

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002949

以吞咽困难为首发表现的成人显微镜下多血管炎 1 例报道

严嘉宁¹, 叶国良², 陆浩轩¹, 周海军¹

(1. 宁波大学医学院, 宁波 315211; 2. 宁波大学医学院附属医院消化内科, 宁波 315211)

A case of adult microscopic polyarteritis with dysphagia as the first manifestation

Yan Jianing¹, Ye Guoliang², Lu Haoxuan¹, Zhou Haijun¹

(1. Ningbo University School of Medicine; 2. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Medicine School of Ningbo University)

【中图分类号】R543

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-03-01

显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)是一组以微小血管壁及周围组织炎症和坏死为基本特征的疾病,可产生相应的组织器官供血不足及相应临床表现。MPA 的临床表现各异,以消化道系统症状为主要表现时容易误诊,造成诊治困难,以吞咽困难首发的 MPA 目前文献未见。现报道 1 例以吞咽困难为首发的 MPA 病例。

1 病例摘要

患者女, 77 岁, 以“吞咽困难伴声嘶 10 d”于 2019 年 9 月 17 日就诊于宁波大学医学院附属医院神经内科。患者 10 余天前无明显诱因下进普食产生哽咽感, 伴声音嘶哑, 初未重视, 逐渐进展为吞咽困难伴发声不能, 且感双耳听力下降, 外院喉镜示:“咽喉部黏膜充血, 声带闭合欠佳”。入院后, 体温最高升至 39℃, 予“消炎痛”夜间塞肛, 抗感染治疗, 体温反复升降。第 7 天因无法进流食, 置胃导管鼻饲。邀全院会诊, 考虑风湿免疫疾病。9 月 27 日查风湿全套及 ANCA 相关抗体示 RF 23.7 IU/mL; p-ANCA: 阳性; MPO-ANCA: 阳性; 抗核抗体阴性, pr3-ANCA、c-ANCA 阴性, 遂考虑“ANCA 相关性血管炎”, 于 9 月 29 日转入本院风湿免疫科(图 1、图 2)。

查体: T: 37.6℃, P: 93 次/min, R: 19 次/min, BP: 139/

116 mmHg。神清, 精神可, 对答切题, 咽反射减弱, 声音嘶哑, 饮水呛咳, 双侧眼球活动自如, 无眼震, 双侧鼻唇沟对称, 双耳听力减退, 伸舌居中, 颈软, 双下肺可闻及高调 VICROW 杂音, 心率 93 次/min, 心律齐, 心音中, 未闻及杂音, 腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, 双肾区无叩痛, 移动性浊音阴性。四肢肌力 5 级, 四肢肌张力正常, 双侧针刺觉对称, 指鼻、跟膝胫试验准确, 双侧巴氏征阴性。初步诊断“ANCA 相关性血管炎, 双耳听力下降”。

入科后血常规: WBC 12×10^9 个/L, Hb 98 g/L, CRP 135.4 mg/L, ESR 140 mm/h; 血生化: 白蛋白 22.4 g/L, 球蛋白 38.7 g/L, 肌酐 282 mol/L, 血钾 3.08 mmol/L, 其余见表 1; 患者在院时因吞咽困难, 拒绝接受胃镜检查。胸部 CT: 食管壁增厚, 肺间质病变, 胸腔积液; 食管钡餐造影可见食管壁僵硬, 管腔狭窄; 头颅 CT 显示无脑梗死及出血病灶; 食管测压: 食管上括约肌(upper esophageal sphincter, UES)静息压偏低, 松弛良好; 食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)静息压偏低, 松弛良好, EGJ 分型 III 型, LES 与 CD 分隔, 长约 2.3 cm(表 2)。UES 低压, LES 低压, 食管裂孔疝, 食管体部收缩减弱。听力检测: 考虑右耳极重度感音性耳聋; 左耳重度感音性耳聋。综上所述, 最终诊断“MPA, 食管裂孔疝, 肺间质病变, 胸腔积液, 双耳感音性耳聋”(图 3~图 8)。

2 结果

入科后予甲泼尼龙 40 mg/d 静脉滴注, 患者体温迅速降至正常, 转科后血肌酐快速上升至 394 mol/L, 考虑患者处于 MPA 的活动期, 甲泼尼龙加量至 80 mg/d $\times$ 6 d, 联合环磷酰

作者介绍: 严嘉宁, Email: 419503527@qq.com,

研究方向: 消化内科。

通信作者: 周海军, Email: zhouhaijun0210@126.com。

基金项目: 宁波大学消化疾病研究所资助项目(编号: XHJBYJS2020)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211220.1616.002.html>

(2021-12-22)

胺 0.4 g × 2 d, 利妥昔单抗 100 mg × 2 次诱导缓解治疗, 患者
血肌酐逐渐降至 138 mol/L, 吞咽及发声困难明显改善, 可自
主进食, 于转科第 7 天拔除胃管, 转科 1 个月后出院。出院后

半个月随访, 患者可进流食, 声嘶仍有, 愿接受胃镜检查, 病
理活检示嗜酸粒细胞及淋巴细胞浸润, 间质血管增生(图9)。
具体症状及治疗过程见表 3。

表 1 辅助检查

检验内容	入院 第 1 天	入院 第 7 天	入院第 12 天 转科	转科 第 4 天	转科 第 7 天	转科 第 12 天	转科 第 15 天	转科 第 20 天	转科 第 30 天
血沉/(mm·h ⁻¹)	132	140	137	132	80	55	22	11	12
CRP/(mg·L ⁻¹)	144.6	160.5	135.4	34	15.8	12.8	5.1	1	<0.5
RBC/(10 ¹² 个·L ⁻¹)	2.97	2.85	2.76	3.04	2.91	2.98	3.02	3	3.05
WBC/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	11.6	14.3	12	8.2	9.4	10.4	10.4	6.7	5.6
Hb/(g·L ⁻¹)	93	87	84	92	88	93	94	111	106
白蛋白/(g·L ⁻¹)	28.6	24.6	22.4	25.3	26	29.8	29.9	33.5	31.9
球蛋白/(g·L ⁻¹)	48.6	41.2	38.7	38	40	33.8	34.7	31.8	26.6
Scr/(mol·L ⁻¹)	90	165	282	394.7	300	186.8	150	164	138
血钾/(mmol·L ⁻¹)	3.91	3.56	3.08	5.17	3.85	4.89	4.69	5.06	4.63

表 2 食管测压结果

项目	静息状态	5 mL 湿咽试验	正常值
DCI/(mmHg·s·cm)	241	259	(450, 8 000) mmHg·s·cm
4sIRP/mmHg	3.9	8.3	<15

表 3 患者症状及治疗经过表

激素与免疫抑制剂	入科第 1 天	入科第 2~7 天	入科第 5、23 天	入科第 8 天	入科第 13、19 天
药物	甲泼尼龙 40 mg	甲泼尼龙 80 mg	加环磷酰胺 0.4 g 冲击	甲泼尼龙 40 mg	利妥昔单抗 100 mg
症状程度	几乎不能发声, 注 田饮水试验 4 级	声嘶稍好转, 注田饮水实验 2 级, 第 7 天拔除鼻饲管		声嘶较好转, 注 田饮水实验 2 级	声嘶及吞咽困难均明显 好转, 注田饮水实验 1 级

宁波大学医学院附属医院
体温单

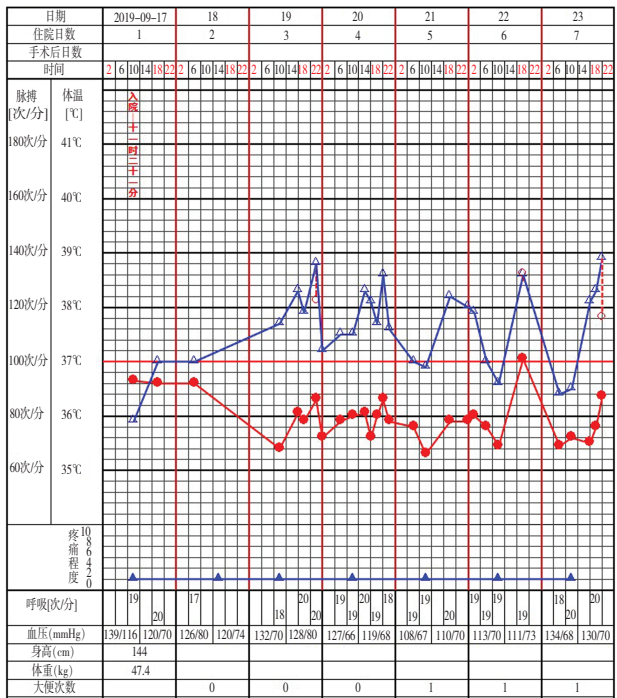


图 1 第一周体温单

宁波大学医学院附属医院
体温单

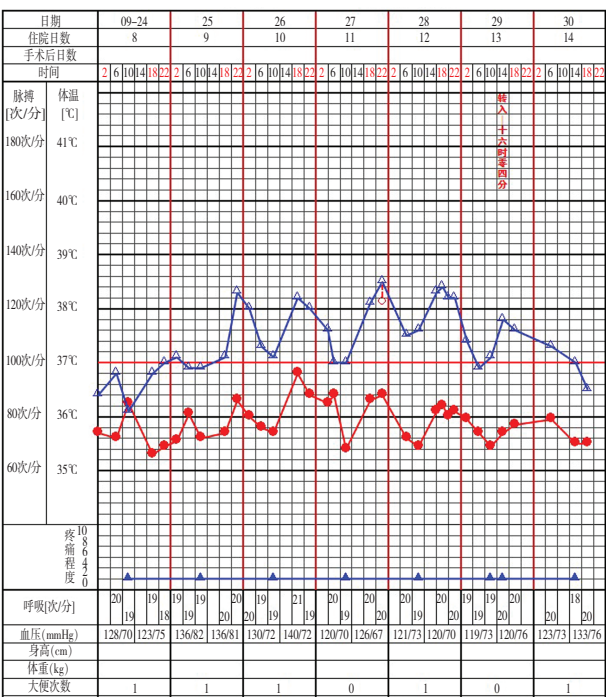


图 2 第二周体温单

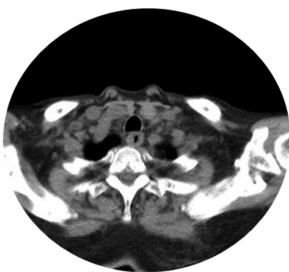


图 3 胸部 CT 示食管壁增厚 (7 mm)



图 4 胸部 CT 示肺间质性病变

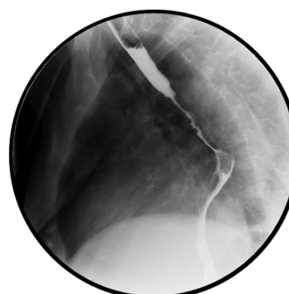


图 5 食管钡餐造影

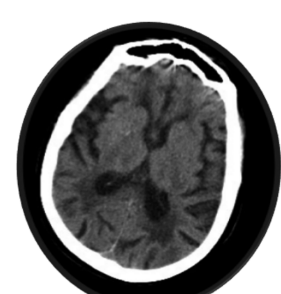


图 6 头颅 CT 未见梗死及出血病灶

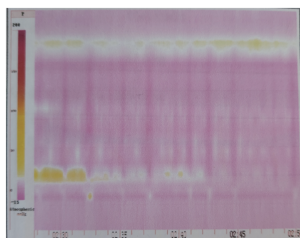


图 7 食管静息状态测压

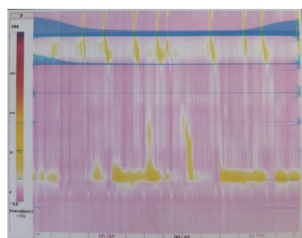
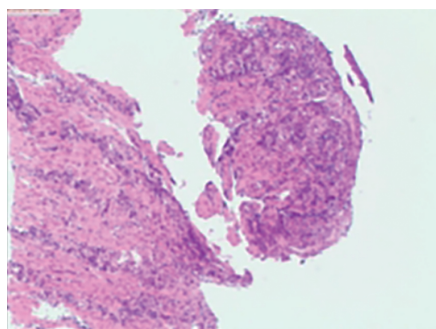


图 8 食管 10 次 5 mL 湿咽试验



HE染色(10×)

图 9 食管病理活检

3 讨论

ANCA相关性血管炎(ANCA-associated vasculitides, AAV)主要累及毛细血管、微小静脉和微动脉,可造成肺、肾、眼、消化道等多部位损害^[1]。曾有肉芽肿性血管炎累及食管的病例^[2]

及变应性肉芽肿血管炎(Churg-Strauss syndrome, CSS)累及食管的零星报道^[3],而以食管及声带受累为首发的 AAV 病例几乎没有报道。本病例具有特殊临床意义,对糖皮质激素治疗反应良好,表明传统的吞咽困难治疗对于与血管炎等系统性疾病相关的吞咽困难是无效的,而激素对潜在的 systemic 疾病的治疗是必要的。

发热是血管炎的常见表现,往往是不明原因的发热。入院后患者发热控制不佳,呈弛张热,最高可达 39℃,且 WBC 14×10^9 个/L、CRP 160.5 mg/L、ESR 140 mm/h,神经内科初考虑患者感染,抗生素升级为比阿培南后体温仍较高,考虑风湿类疾病与感染并存;转科首日(9月29日)WBC 12×10^9 个/L、CRP 135.4 mg/L、ESR 137 mm/h,较前稍下降,此时考虑患者抗感染有效,血管炎活动期,即予甲泼尼龙 40 mg,当日体温恢复正常,血液学指标均迅速好转。患者入院后血肌酐呈进行性上升,转科第 4 天达 394 mol/L,考虑为“消炎痛”对肾功能的影响,停药后血肌酐好转,出院时血肌酐降至 138 mol/L。在 ANCA 相关性血管炎的治疗上目前尚无标准的方案,一般首选糖皮质激素及环磷酰胺联合治疗,无效或病情较重患者可采用血浆置换,患者预后多取决于肾脏损害程度。近年来,AAV 的生物制剂治疗也有进展,2017 年, FDA 批准美泊利单抗用于治疗成人 EGPA,这是首种用于治疗 EGPA 的白细胞介素-5 细胞因子拮抗剂。与此同时,英利昔单抗、利妥昔单抗及以 T 细胞为靶点的阿巴西普等在生物治疗方面也十分有前景,但其安全性、有效性仍需进一步观察与研究^[4]。患者入科时双下肺即可闻及高调 VICROW 杂音,CT 示肺间质病变、胸腔积液,且治疗过程中患者有诉胸闷,予“环磷酰胺+甲泼尼龙”联用方案,治疗效果可,患者诉无胸闷,结合龙小平等^[5]的研究结果,提示环磷酰胺对风湿类疾病致肺间质病变效果佳。本例患者入科前几乎不能发声,洼田饮水试验 5 级,饮水时频繁呛咳,不能全部咽下,且饮水过程长。转科第 8 天声嘶,吞咽功能均好转,体温正常,改甲泼尼龙 40 mg/d 静脉滴注,于第 13 天加用利妥昔单抗 100 mg/d 作靶向治疗,洼田饮水试验评分上升,治疗效果佳,结合高琦等^[6]的研究,提示“甲泼尼龙+环磷酰胺+利妥昔单抗”的治疗方案对 ANCA 相关性血管炎的治疗及器官症状改善有效。

确诊 AAV 是比较困难的。目前,AAV 尚缺乏公认的诊断标准,金标准往往为组织活检,ANCA 是一种有诊断价值的抗体,其特异性及敏感性均很高,其中特异性可达 99%。在我国,绝大多数 AAV 是 MPO-ANCA 阳性的 MPA^[7]。本例患者 MPO-ANCA 阳性。然而,MPO 相关 AAV 的发病机制尚不明确, Little MA^[8]与 Xiao H^[9]等的研究结果支持 MPO-ANCA 是 MPO-AAV 的致病抗体。MPO-ANCA 由重链与轻链构成,每一条链包括线性表位(liner epitopes, LE)和空间构象表位(conformational epitopes, CE)2 种表位, Pedrollo E 等^[10]研究发现, LE 主要存在于 MPO 轻链, CE 主要存在于重链。 Suzuki K

等^[1]研究表明:几乎所有 MPA 的 MPO-ANCA 所识别抗原表位均在 N 段。不同表位特异性的 MPO-ANCA 会对 AAV 产生不同的影响,进而有不同的临床表现。食管吞咽困难是否有其特异性表位值得继续探讨。

老年人吞咽困难往往需要与脑梗死导致的球麻痹相鉴别。本例患者既往无脑梗死及出血病史,且本次住院期间头颅 CT 未见责任病灶,故推测患者病变部位为食管肌。患者在院时,因吞咽困难拒绝行胃镜检查,且食管肌活检较为困难;并且,有人认为胃镜下食管活检较为表浅,无法准确活检到食管肌肉^[2]。食管测压是判断食管动力的有效手段,协助诊断多种疾病^[3]。按照芝加哥 2009 分类标准^[4],对患者进行食管测压,结果显示该患者食管体部收缩减弱,提示血管炎累及食管肌肉,致食管肌肉蠕动功能下降;食管钡餐造影可见食管有明显狭窄与僵硬。CT 显示食管壁增厚,有食管壁增厚的影像学证据,两者皆表明食管肌肉受血管炎累及。本病患者喉镜提示“咽喉部黏膜充血,声带闭合欠佳”,考虑血管炎侵犯喉部血管及喉返神经,造成饮食、饮水呛咳及声嘶。许多 AAV 早期有肺及肾脏累及表现。本例患者虽然没有明显的咳嗽及咯血,但 CT 显示肺部有大量渗出及胸腔积液,且免疫抑制治疗有效,提示这可能也是血管炎累及肺部的临床表现。患者来院时双耳听力不佳,行听力检测,考虑“极重度感应性耳聋”,治疗过程中患者听力未明显改善,需要进一步随访跟踪。这些情况进一步为 MPA 的诊断增添了价值。出院半个月后随访接受胃镜检查,病理活检示嗜酸粒细胞及淋巴细胞浸润,间质血管增生,这进一步明确了血管炎的诊断。血管炎的发展可以十分凶险,一味追求组织活检的金标准可能会贻误病情,结合病情、检查及激素治疗有效的情况综合考虑,在院时即将本例诊断为 MPA。

综上所述,AAV 的诊断及治疗亟待进一步研究及深入。本病例也有不足之处,若能在患者吞咽困难症状最明显时行食管测压,进行前后对比,则更是锦上添花。住院医师尤其是年轻住院医师要认真学习各系统疾病知识,做到融会贯通。本病例以消化道症状首发,以血管炎为诊断,不仅可以拓宽住院医师的视野,还可为精准治疗提供新的诊疗思路。

参 考 文 献

- [1] Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(5): 603–606.
- [2] Yamaguchi T, Yoshioka K, Ueda M, et al. A case of Wegener's granulomatosis associated with progressive dysphagia owing to esophageal involvement[J]. Mod Rheumatol, 2007, 17(6): 521–525.
- [3] Park J, Im S, Moon SJ, et al. Churg–strauss syndrome as an unusual cause of dysphagia; case report[J]. Ann Rehabil Med, 2015, 39(3): 477–481.
- [4] 徐双艳, 邓丹琪. ANCA 相关性血管炎的诊疗进展[J]. 皮肤科学通报, 2019, 36(1): 9–14.
- Xu SY, Deng DQ. The development of diagnosis and treatment for ANCA-associated vasculitis[J]. Dermatol Bull, 2019, 36(1): 9–14.
- [5] 龙小平, 胡耀明, 唐艳华, 等. 环磷酰胺结合依那西普治疗类风湿性关节炎合并间质性肺炎的临床效果及对炎症因子表达的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(23): 69–70.
- Long XP, Hu YM, Tang YH, et al. Clinical effect of cyclophosphamide combined with etanercept on rheumatoid arthritis complicated with interstitial pneumonia and its influence on the expression of inflammatory factors[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2019, 12(23): 69–70.
- [6] 高琦, 杨林, 刘文, 等. 16 例 ANCA 相关性血管炎肺出血临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(10): 1819–1823.
- Gao Q, Yang L, Liu W, et al. Clinical analysis of 16 cases of ANCA-associated vasculitis with pulmonary hemorrhage[J]. J Clin Pulmonary Med, 2019, 24(10): 1819–1823.
- [7] Xu PC, Chen M, Zhao MH. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Chinese patients[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(5): 705–707.
- [8] Little MA, Smyth L, Salama AD, et al. Experimental autoimmune vasculitis: an animal model of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated systemic vasculitis[J]. Am J Pathol, 2009, 174(4): 1212–1220.
- [9] Xiao H, Heeringa P, Hu PQ, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice[J]. J Clin Invest, 2002, 110(7): 955–963.
- [10] Pedrollo E, Bleil L, Bautz FA, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) recognizing a recombinant myeloperoxidase subunit[J]. Adv Exp Med Biol, 1993, 336: 87–92.
- [11] Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K, et al. Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population[J]. Microbiol Immunol, 2007, 51(12): 1215–1220.
- [12] Fallows GA, Hamilton SF, Taylor DS, et al. Esophageal involvement in Wegener's granulomatosis: a case report and review of the literature[J]. Can J Gastroenterol, 2000, 14(5): 449–451.
- [13] 闫小妮, 殷燕, 任晓阳, 等. 认知行为干预在固态高分辨率食管测压检查中的应用效果[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(6): 416–420.
- Yan XN, Yin Y, Ren XY, et al. Application of cognitive education in esophageal high resolution manometry examination[J]. Chin J Pract Nurs, 2019, 35(6): 416–420.
- [14] 李莉, 彭丽华. 高分辨率测压法在食管动力检测中的临床应用[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(3): 279–282.
- Li L, Peng LH. Clinical application of high-resolution manometry in esophageal motility disorders[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2011, 20(3): 279–282.

(责任编辑:周一青)