风湿免疫病经典病例报告(7)
主编：张奉春 执行主编：郑文洁弥漫性肺泡出血：
系统性血管炎的严重并发症

▲北京协和医院风湿免疫科 张上珠

病例摘要

主诉 男性，63岁。
主因“鼻塞5月余，结膜充血、听力下降4月余，咯血1月”入院。

现病史 患者于2013年10月出现鼻塞、鼻窦疼痛，诊断“鼻窦炎”。2013年11月鼻部症状加重，伴鼻出血、结膜充血、耳鸣及听力下降。2014年2月，患者无明显诱因出现午后发热，最高体温38.5℃，伴畏寒、无寒战，伴轻微咳嗽、咳白痰。每日下午均有一个体温高峰。外院血常规检查：WBC $7.69 \times 10^9/L$ ，Hb 79.2 g/L，PLT $386 \times 10^9/L$ 。尿常规：PRO(++)、BLD(++)。尿微量白蛋白340 mg/L。生化指标：ALT 6.8 U/L，TP 52.9 g/L，ALB 23.4 g/L，Cr 294 $\mu\text{mol/L}$ 。腹部超声示双肾大小正常，实质回声增强。ESR 70 mm/h，CRP 85.10 mg/L；ANCA：抗MPO阴性，抗PR3 44.61 RU/ml；ANA阴性。诊断“血管炎”。2月底静脉输注甲强龙40 mg/d，口服环磷酰胺2片qod至qd，辅以利尿等对症支持。患者体温降至正常，每日尿量1000 ml以上，监测Cr 296~389 $\mu\text{mol/L}$ ，HGB 70 g/L波动。2014年3月，患者出现咯血，每天约50口鲜血，伴胸闷、憋气，胸部CT示双肺多发高密度影，左肺为著(图1)。遂将甲强龙加量至80 mg/d，4 d；并加静脉用丙种球蛋白20 g，4 d治疗。咯血略有改善。2014年3月底于我院门诊查Cr(E) 428 $\mu\text{mol/L}$ ，PR3-

ANCA >200 RU/ml，IF-ANCA(+)C1:40。为进一步诊治入院。

体格检查 生命体征平稳，心律齐，双肺呼吸音清，腹平软，双下肢中度对称可凹性水肿。

诊治经过 入院后血常规：HGB 95 g/L，PLT $91 \times 10^9/L$ ，WBC $3.34 \times 10^9/L$ 。尿常规+流式尿沉渣：BLD 200/ μl ，PRO 1.0 g/L。24 h-UP 2.31 g。血Cr(E) 421~557 $\mu\text{mol/L}$ ，ESR 29 mm/h。抗GBM抗体阴性。PR3-ANCA 181 RU/ml，IF-ANCA(+)C1:20，MPO-ANCA阴性。双肾、输尿管及膀胱超声：左肾10.4×5.2×4.9 cm，右肾10.2×4.8×4.8 cm，皮质回声增强，皮髓分界欠清。胸部高分辨CT：与1周前CT比较，双肺磨玻璃影样密度影范围增大且部分实变。

甲强龙1 g冲击治疗3 d后序贯甲泼尼龙48 mg qd，po，继续应用环磷酰胺(目前累计约3.8 g)。患者呼吸道症状已改善，痰少、白痰为主。激素冲击后2周，Cr升至550 $\mu\text{mol/L}$ ，血浆置换治疗3次。同时进行肾脏穿刺发现，肾脏病理以纤维新月体为主，主要为慢性病变。因此未再加强原发病治疗，激素缓慢减量，继续环磷酰胺治疗。Cr降至420 $\mu\text{mol/L}$ ，予以出院。

主要诊断 肉芽肿性多血管炎、肺泡出血、急性肾功能不全。



图1 胸部CT示双肺多发磨玻璃样改变及实变影

诊治思考

全身炎症合并多系统受累：考虑系统性血管炎

小血管受累不同于大、中血管，缺少明确的影像学提示，临床上应注意6个常见小血管受累器官(SKELEN，图2)。本例患者病程中出现发热、体重下降等全身炎症表现，同时有结膜炎、鼻窦炎、耳鸣、肺泡出血和肾脏受累等小血管受累导致的多系统受累，考虑诊断系统

性血管炎。其中，肉芽肿性多血管炎(GPA)可累及呼吸道：上呼吸道受累表现包括鼻部、口腔黏膜溃疡，鼻腔异常分泌物，鼻窦炎，严重者可出现鞍鼻，主气道受累可表现为气道狭窄；下呼吸道表现为肺内结节、实变、空洞，常为双肺多发，可出现弥漫性肺泡出血(DAH)。

GPA诊断仍采用1990年美国风湿病学院分类标准：(1)鼻或口腔炎症痛性或无痛性口腔溃疡，脓性或血性鼻腔分泌物；(2)胸部x线异常，胸片示结节、固定浸润病灶或空洞；(3)尿沉渣异常、镜下血尿或出现红细胞管型；(4)病理性的肉芽肿性炎症改变动脉壁或动脉周



张上珠 医生

围，或血管外区有中性粒细胞浸润。符合2条或以上时可诊断为GPA，诊断敏感性和特异性分别为88.2%和92.0%。本例患者有呼吸道和肾脏受累，可诊断GPA。

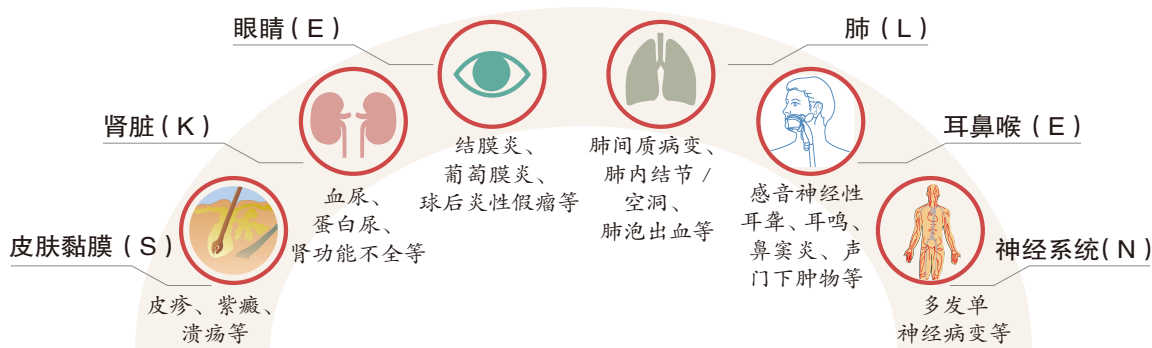


图2 临床上常见的6个小血管受累器官(SKELEN)

弥漫性肺泡出血为系统性血管炎常见并发症

凡引起广泛肺泡-毛细血管内皮损伤导致肺泡腔内出血的病因均可引发DAH。常见病因包括感染、药物、凝血异常、骨髓移植术后排斥反应和自身免疫性疾病等。DAH的组织学机制包括肺毛细血管炎、单纯肺出血和弥漫性肺泡损伤等。自身免疫性疾病引起DAH的机制主要是肺毛细血管炎，中性粒细胞浸润肺间质致肺泡毛细血管炎、基膜破坏，从而导致红细胞在肺泡腔内聚积。

引起DAH的自身免疫性疾病包括抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV)、系统性红斑狼疮、Goodpasture综合征和抗磷脂综合征

等。AAV中，显微镜下多血管炎(MPA)患者DAH发病率较高，达1/3；GPA和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)患者DAH的发病率约为3%。因此对于血管炎患者出现咯血、呼吸困难、血红蛋白下降应警惕DAH。

DAH是AAV最严重的并发症之一，DAH常起病急、进展迅速，一旦发生，死亡率较高，故早发现、及时治疗十分重要。2013年英国West等分析了9项关于AAV并发DAH的研究的207例患者。结果发现，DAH临床表现并不特异，可表现为急性呼吸衰竭，也可仅表现为轻度憋气，甚至不影响

日常活动。患者常出现咯血、呼吸困难、低氧和贫血，但也并不一定出现。既然临床表现的特异性及敏感性都不够高，就需及时行有效的辅助检查。疑似DAH的患者应尽早行胸部高分辨CT。DAH的高分辨CT表现为双侧弥漫磨玻璃影和实变影。有时仅从影像学很难确定是DAH还是肺水肿、感染等其他疾病，因此在安全的前提下应及早行纤维支气管镜和肺泡灌洗。DAH的肺泡灌洗液为血性，并在灌洗液中可见含铁血黄素巨噬细胞。另外通过灌洗液也可进行病原学筛查。

循证医学证据显示，糖皮质激素和环磷酰胺

联合治疗GPA有显著疗效，尤其是肾脏受累及具有严重呼吸系统疾病者，应作为首选治疗方案。对严重病例如中枢神经系统血管炎、呼吸道病变伴低氧血症如肺泡出血、进行性肾功能衰竭，可采用激素冲击疗法。免疫抑制剂首选环磷酰胺，如不能耐受环磷酰胺还可选择硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢霉素A和吗替麦考酚酯等免疫抑制剂。这些免疫抑制剂也可作为单药环磷酰胺无效时的联合治疗。利妥昔单抗也可用于GPA患者的诱导缓解。对于严重并发症，如肺泡出血，急性期还可予以血浆置换、免疫吸附和丙种球蛋白治疗。

专家点评

北京协和医院风湿免疫科郑文洁副教授

系统性血管炎可导致患者重要脏器不可逆受损，严重时还可危及生命。因此及早发现、诊断血管炎尤为重要。对于不明原因全身炎症表现、多系统受累的患者，应注意有无血管炎可能。此外，DAH为血管炎严重并发症，一旦发生，往往病情凶险，病死率极高，应及早识别、积极治疗。本例GPA患者病情进展迅速，同时伴发DAH和急进性肾小球肾炎导致的肾功能衰竭，病情危重。在积极大剂量激素冲击联合免疫抑制剂治疗下，病情得到控制，挽救了患者的生命。