

误诊为肺结核的显微镜下多血管炎 2 例并文献复习

刘 伟, 江 涛

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科, 重庆 400016)

Misdiagnosis of microscopic polyangitis as tuberculosis: report of 2 cases and literature review

Liu Wei, Jiang Tao

(Department of Respiratory, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【中图分类号】R593.2

【文献标志码】B

【收稿日期】2012-11-07

显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)是一种原发性小血管炎, 损害多系统、多脏器, 临床表现复杂; 早期表现差异较大, 可为咯血、潮热和肺部渗出增殖病变等肺结核表现, 也可为蛋白尿、血尿、血肌酐升高等肾损害表现。本文就本院 2 例 MPA 患者进行回顾性分析, 旨在探讨该疾病的临床特点, 以提高对以肺结核为表现的 MPA 的认识, 尽量减少对该病的漏诊、误诊。

1 临床资料

病例 1: 女性, 43 岁, 因“咯血近 1 月, 呼吸困难 1 周, 加重伴意识障碍 1 d”于 2011 年 10 月 19 日入本院。入本院前

约 1 月, 患者无明显诱因开始出现咯血, 为痰中带血, 量少, 伴潮热盗汗。患者曾于当地医院治疗, 查胸片等检查考虑肺结核, 给予异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇抗痨治疗 1 周, 血肌酐进行性升高而停药。来本院 1 周前, 突然出现呼吸困难, 并于入院前 1 d 加重伴意识障碍。入本院时呈昏迷状, 呼之不应, 无自主呼吸, 有创呼吸机辅助呼吸; 体温 36℃、脉搏 98 次/min、呼吸 20 次/min、血压 105/70 mmHg(多巴胺维持); 吸氧 5 L/min 下, 血气各指标尚可; 球结膜水肿, 瞳孔对光反射迟钝, 双肺呼吸音粗糙, 闻及明显湿罗音, 心脏(-), 腹部(-)。院外胸部 CT: 心包积液, 双肺上叶大片渗出和增殖病变为主。本院血常规: 白细胞总数 12.39×10^9 个/L, 血红蛋白 59 g/L, 中性粒细胞百分比 90.8%。肾功电解质: 尿素 16.9 mmol/L, 肌酐 502 μ mol/L, 尿酸 445 μ mol/L。尿常规: 尿蛋白 2+, 尿蛋白定性 3+, 尿隐血 3+; 尿少, 甚至无尿。肝功: 白蛋白 23 g/L, 转氨酶轻度升高。C 反应蛋白 278 mg/L, 降钙素原 3.7 ng/L, 血沉 160 mm/h。心肌酶谱: 肌红蛋白 758.5 ng/ml, 肌酸激酶同工酶 18.7 ng/ml, 心衰标志物 25 315 pg/ml, 心肌

作者介绍: 刘 伟, Email: 892495055@qq.com,

研究方向: 呼吸内科疾病。

通信作者: 江 涛, Email: j.tq@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000002.html>

在有磺胺类药物过敏史的患者。本例患者既往哮喘病史, 无磺胺类药物使用史, 使用帕瑞昔布钠后出现了严重的哮喘急性发作, 这在国内外文献中均未见报道, 可能与其引起的超敏反应有关。

由于帕瑞昔布钠在临床上使用的时间不长, 很多不良反应尚未知。该例不良反应提醒在应用此药时, 应严格按照药物的适应证和禁忌证使用。对于过敏体质的患者, 应用此药时应详细询问病史, 特别是磺胺类药物过敏史, 必要时可选择阿片类药物镇痛。在使用过程中应密切观察, 一旦出现不良反应, 应立即采取有效措施进行抢救。

参 考 文 献

[1] Jirattananphochai K, Thienthong S, Sriraj W, et al. Effect of pare-

coxib on postoperative pain after lumbar spine surgery: a bicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2008, 33(2): 132-139.

[2] Ng A, Smith G, Davidson AC. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy[J]. Br J Anaesth, 2003, 90(6): 746-749.

[3] Akaraviputh T, Leelouhapon C, Lohsiriwat V, et al. Effect of perioperative parecoxib injection on postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized study[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(16): 2005-2008.

[4] Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery[J]. Anesthesiology, 2002, 97(2): 306-314.

(责任编辑: 冉明会)

肌钙蛋白 0.096 ng/ml。凝血象异常。胃液隐血 3+。胸部高分辨率 CT+腹部 CT:①双肺门影增大模糊,双肺支气管血管束增粗、紊乱,局部呈网格状改变,双肺小叶间隔广泛增厚,双肺多发斑片状及磨玻璃密度阴影,以中内带明显;②颈根部、双侧腋窝、纵膈及腹主动脉旁多发淋巴结影;③心包积液,双侧胸膜增厚,双侧胸腔积水,邻近肺组织压迫性不张;④双肾体积稍增大,周围脂肪间隙模糊,双侧肾周筋膜增厚;⑤腹盆腔少量积液。心包积液常规:血红色,细胞总数明显升高,李凡他 3+。胸腹水常规:黄色,李凡他 2+。痰、心包积液及胸腹水未找到脱落细胞及抗酸杆菌。患者存在肾、肺、心、肝等多器官损害;给予重症监护、胃肠减压禁食、有创呼吸机辅助、强力抗感染、扩张支气管、血压维持、利尿、血液滤过、输血等对症支持治疗,及胸腹腔、心包穿刺抽液等操作。2 次查抗中性粒细胞核周抗体(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies, pANCA)阳性,抗髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)抗体 IgG 阳性,类风湿因子阳性,免疫球蛋白检测及补体阴性。治疗:甲基强的松龙 80 mg, 2 次/d,静脉滴注,连续 3 d,后改为口服强的松 40 mg/d。与使用甲基强的松龙当天,联合环磷酰胺 400 mg, 1 次/周,静滴。联合治疗 2 周后,患者精神尚可,神志清楚,回答切题,咳嗽咳痰,痰中少量带血,休息时稍感喘累、气促,尿量较少,听力减退。低热,脱离呼吸机,吸氧下无口唇紫绀,面部轻度浮肿;双下肺可闻及爆裂音,少量湿罗音;心腹(-),双下肢水肿明显。复查血常规:血红蛋白 54 g/L,中性粒细胞百分比 95.7%。肝肾功:白蛋白 29 g/L,肌酐 364 μ mol/L。尿常规:尿蛋白 1+, 隐血 3+, 白细胞 2+。临床症状改善,复查胸部 CT 示肺部阴影大部分吸收,肝肾功能明显改善。出院后未回访,电话咨询,患者咳嗽咳痰及喘累有所好转,精神可,可下床活动,生活勉强自理。

病例 2:女性,68 岁,因“咳嗽咳痰,伴畏寒发热 3 月”于 2010 年 2 月 2 日入本院。入本院前 3 月,患者无明显诱因出现咳嗽,初为白色泡沫痰、后为黄色浓痰,活动后喘累,伴畏寒发热,体温最高 39 $^{\circ}$ C,病程中出现头痛、四肢乏力、潮热盗汗、痰中带血。患者曾在当地医院查白细胞 10.86×10^9 个/L,结核菌素试验、自身免疫抗体阴性,胸部 CT 示双肺上叶及左肺下叶背段散在密度增高影;接受抗炎及异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇抗痨治疗一段时间后症状无缓解。入本院,推入病房,贫血貌,左下肺闻及湿罗音,右肺呼气相哮鸣音。血常规:白细胞 12.66×10^9 个/L、血红蛋白 89 g/L。肝肾功:白蛋白 29 g/L、尿素氮 11.4 mmol/L、肌酐 192 μ mol/L、尿酸 623.8 μ mol/L。肌红蛋白 74.26 ng/ml。尿常规:白细胞 111 个/UF、红细胞 344 个/UF、蛋白定性+、尿隐血++。血沉 134 mm/h, C 反应蛋白 182 mg/L, 类风湿因子 119 IU/ml, MPO 抗体 1:80、IgM 0.38 g/L,抗核抗体谱、结核抗体阴性,抗中性粒细胞胞质抗体(cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies, cANCA)及 pANCA 阴性,复查 pANCA 为 1:32 阳性。癌谱、痰找癌细胞及抗酸杆菌阴性。胸部 CT 示双肺上叶结节伴纵膈淋巴结肿大,双肺多发斑片状影。腹部彩超示双肾动脉阻力指数稍高。给予抗炎、继续抗痨、激素及相应的对症支持治疗。治疗 2 周后,患者症状无明显改善,复查血红蛋白继

续下降、肝肾功能进一步恶化,根据 pANCA 阳性等表现,临床诊断为 MPA。给予环磷酰胺及激素治疗。环磷酰胺 400 mg, 1 次/周;甲基强的松龙 80 mg, 2 次/d,治疗 20 d 后改为 40 mg, 2 次/d, 10 d 后口服泼尼松 60 mg/d,并逐渐减量。联合治疗 2 周后,患者未再发热,咳嗽咳痰及喘累明显好转。1 月后复查,血常规:白细胞 6.24×10^9 个/L、血红蛋白 99 g/L;肝肾功:尿素 8.9 mmol/L、肌酐 110 μ mol/L、尿酸正常;尿常规见少量红细胞;pANCA 阳性,cANCA 阴性,血沉、C 反应蛋白无异常。患者临床症状改善明显,实验室检查除 pANCA 阳性外,其他均有改善或恢复正常;复查胸部 CT 示肺部病灶吸收较明显,纵膈淋巴结肿大减轻。随访 6 月,患者偶咳嗽咳痰,稍感活动后喘累,精神可。复查血常规、尿常规、血沉阴性;C 反应蛋白 20.4 mg/L,肌酐 113 μ mol/L,pANCA 转为阴性。

2 讨论

2.1 定义

MPA 属自身免疫性疾病范畴,是一种系统性、坏死性血管炎,该病主要侵犯毛细血管、小静脉或微动脉等小血管,但也可累及小或中型动脉;肾脏和肺脏为最常受侵犯器官,全身其他器官,如眼、皮肤、关节、肌肉、消化道或中枢神经系统等也可受累^[1-2]。根据李文卉和汪年松^[3]研究,其发病与环境及遗传因素有关,ANCA、抗内皮细胞抗体、细胞因子、中性粒细胞、T 淋巴细胞联合作用,参与 MPA 疾病的发生发展。

2.2 临床表现

文献报道,本病任何年龄均可发病,发病率(1~3)/10 万人,40~50 岁最常见,男女比例 1~1.8:1^[4]。但翻阅近期有关 MPA 的文献,女性发病率有增高趋势,且有多篇文章报道以女性发病为主。全身性非特异性表现常出现乏力、消瘦、纳差等;其他器官受累表现,如皮疹、贫血、肌肉酸痛、视力及听力下降、心包积液等。肾脏是最常受累器官,王晓华等^[5]对 22 例 MPA 患者进行临床病理分析,全部患者均有不同程度的肾损害;临床上出现蛋白尿、血尿及不同程度的肾功能损害,部分病人呈急性肾炎表现,部分病人呈缓慢进行性肾功能衰竭;活检以新月体肾小球肾炎为主要表现(20 例),镜下可见毛细血管袢不同程度的纤维素样坏死。更多关于 MPA 肾脏受累表现的文献报道也与上述相符^[6]。肺为次之于肾脏的最易受累器官,有时也可是发病初期的唯一表现,常误诊为肺炎或肺结核^[7]。临床上常出现咳嗽咳痰、发热、咯血痰/咯血、活动后气促、呼吸困难,极少数患者可有胸痛。咯血或痰中带血可为疾病的首发症状,患者少量咯血,却表现出与咯血量不相称的症状和贫血^[8]。肺部影像学表现多样复杂,文献报道,可表现为网格状影、斑片渗出影、纤维条索影、磨玻璃影、蜂窝窝结构、胸腔积液及纵膈淋巴结增大等^[9]。肺组织活检示毛细血管炎、纤维化、无或极少免疫复合物沉积^[4]。本院 2 例患者同为女性,有不同程度的肾脏、肺损害;病程中均出现痰中带血且病例 1 为其首发症状,并有重度贫血及心脏、耳、胃肠道等受损表现,肺部高分辨 CT 呈多形性表现(图 1);其症状及影像学特点与文献一致。



图 1 治疗前高分辨 CT (病例 1)

Fig.1 High resolution CT before the treatment (case 1)

2.3 诊断

MPA 目前尚无统一诊断标准,如出现伴有 MPO-ANCA 阳性的多系统损害(肾、肺、皮肤等),排除继发性血管炎,就要考虑 MPA 诊断;病理学检查,如有典型的小血管炎表现即可确诊。中华风湿病学杂志列举了具有以下情况者,有助于 MPA 的诊断:①以中老年、男性多见;②具有上呼吸道感染或药物过敏样等前驱症状;③出现蛋白尿、血尿(和)急性肾功能不全等肾脏损害表现;④伴有肺部或肺肾综合征的临床表现;⑤伴有关节、眼、耳、心、胃肠道等全身各器官受累表现;⑥pANCA 阳性;⑦肾、肺活检有助于诊断^[4]。明确诊断最重要的检查是受累脏器活检;ANCA,尤其是 pANCA 在诊断本病是公认的重要血清学标志物,且其滴度与疾病的活动度有相关性。绝大多数患者 ANCA 呈阳性,有报道显示 MPA 中 pANCA 阳性率达 72.7%^[5]。且合并 MPO 抗体检测可提高 MPA 的敏感性和特异性,使之高达 99%。多数患者出现血沉加速、C 反应蛋白升高、血清白蛋白减少,部分可有类风湿因子、抗核抗体阳性^[6]。本院 2 例患者都曾误诊为肺结核,并正规抗痨治疗,而延误病情。该例名患者虽未行肾脏或肺活检,但均出现 pANCA、抗 MPO 抗体阳性及上诉诊断要点,经治疗后临床症状、实验室检查、肺部病变(图 2)均改善以及 pANCA 转阴,已达到 MPA 诊断标准。误诊原因主要是对该病认识不够,被患者的首表现所误导。因此,当遇到中老年人有少量咯血或肺部多形性为首表现,应提高警惕,如出现进行性的肾功能损害,或其他系统受损表现,应做肾活检、ANCA 检查,及时诊断,及早治疗,提高预后。



图 2 治疗后高分辨 CT (病例 1)

Fig.2 High resolution CT after the treatment (case 1)

2.4 治疗及预后

目前 MPA 的治疗分 3 个阶段:诱导期、维持缓解期和治疗复发^[4]。常用药物有糖皮质激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、酶酚酸酯等。国内外均建议联合治疗,常用激素联合环磷酰胺,并

根据情况选择静脉或口服用药方式。病情重者可使用甲基泼尼松龙冲击治疗,及血浆置换、丙种球蛋白封闭。对于进入末期肾功能衰竭患者,需进行血液透析治疗、肾移植。近年研究的生物制剂,如肿瘤坏死因子- α 拮抗剂 (infliximab) 和抗 CD20 单抗 (rituximab) 对于复发率高及爆发性 MPA 有一定疗效,但仍需更多的临床资料支持。本院 2 例患者疾病初期均使用甲基强的松龙联合环磷酰胺静脉用药,后逐渐减量及改为口服治疗。而且病例 1 因为病情重,肾功恶化快,联合治疗前后均给予血液滤过等治疗。患者病情均得到缓解,其中 1 例仍在随访中。较多文献报道,MPA 治疗缓解率可达 90% 及以上,王晓等^[10]调查了 18 例 MPA 患者,其诱导期治疗缓解率 73.3%。有文献显示 MPA 患者 5 年生存率接近 80%^[11]。预后与能否及时诊断和正规化治疗有关,也与患者年龄、肾功能损害程度及肺间质纤维化、弥漫性肺泡出血密切相关。李俊和蔡柏蔷^[9]对 29 例 MPA 患者中 10 例死亡病例分析显示,8 例死于肺部感染,2 例死于弥漫性肺泡出血。另有报道称,伴有肺纤维化的病例,患者病死率增加^[12]。MPA 患者易造成误诊及漏诊,其原因在于:由于受累血管部位及大小不同,临床表现多样复杂,缺乏特异性;不同地区对于此病的认识上存在较大差距,而明确诊断需要依赖于受损脏器病理检查及 ANCA 等,但这些并非常规检查,有的医院并未开展。

参 考 文 献

- [1] Nagai Y, Hasegawa W, Igarashi N, et al. Cutaneous manifestations and histological features of microscopic polyangiitis [J]. Eur J Dermatol, 2009, 19(1): 57-60.
- [2] Kaaroud H, Boubaker K, Beji S, et al. Microscopic polyangiitis: an unusual neurologic complication [J]. Saudi J Kidney Dis and Transpl, 2011, 22(2): 331-334.
- [3] 李文升, 汪年松. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性系统性血管炎发病机制研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(4): 366-369.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 显微镜下多血管炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(4): 259-261.
- [5] 王晓华, 胡惠民, 高翔, 等. 显微镜下多血管炎 22 例临床病理分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(4): 323-325.
- [6] 郭志玲, 付建斌, 贾国强. 显微镜下多发性血管炎肾损害 23 例临床病理分析 [J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(10): 608-610.
- [7] 强军, 高万勤, 余卫, 等. 显微镜下多血管炎肺损害的临床与 CT 表现 [J]. 中华放射学杂志, 2009, 43(10): 1052-1055.
- [8] 张建辉, 陶一江. 警惕以咯血为首发症状的显微镜下多血管炎 [J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(6): 705-706.
- [9] 李俊, 蔡柏蔷. 显微镜下多血管炎 29 例肺部病变特点分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(11): 949-951.
- [10] 王晓, 柴华旗, 周玲, 等. 显微镜下多血管炎 18 例临床特点分析 [J]. 苏州大学学报(医学版), 2009, 29(3): 550-551.
- [11] Belmont HM. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis [J]. Bull NYU Hospital Jt Dis, 2006, 64(1-2): 60-66.
- [12] Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis [J]. Eur Respir J, 2010, 36(1): 116-121.

(责任编辑:唐秋姗)