



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.006

<http://www.lenkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.006>

· 综述与讲座 ·

肺变应性肉芽肿性血管炎的诊断与治疗

包葵平 张旻 张颖颖 周新

[关键词] 肺变应性肉芽肿性血管炎; 诊断; 治疗

变应性肉芽肿性血管炎即嗜酸性肉芽肿病合并多血管炎(EGPA),由 Churg 和 Strauss 首先报道^[1],因此也被称为 Churg-Strauss 综合征。全世界每百万成人中有 10.7~14.0 人患病,发病年龄主要在 38~54 岁,中位年龄为 40 岁,发病率无性别差异^[2]。该病可累及全身多个系统,主要表现为外周血嗜酸性粒细胞增多、组织嗜酸性粒细胞浸润及全身中小血管坏死性肉芽肿性炎症,患者具有喘息样发作和鼻-鼻窦炎症状^[3-4]。随着病情进展,全身多系统均可受累并造成不可逆的器官损害。目前认为,EGPA 的发病机制为抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)介导的血管壁损伤和嗜酸性粒细胞浸润^[3-4]。我们对 EGPA 的诊断及治疗相关研究及进展综述如下。

一、临床表现、实验室检查及病理学诊断

哮喘和(或)过敏性鼻炎是 EGPA 最常见的临床表现^[5-6]。除此以外,皮肤、神经系统、心脏、胃肠道、肾脏均可受累^[7]。ANCA 介导的血管壁损伤主要累及肾脏,患者还可出现紫癜、肺泡出血、鼻窦炎等,周围神经病变发生率增加;而嗜酸性粒细胞浸润主要累及肺部、心脏和胸膜,患者出现发热的发生率较高^[8]。

EGPA 的典型临床进程包括 3 个阶段,部分患者可缺失某一阶段,也可能重叠出现某些阶段。前驱期以非特异性症状为主,包括不适感、发热、游走性多关节痛,患者常有体重减轻,且伴随常规抗哮喘治疗无法控制的严重的成人发作型哮喘。37%~57% 的 EGPA 患者发病时出现弥漫性肌痛和多关节痛。上呼吸道受累更为常见,如慢性鼻窦炎(47%~93%)和鼻息肉(62%~77%)。组织嗜酸性粒细胞浸润期的特点是外周组织嗜酸性粒细胞浸润和外周血嗜酸性粒细胞增多。肺外周片状浸润影或结节、嗜酸性粒细胞性胃肠

炎、多浆膜积液常见。血管炎期患者常表现为严重的喘息、呼吸困难及系统性(坏死性)血管炎继发的一系列改变,如发热、咯血、皮肤损害、心功能不全、肾功能不全及神经系统损伤^[7]。血管炎期往往在哮喘症状发生的 3~9 年后出现,神经系统症状出现常提示患者已进入血管炎期。

外周血、诱导痰液、支气管灌洗液或活检组织中嗜酸性粒细胞增多可以出现在 EGPA 病程的任何阶段^[7,9]。外周血嗜酸性粒细胞比率可高达 80% 以上,绝对值超过 $1\,500/\text{mm}^3$ ^[8]。红细胞沉降率增快, IgE 明显升高。血 IgE 和 IgG 与病情活动情况相关。EGPA 前驱期变应原特异性 IgE 可以增高。约半数患者类风湿因子阳性,但抗核抗体阳性者少见。急性期绝大多数患者 ANCA 阳性,多为核周型(pANCA),当疾病缓解后可以很快转阴。ANCA 阳性患者出现发热的可能性大,且易累及肾脏,进而进展至肾小球肾炎,同时单神经病变、血管炎、肺泡出血及肺部蜂窝样改变增多。而 ANCA 阴性患者容易出现通气功能下降。

肺 EGPA 患者的胸部 X 线表现呈多样化改变,主要为浸润性肺病变,也可表现为网状结节影、局限性或弥漫性斑点状阴影、肺门淋巴结肿大等^[8,10]。病程较长者可发生肺间质纤维化。不同部位的 CT 检查有助于发现鼻窦炎、肺部浸润影、肺泡出血及各类浆膜腔积液,被用于诊断及疗效评价。肺部影像学表现主要包括广泛的支气管壁增厚、斑片状磨玻璃影和肺纹理增粗^[8,10]。多发小叶中心结节、树芽征、小结节、空气潴留、支气管痰栓、肺气肿、实变灶、支气管扩张、肺小血管纹理增粗、肺不张,肺间质性改变、纵隔淋巴结肿大、胸腔积液及胸膜增厚也可出现^[8,10]。

EGPA 的典型病理学表现为嗜酸性粒细胞组织浸润、肉芽肿及含有嗜酸性粒细胞、坏死碎片、夏科-雷登结晶的坏死性血管炎,周围有类上皮细胞和多核巨细胞形成的肉芽肿^[8]。各项病理特征可以单独出现或同时存在,且分布广泛,在许多器官均可发生。大样本活检

如胸腔镜或经皮肺穿刺取得的病理标本能够完整地展示肉芽肿形态,优于经纤维支气管镜肺活检(TBLB)病理。

二、诊断标准的演变

1951 年, Jacob Churg 和 Lotte Strauss 基于 13 例患者的尸检结果首次描述了一种新认识的疾病。这些患者均存在严重哮喘、发热和外周血嗜酸性粒细胞增多,且尸检病理学结果证实存在肉芽肿性坏死性血管炎^[1]。因此,他们将其命名为过敏性肉芽肿合并血管炎,同时提出诊断标准需要同时符合以下 3 个特征:(1)嗜酸性粒细胞浸润;(2)中小血管坏死性血管炎;(3)血管外肉芽肿形成。

然而,同时具备这 3 个特征的患者并不多见。Lanham 等^[5]提出了另一个诊断标准:(1)支气管哮喘;(2)外周血嗜酸性粒细胞超过 $1\,500/\text{mm}^3$;(3)至少累及 2 个肺外器官的血管炎。这一诊断标准同样会导致诊断延迟,2 个或更多器官系统受累的患者往往预后不佳。如何早期发现并诊断 EGPA,对于患者的治疗疗效和预后具有重要影响。

美国风湿病学会在 1990 年提出了新的分类标准,认为变应性肉芽肿血管炎诊断需要满足以下 6 个临床特征中的 4 个或 4 个以上^[6]:(1)哮喘样症状(或喘息发作),包括喘息、咳嗽、胸闷及呼吸困难;(2)肺部游走性浸润影;(3)鼻窦炎;(4)单发或多发性神经病变;(5)外周血嗜酸性粒细胞增多(超过白细胞总数的 10%);(6)活检证实嗜酸性粒细胞血管外浸润。这一诊断标准的特异性为 99.7%,敏感性为 85.0%,因此在之后的临床及科研工作中多采用这一版本。

1994 年, Chapel Hill 共识会议进一步明确提出了 EGPA 的定义,即“累及呼吸道的嗜酸性粒细胞富集和肉芽肿性炎症,中小血管的坏死性血管炎,伴随哮喘和嗜酸性粒细胞增多”^[7]。这一定义明确排除了活检作为诊断依据的必要性,因此能够识别仅有哮喘症状,以及组织和外周血嗜酸性粒细胞升高的早期病例。

EGPA 一旦确诊,需要详细评估呼吸系统、肾脏、心脏、胃肠道和外周神经等多器官和系统的受累情况,并依据受累部位进行分类。满足 EGPA 诊断标准,但仅有肺部和呼吸系统受累(包括耳鼻喉)的患者,归类为局限型;如有 2 个及以上脏器受累者则为全身型。局限型 EGPA 可以转化为全身型。

三、鉴别诊断

基于 EGPA 的两种主要表型——仅累及呼吸系统的局限型 EGPA 和以全身中小血管肉芽肿性炎为特点

的全身型 EGPA 分别进行鉴别诊断。

局限型 EGPA 需要与以下疾病相鉴别:(1)急性慢性嗜酸性粒细胞性肺炎;(2)变态反应性支气管肺曲霉菌病;(3)支气管中心性肉芽肿;(4)Loeffler 综合征;(5)特发性嗜酸性粒细胞增多综合征。

全身型 EGPA 需要与以下疾病相鉴别:(1)肉芽肿性多血管炎(GPA);(2)结节性动脉炎;(3)镜下多血管炎。

除了特发性嗜酸性粒细胞增多综合征外,大多数嗜酸性粒细胞性肺疾病不会出现多系统受累,可据此与 EGPA 相鉴别。特发性嗜酸性粒细胞增多综合征患者会出现 6 个月以上的外周嗜酸性粒细胞持续超过 $1\,500/\text{mm}^3$, ANCA 阴性,哮喘或喘息样症状非常少见。近期的分子遗传学检测有助于识别特发性嗜酸性粒细胞增多综合征特有的突变,例如 FIP1-样 1-血小板衍生生长因子受体 $\alpha^{[10]}$ 或 T 细胞抗原受体的重排^[11]。

在血管炎性疾病的鉴别诊断中, GPA 更易累及肾脏,且存在肺部空洞性病灶或上呼吸道坏死性病变的证据。GPA 患者会出现脓疱性鼻穿孔,而 EGPA 中这一症状罕有报道。

四、治疗策略

EGPA 治疗的关键在于早期识别,早期使用糖皮质激素和免疫抑制剂能改变 EGPA 的疾病进程,改善患者的预后和整体生存率^[4,12]。糖皮质激素有助于减少血液和组织中嗜酸性粒细胞数量,并缩短血管外组织嗜酸性粒细胞存活时间。但糖皮质激素和免疫抑制剂并不能在所有 EGPA 患者中起效,其疗效还受到疾病严重程度、受累器官、病情活动程度的影响。5 因子评分评价体系是预测预后的主要标准^[13-14]:0 分:可使用糖皮质激素控制症状; ≥ 1 分:建议使用糖皮质激素和免疫抑制剂联合治疗。

总体治疗方案分为诱导缓解和维持治疗两个阶段。对于采用上述评分标准评为 0 分的患者,诱导缓解治疗方案可以考虑口服泼尼松(每天 1 mg/kg),持续 3 周,然后每 10 天减 5 mg 至 0.5 mg/kg ,再每 10 天减 2.5 mg 至最小有效维持剂量,或直到停药。也可以选择静脉注射甲基泼尼松龙冲击治疗(15 mg/kg),序贯口服泼尼松。具有不良预后因素(5 因子评分评价体系 ≥ 1 分)的患者,可以选择甲基泼尼松龙冲击治疗序贯口服泼尼松治疗,同时联合环磷酰胺冲击治疗(600 mg/m^2),第 1 个月每两周 1 次,此后每月 1 次,累计 12 次。或短期口服环磷酰胺(2 mg/kg)3 个月,或环磷酰胺冲击治疗(600 mg/m^2),第 1 个月每两周 1 次,此后每月 1 次,累计 6 次,并序贯硫唑嘌呤 2 mg/kg ,口服

持续 1 年以上。

复发患者的治疗有别于初始治疗患者。推荐口服硫唑嘌呤每日 2 mg/kg 至少 6 个月;或环磷酰胺冲击治疗(600 mg/m²),第 1 个月每两周 1 次,此后每月 1 次。

缓解定义为临床表现[除外哮喘和(或)耳鼻喉部表现]消失。病情达到缓解后,维持治疗推荐使用硫唑嘌呤(每天 2 mg/kg)、甲氨喋呤(每周 10~25 mg)或环孢素 A(每天 1.5~2.5 mg/kg),维持治疗疗程尚无定论^[8]。2015 年全球 EGPA 诊治专家共识推荐的治疗时间为疾病达到缓解后至少 24 个月^[10]。在糖皮质激素减量过程中,患者病情容易出现复发,需要联合环磷酰胺或硫唑嘌呤维持病情稳定。如何保持缓解状态,避免疾病复发,仍具有挑战性。维持治疗最佳疗程及停药顺序仍有待临床研究进一步规范。

频繁复发或严重难治性 EGPA 患者的治疗策略在一定程度上取决于受累的器官系统。在急性肾小球肾炎或肺泡出血的治疗中,血浆置换有效,应当作为首选方案。静脉注射免疫球蛋白(每天 0.4g/kg,连续 5 天)可用于治疗常规药物无法缓解的神经病变或心肌病^[15]。抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗和肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂,如英夫利昔单抗(325 mg/m²,连用 4 周)、依那西普、阿达利莫单抗等,可以作为其他 ANCA 相关血管炎的治疗选择之一^[16]。干扰素-α(300 万 IU,每周 3 次皮下注射)能够通过下调白细胞介素(IL)-5 和 IL-13 的表达,部分控制环磷酰胺耐药的 EGPA 患者的病情。但经过一年的随访观察,干扰素-α 治疗无法降低复发率^[17]。抗 IL-5 单克隆抗体美泊利单抗以及重组人源化单克隆抗 IgE 抗体奥马珠单抗也可用于难治性 EGPA 的治疗^[18-19]。

五、预后

早期诊断并合理治疗的患者预后良好,5 年存活率达 90%^[20]。治疗后复发率约 20%~30%,已知的复发危险因素包括 ANCA 持续阳性、胃肠道受累、ANCA 滴度升高。外周嗜酸性粒细胞是诊断标志物,同时嗜酸性粒细胞升高程度与血管炎累及范围相关。嗜酸性粒细胞计数的突然升高提示血管炎复发。死亡率增高相关危险因素包括蛋白尿、肾功能不全、心肌受累、胃肠道受累及中枢神经系统受累^[21]。其中心脏受累是导致治疗应答不佳患者死亡的最常见原因。

由于缺乏大样本的临床数据和资料,不同学科对于 EPGA 的描述与诊治存在差异。因此,进行必要的文献综述,并进一步制定基于循证证据的临床诊疗规范、指南或专家共识将有助于进一步提高对该病的系统认识及临床诊疗水平。

参 考 文 献

- [1] Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa[J]. Am J Pathol, 1951, 27(2):277-301.
- [2] Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective[J]. J Rheumatol, 2005, 32(6):1076-1080.
- [3] Mahr A, Moosig F, Neumann T, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management[J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(1):16-23.
- [4] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识编写组. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识[J]. 中国结核和呼吸杂志, 2018, 41(7):514-521.
- [5] Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome[J]. Medicine (Baltimore), 1984, 63(2):65-81.
- [6] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)[J]. Arthritis Rheum, 1990, 33:1094-1100.
- [7] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference[J]. Arthritis Rheum, 1994, 37(2):187-192.
- [8] 周新, 郭海英. 结节性多动脉炎、显微镜下多血管炎和 Churg-Strauss 综合征[J]. 实用肺科杂志, 1999, 6(2):6-9.
- [9] 周新. 嗜酸性细胞增多综合征[J]. 医师进修杂志, 1998, 21(12):619-620.
- [10] Simon D, Salemi S, Yousefi S, et al. Primary resistance to imatinib in Fip1-like 1-platelet-derived growth factor receptor alpha-positive eosinophilic leukemia[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(4):1054-1056.
- [11] Lefèvre G, Copin MC, Roumier C, et al. CD3⁺CD4⁺ lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: nodal and extranodal histopathological and immunophenotypic features of a peripheral indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder[J]. Haematologica, 2015, 100(8):1086-1095.
- [12] Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management[J]. Eur J Intern Med, 2015, 26(7):545-553.
- [13] Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2):586-594.
- [14] Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients[J]. Arthritis Rheum, 2003, 49(1):93-100.
- [15] Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome[J]. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5(1):25-35.
- [16] Roccatello D, Baldovino S, Alpa M, et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement[J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(3 Suppl 49):S67-S71.
- [17] Seeliger B, Förster M, Happe J, et al. Interferon-α for Induction and Maintenance of Remission in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Single-center Retrospective Observational Cohort Study[J]. J Rheumatol, 2017, 44(6):806-814.
- [18] Pabst S, Tiyerili V, Grohé C. Apparent response to anti-IgE therapy in two patients with refractory "forme fruste" of Churg-Strauss syndrome[J]. Thorax, 2008, 63(8):747-748.
- [19] Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(1):267-270.
- [20] Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(7):1004-1010.
- [21] Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients[J]. Arthritis Rheum, 2007, 57(4):686-693.

(收稿日期:2020-08-24)

(本文编辑:张一冰)