迟缓、子痫前期、早产等,即使尚未出现 CTD 的临床表现,也应进行自身抗体的检测。

ANA 是抗细胞内所有抗原成分的自身抗体的总称。ANA 滴度越高,患自身免疫性疾病的可能性越大,但抗体滴度高低与病情的严重性及活动度无关。风湿性疾病的患者抗体滴度往往比非风湿性疾病要高,有些甚至终身 ANA 阳性^[9]。UCTD 患者 ANA 阳性最为常见,阳性率在 55%~100%,平均 58% 左右;以斑点型最为常见,均质型和核周型较少见。少部分患者可出现类风湿因子(RF)、抗 RNP 抗体、抗 SSA 或 SSB 抗体阳性。约 7%~13% 的 UCTD 患者患有自身免疫性甲状腺疾病。

检测抗可提取性核抗原(extractable nuclear antigens,ENA)抗体谱可排除 SLE、SS、SSc、PM/DM 等 CTD。检测 RF、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)以排除类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)。

UCTD 患者妊娠前或妊娠后检测标准 APL 3 项,包括抗心磷脂抗体(ACL)、狼疮抗凝物(LA)、β₂-糖蛋白 1-抗体(β₂-GP1-Ab),以排除 APS,尤其是既往有血管栓塞或病理妊娠史,或出现血小板减少的患者。

UCTD 患者血常规检测可见白细胞计数减少、血小板减少或贫血。尿常规可发现蛋白尿、血尿等。部分患者转氨酶升高,常提示自身免疫性肝损害。部分 UCTD 患者超声检查可发现肝、脾、淋巴结肿大,X 线检查可发现心包或胸腔积液。

7 未分化结缔组织病的诊断

UCTD 尚无统一的诊断标准,主要依靠实验室检查和临床表现。临床上出现一项以上的典型 CTD 的症状、

体征,或不良妊娠史,同时伴 ANA 阳性(两次不同时间检测到抗核抗体 $\geq 1:80$),但不符合任何一种确定的 CTD 的诊断标准。

建议在不同的时间、不同的实验室两次检查确认 ANA $>1:80$,可以避免或减少由于检验误差造成的误诊。

UCTD 需要与 SLE、PM/DM、SS、RA、重叠综合征鉴别。

8 未分化结缔组织病的治疗

对症治疗:多数 UCTD 患者的临床表现较轻,治疗目的在于减轻患者的临床症状,使病情长期缓解和控制,防止 UCTD 发展为 CTD。

妊娠期治疗:主要是防止不良妊娠的发生,提高保胎成功率。孕期用药特别强调对母胎的安全性,严格掌握药物适应症,参照药物说明书及相关领域专家共识和指南,选择恰当的药物。

产后治疗:仅一项自身抗体低滴度异常,无 CTD 临床症状,产后无需治疗,定期复查异常抗体;自身抗体异常,且有 CTD 症状,产后继续按 UCTD 药物治疗。

8.1 一般治疗

乏力、发热、关节痛,可应用非甾体类抗炎药,双氯芬酸钠每日口服 75 mg,或塞来昔布每日口服 200 mg。

有雷诺现象的患者容易发展为 SS^[10],注意局部保暖,避免双手接触低温环境,减少理化因素对手指的刺激。阿司匹林每日口服 75~100 mg,或硝苯地平每日口服 30 mg。

8.2 维生素 D

维生素 D 缺乏所致的免疫紊乱可以引起 UCTD 病情活动和 UCTD 向 CTD 演变。文献报道,以 α 骨化醇纠正维生素 D 缺乏,每日口服 1.0 μg ,治疗 5 周效果最佳。口服 α 骨化醇可以增加维生素 D 的水平,提高自然调节性 T 细胞,抑制外周血 CD4⁺、CD25⁻ 细胞的增殖能力,恢复胸腺天然调节 T 细胞/Th17 平衡^[11]。口服 α 骨化醇期间定期检查肝功能,谨防肝功能损伤^[12]。

8.3 糖皮质激素

多数 UCTD 患者在妊娠前和妊娠期仅有 ANA 阳性,或伴有抗 ENA 抗体中的某些项目异常,有或无临床症状,有或无脏器损害,孕期每天口服强的松 5~10 mg 或甲泼尼龙 4~8 mg。UCTD 患者器官受累者可加大剂量,口服强的松 0.5 mg/kg/d,病情缓解后逐渐减量至 5~10 mg/d,以小剂量维持。

对于患 SS 孕妇或抗 SSA/Ro、抗 SSB/La 抗体阳性的孕妇,孕 16~24 周,每周做一次胎儿心脏彩超检查;孕 24~34 周,酌情两周做 1 次心脏彩超检查。2014 年美国心脏协会(AHA)胎儿心血管病诊断治疗科学声明建议,若孕期胎儿出现 I 度或 II 度心脏传导阻滞,推荐地塞米松 4~8 mg/d,从诊断开始用药一直到出

生^[13]。对于孤立性 III 度心脏传导阻滞(不伴其他心脏炎症表现),一般不推荐地塞米松治疗。

长期口服地塞米松,孕妇的风险有体质量增加、多毛、失眠、高血压、糖耐量异常、感染、白内障和骨密度下降等;胎儿的风险有羊水过少、生长发育受限和神经发育损害等。故用药前应权衡利弊,首先进行风险评估,使用药物后要密切观察随访药物疗效和不良反应^[14]。

8.4 羟氯喹

羟氯喹为治疗 UCTD 最常用的药物。羟氯喹是抗疟药,具有抗炎、抑制免疫反应亢进、调节免疫反应、阻断炎症因子合成作用及抑制补体相关的抗原抗体反应作用,通过免疫调节以及其他机制而发挥抗风湿作用。羟氯喹可降低 20% 的 UCTD 进展为明确风湿免疫病的可能性;在非孕期 UCTD 患者中使用,可延缓发展为明确 CTD 的进程^[15]。由于抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体在妊娠 16~30 周容易通过胎盘,建议备孕和/或孕 16 周内尽快使用羟氯喹^[16],可以减少 CHB 的发生率,全孕期每日口服羟氯喹 400 mg。

羟氯喹可抑制血小板凝集,产生对二磷酸腺苷诱导凝集的解聚作用,减少或阻断血浆粘滞度的增加;能减少有 ACL 患者形成血栓的危险,能通过减少所形成血栓的大小而减少致命性的肺栓塞。羟氯喹可减少孕期 APL 阳性合并 UCTD 患者血栓的发生率,提高活产率及降低不良妊娠的发生。

羟氯喹的主要副作用是损伤视网膜,视觉发生变化,如对闪烁不耐受,夜间视力下降,周边视力丧失,视物有缺损。对于存在视网膜病变高危因素的患者,建议用药前常规检查眼底,羟氯喹治疗期间应 6~12 个月接受 1 次眼科检查。视网膜病变的高危因素包括:羟氯喹的累积剂量达 1 000 g,服用羟氯喹超过 7 年,肥胖,严重肝肾疾病或高龄,既往存在视网膜、黄斑病变或白内障。

羟氯喹药性温和、不良作用少,因不良反应停药的发生率低,对妊娠期妇女、胎儿及新生儿均具有良好的安全性^[17],可以长期使用。但羟氯喹起效较缓慢,服药 3~4 个月药效才达高峰,建议在备孕期间就开始口服羟氯喹,待病情稳定后再怀孕。

用药方法:200~400 mg/d(6~7 mg/kg/d),分 1~3 次口服。

8.5 免疫抑制剂

多数 UCTD 患者无须免疫抑制剂治疗即可使病情缓解。如果对症治疗和适当剂量的糖皮质激素治疗无效时,可以考虑使用免疫制剂联合治疗。对于多项自身抗体异常、临床症状明显的患者,孕期根据自身抗体检测结果和病期需要,酌情加用硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)、环孢素(Ciclosporin, CsA)或他克莫司等免疫抑制剂。这几种免疫抑制剂孕期和哺乳期可以安全使用^[18]。

8.5.1 硫唑嘌呤 AZA 一种是经典的免疫抑制剂,可作为多种风湿病的辅助治疗,耐受性较好。主要不良

作用为骨髓抑制(可逆性),血白细胞减少。用药方法:50~100 mg/d(1~2 mg/kg/d),分1~2次口服。

8.5.2 环孢素 CsA 对母-胎界面具有双向调节作用,即对免疫细胞具有抑制作用,而对滋养细胞生物学功能则具有升调节作用,可明显改善免疫因素导致的RAS患者妊娠结局。主要用于器官移植和各种自身免疫性疾病的治疗。常见不良作用为肝肾功能异常、血压升高。用药方法:100~150 mg/d(2~3 mg/kg/d),分2~3次口服。

8.5.3 他克莫司 他克莫司结构与CsA不同,作用机制类似,其免疫抑制特性与CsA类似而且效率更强。他克莫司作用强大且不良反应较CsA少,对细胞免疫和体液免疫的抑制作用是CsA的10倍和100倍。主要用于器官移植和各种自身免疫性疾病的治疗。用药方法:通常口服剂量为0.05~0.25 mg/kg/d;理想剂量为0.03~0.06 mg/kg/d,分2次。

8.6 抗凝剂

产科APS或非标准产科APS^[19]患者往往合并UCTD,妊娠期增加了不良妊娠的发生率。妊娠期口服阿司匹林(75~100 mg/d)、羟氯喹,注射低分子肝素。典型产科APS全孕期注射低分子肝素,产后酌情注射低分子肝素2~6周。低分子肝素预防剂量100 IU/kg/d,治疗剂量200 IU/kg/d,分1~2次皮下注射。

8.7 免疫球蛋白

免疫球蛋白能抑制自身反应性B淋巴细胞克隆生长,中和某些细胞因子;在自身抗体介导的自身免疫病中可以中和自身抗体,调节T淋巴细胞功能。孕期若UCTD未得到有效控制、或发生与免疫相关的严重并发症时,可静脉滴注免疫球蛋白和血浆置换等治疗,多用于危急重症的短期过渡治疗。

用药方法:一般使用剂量为0.3~0.4/kg/d,连续3~4d静脉滴注,1个月后可以重复使用;或每周静脉滴注1次,每次10~25 g。

妊娠合并UCTD需要产科和风湿免疫科共同关注、加强管理。孕前治疗使病情缓解和控制,孕期治疗防止不良妊娠的发生,提高保胎成功率。全孕期监测母胎情况,每4~8周复查自身免疫抗体,酌情超声检查;根据临床表现及实验室检查了解UCTD病情演变,合理选择对母体及胎儿安全的药物治疗,减少孕期各种并发症的发生,保障母胎的孕期安全。

【参考文献】

[1] Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, et al. Prevalence of undiagnosed autoimmune rheumatic diseases in the first trimester of pregnancy. Results of a two-steps strategy using a self-administered questionnaire and autoantibody testing [J]. BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2008, 115(1): 51-57.

[2] Arsenio S, Beneventi F, Ramoni V, et al. Prevalence and significance of previously undiagnosed rheumatic diseases in pregnancy [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2012, 71(6): 918-923.

[3] 吕良敬,倪若柠. 重视复发性流产患者中未分化结缔组织病的诊断 [J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(3): 235-237.

[4] 任伟亮,李翰鹏,王继学. 风湿病科疾病临床诊疗技术 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2017: 134-143.

[5] Abdulla W, Quaresma M, Nicola LB, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Asia)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international Asia syndrome registry [J]. Clinical Rheumatology, 2018, 37(2): 483-493.

[6] 陈乐锋,戴浏. 妊娠合并未分化结缔组织病的管理 [J]. 中华产科学急救电子杂志, 2019, 8(2): 97-102.

[7] Arsenio S, Beneventi F, Locatelli E, et al. The impact of unrecognized autoimmune rheumatic diseases on the incidence of preeclampsia and fetal growth restriction: a longitudinal cohort study [J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2016, 16(1): 313.

[8] Lotfy W, Hegazy R, AbdelAziz O, et al. Permanent cardiac pacing in pediatric patients [J]. Pediatric Cardiology, 2013, 34(2): 273-280.

[9] 冯珍如,于峰. 实用临床检验诊断学丛书-免疫性疾病 [M]. 北京:北京科学技术出版社, 2014: 69-74.

[10] Riccardi A, Antonella M, Alessia B, et al. Undifferentiated connective tissue disease at risk of systemic sclerosis: A weighted score to identify patients who will evolve [J]. Autoimmunity Reviews, 2019, 18(9): 102358.

[11] 邓明婷,唐琳. 维生素D与结缔组织病相关性研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(17): 2659-2662.

[12] 张圣雨,王霞,姜玲,等. 阿法骨化醇致急性肝损伤 [J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(1): 66-67.

[13] Donofio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2014, 129(21): 2183-2242.

[14] 严华林,李一飞,周开宇,等. 胎儿免疫性房室传导阻滞研究进展 [J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(7): 662-667.

[15] Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016, 214(2): 273. e1-273. e8.

[16] Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions [J]. Open Access Rheumatology: Research and Reviews, 2017, 9: 37-53.

[17] 国家风湿病数据中心及CSTAR专家共识组. 羟氯喹治疗风湿性疾病专家共识 [J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(3): 148-150.

[18] 李常虹,刘湘源. 妊娠期及哺乳期使用抗风湿病药物的最新英国推荐指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(5): 358-360.

[19] Samuel JM, Mackie IJ, Cohen H, et al. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome [J]. Thrombosis and Haemostasis, 2015, 113(1): 13-19.