



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.018

http://www.lenkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.018

· 病例报告 ·

以反复头痛为首表现的肉芽肿性多血管炎一例

李晓娟 谭小芹 倪吉祥 赵天明 程燕雯

[关键词] 肉芽肿性多血管炎; 头痛; 肺部阴影; 肉芽肿

[中图分类号] R593.2;R563.9 [文献标识码] B

患者,女,62岁,因“右侧偏侧头痛1年余、伴左侧偏侧头痛2月”于2020年8月25日入住我院神经内科。患者1年前开始出现右侧偏侧头痛,主要为跳痛,疼痛时伴眼痛、流泪、流涕等症状,反复就诊于当地县医院,经止痛等对症处理后症状可缓解,但易反复;2个月前开始出现左侧偏侧头痛,性质同前,疼痛程度、持续时间等较前加重;伴咳嗽,多为干咳,伴活动后胸闷气短、听力下降、视力下降、右耳渗液,于我院神经内科住院治疗,2020年6月22日胸部CT示右肺下叶实性结节影,大小约24mm×20mm,气管、支气管通畅。入院初步诊断为痛性肌肌麻痹,予以改善循环(天麻素)、激素抗炎(甲泼尼龙)、抗感染(头孢曲松)等对症治疗后,症状缓解出院。此次因头痛再发加重再次入院。患者既往体健,家族史无特殊。体格检查:T 36.5℃,P 102次/分,R 18次/分,Bp 107/73 mmHg,颈软、克布氏症阴性,左眼结膜充血,双肺呼吸音稍粗,可闻及吸气相哮鸣音。入院后完善相关检查:血常规:Hb 94 g/L;尿常规:尿潜血(+++),尿蛋白(++),尿中红细胞>12 000 cell/μl,尿中白细胞657 cell/μl。降钙素原正常;C反应蛋白47.65 mg/L;大

便常规+潜血:隐血阳性;红细胞沉降率116 mm/h;风湿全套:抗核抗体阴性,核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)、胞质型ANCA(cANCA)、抗Ro/干燥综合征抗原A(SSA)、52KD Ro蛋白(Ro-52)、抗La/干燥综合征抗原B(SSB)、抗核染色质抗体、抗双链DNA(dsDNA)抗体、抗RNA抗体、抗Smith(Sm)/抗核糖核酸蛋白抗体(Sm/nRNP)抗体、抗Sm抗体、抗硬皮病-70(Sc1-70)抗体、抗组氨酰tRNA合成酶(Jo-1)抗体、抗着丝点B蛋白抗体、抗核糖体抗体等均为阴性;抗蛋白酶3抗体(+);免疫5项:IgG 5.27 g/L,其余均正常;颅脑MRI+增强结果:两侧上颌窦筛窦慢性炎症,两侧中耳乳突炎。眼部MRI+增强结果未见明显异常。2020年8月29日复查胸部CT结果示双肺多发病灶,左肺上叶可见片状影,左肺门显示欠清,右肺上叶、右肺下叶及左肺下叶可见多发结节灶及团块灶,较大者大小约43mm×24mm,边缘可见浅分叶及毛刺,左上叶支气管变窄,纵隔淋巴结肿大。因患者短期内出现游走性肺部阴影遂于2020年8月30日转入呼吸与危重症医学科,完善支气管镜检查可见右上叶支气管开口闭塞,黏膜充血肿胀明显,右中叶、左上叶支气管开口狭窄,黏膜充血肿胀明显;于右上叶及左上叶支气管开口处行活检及刷检;肺泡灌洗液细菌培养为铜绿假单胞菌,灌洗液真菌、结核培养为阴性,结核菌涂片检查、结核分枝杆菌及利福平耐药检测(Gene-Xpert)、曲霉菌半乳甘露聚糖检测(GM试验)均为阴性;肺组织病理活检结果:送检右上叶及

作者单位:443000 湖北宜昌,三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院呼吸与危重症医学科(李晓娟、倪吉祥、赵天明、程燕雯),病理科(谭小芹)

通讯作者:倪吉祥,E-mail:jxnee77@163.com

[21] Samuels THA, Wyss R, Ongarello S, et al. Evaluation of the diagnostic performance of laboratory-based c-reactive protein as a triage test for active pulmonary tuberculosis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254002-e0254012.

[22] Cao QH, Gao XH, Lin YT, et al. Thymopentin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by triggering the production of IL-22 in both innate and adaptive lymphocytes [J]. *Theranostics*, 2019, 9(25): 7490-7505.

[23] 蔡晓静. 胸腺五肽联合抗结核药物治疗复治菌阳肺结核的研究 [J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(22): 93-96.

[24] 牟厚玲. 贝达喹啉治疗耐药肺结核的疗效及安全性观察 [J]. *河北医药*, 2021, 43(19): 2955-2957.

[25] Qi CQ, Wang HJ, Liu ZY, et al. Oxidative Stress and Trace Elements in Pulmonary Tuberculosis Patients During 6 Months Anti-tuberculosis Treatment [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(4): 1259-1267.

[26] Wen L, Shi L, Wan SS, et al. Changes in the balance of Th17/Treg cells and oxidative stress markers in patients with HIV-associated pulmonary tuberculosis who develop IRIS [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(6): 271-281.

[27] 钟燕, 陈兵阳, 黄文辉, 等. 乌司他丁联合胸腺五肽对重症肺炎细胞免疫、体液免疫及应激反应的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(20): 1795-1798.

[28] Kotwal P, Khajuria P, Dhiman S, et al. Molecular mechanism for the involvement of CYP2E1/NF-κB axis in bedaquiline-induced hepatotoxicity [J]. *Life Sci*, 2023, 315(15): 121375-121385.

[29] Kim SH, Jo KW, Shim TS. QuantiFERON-TB Gold PLUS versus QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for diagnosing tuberculosis infection [J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(2): 383-391.

[30] Thiel BA, Worodria W, Nalukwago S, et al. Immune cells in bronchoalveolar lavage fluid of Ugandan adults who resist versus those who develop latent Mycobacterium tuberculosis infection [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249477-e0249487.

[31] 陈永宏, 向江琳, 肖江峰, 等. 环丝氨酸联合胸腺肽治疗耐药肺结核的效果 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(17): 2643-2647.

[32] 班立芳, 马峰, 孔庆飞, 等. 贝达喹啉对耐药肺结核患者免疫功能及细胞因子的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(16): 2292-2294.

[33] 裴昇, 高静韬, 黄云辉, 等. 含贝达喹啉方案治疗 44 例痰菌阳性耐药广泛耐药肺结核 24 周疗效分析 [J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(11): 1139-1145.

[34] Gaida R, Truter I, Peters CA. Adverse effects of bedaquiline in patients with extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *S Afr J Infect Dis*, 2020, 35(1): 23-33.

[35] Isralls S, Baisley K, Ngam E, et al. QT Interval Prolongation in People Treated With Bedaquiline for Drug-Resistant Tuberculosis Under Programmatic Conditions: A Retrospective Cohort Study [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(8): 413-423.

(收稿日期:2024-01-10)

(本文编辑:李丹青)

左上叶黏膜组织表面上皮多脱落,纤维素样坏死显著,纤维血管增生,大量淋巴细胞及中性粒细胞浸润,散在个别多核巨细胞,形态符合炎症改变,未见明确肿瘤组织。9月4日行CT引导下经皮肺穿刺活检术(右肺下叶),病理结果:(右肺穿刺)坏死性肉芽肿性肺炎,伴多灶小脓肿形成,倾向感染性病变,见图1。初步诊断为肉芽肿性肺疾病(GLD),肺结核可能。患者经过规范化抗结核治疗(异烟肼+利福平+乙胺丁醇+吡嗪酰胺)1个月后临床症状加重,遂再次将病理标本切片进行特殊染色及结核分枝杆菌(TB)-DNA检测,发现其抗酸染色阴性,为非干酪样坏死,且TB-DNA阴性,结合患者临床症状、实验室及影像学检查结果,经多学科会诊讨论,最终修正诊断:ANCA相关性血管炎,肉芽肿性多血管炎(GPA)。遂予患者糖皮质激素+环磷酰胺治疗方案,初期采用冲击疗法:甲泼尼龙1.0g每日1次、连续3日静脉滴注,后改为泼尼松片50mg每日1次逐渐减量口服续贯。针对支气管狭窄,予以球囊扩张治疗。治疗后患者头痛症状改善,咳嗽、气短症状较前减轻,于2021年1月15日出院。出院后经过3个月治疗随访,患者症状无复发,双肺结节及团块影明显吸收好转,目前仍在随访中。

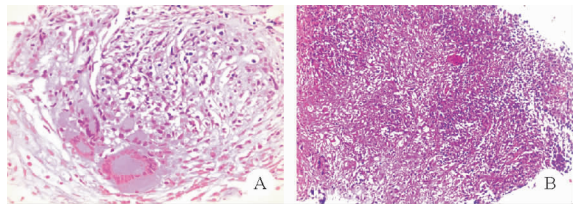


图1 2020年9月4日患者经皮肺穿刺病理活检结果(A:边缘可见3~5个多核巨细胞,视野中央见大量纤维母细胞、淋巴细胞及少许浆细胞形成的上皮样细胞结节;B:左下可见2~4个多核巨细胞,视野中央见大量纤维母细胞增生,大量淋巴细胞、中性粒细胞及浆细胞弥漫浸润,形成大片坏死区域;HE染色;A:×20;B:×10)

讨论

GLD是一组病因不同但以肉芽肿性炎症和肉芽肿形成为共同病理特征的肺部疾病。病理学有时也难以鉴别,容易漏诊和误诊^[1],易将坏死性肉芽肿等同于肺结核。在ANCA相关性血管炎中,肉芽肿性多血管炎(GPA)发病率最高,其次为显微镜下多血管炎(MPA),嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)较少见^[2]。GPA作为自身免疫性疾病,全身脏器均可受累,临床曾有报道其首发症状表现为耳鼻症状如神经性耳聋^[3]、中耳炎^[4]及相对较罕见的视网膜血管周围炎^[5],中枢神经系统受累并不多见,出现头痛等中枢神经系统损伤的机制可能为免疫性炎症反应增加颅内小血管的通透性^[6-7],或颅内肉芽肿性病变^[8]。

肺部病变是GPA主要特征之一,多发结节影与气腔实变影等多种CT表现可同时出现在同一患者中,并随病程动态变化^[9]。GPA主要病理学特点为坏死性血管炎、肉芽肿性炎和地图样分布的坏死聚集,血管管腔可狭窄或闭塞^[10],传统意义上的坏死类型表现为地图样坏死,如缺乏特征样改变、出现中性粒细胞微脓肿也需考虑GPA诊断。目前GPA的诊断采用的是2022年美国风湿病学会(ACR)和欧洲风湿病联盟(EULAR)制定的GPA评分标准,该标准是对2017年试行标准的沿用^[11],其涵盖了临床表现(增加了听力、眼结膜炎和眼痛等)、影像学、

病理学、血清学等多个GPA特征,总分>5分即可诊断为GPA,较1990年ACR诊断标准更为全面^[12]。本例患者按照2017年ACR/EULAR评分标准,总分为15分。GPA的治疗可分为诱导、缓解、维持阶段,以糖皮质激素联合免疫抑制剂为主。目前,对预测GPA患者复发的生物学标记物的研究仍在探索中。GPA临床表现变化多端,缺乏特异性,本例患者以反复头痛伴流脓涕起病,渐伴眼痛、流泪、干咳、气短、右耳渗液,病程中出现听力下降及视力下降,非特异性的临床表现给疾病的早期诊断增加了难度。对此类多脏器受累者需警惕全身系统性疾病,如血管炎可能。

综上所述,本文通过对1例以反复头痛为首表现的GPA患者的临床资料进行回顾性分析,旨在提高临床医师对该病的认识。当影像学出现单发或多发团块影,尤其是短期内出现动态变化,且患者合并多系统(肾脏、上呼吸道、神经系统等)损害时,需积极行穿刺活检进一步明确诊治。如病理结果提示肉芽肿性病变时,需进一步完善多学科会诊,讨论明确肉芽肿性肺疾病的诊治。详细的病史询问,全面的体格检查,充分的影像学、实验室检查,及时的病理学检查,是减少漏诊及误诊的充分必要条件,也是我们打开临床诊断思路的重点所在。

参考文献

- [1] Franquet T, Franks TJ, Galvin JR, et al. Non-Infectious Granulomatous Lung Disease; Imaging Findings with Pathologic Correlation [J]. Korean J Radiol, 2021, 22(8): 1416-1435.
- [2] Choi CB, Park YB, Lee SW. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Korea: A Narrative Review [J]. Yonsei Med J, 2019, 60(1): 10-21.
- [3] 张晓玲, 路希维, 王阳, 等. 首诊耳鼻喉科的肉芽肿性多血管炎1例 [J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(3): 283-285.
- [4] 王欢欢, 谢奇伟, 张立涛, 等. 耳鼻受累首发的肉芽肿性血管炎1例 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2023, 30(3): 203-204.
- [5] Kim DY, Jeong J, Kim JY. Frosted Branch Angiitis Secondary to Granulomatosis with Polyangiitis [J]. Korean J Ophthalmol, 2019, 33(5): 485-486.
- [6] 赵莹莹, 孙金梅, 张拥波, 等. 神经系统损伤的ANCA相关性血管炎患者14例临床特点分析 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(3): 391-398.
- [7] De Luna G, Terrier B, Kaminsky P, et al. Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis; clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes [J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(3): 424-432.
- [8] Zheng Y, Zhang Y, Cai M, et al. Central Nervous System Involvement in ANCA-Associated Vasculitis: What Neurologists Need to Know [J]. Front Neurol, 2019, 9: 1166.
- [9] Chin M, Leblanc A, Souza C, et al. A severe pleural complication associated with granulomatosis with polyangiitis [J]. Respir Med Case Rep, 2019, 28: 100933.
- [10] 中国医师协会呼吸医师分会呼吸病理工作委员会及共识编写专家组. 肺肉芽肿性疾病病理诊断原则及流程专家建议 [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(7): 719-727.
- [11] Panupattanapong S, Stwalley DL, White AJ, et al. Epidemiology and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis in Pediatric and Working-Age Adult Populations in the United States; Analysis of a Large National Claims Database [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(12): 2067-2076.
- [12] Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis [J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(3): 315-320.

(收稿日期: 2023-08-22)

(本文编辑: 余晓曼)