

· 临床实践 ·

韦格纳肉芽肿病肺损害 18 例临床分析及文献复习

崔永慧¹, 杨军锋², 陈佩³

1. 兰州石化总医院呼吸内科, 甘肃 兰州 730060; 2. 西安市第五医院风湿科三病区, 陕西 西安 710082;
3. 第四军医大学西京医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安 710032

关键词: 韦格纳肉芽肿病; 肉芽肿, 坏死性; 血管炎, 坏死性; 肺损害

中图分类号: R 593.9 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2015)02-0235-03

韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis, WG)

是一种少见疾病,与遗传、感染、免疫和环境等因素相关,以坏死性肉芽肿和坏死性血管炎为特征的多系统疾病^[1-2]。该病可能侵犯几乎任何系统和器官,但主要累及上呼吸道、肺和肾脏,有资料显示肺部受侵犯约占 75%~95%^[3]。为了解该病肺损害情况,本文对西京医院呼吸科确诊的 18 例 WG 伴有肺损害病例的临床资料结合文献复习进行回顾性分析。

1 临床资料

1.1 一般资料 2007 年 1 月至 2014 年 7 月西京医院呼吸科确诊的 18 例 WG 合并肺损害患者,其中男 16 例,女 2 例,男女比例为 8:1。发病年龄 27~80 岁,平均 50.5 岁。年龄分布为 20~29 岁 1 例,30~39 岁 4 例,40~49 岁 5 例,50~59 岁 4 例,60~69 岁 2 例,70~79 岁 2 例。从初发到确诊时间 20 d~3 年,平均 10.2 个月。诊断采用 1990 年美国风湿病协会制定的诊断标准^[4]。(1)鼻或口腔炎症:逐渐加重的痛性或无痛性口腔溃疡,脓性或血性鼻腔分泌物;(2)X 线胸片异常:结节、固定位置的肺浸润或空洞;(3)尿沉渣异常:镜下血尿,红细胞数超过 5 个/高倍视野,或出现红细胞管型;(4)组织活检提示肉芽肿炎性改变,位于动脉壁内或血管周围,或血管外。有血管炎的患者伴上述 2 条或 2 条以上可诊断 WG。

1.2 合并基础疾病 合并基础疾病 10 例(高血压 4 例,糖尿病 1 例,慢性阻塞性肺疾病 2 例,慢性乙型肝炎 1 例,腔隙性脑梗死 1 例,左眼人工眼球植入 1 例),占 55.6%;无基础疾病者 8 例,占 44.4%。

1.3 临床表现和影像特征 70% 以上的患者有发热及呼吸道症状,多系统临床表现见表 1。鼻和肺部 CT 表现见表 2。

表 1 18 例 WG 的临床表现

部位	临床表现	例(%)
肺	咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难、胸痛	14(77.8)
眼	球结膜充血、疼痛、视物模糊、分泌物多	5(27.8)
耳	耳鸣、中耳炎、听力减退、乳突炎	5(27.8)
鼻	鼻炎、鼻窦炎、鼻中隔溃疡、鼻中隔穿孔、鼻骨破坏	5(27.8)
口咽部	咽炎、口腔溃疡、声带麻痹、声音嘶哑	2(11.1)
肾	血尿、蛋白尿、肾功能不全	6(33.3)
皮肤	特发性白斑	1(5.6)
心脏	心肌缺血、心包炎、心律失常	3(16.7)
神经系统	头痛、头晕、面神经麻痹	2(11.1)
全身表现	发热	13(72.2)

表 2 18 例 WG 的 CT 影像特征

部位	影像特征	例(%)
鼻	上颌窦、筛窦或蝶窦有炎症改变,并有黏膜增厚或积液	7(38.9)
	息肉	2(11.1)
	鼻甲肥厚	3(16.7)
肺	双肺多发斑片或结节状阴影	12(66.7)
	肺实变伴结节影	3(16.7)
	沿血管束分布的斑片状影	1(5.6)
	有胸腔积液	6(33.3)
	有心包积液	2(11.1)
	肺单发肿块影伴空洞	1(5.6)
	肺单发肿块影	1(5.6)
	纵隔淋巴结肿大	1(5.6)

1.4 实验室检查 白细胞计数升高 14 例(77.8%),C 反应蛋白升高 15 例(83.3%),血红蛋白下降(<100 g/L)8 例(44.4%),红细胞沉降率增快 17 例(94.4%)。抗中性粒细胞抗体(ANCA)阴性 5 例;ANCA 阳性 13 例,其中抗中性粒细胞胞浆抗体(cANCA)阳性 11 例,以及抗中性粒细胞核周抗体(pANCA)阳性 2 例。

1.5 确诊方式 经皮肺穿刺活检 11 例,电子支气管镜检 4 例,鼻黏膜手术活检 1 例,由病理学结果证实;根据临床症状及 cANCA 阳性确诊 2 例。

2 讨论

WG 是一种坏死性肉芽肿性血管炎,是原发性小血管炎的一种,亦是 ANCA 相关性小血管炎之一,属

于自身免疫病范畴^[5],可能与免疫异常及自身免疫性疾病有关^[6]。该病全身脏器均可累及,其中以上、下呼吸道及肾脏受累最为多见,典型病例表现为上呼吸道病变、肺部病变及肾脏病变三联征^[7]。WG 患者常有 cANCA 升高,研究结果表明 cANCA 是 WG 的特异性抗体,可作为诊断和监测 WG 活动性的指标,活动期特异度为 97%~100%^[8]。临床上多呈中轴病变(鼻、肺、肾)多系统受累,cANCA 检测对其诊断的特异性达 95%~98%,尤其在活动期有系统性表现的患者几乎达 100%,是诊断 WG 最敏感、最特异的实验室检查方法^[9]。因此对 cANCA 阳性,虽无其他特殊临床表现者,亦应警惕 WG;但 cANCA 阴性也不能排除 WG^[10]。本组病例 ANCA 阳性 13 例(cANCA 11 例,pANCA 2 例),ANCA 阴性 5 例,同既往研究相似。WG 临床表现复杂,易误诊,早期诊断至关重要,诊断主要依据临床表现、组织学检查和 ANCA 的测定。如果患者出现典型的三联征表现,即上呼吸道症状、肺部和肾脏症状,且 ANCA 阳性,不需要活检即可确诊,但多数患者需取活组织进行病理检查才能确诊^[11]。本组病例 16 例经组织病理学确诊,2 例根据典型临床症状及实验室 ANCA 阳性确诊。

WG 可发生于任何年龄,以 40~50 岁多见,男性稍多于女性^[8,12]。胡云衢等^[13]报道发病平均年龄 43.8 岁。北京协和医院回顾分析 1992 年 7 月至 2009 年 7 月 96 例住院诊治的 WG 患者的临床资料,显示男女比例为 1:1.13(45/51),发病年龄 4~71(39±15)岁;病程 1 个月~16 年,平均 13.6 个月。本组资料平均年龄 50.5 岁,男女比为 8:1,考虑系病例数太少及就诊时均已经出现肺部损害,不能整体反映 WG 的临床发病情况。肺受累是 WG 的一个重要特征,疾病最初发作是 45%,整个发病过程中为 87%。肺的临床表现有很大差异,从无症状的肺渗出、轻微的肺咯血,到最终发展为严重的肺泡出血综合征导致呼吸衰竭。患者可出现咳嗽、咯血、胸膜炎及呼吸困难,1/3 患者可无症状。李爱民等^[14]研究 WG 肺部症状,咳嗽、咳痰 19 例(55.9%),咯血 8 例(23.5%),胸痛 5 例(14.7%),气短呼吸困难 5 例(14.7%),无肺部症状 10 例(29.4%)。本组患者有肺部症状者 14 例,占 77.8%,表现为咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难及胸痛,4 例患者有肺部影像学损害,但无肺部症状。

WG 典型肺部 CT 征象为“多样性、多发性、多变性和空洞形成”,即肺内多发结节或肿块影、斑片或球形实变影,常伴空洞形成,病灶容易反复发生,不典型者则表现为单发结节、肿块、空洞影等。Lohrmann

等^[15]报告 57 例 WG 的肺 CT 表现中,前 3 位常见表现是结节影/肿块影、实变影和磨玻璃样影,53 例(93%)有 1~22 个肺部结节影或者肿块影,其中 37 例呈双肺分布;17 例(29.8%)表现为 50 处实变影,其中 14 例合并有其他类型的异常表现;16 例(26.3%)表现为 32 处磨玻璃样影,其中 11 例合并其他异常改变;22%的结节影和肿块影患者合并有内壁不规则的厚壁空洞;其他影像学改变包括支气管壁增厚、支气管扩张、线状影、胸膜增厚、胸腔积液以及肺门/纵隔淋巴结肿大等。胡如浩等^[16]报道 WG 患者的 CT 表现为多发病变 81 例(73.6%),其中多发结节或肿块为主,可伴小片状影 64 例;多发实变及磨玻璃影为主 17 例(21.0%);单发病例 29 例(26.4%),其中单发结节或肿块 17 例,单发实变或磨玻璃影 10 例,肺不张 2 例。伴随征象:空洞 69 例(62.7%);毛刺征象 37 例(33.6%);供血血管征 11 例(10.0%);楔形病灶 11 例(10.0%);胸腔积液 11 例(10%);支气管壁增厚 支气管扩张 8 例(7.3%);淋巴结肿大 4 例(3.6%)。

由于 WG 起病多较隐匿,且累及多个脏器,临床表现复杂,早期诊断较困难,误诊率较高。本组病例曾误诊为肺结核、重症肺炎、肺癌等。有 1 例患者以轻微气短为首发症状,胸部 CT 提示右侧胸腔积液,右侧胸膜不规则增厚,右下肺实变,PET/CT 提示肿瘤,多次行胸膜活检及肺活检均未发现明确肿瘤病变,按肿瘤给予胸腔内注射顺铂治疗无效,后逐渐出现肾功能损害,且右上肺及左肺出现大片状浸润影,后查 cANCA 阳性,蛋白酶(PR)3(+++)。经激素冲击治疗后症状好转,因脑干出血猝死。另 1 例病例诊断为“左肺结核”,行手术切除,术后病理诊断为“肺结核”,正规抗痨 1 年余无效,且右肺出现结节影,内有小空洞,行 CT 引导下经皮肺穿刺活检,组织切片连同既往术后切片送往南京鼓楼医院病理科得以最终确诊为 WG。因次我们要重视 WG 的鉴别诊断^[17]。(1)肺癌伴肺内多发转移:癌灶内可见不规则空洞及毛刺,多为厚壁偏心空洞,有时可见到壁结节,但其转移灶多境界清楚,空洞、毛刺及晕征均少见,这对于两者的鉴别诊断有重要价值。同时肺癌的纵隔及肺门淋巴结肿大较 WG 常见。(2)肺隐球菌:该病 CT 表现亦多样,可表现为多发结节肿块,病灶周围可见毛刺及晕征,有时两者很难鉴别。但肺隐球菌患者多见于青中年男性,常无症状,在体检时发现或有轻微的咳嗽、发热、胸痛等。而 WG 多伴有鼻、肺、肾、眼、耳等多系统受累表现。(3)侵袭性曲霉病:该病有时亦表现为多发空洞,病灶外常见晕征,但

其多发于免疫功能低下宿主,如白血病、艾滋病、器官移植或放化疗后的患者。(4)肺结核:结核病灶多发于两上叶尖后段及下叶背段,结节密度较高且多不均匀钙化,病灶周围常见卫星灶。同时需要注意有无鼻、耳、眼、肾脏、心脏、皮肤、神经系统等损害,可行早期活检以明确诊断。

WG 治疗可分为三期:诱导缓解期、维持缓解期以及控制复发期。细胞毒性药物如环磷酰胺和糖皮质激素治疗 WG 非常有效,可明显、快速缓解病情^[12,18]。目前国际上一般建议糖皮质激素加环磷酰胺联合治疗 WG,疗程不少于 18 个月^[19]。

WG 在临床上属于少见病,能否早期确诊与患者首诊医生、首诊科室及医院医疗水平密切相关,对于有耳鼻喉、呼吸系统、眼部、皮肤、甚至泌尿系统症状的患者,经专科常规治疗无缓解时,应高度警惕 WG。尽快活检,并行 ANCA 检查以明确诊断。

参考文献

[1] Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, et al. Airway involvement in Wegener's granulomatosis[J]. *Rheum Dis Clin Noah Am*, 2007, 33(4): 755 - 775.

[2] Allen SD, Harvey CJ. Imaging of Wegener's granulomatosis[J]. *Br J Radiol*, 2007, 80(957): 757 - 765.

[3] 廖竞智, 孙铁英, 曹振伟. 韦氏肉芽肿[M]//罗慰慈. 现代呼吸病学. 北京:人民军医出版社, 1997:763 - 764.

[4] 邹和建, 梅振武. 原发性血管炎[M]//陈灏珠. 实用内科学:下册. 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2006:2574 - 2578.

[5] 李美华, 冯勃. 韦格纳肉芽肿病——一个有待商榷的疾病名称[J]. *中华耳科学杂志*, 2009, 7(4): 278 - 279.

[6] 张孔. 韦格纳肉芽肿病肺损害的临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(10): 623 - 625.

[7] de Souza FH, Radu Halpern AS, Valente Banbas CS, et al. Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(8): 855 - 860.

[8] 张国华, 吴庆军, 张立民, 等. 韦格纳肉芽肿病 100 例临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(10): 677 - 681.

[9] Lamprecht P, Cross WL. Wegener's granulomatosis[J]. *Herz*, 2004, 29(1): 47 - 56.

[10] 蔡柏蔷. 坏死性肉芽肿血管炎(韦格纳肉芽肿病)[M]//蔡柏蔷, 李龙云. 协和呼吸病学:下册. 2 版. 北京:协和医科大学出版社, 2010:1558 - 1559.

[11] 林淑梅. 韦格纳肉芽肿的诊疗共识[M]//冯起校. 专科医师培训指南-呼吸与危重症医学科必读. 北京:人民卫生出版社, 2012:207 - 211.

[12] Martinez F, Chung JH, Digumarthy SR, et al. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation[J]. *Radiographics*, 2012, 32(1): 51 - 69.

[13] 胡云衢, 任海波, 孙世安, 等. 韦格纳肉芽肿临床分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33(9): 680 - 683.

[14] 李爱民, 方向群, 解立新, 等. 韦格纳肉芽肿 34 例肺损害的临床分析[J]. *山西医科大学学报*, 2007, 38(8): 721 - 724.

[15] Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, et al. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature[J]. *Eur J Radiol*, 2005, 53(3): 471 - 477.

[16] 胡如浩, 李红兵, 程寿林, 等. 肺韦格纳肉芽肿的 CT 表现(附二例报告并文献复习)[J]. *实用医学影像杂志*, 2012, 13(3): 176 - 179.

[17] 万齐, 赵康艳, 李新春, 等. 肺韦格纳肉芽肿病 CT 征象分析[J]. *放射学实践*, 2013, 28(11): 1128 - 1131.

[18] 中华医学会风湿病学分会. 韦格纳肉芽肿病诊断和治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(3): 194 - 196.

[19] 李亚平, 王世礼. 我国韦格纳肉芽肿病的诊断与治疗现状[J]. *临床肺科杂志*, 2007, 12(3): 250 - 251.

收稿日期:2014 - 11 - 12 修回日期:2014 - 11 - 22 编辑:石嘉莹