

肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例

吴 静, 牛俊坤, 缪应雷

吴静, 牛俊坤, 缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省消化疾病研究所 云南省昆明市 650032

吴静, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074

云南省科技厅昆明医学院联合专项基金资助项目,

Nos. 2011FB183, 2007C0010R

云南省卫生厅卫生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215

云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021

作者贡献分布: 本文撰写由吴静完成; 牛俊坤参与文献检索及图片收集整理工作; 缪应雷审核。

通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士导师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科, myldu@sina.com

电话: 0871-5324888-2532

收稿日期: 2015-08-06 修回日期: 2015-08-23

接受日期: 2015-09-08 在线出版日期: 2015-10-18

Ischemic bowel disease associated with granulomatosis with polyangiitis: A case report

Jing Wu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao

Jing Wu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Confederative Special Foundation of Science & Technology Department of Yunnan Province and Kunming Medical College, Nos. 2011FB183 and 2007C0010R; Medical Academic Leader of Yunnan Provincial Bureau of Health, No. D-201215; Social Development Science and Technology Projects of Yunnan Province, No. 2013CA021

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China, myldu@sina.com

Received: 2015-08-06 Revised: 2015-08-23

Accepted: 2015-09-08 Published online: 2015-10-18

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a chronic multisystemic disorder of unknown etiology that leads to necrotising granulomatous vasculitis, commonly involving the respiratory system and the kidneys. Gastrointestinal involvement is a rare manifestation of this disease. Although uncommon, GPA may involve the small bowel or colon and exhibit symptoms of intestinal ischemia and secondary peritonitis, including abdominal pain, fever, diarrhea and gastrointestinal bleeding which are nonspecific. Here we report a case of ischemic bowel disease associated with granulomatosis with polyangiitis to improve the awareness by clinicians.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Granulomatosis with polyangiitis; Wegener's granulomatosis; Ischemic bowel disease

Wu J, Niu JK, Miao YL. Ischemic bowel disease associated with granulomatosis with polyangiitis: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(29): 4765-4770 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4765.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4765>

摘要

肉芽肿性血管炎(既往称为韦格纳肉芽肿)是一种以坏死性肉芽肿性血管炎为病理特征的多系统受累的自身免疫性疾病, 主要累及上、下呼吸道和肾脏, 甚少出现胃肠道表现。病变累及小肠或结肠时出现肠缺

背景资料

肉芽肿性血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA) 是一种以坏死性肉芽肿性血管炎为病理特征的多系统受累的自身免疫性疾病, 主要累及上、下呼吸道和肾脏, 甚少出现胃肠道表现。累及胃肠道时出现腹痛、腹泻等症状。目前肉芽肿性血管炎致缺血性肠病在国内外鲜有报道, 临床医师对其缺乏一定认识。

同行评议者

黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

■ 研发前沿

传统的GPA治疗药物包括激素与免疫抑制剂。虽然疗效显著,但存在不良反应严重、复发率高等问题。新近的生物制剂与血浆置换等治疗为GPA的治疗开拓了新的领域。

血和继发性腹膜炎症状,如腹痛、发热、腹泻、血便,但缺乏特异性,容易误诊。本文报告肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例,旨在提高临床医生对该病罕见临床表现的认识,早期诊断、早期治疗以延长患者生存期。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肉芽肿性血管炎; 韦格纳肉芽肿; 缺血性肠病

核心提示: 本文报道肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例,通过病史及实验室、影像学、内镜、病理检查等资料结合相关文献进行分析讨论,以提高对该病罕见临床表现的认识。

吴静, 牛俊坤, 缪应雷. 肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4765-4770 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4765.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i29.4765>

0 引言

肉芽肿性血管炎属于抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性小血管炎,主要累及上、下呼吸道和肾脏,甚少出现胃肠道表现。现将昆明医科大学第一附属医院收治的1例肉芽肿性血管炎致缺血性肠病报道如下。

1 病例报告

患者男, 64岁,因解血便1 mo,腹痛2 wk入院。1 mo来无明显诱因解暗红色稀糊状血便, 2-6次/d, 10-50 g/次,解血便2 wk后出现上腹和右侧腹间断性隐痛,发热,最高体温38.5℃,血便8 d后至当地医院就诊,体格检查:轻度贫血貌,上腹部和右侧腹部轻度压痛,余无阳性体征,既往史无特殊。异常检查结果:红细胞计数(red cell count, RBC) $2.97 \times 10^{12}/L$,血红蛋白含量(hemoglobin content, Hb)89 g/L,血细胞比容(hematocrit, HCT)26.61%;尿蛋白+,尿潜血2+;大便潜血+、红细胞3+、白细胞+;结肠镜示升结肠、横结肠黏膜广泛充血、糜烂坏死、大片状融合,表面有脓苔、黏液附着、局部渗血;病检:肠黏膜上皮坏死脱落,表面见大量坏死组织及渗出物,黏膜内血管壁增生、水肿。胸腹部计算机断层扫描(computed

tomography, CT)示双肺上叶和右肺中叶多发性结节,边缘分叶、毛糙、形态不规则,右半结肠肠壁不均匀增厚,增强扫描强化,余未见异常(图1)。考虑为溃疡性结肠炎,肺部结节性质待查,于便血第13天予口服美沙拉嗪肠溶片1 g, Qid、静滴头孢西丁2 g, Bid及营养支持治疗,治疗1 wk后便血不缓解,并出现腹痛,于血便第30天转入昆明医科大学第一附属医院消化内科治疗。体格检查:轻度贫血貌,右侧腹部及脐周轻度压痛,余无阳性体征。检查示:RBC $3.11 \times 10^{12}/L$, Hb 88 g/L, HCT 25.6%, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)173.36 mg/L(<3.3 mg/L),降钙素原(procalcitonin, PCT)1.69 ng/mL(<0.5 ng/L),红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)59 mm(0-15 mm);尿蛋白+,尿潜血3+;大便潜血+、红细胞+、白细胞3+;抗中性粒细胞胞浆抗体C-ANCA(+),抗蛋白酶3 IgG(PR-3 IgG)157.4 μ/mL(0-5 μ/mL),ANA(-);大便培养未检出沙门氏菌和志贺菌, T-SPOT(-),人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)(-),血培养(-);结肠镜:升结肠至横结肠脾曲黏膜呈暗红色,弥漫性充血水肿、糜烂,表面有黏液附着,散在大小不等溃疡,病灶间黏膜正常,诊断为缺血性肠病并感染可能;病检示:上皮细胞脱落、水肿,炎症细胞浸润,血管壁增生,壁外区有中性粒细胞浸润,诊断为血管炎,缺血性肠病(图2)。胸腹部CT示:右肺上、中叶沿支气管血管束分布的多发渗出、结节影,边界毛糙,升结肠壁增厚,增强扫描强化,周围脂肪间隙欠清,肠系膜上下动静脉CT血管造影(CT angiography, CTA)未见栓塞(图3)。总结患者病例,有肺部血管炎、结节,肾脏损伤,肠黏膜血管炎, C-ANCA(+), PR-3 IgG升高,根据1990年美国风湿病学院韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis, WG)分类标准^[1],符合WG诊断,另外患者肠镜表现为缺血性肠病伴有感染,肠黏膜病检查以缺血性改变为主要特点,伴有血管炎,肠系膜血管检查无异常,感染指标升高,故诊断为WG致缺血性肠病并感染。依据WG和缺血性肠病处理原则并结合患者病情,给予肠内营养乳剂(TP, 瑞素)营养支持、丙胺酰谷氨酰胺促进肠黏膜修复,莫西沙星,甲硝唑抗感染治疗1 wk后,患者体温下

■ 相关报道

生物制剂的出现, 显著地改善了GPA的临床愈合, 其中以利妥昔单抗研究的最多, 现已被食品药品监督管理局批准用于重度及难治性GPA。

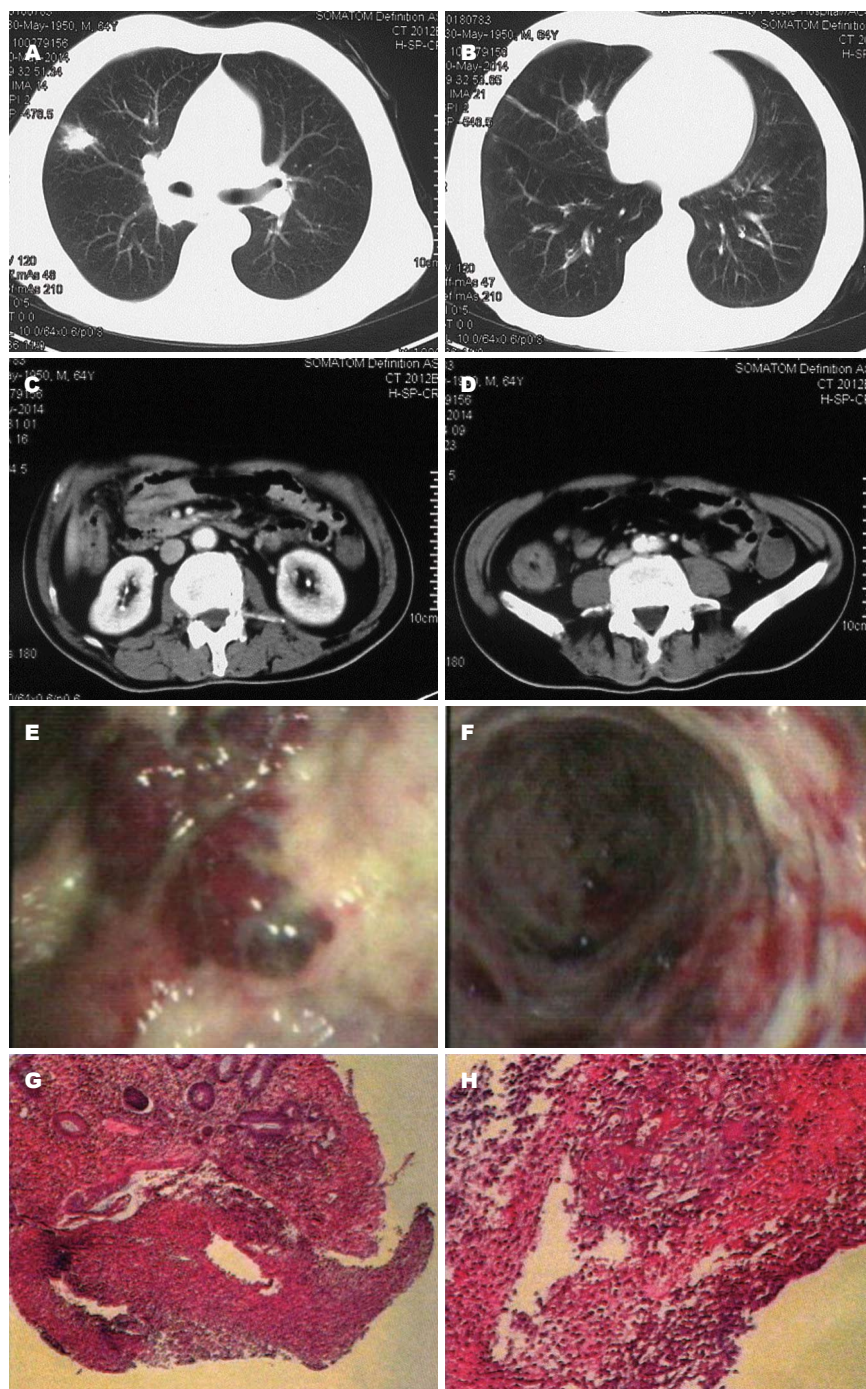


图1 首次就诊胸腹部CT、肠镜及病理结果. A: 右肺上叶结节, 边缘分叶、毛糙、形态不规则; B: 右肺中叶结节; C、D 右半结肠壁不均匀增厚; E: 升结肠黏膜充血、表面有脓苔、黏液附着; F: 横结肠糜烂、坏死、大片状融合, 局部渗血; G: 肠黏膜上皮坏死脱落, 大量坏死组织及渗出物; H: 黏膜内血管壁增生、水肿. CT: 计算机断层扫描.

降至正常, CRP, PCT下降, 随后加用环磷酰胺 200 mg 隔天1次静脉滴注, 甲泼尼龙琥珀酸钠 1 g/d × 3 d 静脉滴注, 第4天改为口服醋酸泼尼松片 60 mg/d, 诱导缓解, 治疗2 wk后患者腹痛减轻、大便成型, 1-2次/d, 带少量暗红色液, 遂调整用药, 改为口服环磷酰胺片 100 mg/d, 醋酸泼尼松片 50 mg/d, 口服3 d后患者拒绝继续

住院治疗, 自行出院, 嘱患者出院后继续服用环磷酰胺, 醋酸泼尼松片每周减量5 mg, 2 mo后复查肠镜示升结肠至横结肠黏膜节段性片状充血水肿、糜烂, 未见溃疡, 病灶间黏膜正常, 病损较前明显恢复(图4), C-ANCA转阴, PR-3 IgG 89 μ g/mL较前下降, 诱导缓解有效, 3 mo后患者拒绝返院随访, 失联。

■ 创新盘点

GPA 主要累及上、下呼吸道和肾脏, 甚少出现胃肠道表现. 本文报告GPA致缺血性肠病1例, 提高临床医生对该病罕见临床表现的认识, 以利于早期诊断、早期治疗.

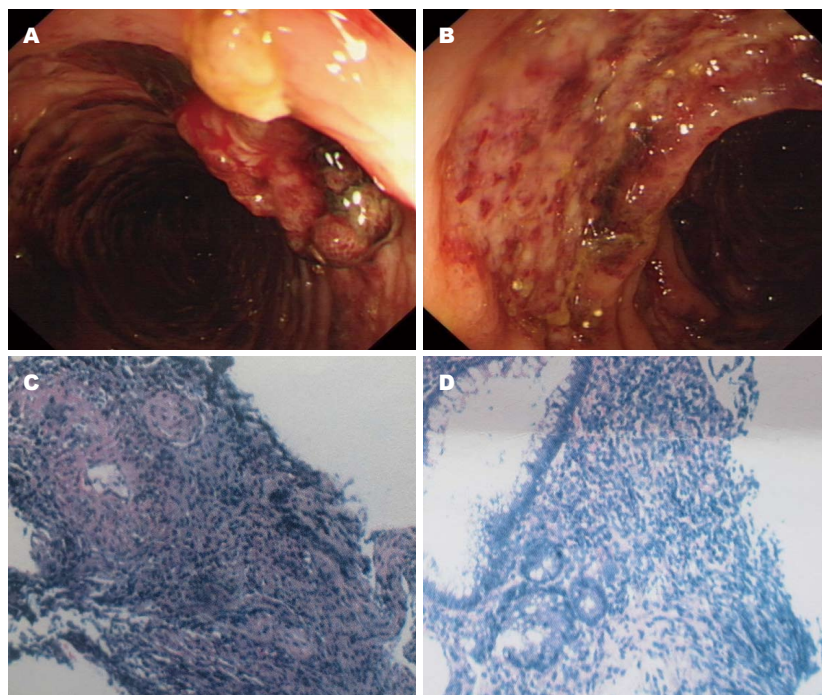


图 2 再次就诊肠镜与病理结果. A: 升结肠黏膜弥漫性充血水肿、糜烂, 息肉样增生; B: 横结肠散在大小不等溃疡; C: 上皮细胞脱落、水肿, 炎症细胞浸润; D: 血管壁增生, 壁外区有中性粒细胞浸润.

2 讨论

基于病因学命名法, 2011年将韦格纳肉芽肿更名为肉芽肿性血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA), 属于ANCA相关性小血管炎, 是一种以坏死性肉芽肿性血管炎为病理特征的多系统受累的自身免疫性疾病, 可累及多个系统器官, 临床表现多样, 典型表现为鼻炎、鼻窦炎、肺病变和进行性肾功能衰竭, 甚少出现胃肠道表现, 病变累及小肠或结肠时出现肠缺血和继发性腹膜炎症状, 表现为腹痛、发热、腹泻、血便^[2]. 本例患者因病变累及肠系膜血管, 发生坏死性血管炎引起缺血性肠病并发肠道感染, 出现便血、发热和腹痛症状.

就GPA的诊断而言, C-ANCA和PR-3 IgG是其特异性抗体, 敏感性为98%, 特异性为88%, 可以作为诊断、指导治疗和监测病情活动的血清学指标^[3]. 在急性期, 炎症指标如ESR、CRP大多升高. 胸部影像学表现为沿支气管血管束分布的多发性空洞、结节、浸润病灶. 肾脏病变表现为新月体肾炎. 累及胃肠道时腹部CT表现为多灶性或弥漫性肠壁增厚、肠系膜血管充血, 肠镜下为缺血性肠病黏膜改变. 病理检查坏死性肉芽肿性血管炎是诊

断GPA的金标准^[4]. 根据1990年美国风湿病学院WG分类标准^[1]: (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)胸片异常(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)病理性肉芽肿性炎症改变. 符合2条或2条以上时可诊断为GPA, 诊断的敏感性和特异性分别为88.2%和92.0%, 本病例有肺部结节, 镜下血尿, 肠黏膜血管炎, C-ANCA(+), PR-3IgG升高, 符合WG诊断.

WG一经诊断, 需立刻进行个体化治疗. 2004年我国风湿病学会推荐的诊断标准治疗包括3个阶段^[5]: 诱导缓解、维持治疗和复发后治疗. 环磷酰胺和糖皮质激素被推荐用于WG的诱导缓解, 3-6 mo缓解率可达到85%-90%, 但存在不良反应(感染、白细胞减少、生育受损等)和高复发率的问题, 5年内复发率为50%. 本例患者予环磷酰胺、糖皮质激素治疗, 血便和腹痛症状好转, 2 mo复查肠镜示病损恢复, C-ANCA转阴, PR-3 IgG下降, 诱导缓解成功, 更进一步验证诊断. 除环磷酰胺和糖皮质激素, 尚有利妥昔单抗、甲氨蝶呤用于诱导缓解. 其中生物制剂可显著地提高WG的临床愈合. 利妥昔单抗作为一种抗CD20的单克隆抗体, 已被批准用于重度WG及复发难治性WG, 其临

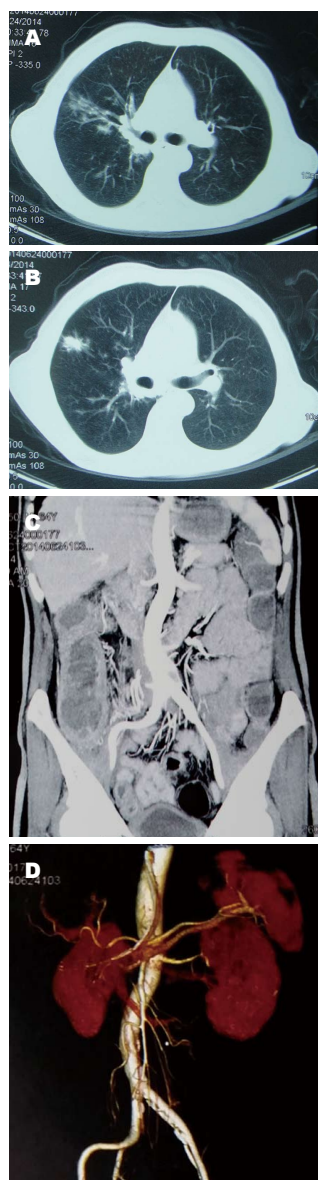


图 3 再次就诊胸腹部CT与肠系膜血管CTA结果. A: 右肺上叶沿支气管血管束分布的渗出、结节影, 边界毛糙; B: 右肺中叶结节, 边缘分叶, 形状不规则; C: 升结肠壁增厚; D: 肠系膜上下动静脉未见栓塞. CT: 计算机断层扫描; CTA: CT血管造影.

床完全缓解率为75%, 部分缓解率为23%. 此外, 尚可用贝利单抗(B细胞刺激因子抑制剂)诱导WG缓解, 已进入临床试验阶段^[6,7]. 维持治疗对于降低复发率、防止器官功能进一步受损尤为重要, 时间不应少于12-18 mo, 常用药物包括硫唑嘌呤、甲氨蝶呤以及吗替麦考酚酯等免疫抑制剂. 疾病的随访对本病至关重要, 证据提示C-ANCA在大多数复发、残留病灶时呈阳性, 但联合C-ANCA、临床症状和炎症指标对监测复发更为有效^[8].

对于中老年缺血性肠病患者, 除考虑血管

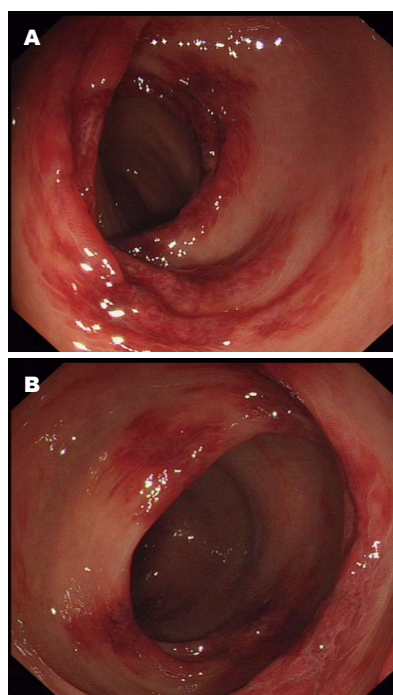


图 4 诱导缓解后复查肠镜结果. A: 升结肠黏膜节段性片状充血水肿、糜烂, 未见溃疡; B: 横结肠黏膜充血、病灶间黏膜正常.

栓塞, 循环灌注不足等常见病因外, 尚需注意ANCA相关性血管炎, 尤其是伴有明显全身炎症反应和多系统受累的患者, WG未治疗平均生存期为5 mo, 早期治疗可存活5年以上, 故早期诊断、早期治疗, 力争在肾功能损害之前给予积极治疗显得尤为重要.

3 参考文献

- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-1107 [PMID: 2202308 DOI: 10.1002/art.1780330807]
- Tarzi RM, Pusey CD. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 279-293 [PMID: 24790453 DOI: 10.2147/TCRM.S41598]
- Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun* 2014; 48-49: 94-98 [PMID: 24485158 DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.028]
- Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1121-1125 [PMID: 25149391 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.017]
- 中华医学会风湿病学分会. 韦格纳肉芽肿病诊治指南(草案). *中华风湿病学杂志* 2004; 8

应用要点

对于中老年缺血性肠病患者, 除考虑常见病因外, 尚需注意抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎, 尤其是伴有明显全身炎症反应和多系统受累的患者, 结合实验室指标、影像学及病理检查可明确诊断, 早期治疗以延长患者的生存期.

同行评价

GPA致缺血性肠病的个案鲜有报道, 临床医师对其往往认识不足, 本病例完整的资料对提高临床医生认识GPA的罕见临床表现有一定的价值。

- 6 Lutalo PM, D'Cruz DP. Biological drugs in ANCA-associated vasculitis. *Int Immunopharmacol* 2015; 27: 209-212 [PMID: 25907243 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.04.023]
- 7 Daikeler T, Kistler AD, Martin PY, Vogt B, Huynh-Do U. The role of rituximab in the treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14103 [PMID:

- 25658140 DOI: 10.4414/smw.2015.14103]
- 8 Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 313-318 [PMID: 24225075 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.11.003]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。