

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.014

论著·临床

克罗恩病合并再生障碍性贫血 8 例分析

刘晓雷, 方洒, 时永全, 吴开春, 陈敏

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81600443)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院消化内科(刘晓雷、方洒、时永全、吴开春、陈敏), 医保科(刘晓雷)

通信作者: 陈敏, E-mail: yongheng_19860803@163.com

【摘要】 回顾性分析 2008 年 1 月—2022 年 5 月就诊于空军军医大学第一附属医院消化内科的克罗恩病(CD)合并再生障碍性贫血(AA)患者的临床特征及治疗情况。在 775 例 CD 患者中, 合并 AA 患者 8 例(1.03%), 7 例为原发性 AA, 1 例为继发性 AA。男性 7 例, 中位确诊年龄 34(25~74)岁。最常见的临床症状依次为腹痛 7 例, 发热 5 例, 便血 3 例, 腹泻 2 例。CD 患者均处于活动期, AA 患者均为非重型。4 例 CD 患者进行了择期或急诊外科手术。治疗药物主要包括美沙拉嗪 7 例, 糖皮质激素 6 例, 环孢素 5 例, 司坦唑醇 3 例, 英夫利西单抗 2 例和乌司奴单抗 1 例。截止随访期, 患者死亡 4 例, 中位生存时间为 86 个月。CD 合并 AA 临床较为罕见, 传统治疗药物效果差, 预后差, 造血干细胞移植可能是潜在有效的治疗方法。

【关键词】 克罗恩病; 再生障碍性贫血; 临床特征**【中图分类号】** R556.5; R574**【文献标识码】** A

Analysis of 8 cases of Crohn's disease complicated with aplastic anemia Liu Xiaolei*, Fang Sa, Shi Yongquan, Wu Kaichun, Chen Min. * Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Shaanxi Province, Xi'an 710032, China

Fund Program: National Natural Science Foundation of China(81600443)

Corresponding author: Chen Min, Email: yongheng_19860803@163.com

【Abstract】 The clinical characteristics and treatment of Crohn's disease (CD) patients with aplastic anemia (AA) who were admitted to the Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Air Force Military Medical University from January 2008 to May 2022 were analyzed retrospectively. Among 775 CD patients, 8 patients (1.03%) were associated with AA, 7 patients were primary AA, and 1 patient was secondary AA. There were 7 males, the median age of diagnosis was 34 (25–74) years. The most common clinical symptoms were abdominal pain in 7 cases, fever in 5 cases, hematochezia in 3 cases, and diarrhea in 2 cases. All patients with CD were in active stage, while all patients with AA were non severe. Four patients with CD underwent elective or emergency surgery. The treatment drugs mainly included 7 cases of mesalazine, 6 cases of glucocorticoid, 5 cases of cyclosporine, 3 cases of stanzolol, 2 cases of infliximab and 1 case of ulinumb. As of the follow-up period, 4 patients died and the median survival time was 86 months. CD combined with AA is rare in clinical practice. Traditional treatment drugs have poor effect and poor prognosis. Hematopoietic stem cell transplantation may be a potentially effective treatment.

【Key words】 Crohn's disease; Aplastic anemia; Clinical features

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种骨髓造血衰竭综合征。AA 可分为先天性和获得性, 绝大多数 AA 属于获得性, 先天性 AA 罕见。目前认为 T 淋巴细胞异常活化、功能亢进造成骨髓损伤在 AA 发病机制中占主要地位^[1]。克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性、非特异性、胃肠道炎性疾病, 属于炎性肠病(IBD)的一种类型, 可发生于口腔至肛门的任何部位, 主要病变部位为末端回肠和右半结肠^[2]。既

往曾有少数病例报道提示 AA 与 IBD 之间存在关联, 但主要与溃疡性结肠炎(UC)有关^[3-5]。CD 合并 AA 的报道则十分罕见, 现分析 CD 合并 AA 患者的临床特征、治疗及生存结局等, 以提高广大医师对这种罕见合并疾病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 回顾性收集 2008 年 1 月—2022 年 5 月就诊于空军军医大学第一附属医院消化内科的 CD

患者 775 例的临床资料,其中 CD 同时合并 AA 患者 8 例(10.3%);男 7 例(87.5%),女 1 例(12.5%)。年龄 25~74 岁,中位年龄 34 岁。病程 1~17(9.1±5.7)年。患者均无其他基础疾病史,无吸烟、饮酒等不良嗜好,无家族史及遗传病史。本研究经医院伦理委员会批准(KY20223291-1),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 诱因 1 例 CD 患者使用英夫利西单抗和乌司奴单抗后诱发 AA,其余患者均无明显诱因。

1.3 临床表现 CD 合并 AA 最常见的临床症状依次为腹痛 7 例、发热 5 例、便血 3 例和腹泻 2 例。

1.4 CD 合并 AA 辅助检查

1.4.1 实验室检查:CD 合并 AA 患者血红蛋白(Hb)水平 40~107(77.13±21.78)g/L,中性粒细胞绝对值(ANC)为 0.77~2.19(1.43±0.44)×10⁹/L,血小板计数(PLT)为 6~97(35.25±27.57)×10⁹/L,网织红细胞(RET)计数为 25~53(33.38±8.50)×10⁹/L,红细胞沉降率(ESR)为 14~140(81.99±53.0)mm/h,高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)为 1.16~175(57.85±60.90)mg/L。

1.4.2 影像学检查:肠道双源 CT(CTE)检查提示小肠和/或结肠节段性不同程度的肠壁增厚,部分肠段肠壁黏膜强化明显,局部肠系膜淋巴结肿大。

1.4.3 内镜下表现:8 例患者内镜下 CD 均处于活动期,可见节段性黏膜中一重度炎性反应、明显溃疡形成,溃疡周围黏膜充血水肿,部分黏膜呈增生样改变。病变位于回结肠 6 例,回肠末端 1 例,结肠 1 例。其中,4 例患者存在肠腔不同程度狭窄。

1.5 诊断 CD 诊断缺乏金标准,CD 患者均依据“炎症性肠病诊断与治疗的共识意见”^[2]确诊,AA 患者均依据“再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识”^[1]确诊。

CD 诊断需要结合临床表现、实验室检查、内镜检查、影像学检查和病理组织学检查进行综合分析并密切随访。CD 疾病严重程度采用 Best CDAI 评分法^[2]:<150 分为缓解期,150~220 分为轻度活动期,221~450 分为中度活动期,>450 分为重度活动期。

AA 的诊断需满足以下条件:(1)血常规检查:全血细胞(包括网织红细胞)减少,淋巴细胞比例增高。至少符合以下 3 项中 2 项:Hb<100 g/L,PLT<50×10⁹/L,ANC<1.5×10⁹/L。(2)骨髓穿刺:多部位(不同平面)骨髓增生减低或重度减低;小粒空虚,非造血细胞(淋巴细胞、网状细胞、浆细胞、肥大细胞等)比例增高;巨核细胞明显减少或缺如;红系、粒系细胞均明

显减少。(3)骨髓活检(髂骨):全切片增生减低,造血组织减少,脂肪组织和/或非造血细胞增多,网硬蛋白不增加,无异常细胞。(4)除外检查:必须除外先天性和其他获得性、继发性骨髓造血衰竭性疾病。AA 疾病严重程度根据 Camitta 标准^[1]:重型 AA 需达到以下条件:(1)骨髓细胞增生程度<正常的 25%;如≥正常的 25%但<50%,则残存的造血细胞应<30%。(2)血常规:需具备下列 3 项中的 2 项:ANC<0.5×10⁹/L,网织红细胞绝对值<20×10⁹/L,PLT<20×10⁹/L。(3)AA 患者若 ANC<0.2×10⁹/L 为极重型 AA;未达到重型标准的则为非重型 AA。

1.6 误诊疾病 8 例患者中,1 例疾病初发阶段被误诊为肠白塞病,2 例被误诊为肠结核,其余 5 例诊断为 CD。

1.7 治疗及预后 CD 合并 AA 患者口服美沙拉嗪 7 例,糖皮质激素 6 例,环孢素 5 例,司坦唑醇 3 例,仅 2 例使用英夫利西单抗、1 例使用乌司奴单抗治疗 CD。治疗过程中,4 例患者出现药物相关不良反应或疾病相关并发症:肺部真菌感染继发呼吸衰竭、潜伏结核激活难以控制、股骨头坏死、血栓形成等。至随访结束,仅 4 例患者病情相对平稳:CD 合并原发性 AA 3 例,目前均使用美沙拉嗪及环孢素维持 CD 和 AA 稳定,内镜下表现为 CD 活动期;1 例患者为 CD 合并继发性 AA,使用英夫利西单抗治疗 CD 3 次后达到内镜下黏膜愈合,但出现药物继发性 AA,停药后血细胞水平恢复正常,但 CD 再次复发,更换为乌司奴单抗治疗 CD,输注乌司奴单抗 1 次后再次继发 AA,现停药 2 个月后血细胞水平恢复正常,目前暂时给予美沙拉嗪治疗,下一步拟考虑更换维得利珠单抗治疗 CD。CD 合并 AA 患者的中位生存期约为 86 个月(10~144 个月)。余 4 例患者均出现病情进展或出现严重并发症而死亡。

2 讨论

CD 合并 AA 较为罕见,患者以男性为主,这与 CD 的流行病学相符合,而根据我国流行病学数据显示,AA 的发病率没有显著的性别差异^[1]。患者多于中青年发病,与 CD 的发病年龄段相吻合,而 AA 的流行病学数据显示,AA 可发生于各年龄组,老年人发病率较高^[1]。

CD 合并 AA 的病因及发病机制至今尚不清楚。目前认为可能与以下几个因素有关:(1)CD 和 AA 可能存在共同的免疫损伤,这是 2 种疾病并存的基础。既往研究发现,部分造血干细胞移植的 AA 患者,CD 也得以治愈^[6]。异体造血干细胞移植除了治疗 AA 外,对 CD 病情的缓解亦有促进作用^[7]。(2)NOD-2

基因突变可导致 CD 发病风险增加。并且 NOD-2 基因突变还可能改变 NF- κ B 介导的造血祖细胞发育调控,这种改变可能导致 CD 和 AA 的发生^[8]。(3)由 CD 或 AA 引起的免疫抑制都可能导致另一种疾病的发生。既往研究表明,AA 引起的中性粒细胞功能受损可能导致慢性肠道感染,从而在 CD 发病中起重要作用。此外,AA 导致的贫血可引起肠壁缺血,对 CD 的发展起促进作用^[8]。同时,一些 CD 的治疗药物可能诱发 AA 的出现,如美沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤等^[9-13]。

CD 合并 AA 的患者临床多表现为腹痛、高热、便血和腹泻,这与我国的个案报道表现相似^[14-15]。其他临床表现还包括乏力、体质量减轻、食欲减退等症状。实验室检查可见血红蛋白、中性粒细胞、血小板、网织红细胞不同程度降低,红细胞沉降率、C 反应蛋白不同程度升高。

CD 合并 AA 患者的病变部位多位于回结肠,大肠小肠均有受累,疾病评估主要依赖于内镜检查与影像学检查。CD 病变内镜下多为非连续改变,病变间黏膜可完全正常。内镜下可见“卵石征”、肠壁增厚伴不同程度狭窄、团簇样息肉增生等^[16]。影像学检查常表现为肠壁明显增厚(>4 mm);肠黏膜明显强化伴有肠壁分层改变,呈“靶征”或“双晕征”;肠系膜血管增多、扩张、扭曲,呈“木梳征”;相应系膜脂肪密度增高、模糊;肠系膜淋巴结肿大等^[2]。

CD 需与以下疾病进行鉴别:(1)肠结核:是与 CD 鉴别最困难的疾病之一。肠结核内镜下多呈环周型溃疡,活检病理提示干酪样肉芽肿较为特异。如 CD 与肠结核确实难以鉴别时,应按肠结核进行诊断性治疗 8~12 周,若症状及内镜下病变明显改善,则支持肠结核,可继续完成正规抗结核疗程。(2)肠白塞病:活检病理主要为伴随溃疡出现的血管炎性改变、非特异性单核细胞浸润,反复口腔溃疡、生殖器溃疡、皮肤针刺试验呈阳性等有助于鉴别诊断。(3)肠道原发性淋巴瘤:临床、内镜及影像学表现缺乏特异性,确诊需依赖组织病理学检测。(4)其他还需要鉴别的疾病包括:感染性肠炎(如 HIV 相关肠炎)、血吸虫病、阿米巴肠病、耶尔森菌感染、空肠弯曲菌感染、医院获得性艰难梭菌感染、巨细胞病毒感染、缺血性结肠炎、放射性肠炎、药物性(如 NSAIDs)肠病、嗜酸粒细胞性肠炎、以肠道病变为突出表现的多种风湿性疾病(如系统性红斑狼疮、原发性血管炎等)、憩室炎、转流性肠炎等。

CD 合并 AA 患者的治疗仍存在较大困境。大多数患者对传统治疗药物反应不佳,治疗后 CD 均处于

疾病活动期。目前,对 CD 的治疗主要根据疾病的部位、严重程度和疾病行为确定治疗方案。主要治疗药物包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等;其他治疗,如肠内营养、益生菌、细胞分离术、自体干细胞移植术等也可能对 CD 有效^[2, 17]。对于 AA 的治疗主要包括输血、预防性血小板输注和抗生素等支持治疗,抗胸腺细胞球蛋白(ATG)和环孢素 A(CsA)组成的免疫抑制治疗,以及造血干细胞移植(HSCT)^[18-19]。然而,对于 CD 合并 AA 患者的治疗策略尚无统一标准。既往文献报道,其中 1 例采用泼尼松治疗获得缓解^[20],而另 1 例没有治疗和预后的报道^[8]。本组患者主要根据经验个体化使用了糖皮质激素、美沙拉嗪、英夫利西单抗、乌司奴单抗、环孢素、司坦唑醇等药物。然而,传统治疗药物亦未能取得良好效果,这需进一步加大力度实践研究。

CD 合并 AA 患者的总中位生存期为 86 个月,但由于患者发病年龄较轻,故目前治疗方案的生存期仍存在很大的改进空间。研究发现,造血干细胞移植治疗可能是 CD 合并 AA 患者的一种潜在有效治疗方法。CD 合并肛瘘的患者,传统治疗方案应答不佳时,肛瘘局部注射异体骨髓或脂肪间充质干细胞有助于肛瘘的愈合^[21]。但由于造血干细胞移植治疗的高昂费用、疗效的不确定性、等待匹配供体等因素,患者大多拒绝此方法。

综上所述,CD 合并 AA 在临床十分罕见,患者发病年龄小,预后差,中位生存期约为 7 年左右。CD 和 AA 共同存在的免疫功能障碍,可能是两者并存的机制。传统治疗药物对于 CD 合并 AA 患者的疗效较差,造血干细胞移植可能是潜在的有效治疗手段,但需要进一步大规模的临床研究证实。进一步探索 CD 和 AA 的共同发病机制,寻找新的作用靶点,可能为治疗带来突破性进展。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘晓雷:实施研究过程,资料搜集整理,统计学分析,论文撰写;方涵:资料搜集整理;时永全、吴开春:论文修改;陈敏:课题设计,论文修改与审核

参考文献

- [1] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2017. 01. 001.
- [2] Fu R. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of aplastic anemia(2017)[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2017, 38(1): 1-5. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2017. 01. 001.
- [2] 杨红,钱家鸣. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J]. 中华炎症

- 肠病杂志, 2018, 2(3):145-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.001.
- Yang H, Qian JM. Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment in inflammatory bowel disease [J]. Chin J Inflamm Bowel Dis, 2018, 2(3):145-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.001.
- [3] Kishikawa H, Nishida J, Nakano M, et al. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia [J]. Dig Dis Sci, 2003, 48(7):1376-1379. DOI: 10.1023/a:1024179730817.
- [4] Shimada T, Maeda T, Ishikawa M, et al. Aplastic anemia complicated with ulcerative colitis [J]. Rinsho Ketsueki, 2012, 53(2):224-228. DOI: 10.11406/rinketsu.53.224.
- [5] Ghavidel A. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia; a case report [J]. Middle East J Dig Dis, 2013, 5(4):230-234.
- [6] Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantation in rheumatic diseases other than systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus [J]. J Rheumatol Suppl, 1997, 48:94-97.
- [7] Wang R, Yao Q, Chen W, et al. Stem cell therapy for Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):463. DOI: 10.1186/s13287-021-02533-0.
- [8] Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, et al. Aplastic anemia and Crohn's disease - coincidence or association [J]. Indian J Gastroenterol, 2005, 24(4):183.
- [9] Wiesen A, Wiesen J, Limaye S, et al. Mesalazine-induced aplastic anemia [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(4):1063. DOI: 10.1038/ajg.2008.164.
- [10] Abboudi ZH, Marsh JC, Smith-Laing G, et al. Fatal aplastic anaemia after mesalazine [J]. Lancet, 1994, 343(8896):542. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91495-8.
- [11] Bellaiche G, Maisonneuve L, Nouts A, et al. Fatal bone marrow aplasia after the 1st injection of methotrexate in a woman with Crohn's disease [J]. Gastroenterol Clin Biol, 1999, 23(10):1102-1103. DOI: 10.1016/S0246-0378(22)46440-2.
- [12] Tajiri H, Tomomasa T, Yoden A, et al. Efficacy and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis; a survey of the Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease [J]. Digestion, 2008, 77(3-4):150-154. DOI: 10.1159/000140974.
- [13] Gremse DA, Bancroft J, Moyer MS. Sulfasalazine hypersensitivity with hepatotoxicity, thrombocytopenia, and erythroid hypoplasia [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1989, 9(2):261-263. DOI: 10.1097/00005176-198908000-00021.
- [14] 巫协宁, 汪佩文. 克罗恩病与罕见的慢性纯红细胞再生障碍性贫血并存 1 例报道 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(3):279-280. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.03.008.
- Wu XN, Wang PW. Crohn's disease coexistent with autoimmune, chronic pure red cell aplasia; one case report [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2021, 30(3):279-280. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.03.008.
- [15] 张志会, 潘永峰, 李伟伟, 等. 再生障碍性贫血合并小肠克罗恩病 1 例分析 [J]. 泰山医学院学报, 2014, 35(3):232-233. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2014.03.034.
- Zhang ZH, Pan YF, Li WW, et al. Aplastic anemia complicated with Crohn's disease of small intestine: a case report [J]. Journal of Taishan Medical College, 2014, 35(3):232-233. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2014.03.034.
- [16] Wei SC, Chang TA, Chao TH, et al. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease [J]. Intest Res, 2017, 15(3):285-310. DOI: 10.5217/ir.2017.15.3.285.
- [17] Gomollon F, Dignass A, Anness V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016; Part 1: Diagnosis and Medical Management [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(1):3-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- [18] 吴佳颖, 罗文芳, 孟凡凯. 难治性再生障碍性贫血挽救治疗的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1):68-70. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.021.
- [19] 庞宇慧, 张少飞, 王荣孝, 等. 单倍体造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(6):428-430. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2019.06.023.
- [20] Mori M, Tanaka T, Akifuji Y, et al. Moderate aplastic anemia associated with Crohn's disease during antithymocyte globulin treatment [J]. Rinsho Ketsueki, 1999, 40(10):1105-1109.
- [21] Barnhoorn MC, Wasser M, Roelofs H, et al. Long-term evaluation of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy for Crohn's disease perianal fistulas [J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(1):64-70. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz116.

(收稿日期: 2022-07-08)