



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.005>

· 综述与讲座 ·

韦格纳肉芽肿病的诊断与治疗

何权瀛

[关键词] 韦格纳肉芽肿病; 诊断; 治疗

韦格纳肉芽肿病(WG)由Friederich Wegener于1939年首次报道,故此得名。这是一种原因不明的累及全身多个系统的疾病,其标志性病理改变为坏死性、肉芽肿性血管炎,典型临床特征为累及上呼吸道、肺脏和肾脏的“三联征”。近年来本病又被称为肉芽肿性多血管炎(GPA)。

一、流行病学

WG的流行病学资料尚不充分,据估计,该病的发病率约为0.5~3.0/100 000,国内目前尚无WG的流行病学统计资料。

二、病因及发病机制

WG的病因至今尚不明确,目前认为其发病可能与以下因素有关。

1. 遗传因素:目前认为WG患者的人类白细胞抗原(HLA)-B50、HLA-B55及HLA-DR1、HLA-DR2、HLA-DR4、HLA-DR8、HLA-DR9和HLA-DQ7的表达频率明显增加,而HLA-DR3、HLA-DR6、HLA-DR13及HLA-DRB1*13的表达频率减少,提示遗传因素与WG有一定关系。

2. 感染因素:Stegeman等报道,63%的WG患者鼻腔内长期携带金黄色葡萄球菌,而且发现携带金黄色葡萄球菌的患者WG的复发率明显高于鼻腔内金黄色葡萄球菌阴性的患者,因此认为感染可能是WG的触发因素^[1]。

3. 免疫因素:因为多数WG患者的血清自身免疫抗体-抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)呈阳性,且糖皮质激素和环磷酰胺等免疫抑制剂治疗WG有效,因此认为该病的发生与免疫功能紊乱有关。目前认为WG的发病机制可能为感染等因素激活淋巴细胞,释放淋巴因子如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-1、

IL-2、IL-8、干扰素(IFN)等刺激中性粒细胞,使中性粒细胞内的蛋白酶3和髓过氧化物酶(MPO)等转移到细胞表面,刺激机体产生抗体(即ANCA),具体过程包括:(1)ANCA活化中性粒细胞,导致致敏的中性粒细胞释放表达ANCA抗原(蛋白酶3和MPO),进一步与ANCA结合,释放更多的蛋白酶3、MPO和其他氧自由基,最终的结果是损伤内皮细胞,引起血管炎。(2)在特定条件下内皮细胞也可以合成蛋白酶3,ANCA直接与内皮细胞结合,导致内皮细胞功能失调或溶解。(3)活化的中性粒细胞表面的ANCA靶细胞抗原蛋白酶3和MPO带有正电荷,可吸附于带有负电荷的血管内皮,如肾小球基底膜。ANCA与蛋白酶3结合后,一方面可在肾脏局部形成免疫复合物,激活补体引起组织损伤;另一方面,各种酶对细胞本身广泛溶解引起严重持久的损伤。(4)ANCA可抑制活化中性粒细胞释放毒性产物的中和反应,加重细胞损伤。

三、病理改变

典型WG的基本病理改变包括以下3种:(1)小、中等管径动、静脉坏死性血管炎:常出现血管壁损伤和纤维素样坏死;(2)坏死性肉芽肿:其肉芽肿性炎症中巨噬细胞聚集很稀疏,这一点与结核性肉芽肿不同;(3)炎症细胞浸润:炎症细胞以中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞为主,嗜酸性粒细胞较少。其继发性改变包括微脓肿和纤维化。本病的病理改变以炎症细胞浸润最为常见,可见于所有病例;坏死性血管炎和(或)肉芽肿的发生率约为90%~95%,不同病例中上述3种病理改变可呈现不同的组合方式,即可表现为其中任何两种病理改变或3种病理改变同时存在。累及上呼吸道时,病变可以侵犯鼻、鼻窦、咽喉,口腔、耳、眼眶也可受累,病变初期表现为鼻窦黏膜增厚、鼻夹肥大、鼻窦软组织增生,其后可出现坏死性溃疡和骨质破坏,少数出现鼻中隔穿孔;累及支气管和肺脏时,病变可以侵犯支气管黏膜、支气管壁,也可以侵犯肺实质;肾脏的

主要病变为局灶性、坏死性肾小球炎,呈急进性、新月体性肾小球肾炎改变,血管炎和肉芽肿较少见。

四、临床表现

WG 可发生在全身各个系统和器官,但以上呼吸道、肺脏和肾脏受累最常见。据报告,90%~95% 的 WG 患者就诊时有上呼吸道和(或)肺脏症状,就诊时出现肾脏症状者约占 50%~75%,但随着疾病进展,85% 的患者会出现肾脏症状,甚至肾功能衰竭。各系统器官受累时的临床表现如下:

1. 上呼吸道:主要包括鼻炎、咽炎、喉炎和中耳炎,临床表现为鼻塞、流涕(鼻涕可呈脓性)、鼻出血、嗅觉改变,严重者可出现鼻中隔穿孔、咽痛、口腔溃疡、声音嘶哑、听力减退、耳疼、头痛,甚至面神经麻痹。

2. 支气管-肺脏:支气管-肺脏受累时的主要症状包括咳嗽、咯血、胸痛、呼吸困难。多数患者表现为干咳,少数咳脓性痰,如发生弥漫性肺泡出血时,除有贫血外,还可出现呼吸困难。值得注意的是,尽管本病患者的胸部影像学变化复杂多变,但是胸部体格检查少有阳性体征。

3. 肾脏:即使病变累及肾脏,患者的相关症状也较少见,如有贫血时可以表现为乏力和头晕。

4. 肌肉和骨骼:肌肉和骨骼受累时主要表现为肌痛和关节痛,关节痛可呈游走性、单发或多发。

5. 眼部:主要的眼部损害包括结膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎、视神经炎、视网膜血管炎,眼眶后肿物导致眼球突出者可表现为眼痛、复视、视力下降,甚至失明。

6. 皮肤:皮肤受损时可表现为紫癜、疣状丘疹、皮下结节和溃疡等。

7. 其他:神经系统、心血管系统和消化系统也可受累,由于受累部位不同,临床表现各异,可以出现卒中、癫痫、面神经麻痹、心肌病、心包炎、心律失常、肝脾肿大、消化道出血等。此外,部分患者可出现体重下降、乏力和发热。

五、实验室检查和其他特殊检查^[1]

1. ANCA 检查:两种 ANCA 的诊断意义不同,胞浆型 ANCA(c-ANCA)阳性对 WG 有较高的诊断价值,被认为是 WG 的血清标志物,而核周型 ANCA(p-ANCA)对本病的诊断价值不大。1995 年 Jaya 等纳入 15 篇相关文献、共 736 例 WG 患者进行 Meta 分析结果显示,血清 c-ANCA 诊断 WG 的敏感性为 30%~92%,特异性为 88%~100%。c-ANCA 诊断活动性 WG 的敏感性和特异性分别为 91% 和 99%,诊断非活动性 WG 的敏感性为 63%。Schonermarck 等研究结果显示,c-ANCA 诊断

WG 的敏感性、特异性及阳性预测值分别为 81.3%、99.5% 和 93.7%。而 WG 患者中 p-ANCA 阳性率仅为 5%~10%。WG 患者支气管肺泡灌洗液中的 c-ANCA 也可呈阳性。WG 患者经糖皮质激素和环磷酰胺治疗后 ANCA 可以阴转,本病复发前可见 c-ANCA 滴度升高,因此 c-ANCA 可作为 WG 复发的检测指标之一。

2. 影像学检查:本病的影像学检查方法多种多样,以 CT 检查结果较为可靠,典型 WG 表现为双肺多发的大小不等的结节状阴影,常见影像学改变还包括肺实变和磨玻璃影,磨玻璃影形态不一,少数可见支气管充气征或空洞。肺部结节可见于 70% 左右的患者,大小多为 2~10 cm,多分布在支气管和血管周围,结节外缘不规则,有时在结节和肺门之间可见“滋养血管”影、长毛刺征和胸膜牵拉征,约 50% 的患者可以发现厚壁空洞,洞壁内缘不规则但少有液平和钙化。WG 患者的胸部影像学改变常有以下“三多”的特点:(1)多发:多个肺野病变,双侧散在;(2)多形:病变形态及新老不一,浸润、空洞及结节多种形式同时存在;(3)多变:短时间内病变大小和形态可发生较快变化。此外,注意不要忽视对患者鼻及鼻窦、眼部的影像学检查,有时这些部位的检查结果可提供重要的诊断线索和证据。

3. 纤维支气管镜检查:主要用于发现气道内病变,包括声门下狭窄和溃疡性气管-支气管炎,气道内有病变时活体组织检查对诊断有意义。

4. 组织学检查:活体组织学病理检查结果是诊断 WG 的主要依据。WG 的主要组织学特点是血管炎、肉芽肿和坏死。典型的血管炎改变为小、中动脉的坏死性或肉芽肿性血管炎,有时可见血管阻塞或血管腔内血栓形成,少见表现还包括小动脉、静脉毛细血管中性粒细胞浸润和破坏。依据活检所取的组织不同,其病理改变会有不同。鼻咽黏膜活检最易获得结果,其次是肺脏、肾脏活检,应根据患者的具体临床情况决定活检的部位和时机。由于本病的病变分布不均,不要因为一次活检阴性而轻易除外诊断,必要时可进行多部位和多次活检。

5. 血液学检查:少数患者可出现红细胞和血红蛋白降低,白细胞和血小板增多,活动性 WG 患者红细胞沉降率增快,C 反应蛋白增高,抗核抗体和类风湿因子阳性,但这些改变均无特异性。

6. 尿常规检查:所有 WG 患者均应进行尿液检查,以期发现肾脏受损情况,肾脏受损时可出现蛋白尿和(或)镜下血尿、细胞管型等。

六、诊断线索

临床上出现以下情况时应高度警惕本病:(1)出

现上述三联征或两联征者；(2)不明原因的牙龈炎、牙龈出血、口腔溃疡；(3)不明原因的中耳炎、听力下降；(4)不明原因的鼻窦炎、鼻腔脓性或血性分泌物；(5)不明原因发热，尤其是胸部 CT 呈现“三多”(多部位、多形态和多变化)病变。

七、诊断

1990 年美国风湿病协会 (ACR) 制定的 WG 诊断标准如下：(1)鼻或口腔炎症：痛或无痛性口腔溃疡，脓性或血性鼻腔分泌物；(2)胸部影像学异常：结节、空洞或固定浸润灶；(3)尿残渣异常：出现红细胞管型或镜下血尿 (红细胞 > 5 个/高倍视野)；(4)病理检查：动脉壁或动脉及小动脉周围或外部区域有肉芽肿炎症。符合以上 2 条或 2 条以上标准时，可诊断 WG，其敏感性和特异性分别为 88.2% 和 92.0%。ACR 制定的此标准是基于将 WG 与其他血管炎性疾病鉴别而不是将此标准直接用于 WG 的诊断，因此如将上述标准直接用于 WG 的诊断可能会造成诊断失误，将其他疾病误诊为 WG，或将 WG 误诊为其他疾病，因此 WG 的确诊有赖于活体组织病理学检查结果。值得注意的是，在本病的诊断过程中不应过分求全，不要以“三缺一”而轻易否定其诊断，尤其注意不典型的病例。具体诊断流程见图 1。

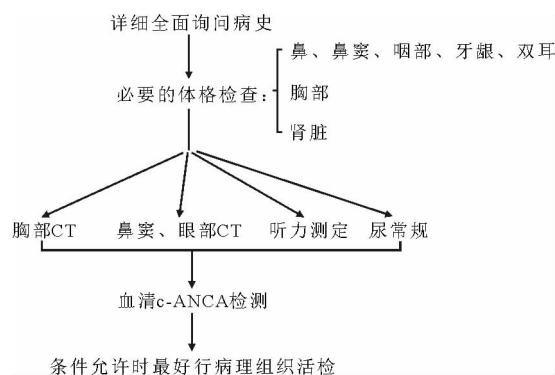


图 1 WG 诊断流程

根据脏器受累范围，WG 可分为两型：局限型：仅累及上呼吸道及下呼吸道，或上、下呼吸道同时受累；完全型：累及肾脏和上、下呼吸道之一，或肾脏和上、下呼吸道同时受累。

八、鉴别诊断^[2]

本病需与感染、肿瘤、结缔组织疾病及其他肉芽肿性疾病鉴别，尤其是与 Churg-Strauss 综合征 (CSS)、显微镜下多血管炎 (MPA)、肺出血肾炎综合征、结节性

多动脉炎 (PAN) 相鉴别。

九、误诊原因分析^[3]

近来有一篇误诊文献分析共纳入相关误诊文献 56 篇，误诊病例 167 例，误诊疾病达 50 多种，前三位误诊疾病分别为肺结核、肺炎和鼻窦炎，误诊原因共有 11 项，位于前几位的原因分别为临床经验不足、缺乏对该疾病的认识、未选择特异性检查项目和缺乏特异性症状及体征。

十、治疗

目前的 WG 治疗方案基本采用美国国立卫生研究院 (NIH) 的方案，具体用法如下：(1)环磷酰胺 1~2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 口服，危重者可增加剂量至 3~5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 静脉用药 2~3 天，然后减量至 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 口服或静脉用药。每周监测外周血白细胞计数和中性粒细胞，保持白细胞计数 > 3 × 10⁹/L，中性粒细胞计数 > 1 × 10⁹/L，病情缓解后至少维持治疗 1 年，然后逐渐减量，每 2~3 个月减量 25 mg，直至停药。如缓解后减量过程中病情复发，需要增加环磷酰胺的用量。(2)泼尼松：1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 连续口服 4 周，然后改为隔日口服 60 mg，持续 1~3 个月，此后逐渐减量至能够控制上呼吸道症状和关节肌肉症状的最小剂量，疗程约为 6 个月。用药过程中必须密切观察药物不良反应。

对于病情较轻、无显著肾脏受累的患者，或无法耐受环磷酰胺但需要免疫抑制剂治疗的患者，可以使用甲氨蝶呤替代环磷酰胺。甲氨蝶呤用量为 0.3 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (最大剂量为 15 mg) 每周 1 次口服，1~2 周后若患者能耐受可以每周增加 2.5 mg，直至每周 20~25 mg，临床缓解后停药。咪唑硫嘌呤 1~2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 主要用于环磷酰胺治疗缓解后不能耐受环磷酰胺患者的维持治疗。此外还有环孢素治疗 WG 的报道，用法为 3~5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹，病情缓解后再继续治疗 1 年或以上。

参 考 文 献

[1] 施煥中, 林江涛. 肺脏免疫学及免疫相关性疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 805-815.
 [2] 钟南山. 临床病例会诊与点评-呼吸分册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2007. 279-282.
 [3] 陈晓红. 中国误诊大数据分析 (上册) [M]. 南京: 东南大学出版社, 2018. 583-587.

(收稿日期: 2020-08-15)

(本文编辑: 张一冰)