

CREST 综合征并发肺动脉高压 1 例附文献复习

何屏¹ 魏殿军² 李立艳²

作者单位:300211 天津市,天津医科大学第二医院感染风湿科¹,检验科²

【摘要】 目的 提高临床医生对 CREST 综合征的认识。方法 报道 1 例 CREST 综合征,回顾性分析该患者的临床资料,并进行疾病相关文献分析。结果 患者女性,54 岁,表现为典型的雷诺现象,食道蠕动减慢,皮下钙质沉着,抗着丝点抗体(anticentromere antibody, ACA)阳性,符合 CREST 综合征的诊断;同时伴有肺间质纤维化,肺动脉高压,属 CREST 综合征晚期。结论 CREST 综合征临床较为少见,可并发内脏器官病变,应密切关注患者的心肺功能检查。ACA 并非 CREST 综合征的特异性抗体,应结合临床症状及实验室检查方能做出诊断。

【关键词】 CREST 综合征;抗着丝点抗体;肺动脉高压

系统性硬皮病有多种亚型,其临床表现和预后各有不同。局限性硬皮病或称 CREST 综合征是其中一个亚型。患有该综合征的患者内脏损害较轻,病情进展较慢,一般预后良好,而合并心肺损害者,国内尚未见报道。现将我院收治的 1 例 CREST 综合征合并肺动脉高压患者报告如下,并进行相关文献复习。

1 临床资料

1.1 病例摘要 患者,女性,54 岁。主因间断胸闷气短,有雷诺现象,大关节痛 10 年,加重两年,入院。患者于 10 年前出现劳累后胸闷气短,受凉后出现肢端皮肤苍白、青紫,并伴有大关节疼痛,9 年前外院行冠状动脉造影显示:“前降支中段 50%~70%弥漫性狭窄病变”,具体治疗不详。此后胸闷气短逐渐加重,多因劳累、感冒及情绪变化引起,但不伴胸痛。6 年前在外院诊断为“系统性硬化症”,未进行治疗。5 年前发现高血压,最高达 150/100 mmHg,曾经间断口服降压药。近两年来血压恢复正常,无须降压治疗,但轻微活动即发作胸闷气短,时有夜间阵发性呼吸困难,端坐呼吸,伴双下肢水肿,食欲差,腹胀,进食吞咽困难,消瘦。在外院行食道造影显示:食道蠕动减慢。入院前半月上述症状加重,咳嗽、咳痰、夜间不能平卧、声音嘶哑。

1.2 体格检查 体温 36.8℃,脉搏 70 次/min,血压 110/60 mmHg。面容呆板,无表情,营养差,双侧颈静脉充盈,双肺呼吸音低,未闻及干、湿罗音。心率 88 次/min, S1 强弱不等, P2 亢进,心律绝对不齐,三尖瓣听诊区可闻收缩期杂音,较柔和。腹软,无压

痛,肝脾未触及。双下肢及腰骶部轻度水肿。右手中指末端皮下可触及一个约 0.4 cm×0.4 cm 大小的硬结,不活动、无压痛,四肢关节无红肿畸形。

1.3 实验室检查 血常规:血红蛋白 125 g/L,白细胞 11.1×10⁹/L,中性粒细胞 79.7%,血小板 208×10⁹/L;尿常规、肝功能、肾功能无异常,红细胞沉降率 13 mm/h,抗核抗体(antinuclear antibody, ANA) 1:100(+),抗着丝点抗体(anticentromere antibody, ACA)(+),抗双链 DNA 抗体(-),抗可提取性核抗原抗体(-),CRP 1.0 mg/dl, C₃ 65 mg/dl, C₄ 正常,免疫球蛋白正常。

1.4 其他检查 X 光胸片示双肺纹理增多模糊,右下肺动脉增粗呈残根状,肺动脉段突出,心影增大;动态观察心电图示房颤,Ⅲ度房室传导阻滞,频发多源室早,室性逸搏;超声心动图示右心增大、右室舒张末内径 30.3 mm,肺动脉压 65 mmHg,三尖瓣中等量返流,左房增大,左室射血分数 50.23%。

1.5 临床诊断及治疗过程 临床诊断:CREST 综合征、肺间质纤维化、肺动脉高压。住院期间给予甲波尼龙 40 mg/d 静脉滴注及对症治疗,病情无明显改善后患者自动出院。

2 讨论

CREST 综合征是包括皮下钙质沉积、雷诺现象、食管功能异常、指(趾)硬化和毛细血管扩张的一组临床症状,一般具有其中的 3 项者即可诊断^[1]。CREST 综合征还可并发干燥综合征、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、韦格纳肉芽肿、原发性胆汁性

肝硬化等其他自身免疫性疾病。

2.1 CREST 综合征与 ACA 1980 年, Tan 等^[2]用间接免疫荧光法在系统性硬化症 (systemic sclerosis SSc) 及其亚型 CREST 综合征患者血清中检测发现 ACA, 该抗体在 CREST 综合征中阳性率约为 50%~90%, 长期以来很多学者都认为其对诊断 CREST 综合征有重要意义。一般 ACA 阳性患者的预后良好, 其心、肺及肾脏受累较少。近年来, 国内外研究^[3-5]发现 ACA 除可见于 CREST 综合征以外, 还可见于 SSc、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、雷诺现象、干燥综合征、重叠综合征、重症肌无力等常见的自身免疫性疾病和一些肝脏疾病, 其中以 SSc 和局限性硬化症中最常见, 这说明 ACA 并非是 CREST 综合征的特异性抗体。高效价的 ACA 可能是 CREST 综合征病情进展的标志, 如果 ACA 阳性患者同时检测出其他标记性抗核抗体, 常常可能发展为不同的自身免疫性疾病。因此, 目前认为 ACA 与 CREST 综合征存在一定关联, 但是尚不能作为诊断 CREST 综合征的特异指标, 这提示临床医生必须更多的结合临床症状, 如雷诺现象、手指硬化、毛细血管扩张等方能对疾病作出诊断。

2.2 CREST 综合征的雷诺现象 大多数 CREST 综合征患者的首发症状为雷诺现象, 根据其病理生理机制, 雷诺现象可分为血管痉挛性、结构性和血液流变性三类, 不仅表现为肢端苍白或青紫, 还可引起可逆性内脏器官如心、肺和肾脏的灌注改变^[6]。

2.3 CREST 综合征脏器的病理、病生理改变及预后

CREST 综合征肺的病理改变主要包括: ①伴或不伴有肺动脉高压的肺动脉血管内膜纤维组织增生。②难以与常见间质性肺炎区分的肺纤维化。③小气道病变。这三种病理改变可能单独存在, 也有可能同时存在^[7]。肺动脉高压多发生于疾病晚期, 此时血管结构已明显改变, 对血管扩张剂及其他治疗效果不佳, 预后不良。Stupi 等^[8]的研究证明肺动脉高压常常是导致 CREST 综合征患者死亡的原因之一。CREST 综合征合并其他脏器损伤者并不少见, 但以肺动脉高压较常见。有些患者除长期存在雷诺现象外, 并无其他临床表现和血清学方面的异常, 可以提示肺动脉高压的潜在原因。在无明显肺纤维化的 CREST 综合征患者, 如果肺 CO 弥散量降低, 应考虑到有肺动脉高压的危险, 所以心肺功能检查和长期随访对于 CREST 综合征的患者是十分必要的, 以能较早地发现此合并症, 从而在肺动脉发生改变之前, 试用新的、有效的方法进行治疗, 以阻止病情的发展。

CREST 综合征患者出现脏器损伤则预后不良, 病情可以迅速进展, 并因严重的肺心病造成患者突然死亡^[9], 两年病死率约 50% 以上。Madan 等^[10]报道了 1 例 69 岁女性患 CREST 综合征伴有严重的肺动脉高压, 不久后死于心脏骤停。

本例患者表现为典型的雷诺现象, 食道蠕动减慢, 指端钙化, ANA 阳性, CREST 综合征诊断明确。该患者同时存在着心肌损害和肺间质纤维化, 体格检查心音 P2 亢进, 超声心动图示右心增大, 肺动脉压 65 mmHg 及三尖瓣中度返流均提示存在肺动脉高压, 已属 CREST 综合征病程晚期。

2.4 CREST 综合征的治疗 对于 CREST 综合征的治疗一直缺乏特效药物, 治疗目的主要为预防内脏器官受累, 阻止或减慢已受累器官功能的变化, 改善其功能。根据病情可选用糖皮质激素和免疫抑制剂; 同时, 鉴于 CREST 综合征发病机制与血管异常有关, 也有学者主张给予血管活性剂治疗, 包括扩张血管, 降低血粘度, 改善微循环; 还有研究证明, 中药活血化瘀治疗对本病有一定得效果。Chamberlain 等^[11]采用 CO₂ 激光治疗 CREST 综合征的指端皮肤钙质沉着, 患者在 6 周内痊愈。肺间质炎症患者可能需要糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。肺动脉高压是晚期 CREST 综合征主要死亡原因, 免疫抑制治疗并不能改善其血流动力学, 注射或口服前列环素类药物以及内皮素受体拮抗剂有助于改善血流动力学^[12], 提高患者的生活质量和存活率。

2.5 小结 CREST 综合征及其他一些自身免疫病的起始和发病机制目前尚不甚清楚, 诊断和鉴别诊断均较为复杂, 应充分结合临床症状及实验室检查结果做出诊断。ACA 与 CREST 综合征存在一定关联, 但并非是 CREST 综合征的特异性抗体, 其临床意义及诊断价值尚有待进一步深入的研究和探讨。

3 参考文献

- 1 蒋明. 风湿病学. 北京: 科学出版社, 1995, 1063-1080.
- 2 Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis: anticentromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum*, 1980, 23: 617-625.
- 3 高明, 谭爱国, 刘爱华, 等. 52 例抗着丝点抗体阳性患者临床分析. *中国实验诊断学*, 2005, 9: 62-64.
- 4 Goldman JA. Anticentromere antibody in patients without CREST and scleroderma: association with active digital vasculitis, rheumatic and connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*, 1989, 48: 771-775.
- 5 Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, et al. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibody- (下接第 46 页)

但患者第四次入院(2008 年 12 月 18 日)超声心动图示:右心起搏器术后,主动脉瓣轻度关闭不全,各心腔内及瓣膜区未见异常新生物,基本排除了心脏瓣膜或植入性电极作为潜在性感染灶诱发丹毒的可能;耳鼻喉科会诊虽未发现明显感染灶,但是鉴于多次血培养结果均为阳性,仍应由此积极寻找病因。

4.3 检验医师分析 患者为老年女性,经体格检查,患者左足以及皮肤并无破损等情况,每次感染症状发作均有受凉诱因,提示体内存在潜伏的感染灶。鉴于患者既往行子宫内肌瘤根治术时进行淋巴结清扫,继发左下肢淋巴水肿可能与此有关,进行左下肢淋巴管静脉吻合术,术后仍存在轻度的左下肢水肿,说明患者左下肢存在淋巴回流不畅,病原菌易在此停留、繁殖而引发感染。纵观该患者历次血培养的结果,几次高热发作时的血培养结果分别为血液链球菌、唾液链球菌、B 群无乳链球菌和星座链球菌;除 B 群无乳链球菌外,其他三种链球菌均属于草绿色链球菌。

草绿色链球菌为鼻咽部的正常菌群,也是感染性心内膜炎常见致病菌,鉴于患者既往曾进行心脏起搏器置入术,起搏器电极亦为感染性赘生物好发部位,故首先提示临床医生进行超声心动图查找感染灶,结果未发现赘生物;故感染灶的查找焦点转移至鼻咽部。

多次血培养结果显示不同细菌菌属(群)的问题,对此常常令临床感到困惑的,可以这样解释:三种草绿色链球菌的药敏试验结果非常相似并且其生化反应的结果大部分相同,鉴于所有影响到细菌生化反应酶活性的因素如:药物、pH 值、温度、底物的浓度、底物及产物的类似物都可能影响生化反应的最终结果,因此,生化反应的结果并非 100%绝对;因为一两个生化实验结果就决定细菌的种类是不科学的,细菌在不同培养基上生长的特点、颜色、以及药敏试验的结果在鉴定过程中都可作为参考的依据。另一方面,由于细菌反复传代、抗生素的使用、外界条件的变化等原因,其性状也会随

之发生改变。因此,推断这三次血培养结果中的草绿色链球菌应为患者鼻咽部的同一菌株。

而对于患者第四次住院时培养出的无乳链球菌可以解释为:由于患者存在左下肢的淋巴回流障碍,患者体内的病菌入血后都易表现为左下肢的感染。无乳链球菌寄生于女性生殖道,直肠内也有寄生,痔疮时也可入血,故推断其可能为患者抵抗力下降时从其他途径入血^[2]。

总之,虽然经耳鼻喉科的初步会诊未发现明显的感染灶,但鉴于多次血培养结果高度的一致性^[1],以及定植菌群强烈的提示作用,不能排除存在一般常规检查不能发现的微小感染灶的可能。结合专家的会诊意见,增加对鼻咽部的检查,并进行全身骨扫描,胸腹部 CT 等筛查微小感染灶,最终发现存在于额窦部的炎症(一般检查时不易查出);将患者转入耳鼻喉科行双侧扁桃体切除术及左上颌窦囊肿切除术,病理学检查结果显示符合上颌窦囊肿、慢性扁桃体炎;充分证实了先前鼻咽部菌群为致病根源的判断。术后患者恢复良好并未再复发丹毒更进一步说明诊断确切,所采取的治疗从根本上去除了致病因素。

5 小结

该患者反复左下肢丹毒,经抗感染治疗仍不能根治,提示体内存在潜伏的感染灶。多次细菌培养结果均提示为草绿色链球菌,其定植特性为查找潜伏感染灶提供了诊疗思路 and 方向;结合其他相关检查,最终确定了潜伏感染灶的位置并进行了根治,解除了患者的痛苦。

6 参考文献

- 1 吴在德. 外科学. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2000,180-181.
- 2 周庭银. 临床微生物学诊断与图解. 第 2 版. 上海:上海科学技术出版社,2007,89-97.
- 3 童明庆. 临床微生物学血培养操作规范. 中华检验医学杂志, 2004,27:124-126.

(收稿日期:2009-10-26)

(本文编辑:尚玮)

(上接第 43 页)

ies. J Rheumatol, 2005,32: 1488-1494.

6 左晓霞,陶立坚,高洁生主译. 凯利风湿病学. 第七版. 北京:人民卫生出版社,2006,1095-1119.

7 Yousem SA. The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome. Hum Pathol, 1990,21:467-474.

8 Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. Arthritis Rheum, 1986,29:515-524.

9 Berends JC, Dompeling EC, van der Star JG, et al. Pulmonary hypertension with limited cutaneous scleroderma (CREST syndrome). Neth J Med, 2000,57: 229-232.

10 Madan R, Donnelley TJ. A 69-year-old woman with CREST syndrome, dyspnea, and a mosaic CT attenuation Pattern. Chest, 2000,117: 584-587.

11 Chamberlain AJ, Walker NP. Successful palliation and significant remission of cutaneous calcinosis in CREST syndrome with carbon dioxide laser. Dermatol Surg, 2003,29: 968-970.

12 Miwa K, Matsubara T, Uno Y, et al. Combination therapy with oral sildenafil and beraprost for pulmonary arterial hypertension associated with CREST syndrome. Int Heart J, 2007,48: 417-422.

(收稿日期:2009-08-12)

(本文编辑:尚玮)