

ANCA 相关性血管炎 2 例死亡患者分析

李立艳 魏殿军 张楠 张春阳

作者单位:300211 天津市,天津医科大学第二医院检验科

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.02.016

病例 1,患者女性,24 岁,主因“咳嗽、咳痰,痰中带血伴周身水肿 1 w,发热 1 d”收入院。

1 病程情况

1.1 病史 患者于入院前 1 w 无明显诱因出现咽痒,咳嗽,痰中带血,出血量不多为鲜红色,无发热,自服清肺消炎丸 2 d 后好转,1 d 后再度咯血,仍为鲜血,每日约 10 数口,同时发现双下肢水肿,逐渐发展至颜面水肿。患者自发病以来,饮食稍少,精神可,大便 1~2 次/d,体重无明显变化。入院前 3 d,出现胸闷,憋气伴少尿,剧烈咳嗽后,呕吐胃内容物 2 次,无腹痛、腹泻,为求进一步诊治收入院。

1.2 既往史 1 年前过敏性紫癜病史,口服激素及中药 2 w 余好转,无肝炎、结核等病史,有对青霉素、头孢菌素过敏史。

1.3 体格检查 体温:38.4℃,脉搏:134 次/min,呼吸:21 次/min,血压:131/94 mmHg,营养中等,贫血貌,双肺呼吸音粗,双下肺可闻及湿性啰音,心律齐,心率:134 次/min,未闻及杂音,腹微韧,右下腹轻压痛,双下肢水肿。

1.4 辅助检查 胸 CT 示双肺弥漫渗出性改变;心电图示:窦性心动过速;B 超示甲状腺弥漫性病变及双肾回声增强(慢性肾病表现),腹腔积液。

1.5 实验室检查 血常规:WBC $19.3 \times 10^9/L$,PLT $253 \times 10^9/L$,Hb 43 g/L;尿常规:尿蛋白(++),尿潜血:(+++),RBC 8~10/HP。生化:总蛋白 49.3 g/L,白蛋白 24.6 g/L,谷丙转氨酶 25.0 U/L,谷草转氨酶 28.0 U/L,肌酐 1437.1 mmol/L,尿素氮 46.5 mmol/L,尿酸 598.3 mmol/L。治疗期间因怀疑血管炎,行免疫全项检查,部分结果回报如下:IgE 645.0 IU/mL;IgA 313.0 mg/mL;IgM 37.9 mg/mL;IgG 914.0 mg/mL; C_3 63.4 mg/mL; C_4 24.0 mg/mL;抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)(-);可提取性核抗原(extractable nuclear antigen, ENA)(-);抗双链 DNA 抗体(anti-double strand DNA antibody, ds-DNA)(-);抗链球菌溶血素 O(antistreptolysin O, ASO)25 IU/mL;类风湿因子(rheumatoid factor, RF)20 IU/mL;抗中性白细胞包浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)(+),P-ANCA:(1:32),髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO):(+)。

1.6 诊疗经过 根据患者临床症状及相关检查结果,初步诊

断为肾功能不全、咯血原因待查、疑似血管炎。给予美罗培南联合阿奇霉素抗感染治疗,并根据肾功能减量应用,控制入量。予甲强龙静脉注射进行冲击治疗,同时,给予止血及血液净化等对症支持处理,并输注红细胞、冰冻血浆各 400 ml 纠正贫血及凝血障碍,给予白蛋白 20 g 纠正低蛋白血症,行床旁肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CR-RT)4 h 后,血压有所好转。但患者持续喘憋,大量咯血,另加卡络磺钠止血,予气管插管接呼吸机辅助通气,但患者不能耐受,突发心率下降,给予胸外心脏按压,肾上腺素 2 mg,阿托品 0.5 mg 肌肉注射,心率无改善且持续下降,由于病情复杂、进展迅速,出现多器官功能衰竭,最终宣布临床死亡。

病例 2,患者女性,60 岁,因“间断咳嗽、咳痰 6 个月,加重伴发热 3 d”入住我院呼吸科。

2 病程情况

2.1 现病史 患者入院前 6 个月间断无明显诱因发作咳嗽、咳痰,就诊于我院,诊断为“支气管炎”,与拜复乐,阿斯美及顺尔宁等治疗后症状好转。2 w 前无明显诱因再次出现上述症状伴胸痛,予头孢克肟后症状好转。于入院前 3 d 无明显诱因上述症状加重伴喘息及发热,体温 38.7℃,伴痰中带血,予地红霉素后,症状缓解不明显,为求进一步诊治收住院。

2.2 既往史 既往高血压病史。

2.2 体格检查 体温 38.5℃,脉搏 100 次/min,呼吸 20 次/min,血压 120/70 mmHg,神清,半卧位,颈软,无抵抗,右肺可闻及湿啰音,心率 100 次/min,节律规整,未闻及杂音。腹软,无压痛,肝脾肋下未触及,双下肢无浮肿。

2.3 辅助检查 胸片示双肺中下野肺纹理粗乱。

2.4 实验室检查 血常规:WBC $13.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞 87.7%,Hb 70 g/L,PLT $311 \times 10^9/L$;尿常规:RBC 15~20/HPF,尿潜血(+++),200 cells/ μ L,尿蛋白(+++),3.0 g/L,WBC(+~) 15 cells/Ul;电解质:钾 5.0 mmol/L,钠 140.3 mmol/L,氯 105.9 mmol/L;生化:总蛋白 69.6 g/L,白蛋白 33.3 g/L,谷丙转氨酶 20.3 U/L,碱性磷酸酶 83 U/L,总胆红素 6.5 μ mol/L,肌酐 913 μ mol/L,尿酸 512.4 μ mol/L,尿素氮 33.3 mmol/L。由于患者病情进一步恶化,为完善诊断,申请免疫全项检查,部分结

果回报如下, IgE 95.8 IU/mL; IgA 378.0 mg/mL; IgM 77.4 mg/mL; IgG 1280.0 mg/mL; C₃ 125.0 mg/mL C₄ 29.6 mg/mL; ANA (-); ENA (-); ds-DNA (-); ANCA (+), P-ANCA 1:32, MPO (+)。

2.5 诊疗经过 根据患者临床症状及相关辅助检查, 初步诊断为支气管炎, 高血压 3 级。由于患者体温 38.4 °C, 主诉憋气不能平卧, 无心悸、胸痛, 间断咳嗽, 有痰不易咳出, 血压 150/80 mmHg, 右肺可闻及湿啰音, 双肺可闻及少许干鸣音, 心率 108 次/min, 律齐, 未闻及杂音, 双下肢轻度水肿, 予甲强龙 40 mg 静脉滴注, 抗炎冲击治疗 3 d。由于患者肾功能异常, 予美罗培南 0.5 g 静脉滴注, 每天一次抗感染治疗, 并予析清、开同等对症治疗。治疗后患者症状无缓解, 喘息、咳嗽加重, 咳嗽、咯血, 动脉血氧饱和度降低, 肌酐升至 1149 μmol/L, 行透析治疗, 症状缓解不明显。血气分析示: PH 7.35, 二氧化碳分压 30 mmHg, 氧分压 56 mmHg。患者病情危重, 出现在肾功能衰竭及 I 型呼吸衰竭, 予 CRRT 及激素冲击治疗, 但由于患者病情复杂、进展迅速, 出现多器官功能衰竭, 最终治疗无效, 宣布临床死亡。

3 病例分析

本文中的 2 例患者均以无明显诱因出现咳嗽、咳痰为首发症状, 由于可引起该症状的疾病较多, 无特异性, 故早期均难以确诊。最终经过免疫全项检查而确诊为 ANCA 相关性血管炎, 但 2 例患者均由于病情复杂, 进展迅速, 最终出现多器官功能衰竭而死亡。

3.1 主管医师分析 病例 1, 患者青年女性, 主因“咳嗽、咳痰, 痰中带血伴周身水肿 1 w, 发热 1 d”收入院。临床可引起上述症状的疾病较多, 如支气管肺炎、结核、ANCA 相关性血管炎等。根据患者临床症状及相关实验室检查结果, 初步诊断为肾功能不全、咳血原因待查、疑似血管炎。

病例 2, 患者女性, 60 岁, 因“间断咳嗽、咳痰 6 个月, 加重伴发热 3 d”收入院。最初诊断为支气管炎, 给予甲强龙、美洛培南抗炎、抗感染治疗, 同时予激素冲击治疗, 但患者症状缓解不明显, 病情进展迅速, 最终治疗无效死亡。

3.2 检验医师分析 近年来, 原发性小血管炎的发病率不断上升, ANCA 相关性血管炎是一组原因不明的、以非感染性炎症和坏死性血管炎为基本病理改变的结缔组织疾病, 多伴 ANCA 阳性, ANCA 是本病特异性的血清学标志物, 其阳性率可高达 70%~90%^[1], 故血清 ANCA 检测成为原发性小血管炎诊断的重要依据。

ANCA 相关性血管炎以韦格纳肉芽肿 (wegener granulomatosis, WG)、变应性肉芽肿性血管炎 (churg-strauss syndrome, CSS)、显微镜下多血管炎 (microscopic polyarteritis, MPA) 等病理改变为特征^[2]。ANCA 相关性血管炎属少见的自身免疫性疾病, 国外报道^[3]其发病率可达 1/2000, 在自身免

疫性疾病中, 其发病率仅次于类风湿性关节炎。本病可累及全身多个系统, 其发病机制主要是由抗中性粒细胞抗体激活而导致的血管局灶性纤维素样坏死。这种改变可累及动脉、毛细血管、小动脉、小静脉, 尤以肾小球和肺泡毛细血管较易受累, 故肾脏和肺脏是最常累及的器官。ANCA 相关性血管炎是一类病情复杂、演变迅速、病死率高的疾病。本文中的 2 例患者均以咳嗽、咳痰为首发症状, 且均呈现病情复杂、进展迅速的特点, 最终均出现多器官功能衰竭而导致死亡。进一步表明该病临床表现复杂、多样、缺乏特异性。同时由于这 2 例患者均未在第一时间进行 ANCA 的相关检查, 未能及时提供血管炎提示性参考意见, 延误了最佳的治疗时机, 因而教训深刻。

ANCA 相关性血管炎的肺部症状以发热、咳嗽、咯血、胸闷为主, 本身并无明显特异性。X 线主要表现为两肺广泛的点片状或斑片状模糊阴影。肾脏改变是本病的另一大特征, 多数患者出现蛋白尿、血尿、水肿和肾性高血压等, 部分患者可出现肾功能不全。肾脏活检为局灶性节段性纤维素样坏死和新月体肾炎。一旦肾脏受累, 则进展迅速。本文中的 2 例患者早期均出现咳嗽、咳痰、咳血等肺部症状, 辅助检查显示肺部有弥漫渗出性及肺纹理粗乱改变, 并出现血尿、蛋白尿、水肿等肾脏损害表现, 但均无特异性, 所以, 都曾被误诊为多种肺部及肾脏疾病。

ANCA 的检测可以分为间接免疫荧光 (indirect immunofluorescence, IIF) 法和酶联免疫吸附法 (ELISA), IIF 法又分为胞浆型 (C-ANCA) 和核周型 (P-ANCA), C-ANCA 的主要靶抗原为蛋白酶 3 (proteinase3, PR3), C-ANCA/抗 PR3 抗体与 WG 病密切相关, 而 P-ANCA 的主要靶抗原为 MPO, P-ANCA/抗 MPO 抗体则与显微镜下多血管炎和局灶性节段性坏死性肾小球肾炎密切相关^[4,5]。

过敏性紫癜是一种以 IgA 沉积为主的侵犯皮肤或其他器官的毛细血管和细小动脉的一种血管炎, 其表现为皮肤和黏膜出现瘀点、瘀斑, 并伴有关节酸痛、腹部症状和肾损害的改变。国内外众多研究^[6,7]表明该病部分患者血清中也存在 ANCA, 但主要为 IgA 型 P-ANCA。通常采用间接免疫荧光法检测 ANCA, ANCA 抗体可以作为判断肾脏是否受累及受累严重程度的辅助指标, 对评价过敏性紫癜患者是否存在早期肾脏损害具有意义。病例 1 中的患者 1 年前得过过敏性紫癜, 没有及时正确的做相关检查及治疗, 以至于疾病发展严重, 失去最佳治疗时机。

目前国内外对 ANCA 相关性血管炎尚无标准化治疗方案。皮质激素联合环磷酰胺是 ANCA 相关性血管炎的传统治疗方法, 90% 以上的 ANCA 相关性血管炎通过该方案可获得缓解^[8,9]。在确诊后给予甲基强的松龙和环磷酰胺双冲击治疗, 患者的发热、肺部症状及 X 线表现在 1~2

(下接第 110 页)

本文研究中,还对血清 Fn 检测水平与其他常规肾功能判定指标进行了比较。从相关性来看,Fn 与尿素、肌酐、尿 IgG、尿微量白蛋白呈一定程度的负相关(P 均 <0.01),但相关系数不高,均在 0.4 左右。Fn 与尿酸、 α_1 -MG、 β_2 -MG、尿转铁蛋白、尿 NAG 测定、尿 RBP、24 h 尿蛋白相关性较差。从阳性率来看,Fn 不如其他生化指标敏感,仅为 48.0%,尿酶系列测定敏感性可达 80%以上,而肌酐、尿素也在 60%左右。因此从疾病早期诊断角度来看,Fn 检测价值不高。然而从疾病的发展变化来看,Fn 可能有一定的提示作用,如表 1 所示,血清 Fn 水平随着病情的发展逐渐降低,在肾衰时其检测水平最低。

综上所述,肾病患者血清 Fn 水平下降,可能与网状内皮系统调理吞噬及组织修复有关。Fn 是评价

肾病进展的一个良好指标,能够对观察患者病情及指导临床治疗提供帮助。

4 参考文献

- 1 周同,俞健民,姚健,等.纤维连接蛋白在肾脏疾病中变化的意义.上海第二医科大学学报,1995,15:334-337.
- 2 郭晓兰,张国元,唐中,等.肝病患者血清纤维连接蛋白测定及临床意义.北医学院学报,2003,15:70-71.
- 3 李凤,褚俊,徐修才,等.急性冠状动脉综合征患者血清纤维连接蛋白的变化.中国临床保健杂志,2010,13:138-141.
- 4 郭坚.血清纤维连接蛋白检测在肝病中的临床意义.齐齐哈尔医学院学报,2010,31:1391.
- 5 马清光,李淑清,杨少安.肝病患者血清纤维连接蛋白检测及其临床意义.临床肝胆病杂志,1996,12:18-19.

(收稿日期:2012-03-14)

(本文编辑:陈淑莲)

(上接第 126 页)

w 内显著好转或消失,与肺癌、结核等其他病变的结局有明显差异。

综上所述,我们认为,原发性 ANCA 相关性小血管炎临床上并不罕见,但由于其临床症状不典型而多导致误诊,主要是因为对该病认识不足。该病为多系统损害,ANCA 相关性血管炎的临床表现可有发热、乏力、厌食、关节痛和体重减轻等全身症状。肺、肾为最常见的受累器官,本文中的 2 例患者均有肺、肾的损害发生,此外可伴有不明原因的视力减退、红眼病、听力下降、中耳炎、耳聋、鼻息肉、鼻窦炎等疾病。最近有病例报道^[10]鼻窦炎合并心脏瓣膜损害的血管炎发生,这也提醒临床医师需要特别注意。部分患者还可出现神经系统受累,最常见的为外周神经病变,多为供应神经的血管发生血管炎导致缺血所致。外周神经病变最为常见的是多发性单神经炎,各个神经受累的时间可不一致。其他常见的临床表现还有皮疹、紫癜、深浅不一的皮肤溃疡、难治性腹泻等^[11]。

4 小结

由于 ANCA 相关性血管炎临床表现复杂、多样,缺乏特异性,对于临床上一些常规治疗效果不佳的病例,临床医师应考虑到该病的可能性。及早进行 ANCA 检测和肾活检等相关检查,并在确定诊断后大胆采用激素和免疫抑制剂共同冲击治疗,以最大限度的赢得治疗时间,将有利于患者的早期诊断和及时治疗,并最大限度的改善预后。

5 参考文献

- 1 Hedger N, Stevens J, Drey N, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15: 1593 -

1599.

- 2 杨秉辉,何礼贤,葛均波. ANCA 相关性血管炎. 现代内科学进展, 2005, 12: 700-707.
- 3 赵明辉, 章有康, 王海燕. ANCA 相关小血管炎. 医师进修杂志, 1997, 20: 630-632.
- 4 Zhao MH, Short AK, Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies and vasculitis. Curr Opin Haematol, 1995, 2: 96-102.
- 5 Zhao MH, Lockwood CM. ANCA defines clinical disease manifestations of vasculitis. Sarcoidosis vasculitis and Diffuse Lung Diseases, 1996, 13: 221-226.
- 6 Ronda N, Esnault VL, Layward L, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Immunol, 1994, 95: 49-55.
- 7 肖绪武, 程佩营. 过敏性紫癜急性期患儿血浆中抗中性粒细胞胞浆抗体定性检测的临床意义. 中华儿科杂志, 1997, 35: 156.
- 8 吴侗, 龙武彬. 肺脏受累的 ANCA 相关性血管炎误诊 4 例分析. 中国误诊学杂志, 2008, 8: 2382-2383.
- 9 吴靖林, 陈秉良, 贾强. ANCA 相关性血管炎 25 例诊断及误诊分析. 中国误诊学杂志, 2009, 9: 1367-1368.
- 10 Lacoste C, Mansencal N, Ben M'rad M, et al. Valvular involvement in ANCA-associated systemic vasculitis: a case report and literature review. BMC Musculoskelet Disord, 2011, 12: 50.
- 11 赵明辉. 提高原发性小血管炎的诊断和治疗水平. 西藏医药杂志, 2005, 26: 25-27.

(收稿日期:2012-05-03)

(本文编辑:陈淑莲)