

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202422477

· 鼻-鼻窦疾病专栏 ·

从1例鼻窦炎的诊治认识抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎

刘雪峰,杨智玲,何佳怡,何健,马世融

(甘肃省人民医院耳鼻咽喉头颈外科,甘肃兰州730000)

中图分类号:R765.4⁺1

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis, AAV)在耳鼻咽喉头颈外科临床少见,其临床常表现为鼻出血、鼻溃疡、鼻息肉、鼻窦炎等,尤其病变早期局限时常被误诊。但是AAV的早发现,早治疗对其诊疗具有重要意义。本文报道1例早期以难治性鼻窦炎症状为主的AAV诊疗过程,以其对临床起到借鉴作用。

1 临床资料

患者,男,53岁,因鼻塞、流脓涕伴反复发热3 d于2022年6月7日就诊于我院。追问病史患者于入院前3个月因鼻塞、流脓涕伴鼻臭味就诊于当地医院,行鼻窦CT检查提示全组鼻窦炎(图1)。经住院行鼻内镜手术治疗、术后鼻腔冲洗、抗炎对症治疗,术后半个月患者自觉鼻塞、鼻臭味加重,复诊于当地医院,予以鼻内镜换药处理及口服抗感染药物治疗,但患者鼻部症状反复加重。3 d前患者出现鼻塞、流脓涕加重,伴发热,最高体温39℃,伴咽喉痛,吞咽时加重,伴声嘶,偶伴咳嗽、咳痰,痰色黄,再次就诊于当地医院,行电子喉镜检查示双侧鼻腔见大量黄色分泌物及干痂,会厌左侧黏膜糜烂,会厌谷、双侧室带及披裂见大量黄色分泌物粘附,双侧声带肿胀。予以雾化治疗2 d后患者自觉病情逐渐加重,遂就诊于我院门诊,血常规检查示白细胞 $14.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞87.9%,C反应蛋白 $>263.70 \text{ mg/L}$,以急性上呼吸道感染,感染性发热收治入院。自发病以来,患者精神欠佳,睡眠差,饮

食差,大小便如常,体重稍有减轻。

体征:体温38.6℃,面容潮红,鼻外观端正,双侧鼻腔可见大量黄脓性液及黄褐色伪膜滞留粘附。鼻内镜检查示双侧钩突缺失,上颌窦窦口及前后组筛窦术后开放状态,可视及鼻窦内黏膜表面均见大量黄白色伪膜粘附及脓液滞留,清理伪膜显露的中下鼻甲黏膜水肿,不易出血。鼻腔伪膜向后延续至鼻咽部,鼻咽部黏膜充血水肿(图2a、b)。电子喉镜检查示咽喉部黏膜急性充血水肿,咽后壁黏膜散在点状黏膜下出血点,会厌黏膜充血,喉腔及双侧梨状窝见黏脓性分泌物滞留。双侧声带活动尚可。双下肢及腹部可见多发皮肤大小不等溃疡(图2c)。鼻窦CT提示:双侧全组鼻窦炎症,脓液滞留(图2d~f)。

入院完善各项检查后立即于局麻鼻内镜下行鼻腔清理术,同期取可疑鼻腔组织送活检。2022年6月10日血常规示:白细胞 $23.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞82.2%,红细胞 $3.47 \times 10^{12}/L$,血红蛋白94 g/L。感染两项示:白介素-6 48.94 pg/mL,降钙素原6.402 ng/mL。细菌涂片示:白细胞 >25 /低倍镜下,上皮细胞 <10 /低倍镜下。咽拭子培养结果提示:白假丝酵母菌生长、金黄色葡萄球菌。血培养细菌瓶无细菌生长。真菌两项回报示:曲霉菌半乳糖甘露醇聚糖定量0.15S/CO,1-3-β-D葡聚糖35.03 pg/mL。D-二聚体10.08 μg/mL。胸部CT提示:双肺多发支气管扩张合并感染;双肺多发结节,多考虑炎性;纵隔多发淋巴结增大。补充诊断:感染性休克。根据细菌培养结果调整抗生素为注射用哌拉西林钠/他唑巴坦纳及补液治疗。6月11日尿液红细胞形态回报:尿蛋白定性阳性(1+),尿潜血定性阳性(2+),尿红细

基金项目:甘肃省自然科学基金(20JR10RA391)。

第一作者简介:刘雪峰,男,硕士,副主任医师。

通信作者:何健,Email:h8281956@163.com

胞总数 36 000 个/mL, 24 h 总蛋白 0.74 g/24 h, 24 h 尿白蛋白 390.76 mg/24 h, 尿白蛋白/尿肌酐 66.00 mg/mmol。病理回报提示鼻腔黏膜慢性化脓性炎, 可见较多坏死, 脓肿形成(图3)。经治疗 6 月 13 日患者发热、寒战、鼻塞、鼻臭味症状明显缓解。查体鼻腔黏膜表面仍有较多伪膜粘附, 伴中鼻道脓性分泌物潴留。血常规示: 白细胞 $12.2 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 86.40%。感染两项示: 白介素-6 165.72 pg/mL, 降钙素原 0.600 ng/mL。细菌涂片示: 偶见白细胞, 未见可疑细菌及真菌。培养结果提示金黄色葡萄球菌。T 淋巴细胞亚群提示: 总 T 细胞 ($CD3^+$) 54.7%, 辅助性 T 细胞 40.50%, 杀伤性 T 细胞 14.10%, Th/Ts 2.87。自身抗体回报: 抗核抗体弱阳性, 核周型抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 阴性, 胞浆型 ANCA 弱阳性, 抗髓过氧化物酶抗体 < 20.00 RU/mL, 抗蛋白酶 3 抗体 > 200.00 RU/mL, 抗环瓜氨酸肽抗体 0.70 U/mL。修正诊断为 ANCA 相关性血管炎, 急性上呼吸道感染, 感染性休克, 感染性发热, 急性咽喉炎, 支气管扩张合并感染, 贫血, 铁缺乏。继续抗感染及局部换药等对症支持治疗。6 月 17 日血常规示: 白细胞 $11.6 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 78%。感染两项示: 白介素-2 9.82 pg/mL, 降钙素原 0.058 ng/mL。D-二聚体 2.20 $\mu g/mL$ 。生化回报提示: 白蛋白 31.10 g/L, 尿素 10.44 mmol/L, 血肌酐 43.80 $\mu mol/L$, 尿素/肌酐 238.36, 尿酸 94.00 $\mu mol/L$ 。改用甲泼尼龙注射液 80 mg 静脉注射, 每日 1 次、环磷酰胺 0.8 g + 0.9% 盐水静脉注射及抑酸, 补钙, 预防血栓等对症治疗方案。经治疗 10 d 后患者鼻塞、流脓涕、发热、咽喉痛等症状缓解, 予以出院, 每月定期复诊治疗, 院外口服甲泼尼龙片 40 mg 继续治疗, 逐渐减量。

2022 年 8 月 6 日复诊, 患者偶发鼻塞及鼻臭味, 伴声嘶, 运动时可有呼吸困难, 鼻内镜检查见鼻腔黏膜表面散在白色伪膜粘附, 鼻中隔后端部分缺失, 双侧中鼻道及鼻咽部可见少量黏脓性分泌物粘附(图 4a~c)。继续口服甲泼尼龙治疗。2022 年 10 月 14 日复诊时患者出现呼吸困难加重, 伴咽痛, 咳嗽加重, 无鼻塞, 流脓涕, 鼻内镜检查见鼻腔黏膜光滑, 双侧中鼻道见少量黄色干痂, 鼻道引流尚可。电子喉镜见双侧声带接近正中位麻痹(图 5a~c)。收住入院后突发喉梗阻急诊予以气管切开, 继续予以甲泼尼龙注射液联合环磷酰胺治疗。目前气管切开状态维持, 继续免疫科专科随诊中。

2 讨论

2012 年美国 Chapel Hill 共识会议指出 AAV 是以小血管炎症反应和纤维素样坏死, 血清 ANCA 自身抗体阳性为特点并可累及全身多系统的免疫性疾病。包括肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA), 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA), 显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)^[1]。其主要病理特征为小血管坏死性炎症和纤维素样坏死, 可有免疫复合物沉积, 呼吸道及肾等重要器官最常累及^[2-3]。

AAV 临床症状复杂多变, 误诊率高, 但早发现和早治疗在防止出现严重脏器损害, 如肺出血和肾衰竭等方面具有重要意义^[4]。目前主要以 1994 年的美国 Chapel Hill 会议制定的血管炎分类标准为临床诊断: ① ANCA (+), 同时有 AAV 累及多器官表现 (如急性肾小球肾炎, 肺出血, 或五官与皮肤受损), 有或无病理活检支持。② ANCA (-), 但有 AAV 所致多器官受累, 同时有肾活检与其他部位活检的典型 AAV 病理特征。③ 排除自身免疫性疾病 (如系统性红斑性狼疮、类风湿性关节炎), 过敏性紫癜、肿瘤、冷球蛋白血症等疾病所致的继发性血管炎^[5]。欧洲血管炎研究组将 AAV 分为局限型、早期系统型、全身型、重型以及难治型。需要注意的是临床中局限性 GPA 存在 ANCA 阴性的可能^[6]。所以要警惕 ANCA 病程中转阳时, 可能是由局限性 AAV 进展到系统性 AAV。AAV 早期通常临床症状无特异性, 同时很多耳鼻咽喉头颈外科医生对 AAV 认识不足, 极易导致对本病误诊或漏诊^[7]。

AAV 的鼻部症状主要有鼻塞、流涕、嗅觉减退、鼻腔异味、鼻痛等鼻窦炎症状以及鼻出血。体检可见鼻腔黏膜结痂, 鼻中隔穿孔及鞍鼻。临床症状并无特异性, 仅靠症状判断很难做出 AAV 的诊断。本病例中, 患者早期就仅表现为鼻塞、鼻臭味等鼻窦炎的症状。而且体征中也未出现鼻中隔穿孔、鼻黏膜结痂等可疑性表现。由于慢性鼻窦炎是耳鼻咽喉科常见病之一, 很多时候以首发症状为鼻窦炎表现的 AAV 误诊率非常高。对于耳鼻咽喉科医生来说, 对于出现所谓“难治性鼻窦炎”时, 同时鼻腔黏膜表现出白膜粘附, 黏膜有缺血坏死的体征时需要警惕 AAV 的可能。



图1 院外首次发病术前鼻窦CT 1a:双侧眶下气房解剖变异,前筛上颌窦炎症表现;1b:上颌窦及后筛炎症表现;1c:蝶窦及中下鼻甲炎症 **图2** 入院时鼻内镜检查、体检及CT 2a:右侧鼻腔广泛鼻黏膜坏死,脓液潴留;2b:左侧鼻腔鼻黏膜坏死改变;2c:下肢皮肤局部坏死,溃疡形成;2d:鼻腔上颌窦筛窦术后炎症,脓液潴留;2e:后筛术后炎症,脓液潴留;2f:蝶窦术后炎症,脓液潴留 **图3** 鼻腔病理示鼻腔黏膜慢性化脓性炎症,可见较多坏死,脓肿形成(HE ×100) **图4** 治疗2个月后复诊 4a:右侧鼻腔黏膜坏死明显改善;4b:左侧鼻腔黏膜坏死,化脓好转;4c:后鼻孔瘢痕狭窄,鼻中隔后端部分缺失,黏膜炎症改善 **图5** 治疗4个月后鼻腔及喉镜检查 5a:右侧鼻腔黏膜光滑,少量粘连;5b:左侧鼻腔黏膜光滑,少量脓痂;5c:电子喉镜显示吸气时双侧声带麻痹

AAV典型的病理学表现为寡免疫沉积性小血管炎,如局灶、节段性纤维素样坏死,还可伴有血管周围肉芽肿性炎症,以肺部及肾脏病理改变较为典型^[8]。MPA是一种坏死性、非肉芽肿性、寡免疫复合物小血管炎,最常累及呼吸道及肾等重要器官,以坏死性新月体肾小球肾炎和出血性肺毛细血管炎为突出表现^[9];GPA是以呼吸道和肾脏受累为特点的坏死性肉芽肿性小血管炎;EGPA是以嗜酸性粒细胞增多和炎性肉芽肿为病理特征的小血管炎,常累及呼吸道,是以鼻窦炎和哮喘为突出表现的综合征^[10]。AAV的诊断中鼻腔病理为典型肉芽肿性血

管炎的阳性率并不高,在慢性鼻窦炎合并AAV的诊断中可起到辅助作用,即使活检阴性也不能排除AAV的可能,需要结合临床症状及免疫学指标综合分析^[11]。该病例中鼻部活检为鼻腔黏膜慢性化脓性炎,可见较多坏死,脓肿形成。病检结果中并未回报明确小血管炎及坏死性肉芽肿形成。但病检结果中黏膜的坏死病变结合临床症状及免疫学检查才最终得以明确诊断。

自身抗体的检测中,ANCA是以中性粒细胞和单核细胞胞质成分为靶抗原的自身抗体,是AAV的发病、诊断、分类、病情评估和指导治疗的重要免疫

学指标^[12]。GPA中PR3-ANCA阳性率65%~75%,MPO-ANCA阳性率20%~30%,且有5%的ANCA阴性率。MPA中PR3-ANCA阳性率20%~30%,MPO-ANCA阳性率55%~65%,有5%~10%的ANCA阴性率。EGPA中PR3-ANCA阳性率<5%,MPO-ANCA阳性率30%~40%,且有55%~65%的ANCA阴性率^[13]。因此无论ANCA是否为阳性并不能作为AAV诊断的唯一依据,自身抗体检测需要联合临床症状及病理学诊断共同来确诊。本例患者自身抗体回报:抗核抗体弱阳性,p-ANCA阴性,c-ANCA弱阳性,抗髓过氧化物酶抗体(-),抗蛋白酶3抗体(+)。最终明确诊断最主要的依据还是自身抗体检测结果。所以ANCA在AAV的诊断中所具备的敏感性和特异性具有非常重要的意义。

AAV临床症状常涉及耳鼻咽喉,尤其GPA和EGPA多见,常出现呼吸道受累,鼻科常需要与鼻腔恶性肿瘤(NK-T细胞淋巴瘤,嗜酸性粒细胞性白血病等),鼻腔特异性感染(鼻结核、鼻真菌、鼻梅毒),其他类型血管炎[巨细胞动脉炎、结节性多动脉炎以及免疫结缔组织病(IgG4相关性鼻炎、系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征等)]相鉴别^[14]。对于耳鼻咽喉头颈外科医生而言,首先就是对AAV有一定的认识。对于常规治疗或者常规手术治疗效果欠佳的病例,我们要有考虑到AAV的意识,知晓与哪些疾病鉴别,才能做到早发现、早治疗,对AAV的诊疗具有重要意义。

综上所述,以鼻窦炎症状为表现的AAV是耳鼻咽喉头颈外科少见性疾病之一。其临床表现多样,目前尚无明确的诊断标准,诊断需临床表现、自身抗体检测以及病理结果综合分析确定。耳鼻咽喉头颈外科医生应该提高对AAV认识的同时加强多学科会诊制度,使得AAV得以早期诊断、早期治疗,以改善患者预后。

参考文献:

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1):1-11.
- [2] Fonseca JA, Gameiro J, Duarte I, et al. The neutrophil-to-lym-

phocyte ratio as a marker of vasculitis activity, severe infection and mortality in anca-associated vasculitis: A retrospective study [J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2021, 41(3):321-328.

- [3] 宋志博,张卓莉. 美国风湿病学会/血管炎基金会发布2021年抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎管理指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2022, 26(2):138-142.
- [4] 邢瑞,涂巍. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的诊治进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2):107-111.
- [5] 中国免疫学会临床免疫学分会. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测方法在诊断肉芽肿性多血管炎和显微镜下多血管炎中应用的专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(38):2971-2975.
- [6] Pagnoux C, Aouba A, Ruyard M, et al. Comparative study of granulomatosis with polyangiitis subsets according to ANCA status: data from the French Vasculitis Study Group Registry [J]. *RMD Open*, 2022, 8(1):1-11.
- [7] 冯启苗,王恒,刘争. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎合并慢性鼻窦炎17例临床分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(3):181-186.
- [8] Homma S, Suzuki A, Sato K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(5):667-671.
- [9] Dekkema GJ, Rutgers A, Sanders JS, et al. The nasal microbiome in ANCA-associated vasculitis: Picking the nose for clues on disease pathogenesis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(7):54.
- [10] Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, et al. Validation of a newly proposed histopathological classification Japanese Patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 12:125.
- [11] Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(4):487-495.
- [12] Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nature reviews* [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(8):494-501.
- [13] Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby MC, et al. Pathogenesis of primary systemic vasculitides (I): ANCA-positive vasculitides [J]. *Presse Med*, 2005, 34(14):1013-1022.
- [14] Hu J, Gao CL, Zhang P, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Chin J Nephrol*, 2020, 36(5):412-416.

(收稿日期:2022-11-09)

本文引用格式:刘雪峰,杨智玲,何佳怡,等. 从1例鼻窦炎的诊治认识抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(2):46-49. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202422477