

# 以肠穿孔为首发症状的肉芽肿性多血管炎 1 例并文献复习

张帆<sup>1</sup> 马强<sup>1</sup> 王丽丽<sup>2</sup> 郭洵<sup>1</sup> 刘国辉<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 吉林大学白求恩第一医院急诊外科, 长春 130021; <sup>2</sup> 吉林大学白求恩第一医院急诊儿科, 长春 130021

通信作者: 郭洵, Email: Guoxun1970@126.com; 刘国辉, Email: liugh063@sohu.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.12.025

肉芽肿性多血管炎 (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA), 是一种以坏死性肉芽肿性血管炎为特征的少见自身免疫性疾病, 典型表现累及上呼吸道、肺和肾脏, 仅 5-11% GPA 患者并发消化系统病变主要表现为肠缺血坏死及继发性腹膜炎、肠穿孔、直肠周围脓肿等症状<sup>[1]</sup>, 该病病死率高、预后差, 早期易误诊漏诊。本文报告 GPA 致肠穿孔 1 例, 旨在分享诊疗经验, 以期对 GPA 临床治疗提供参考。

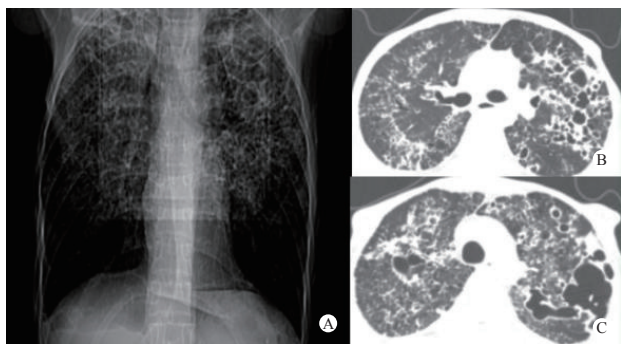
## 1 一般资料

患者, 男, 22 岁, 以“间断性腹痛 3 d, 加重 6 h”为主诉。病程中腹痛由右中下腹逐渐扩散至全腹, 呈阵发性加剧, 伴恶心呕吐、咳嗽、痰中带血丝、发热寒战, 体温最高达 38.6℃。既往史: 3 年前因自觉鼻内异物感、反复鼻出血, 就诊本院诊断为鼻中隔偏曲、鼻中隔穿孔。结核病史 2 年, 抗结核治疗无效。查体: 体温 37.7℃, 脉搏 95 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 122/75 mmHg。神志清, 急性病容, 体瘦, 恶性消耗体质, 皮肤、巩膜未见黄染, 双眼睑略肿胀, 结膜轻度充血; 耳廓无畸形, 外耳道未见异常; 鼻骨轻度塌陷, 无鼻翼扇动; 胸廓对称、无压痛, 双肺呼吸音粗, 双下肺闻及少许湿啰音; 腹部平坦, 全腹压痛, 伴反跳痛, 肌紧张, 未触及包块, Murphy 征阴性, 肝脾肋下未触及, 双肾区轻度叩击痛, 移动性浊音阴性, 未闻及肠鸣音; 四肢、臀部散在分布溃疡红斑。急诊查胸腹 CT: 考虑双肺活动性肺结核? 不排除结核空洞 (见图 1), 消化道穿孔 (见图 2)。实验室检查: 血常规: 白细胞 (WBC)  $15.42 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比 (NE%) 0.69, 淋巴细胞百分比 (LY%) 0.03, 血红蛋白 (HGB) 82 g/L; C 反应蛋白 (CRP): 246.71 mg/L; 血沉 (ESR): 36 mm/1 h; 尿常规: 尿潜血 2+, 尿红细胞 21.6 /HPF, 尿蛋白 2+, 尿白细胞 10.2 /HPF, 透明管型 (HYAL) 22.58 /LPF; 肾功能: 血肌酐 (Scr) 178  $\mu\text{mol/L}$ , 血尿素氮 (BUN) 27 mmol/L,

肾小球滤过率 (eGFR) 45.63 mL/(min·m<sup>2</sup>), 肾功能分期<sup>[2]</sup>: 慢性肾病 CKD3a 期, 肾功能不全。初步诊断: 弥漫性腹膜炎, 消化道穿孔, 肾功能不全, 肺结核空洞待查。急诊开腹探查, 术中见末端回肠近回盲部大小约 1.0 cm 穿孔, 回肠、升结肠、横结肠多处肠壁节断性改变, 遂行右半结肠切除术, 小肠造口术, 切除肠管送病理。术后查结核菌涂片 2 次均未见抗酸杆菌, 结核感染 T 细胞斑点法、结核分枝杆菌核酸及分枝杆菌耐药基因检测 (XpertMTB/RIF) 均阴性, 故肺结核空洞诊断待排除。抗中性粒细胞胞浆抗体筛查 (cANCA) 实验强阳性 (+++), 抗中性粒细胞胞浆靶抗原确认实验蛋白酶 3 (PR3) 179 RU/mL, 抗蛋白酶 3 抗体 (Anti-PR3) (+++). 术后病变肠管病理检查与免疫组织化学示 (图 3): 肉芽肿性病变, 血管炎改变。请风湿免疫科会诊, 结合患者症状、体征及辅助检查, 确诊为肉芽肿性多血管炎 (GPA), 继发回结肠穿孔、肺部空洞病变。患者术后状态较差, HGB 63 g/L, 白蛋白 15.9 g/L, 先后共输血浆 1 260 mL、红细胞 7 U, 补充白蛋白 200 g; 按风湿免疫科会诊意见, GPA 同步治疗: 给予甲基强的松龙冲击治疗, 剂量 160 mg/次, 1 次/d, 环磷酰胺冲击治疗, 400 mg/次、共 1 次; 治疗 3 d 后体温降至正常, 甲强龙减量至 40 mg/次, 1 次/2 d。入院第 15 天, 饮食、二便良好, 复查血尿常规、肝肾功各项指标均接近正常, 嘱出院。出院医嘱: 口服甲泼尼龙片 40 mg, 1 次/2 d, 逐步减量至 4 mg; 静点环磷酰胺 400 mg, 1 次/0.5 mon。3 个月后随访, 家人诉患者出院 1 个月后因新冠病毒感染、病毒性肺炎死亡。

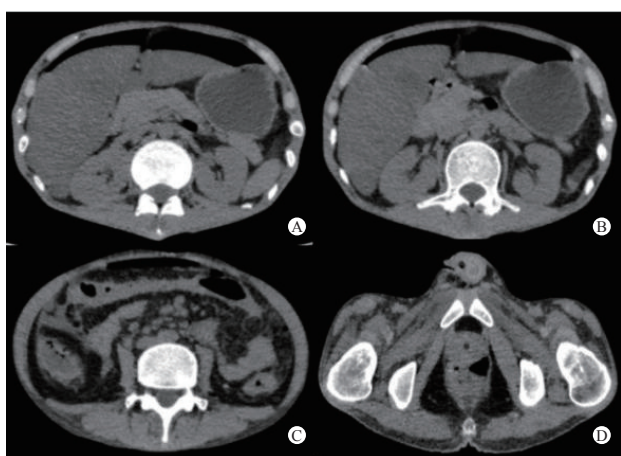
## 2 讨论

韦格纳肉芽肿 (Wegener's granulomatosis, WG) 最早于 1936 年由德国 Friedrich Wegener 详细描述, 2011 年美国风湿病学会、美国肾脏病学会将其更名为肉芽肿性多血管炎 (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA), 属于抗中性



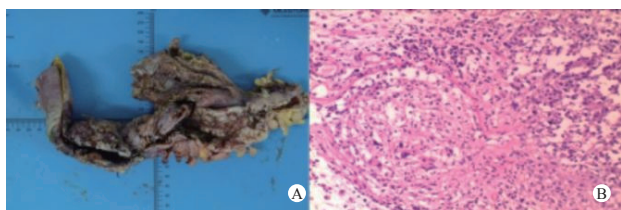
注:图 A, 双肺见多发斑片状、结节状高密度影, 边缘模糊;图 B、C: 见支气管扩张影, 部分并薄壁空洞形成。

图 1 肺部 CT



注:图 A、B, 腹腔内见多发游离气体密度影。胃体前壁局部不连续;图 C, 腹腔脂肪间隙浑浊;图 D, 盆腔见大量液体密度影。

图 2 全腹部 CT



注:图 A, 肉眼见结肠 3 处穿孔, 肠管黏膜糜烂及乳头样隆起。图 B, 光镜下可见结肠肉芽肿性病变, 黏膜固有层及黏膜下层小血管壁呈血管炎改变。部分管腔内见纤维素性渗出及坏死、多灶性微脓肿形成。

图 3 A 病理学检查, B 免疫组织化学染色 X40

粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性小血管炎<sup>[3]</sup>。GPA 发病年龄 40~50 岁多见, 男女性别比 1.6:1, 发病率为 (3-6)/10 万人/年<sup>[4]</sup>。该病目前病因不明, 近年研究显示发病可能与 ANCA 和中性粒细胞中颗粒及单核细胞中溶酶体反应, 继发血管壁炎性细胞浸润及管壁坏死、纤维化有关<sup>[5]</sup>。病变涉及小、微动脉、小静脉及毛细血管, 病理表现为全身坏死性血管炎、肉芽肿性炎和坏死性肾小球肾炎<sup>[6]</sup>, 临床表现为侵犯上呼吸道, 肺和肾脏的“三联征”<sup>[7]</sup>。根据有无肾脏受累

分为全身型和局限型, 前者预后差, 随病情进展会出现坏死性新月体肾小球肾炎及肾功能衰竭<sup>[8]</sup>。回顾病史, 该患既往鼻中隔穿孔, 以鼻塞、鼻窦炎为首发症状, 病变最早侵犯上呼吸道, 逐步演变为双肺非特异性空洞合并感染。继而出现 GPA 全身表现, 累及肾脏表现为坏死性肾小球肾炎, 累及消化系统因肠穿孔入院, 此时已发展为全身型 GPA。该患者发病以迁延性、突然加重为特点, 涉及鼻、肺、肾、回、结肠, 多器官受累多系统损伤且顺序发病。

目前国内对 GPA 的诊断主要依据 1990 年美国风湿病学院 (ACR) 标准<sup>[9]</sup> (表 1), 近年来 Comarmond C 等<sup>[10]</sup>又提出: 患者如果出现典型“三联征”且 cANCA 合并抗 PR3 抗体阳性, 则无需病理即可确诊。文献报道<sup>[11]</sup>cANCA 阳性对活动期 GPA 诊断敏感性高达 88.2%, 特异性高达 97%, 且 c-ANCA 滴度与疾病活动度平行。此外, 影像学检查如肺部 CT 也是 GPA 早期诊断、治疗疗效评估的重要手段。CT 主要特点为“三多一少一空洞”, 即双肺内多形性、多发性、多变性结节或肿块影, 伴薄壁、环形空洞形成, 呈结节-空洞-结节“孤岛征”和结节内强化血管影的“供养血管征”<sup>[12]</sup>。鉴别诊断主要与肺结核、真菌感染性肺炎、急性肺脓肿以及转移癌相区分。该患者肺部 CT 表现多发性结节伴空洞性坏死, 既往误诊为肺结核、结核空洞, 但抗结核治疗无效。本次复查多项结核病原学检验均阴性故排除结核病。结合 cANCA、Anti-PR3 强阳性, 再根据术后病理结果基本诊断明确; 给予糖皮质激素及环磷酰胺治疗后肺部阴影较前减少, 尿蛋白转阴而进一步确诊为全身型 GPA。

表 1 1990 年美国风湿病学会 (ACR) GPA 诊断标准

序号	项目	阳性表现
1	鼻或口腔炎症	疼痛或无痛性口腔溃疡, 脓性或血性鼻分泌物
2	胸部 X 线	显示有结节, 固定浸润病灶或空洞
3	尿沉渣镜检	镜下血尿 (红细胞 > 5/HP) 或出现红细胞管型
4	病理性肉芽肿	病理显示动脉壁或动脉周围, 血管 (动脉性炎症改变或微动脉) 外区域有中性粒细胞浸润肉芽肿性炎症改变

GPA 临床误诊率高达 22.8%<sup>[13]</sup>, 早期诊断、早期药物干预是延缓疾病进程与改善预后的重要因素。既往 GPA 未经治疗 1 年病死率 82%, 2 年病死率 92%。而近年来早期联合使用糖皮质激素、环磷酰胺治疗后 5 年生存率已超过 75%<sup>[14]</sup>。目前 GPA 治疗参考美国国立卫生研究院 (NIH) 方案, 首选治疗方案为糖皮质激素联合环磷酰胺, 3~6 个月缓解率可达 85%~90%, 疗程不少于 18 个月<sup>[15]</sup>; 病情较轻时可糖皮质激素合用甲氨蝶呤; 当合并抗肾小球基底膜抗体、严重肺出血和需透析治疗的急性肾衰时可血浆置换

治疗。本例患者规范治疗后 GPA 全身症状较前明显减轻,但此时患病至少 3 年,确诊和治疗已很晚,身体已消耗严重、呈恶病质。出院后随访,由于患者免疫力差,因新冠病毒感染、病毒性肺炎死亡。这提示在临床上为避免漏诊误诊,当患者出现以下症状:(1)临床表现类似结核但病原学检查阴性、抗结核治疗无效;(2)早期不明原因反复鼻出血、鼻窦炎、视力下降;(3)不明原因肾功能损伤;(4)肺部 CT 示可变性结节状阴影、空洞。此时应早期进行活组织病理及 ANCA 检查明确疾病性质,但绝大多数患者病理活检仍是诊断本病的金标准。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张帆与马强负责文章撰写、资料分析,具有同等贡献;王丽丽负责采集数据;郭洵、刘国辉负责指导写作思路并最后定稿

#### 参 考 文 献

- [1] Nay J, Menias CO, Mellnick VM, et al. Gastrointestinal manifestations of systemic disease: a multimodality review[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(6): 1926-1943. DOI: 10.1007/s00261-014-0334-3.
- [2] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [3] 张奉春. 风湿免疫科诊疗常规[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.03.014.
- [5] Chen M, Kallenberg CGM. The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(5): A293-A298. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.10.008.
- [6] 何权瀛. 韦格纳肉芽肿病的诊断与治疗[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(10): 693-695. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.005.
- [7] Lutalo PMK, D' Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis)[J]. *J Autoimmun*, 2014, 48/49: 94-98. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.028.
- [8] Haris Á, Dolgos S, Polner K. Therapy and prognosis of ANCA-associated vasculitis from the clinical nephrologist's perspective[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(1): 91-102. DOI: 10.1007/s11255-016-1419-4.
- [9] 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. DOI: 10.1148/rg.321115060.
- [10] Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(11): 1121-1125. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.017.
- [11] Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, et al. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: a review of current knowledge[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2016, 9(1): 8-13. DOI: 10.21053/ceo.2016.9.1.8.
- [12] 刘国保, 黎蕾, 方心华, 等. 不同类型的韦格纳肉芽肿病的影像学对比[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(6): 1044-1046. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2012.06.032.
- [13] 周希彬, 黄一飞, 刘勇, 等. 101 例韦格纳肉芽肿临床分析[J]. *军医进修学院学报*, 2012, 33(11): 1126-1128, 1131.
- [14] 张靓, 李敬扬, 文振华. 以凸眼为首诊的韦格纳肉芽肿 1 例[J]. *南华大学学报(医学版)*, 2010, 38(6): 843, 866.
- [15] Patil S, Dhalkari C, Indurkar M. Strawberry gingivitis—first sign of Wegener's granulomatosis[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2020, 24(1): 172. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp\_3\_19.

(收稿日期: 2023-06-12)

(本文编辑: 何小军)