

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.07.035

重症显微镜下多血管炎 1 例报告并文献复习*

李浩¹ 赵志青² 杨广珍¹ 敖国勤¹ 任青¹ 茹曾斌¹

(1 沈阳维康医院肾内科 辽宁 沈阳 110021; 2 第二军医大学长海医院血管外科 上海 200433)

摘要 目的:显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)通常易侵犯肾脏,很少累及神经系统,而同时累及肺及中枢神经系统的重症病例较少见。本文旨在探讨重症显微镜下多血管炎(MPA)的临床表现、诊断与治疗,为临床提供借鉴。**方法:**回顾性分析重症显微镜下多血管炎(MPA)的文献资料,结合本中心病例,54 岁女性,尿检异常 6 年,咳血 3 年因肾功能衰竭合并心衰入院。结合实验室检查及影像学改变,诊断为重症 AASV,考虑 MPA 可能性大。**结果:**入院后即给予激素联合环磷酰胺冲击治疗,病情明显好转;3 周后出现病情反复,再次激素冲击治疗,效果不如前。继而出现脑出血,病情进一步恶化,最终因肾、肺、脑等多器官功能衰竭于入院 5 周后死亡。**结论:**对 MPA 患者关键在于早发现早治疗;而对缓解重症 MPA 患者病情,激素联合环磷酰胺冲击治疗在初始阶段有效。

关键词:显微镜下多血管炎;ANCA 相关性小血管炎;脑出血

中图分类号:R692.16 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)07-1339-04

Serious Microscopic Polyangiitis: A Case Report and Review*

LI Hao¹, ZHAO Zhi-qing², YANG Guang-zhen¹, AO Guo-qin¹, REN Qing¹, RU Zeng-bin¹

(1 Department of Nephrology, Shenyang Weikang Hospital, Shenyang, Liaoning, 110021, China;

2 Department of Vascular Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT Objective: Microscopic polyangiitis (MPA) rarely affects the central nervous system. Renal disease is almost universal present but serious cases involving lung and central nervous system are not commonly reported. This paper aims to discuss clinical diagnosis and treatment of serious MPA, provided the clinical reference. **Methods:** Retrospective analysis under serious microscopic polyangiitis (MPA) reference data, we reported a 54-year-old female, presented with a 6-year history of abnormal urinalysis and 3-year hemoptysis, hospitalized on account of renal failure complicated by heart failure. A severe AASV (most possibly MPA) diagnosis was made by laboratory tests and imaging changes. **Results:** Following the intravenous pulse administration of Methylprednisolone (MP) and cyclophosphamide (CTX), both symptoms and imaging examination were improved obviously soon after admission. However, MP pulse therapy could not prevent the disease from aggravating again from the third week after admission. The disease got worse as cerebral hemorrhage, then the patient died of multiple organs (kidney, lung and brain) failure after five weeks hospitalization at last. **Conclusion:** It is important for patients with MPA to diagnosis and treatment as earlier as possible, MP and CTX pulse therapy is effective in improving the symptoms of the serious MPA in the early stage.

Key words: Microscopic polyangiitis; ANCA-associated systemic vasculitis; Cerebral hemorrhage

Chinese Library Classification(CLC): R692.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)07-1339-04

前言

显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)于 1948 年由 Davson 等首次提出,是指在结节性多动脉炎中一种以节段性坏死性肾小球肾炎为特征的亚型,因为其主要累及包括静脉在内的小血管,故现多称为显微镜下多血管炎^[1]。MPA 临床表现不一,典型病例以皮肤-肺-肾临床表现为主,较少累及神经系统;起病缓急各异,急性起病表现为急性肾小球肾炎、肺出血,也可以慢性肾炎隐匿数年发病。目前 MPA 的治疗主要依据其累及病变范围、进展情况以及严重程度而定,糖皮质激素

联合环磷酰胺冲击治疗为首选方案,但急性肾小球肾炎、神经系统损害等快速进展性病例预后较差^[2]。

1 病史及临床资料

患者,女性,54 岁,尿检异常 6 年,咯血 3 年,乏力,纳差,肾功不全 2 月,发热 1 周,加重伴呼吸困难 1 天。6 年前开始发现尿蛋白+至++,潜血++,4 年前开始反复出现鼻衄,3 年前出现咯血,痰中带血,鲜红色。2 月前感乏力,纳差,血肌酐 510 $\mu\text{mol/L}$,诊断为慢性肾功不全,保守治疗。1 周前出现发热(37.2-38.5 $^{\circ}\text{C}$),胸闷气短,咳嗽,咳白痰,咯血,痰中带血,1 天

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81170299)

作者简介:李浩(1964-),男,大学本科,主治医师,主要研究方向:原发及继发性肾小球疾病以及肾小管间质性疾病诊治,尿毒症透析治疗,电话:024-85863014, E-mail:lihao.sy@tom.com

(收稿日期:2013-10-09 接受日期:2013-10-28)

前呼吸困难,不能平卧。24 h 尿量约 200 mL。既往高血压病 5 年;26 年前患肺结核,抗结核治疗 1 年;14 年前患甲亢,服用他巴唑及倍他乐克近 2 年。家族史:母(已故)、姐、妹均患类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis RA)并在 40 岁后发病;父(已故)曾患肺结核。体温 37.8℃,脉搏 120 次/分,呼吸 28 次/分,血压 180/110 mmHg,SpO₂ 76%。面罩吸氧(8 L/min),端坐呼吸,意识模糊,自言自语,躁动,双肺呼吸音粗,可闻及散在湿罗音,腹软,无压痛,双下肢指压痕阳性。骨关节无畸形。生理反射存在,病理征未引出。血常规:HB 66 g/L, WBC 18.9×10⁹/L, PLT 104×10⁹/L。肾功:肌酐 662 μmol/L, 尿素氮 42.8 mmol/L。肝功:白蛋白 30 g/L。离子:K⁺ 5.8 mmol/L, Na⁺ 135 mmol/L, Cl⁻ 98 mmol/L, Ca²⁺ 2.03 mmol/L。血气分析:pH 7.471, AB18.2 mmol/L, SB 20.4 mmol/L, PaCO₂ 25.5 mmHg, PaO₂ 49.1 mmHg, SaO₂ 85.3%, AB18.2 mmol/L, SB 20.4 mmol/L, AG 18.5 mmol/L, BE -5.5 mmol/L。ANCA: p-ANCA(+), MPO-ANCA(+), 抗 GBM (-)。ANA: 1:80(+), C 反应蛋白 46 mg/L, 血沉 24.8 mm/h, 抗双链 DNA(-), Sm 抗体(-), 类风湿因子(-)。甲功:游离 T₃ 1.24 pg/ml (2.3-4.2), 促甲状腺激素 0.229 uiu/ml (0.35-5.5)。痰结核菌涂片(-), 结核抗体(-), 出凝血常规正常, 感染四项均阴性。BMI 45 kg/1.65 m²=16.53 kg/m²。eGFR=6 ml/min·1.73 m² (MDRD)。心电图:窦性心动过速, ST-T 改变。诊断:ANCA 相关性小血管炎(显微镜下多血管炎 MPA 可能性大), 慢性肾功能不全(CKD5

期), 心功能不全 心功能 3 级, I 型呼衰, 呼吸伴代酸, 高血压 3 级(很高危), 重度贫血, 肺部感染不排除。治疗:入院当天给予硝普钠扩容降压, 呋塞米利尿消肿减轻心脏负荷, 第 2 天心衰纠正, 病情平稳, 肺 CT 检查(见图 1), 并开始甲强龙 1.0×3d 冲击治疗, 冲击治疗第 2 天开始, 病情明显好转, 神清, 表情淡漠, 对答切题, 无躁动, 可少量进食, 可半卧位睡眠。查体:体温 37.2℃, 脉搏 105 次/分, 呼吸 26 次/分, 血压 130/90 mmHg, SpO₂:96%。鼻导管吸氧(3 L/min)。冲击治疗结束后第 3 天, 复查肺 CT(见图 1), 并连续 2 天环磷酰胺 0.6 及 0.4 冲击治疗, 序贯强的松 50 mg/d(后改为甲强龙 40 mg/d), 给予氨氯地平降压, 比索洛尔降心率, 头孢曲松防治感染, 奥美拉唑抑制胃酸, 异烟肼预防结核复发及输血支持治疗等。股静脉插管, 每周 2 次低分子肝素血液透析(后改为无肝素)。泌尿系彩超:双肾回声符合慢性肾功能不全改变, 右肾 7.9×4.3×3.5 cm, 左肾 8.7×4.2×3.2 cm。入院 3 周, 患者病情出现反复, 再次甲强龙 1.0 g、1.0 g、0.5 g 冲击 3 天, 病情有所好转, 但疗效不如前。入院 4 周后, 突然出现头痛, 四肢肌肉痉挛, 抽搐, 躁动, 意识障碍, 嗜睡等中枢神经症状。脑 CT 提示脑损伤改变, 右额颞部颅板下条状高密度影, 考虑为硬膜下血肿, 少量; 双侧额颞部硬膜下积液(见图 2)。入院 5 周, 病情恶化, SpO₂ 持续低于 80%, 最终因多器官衰竭死亡。

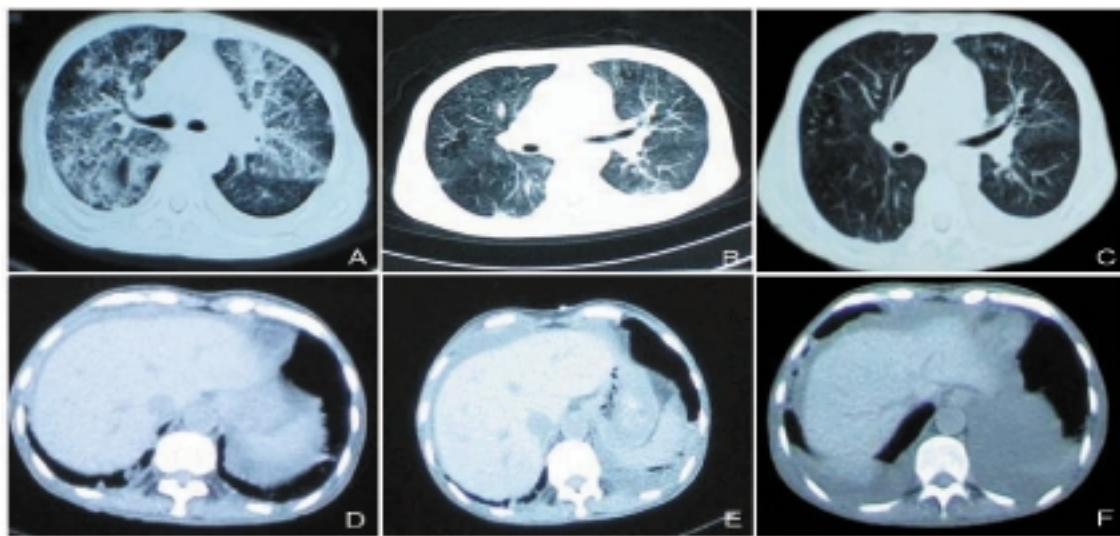


图 1 胸腹部 CT 的演变

Fig.1 Changes of Chest and abdominal CT

注:A、D 入院第二天(冲击治疗前);B、E 入院 1 周(冲击治疗后);C、F 入院 2 周。

Notes: A, D the second admission day(before MP and CTX pulse therapy; B, E the first admission week(after MP and CTX pulse therapy; C, F hospitalized two weeks.

2 讨论及文献复习

ANCA 相关性小血管炎(ANCA-associated systemic vasculitis, AASV)是一组以小血管壁的炎症和纤维素样坏死为病理特征、血清中存在针对靶抗原蛋白酶 3(PR3)或髓过氧化物酶(MPO)的 ANCA 阳性为主要特征的系统性自身免疫性疾病。ANCA 相关性血管炎分为原发性和继发性,它主要包括显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis MPA)、变应性肉芽

肿性血管炎(Churg-Strauss syndrome CSS), 韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis WG)及节段坏死性新月体性肾炎(necrotizing crescentic glomerulonephritis NCGN)等。该患者出现肾、肺、脑等多器官受累,有危及生命的重要脏器功能障碍,按照系统性血管炎严重程度分级及治疗建议(EUVAS)的定义,分级为顽固性血管炎^[1]。结合实验室检查及影像学改变,诊断为重症 AASV,考虑 MPA 可能性大,但因患者有 RA 家族史等因素,继发性不排除,同时需要与 Goodpasture 病等相鉴别。



图2 呼吸及中枢神经系统影像

Fig.2 Respiratory and central nervous system images

注:A入院时,B入院2周,C入院4周。

Notes: A admission, B hospitalized two weeks, C hospitalized four weeks.

有关 AASV 的发病机制较为复杂,基因、表观遗传和环境因素均可影响 AASV 的发病^[2],ANCA、致炎因子、中性粒细胞、内皮细胞及其他免疫细胞相互作用形成一个关系紧密而复杂的网络,与 AASV 的发生发展密切相关^[3]。

AASV 临床表现复杂多样,包括一些非特异性表现,如发热,乏力,体重减轻,关节肌肉痛,腹泻等,而肾、肺脏是最常累及的 2 个器官^[4],合并脑梗和(或)脑出血的病例非常罕见,国内外文献少有报道^[5]。肾脏的血管非常丰富,是多种类型血管炎损害的主要器官^[1],文献报告见于超过 70 % 的 MPA 和 WG^[6]及 25 % 的 CSS^[7]。肾损害的临床特征为大量血尿伴蛋白尿及进行性肾功能减退,严重肾功能衰竭需肾脏替代治疗者多伴少尿^[8]。血尿是血管炎肾损伤最突出的表现之一^[1]。本病例 6 年前发现尿检异常,泌尿系彩超提示慢性改变,提示早期即出现肾脏受累。2 月前随 AASV 进展,出现肾脏急性改变。本科经验表明在起病后一个月左右就可发生广泛的肾小球硬化^[9]。

肺脏也是 AASV 的主要受累脏器之一,资料显示约 60 % 的患者可出现肺脏损伤^[10]。肾与肺受累严重程度相一致^[11]。肺损伤演变对 AASV 诊治观察有重要意义。肺部表现可多种多样,肺泡出血是肺血管炎的主要临床表现,表现程度不等的咯血,严重者可出现弥漫性肺泡出血 (Diffuse Alveolar Hemorrhage DAH)^[12]。本病例胸片中大量絮片状阴影,肺 CT 中磨玻璃影及血管改变均证实严重肺损伤。AASV 是引起 DAH 的常见原因,尤其 MPA 引起 DAH 的发生率为 10 %~30 %^[13]。肺部影像学以双肺中下野或布满双肺的斑点状或斑片状模糊阴影最常见。CT 可以确定胸部 X 线片难以发现的肺部病灶,具有更高的临床价值^[1]。HRCT 可提供 AASV 患者肺部累及的主要变化,以间质性为主,部分患者出现肺泡渗出,其中弥漫渗出较具特点,且多为非感染性^[14]。

ANCA 相关性小血管炎合并脑出血及水肿等脑损伤是非常罕见的重症病例,在病情再度加重时出现中枢神经症状,脑 CT 提示脑出血,水肿,此时疗效不佳。据 Ku 和 Shin HY^[15]报道,AASV 合并脑血管出血的发生率为 3.6 %,其可能的发病机制为,炎症因子分泌激活血小板,导致血栓的形成;氧化物的产生诱导小血管的纤维素样坏死,导致血管脆性增加。Sasaki 和 Hirato 等^[16]对 1 例显微镜下血管炎合并脑出血、脑梗塞的死亡

患者进行尸检,发现脑梗塞是由血栓形成引起,而脑出血则因血管破裂而导致。AASV 合并脑血管病变特异性的临床表现,可能与 AASV 病理改变的多变性有关,炎症细胞破坏血管壁,导致血管壁纤维素样坏死,动脉瘤形成和可能的出血^[17]。

在治疗上,Cameron^[18]建议无论是 MPA 或 WG 引起的肾损害,应常规联合应用皮质激素和细胞毒药物,Cameron 认为对所有肾功能急剧变化的病人均应首先用冲击治疗。本病例采用甲强龙联合环磷酰胺冲击治疗,经观察,重症晚期患者甲强龙冲击治疗初期取得了快速、明显的疗效,随病情加重,再次治疗效果不如前。有肾功能不全者血液净化治疗指征应放宽^[1]。本病例采取每周 2 次血液透析治疗,透析治疗后,未见明显临床改善,无肝素透析可能会更有利^[19]。

Mayo 医院对 108 例病人追踪 15 年^[20],经分析表明本例预后的临床因素为年龄大于 50 岁,血白细胞数大于 $16 \times 10^9/L$,血肌酐高于 $350 \mu\text{mol/L}$ (4 mg/L),高血压。Mayo 医院的材料表明:肺、消化道、皮肤、关节受累以及发烧、贫血、血沉等均与预后无关,但神经系统受累者预后差^[20]。本病例属重症晚期,早期未系统诊治,就诊时病情危重,急剧进展,出现急性肾功能衰竭,弥漫性肺出血,脑出血、水肿,胸、腹水,经甲强龙联合环磷酰胺冲击等积极治疗,一度明显好转,最终因多器官衰竭死亡。

参考文献(References)

- [1] 黎磊石,刘志红.中国肾脏病学[M].北京:人民军医出版社,2008: 523-544
- [2] Li Lei-shi, Liu Zhi-hong. China Nephrology [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2008: 523-544
- [3] Kallenberg CG, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis: New Possibilities for Intervention [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(6): 1176-1187
- [4] 牟翠萍,毛慧娟. ANCA 相关性小血管炎发病机制研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(1): 89-91
- [5] Mou Cui-ping, Mao Hui-juan. ANCA-associated vasculitis pathogenesis research progress[J]. J. Inte. Traditional and Western Nephrol, 2012, 13(1): 89-91
- [6] 牛应林,张澍田,宗晔. 原发性小血管炎 18 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(11): 837-838
- [7] Niu Ying-lin, Zhang Shu-tian, Zong Ye. Primary vasculitis analysis of

- 18 cases [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2006, 26(11): 837-838
- [5] 陈慧敏, 柴华旗. ANCA 相关性血管炎合并脑血管病变一例 [J]. 江苏医药, 2012, 38(7): 862-863
- Chen Hui-min, Chai Hua-qi. ANCA-associated vasculitis complicated cerebral vascular disease and one case report [J]. Jiangsu Med J, 2012, 38(7): 862-863
- [6] Kamali S, Erer B, Artim-Esen B, et al. Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: analysis of 50 patients [J]. J Rheumatol, 2010, 37(2): 374-378
- [7] Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(5): 770-779
- [8] Seck SM, Dussol B, Brunet P, et al. Clinical features and outcomes of ANCA-associated renal vasculitis [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012, 23(2): 301-305
- [9] 赵明辉, 王海燕. 五例原发性小血管炎引起肾损害的临床病理分析 [J]. 中华内科杂志, 1993, 32(1): 40-43
- Zhao Ming-hui, Wang Hai-yan. Five cases of primary vasculitis cause kidney damage clinic pathological analysis [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 1993, 32(1): 40-43
- [10] 于峰, 赵明辉. 抗中性粒细胞浆抗体的检测对肺血管炎的诊断意义 [J]. 中国实用内科杂志 2008, 28(8): 624-625
- Yu Feng, Zhao Ming-hui. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies for the diagnosis of pulmonary vasculitis [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2008, 28(8): 624-625
- [11] Martí nez-Gabarrón M, Enrí quez R, Sirvent AE, et al. Chronic pulmonary bleeding as the first sign of microscopic polyangiitis associated with autoimmune thyroiditis [J]. Nefrologia, 2011, 31(4): 494-495
- [12] Mandal SK, Sagar G, Sahoo M, et al. Recombinant activated factor VII for diffuse alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis [J]. Indian J Nephrol, 2012, 22(2): 130-132
- [13] 李海潮. 肺血管炎诊治概述 [J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(8): 622-624
- Li Hai-chao. Diagnosis and treatment of pulmonary vasculitis Overview [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2008, 28(8): 622-624
- [14] 林志谦, 许建荣, 程杰军, 等. ANCA 阳性小血管炎的胸部高分辨率 CT 表现 [J]. 医学影像杂志, 2010, 20(6): 816-819
- Lin Zhi-qian, Xu Jian-rong, Cheng Jie-jun, et al. ANCA positive vasculitis chest high-resolution CT findings [J]. J Med Imaging, 2010, 20(6): 816-819
- [15] Ku BD, Shin HY. Multiple bilateral non-hemorrhagic cerebral infarctions associated with microscopic polyangiitis [J]. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2009, 111(10): 904-906
- [16] Sasaki J, Hirato J, Nakazato Y, et al. An autopsy case of P-ANCA positive microscopic polyangiitis with multiple cerebral hemorrhagic infarctions [J]. No To Shinkei, 1998, 50(1): 56-60
- [17] 赵瑛, 黄宵群. 四例中枢神经系统血管炎的诊断经验 [J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(7): 801-803
- Zhao Ying, Huang Xiao-qun. Four cases the diagnosis of central nervous system vasculitis experience [J]. Acad. J Sec Milit. Med Univ. 2006, 27(7): 801-803
- [18] Cameron JS. Renal disease and vasculitis [J]. Pediatric Nephrol, 1998, 2(4): 490
- [19] Horai Y, Miyamura T, Takahama S, et al. Microscopic polyangiitis in a patient on hemodialysis: a case report [J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2009, 32(6): 506-510
- [20] Rollino C, Roccatello D, et al. Classic and perinuclear antineutrophil cytoplasm antibodies and antimyeloperoxidase antibodies in rapidly-progressive glomerulonephritis [J]. Am J Nephrol, 1991, 11(4): 318

(上接第 1335 页)

- [11] 谢永强, 邓秋连. 广州地区儿童感染性腹泻的病原学研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(2): 107-109
- Xie Yong-qiang, Deng Qiu-lian. Guangzhou area children etiological study of infectious diarrhea [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2009, 11(2): 107-109
- [12] 原慧云, 张镁砾, 马荣伟. 2002 年至 2007 年太原地区儿童细菌性腹泻病原菌分布及耐药分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(6): 589-593
- Yuan Hui-yun, Zhang Mei-xi, Ma Rong-wei. Taiyuan area children with bacterial diarrhea pathogens distribution and drug resistance, 2002-2007 [J]. Chinese Journal of Microecology, 2008, 20(6): 589-593
- [13] F Hassan-Hanga, K. Osinusi, M. Ibrahim. Infectious Diseases in Under-five Children in Kano, Northwestern Nigeria [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2008, 12: 63-487
- [14] MoezArdalan K, Zali MR, Dallal MM, et al. Prevalence and pattern of antimicrobial resistance of Shigella species among patients with acute diarrhoea in Karaj, Tehran, Iran [J]. J Health Popul Nutr, 2003, 21(2): 96-102
- [15] F. Jafari, L.J. Garcia-Gil, S. Salmanzadeh-Ahrabi, et al. Diagnosis and prevalence of enteropathogenic bacteria in children less than 5 years of age with acute diarrhea in Tehran children's hospitals [J]. Journal of Infection, 2009, 58: 21-27
- [16] 曲芬, 王红旗, 崔恩博. 北京地区肠道致病菌的分布及耐药状况 [J]. 中华传染病杂志, 2002, 20(6): 346-348
- Qu Fen, Wang Hong-qi, Cui En-bo. Beijing area of intestinal bacteria distribution and drug resistance [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2002, 20(6): 346-348
- [17] FirdausiQadri, Ann-Mari Svennerholm, A.S.G. Faruque, et al. Enterotoxigenic Escherichia coli in Developing Countries: Epidemiology, Microbiology, Clinical Features, Treatment, and Prevention [J]. Clinical Microbiology Reviews, 2005: 465-483