

韦格纳肉芽肿合并肺结核 8 例临床分析并文献复习

刘 杰, 肖 毅

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院呼吸内科, 北京 100730

通信作者: 肖 毅 电话: 010-65295037, E-mail: xiaoyipumch@yahoo.com.cn

【摘要】目的 分析韦格纳肉芽肿合并肺结核的临床特征。**方法** 回顾性分析北京协和医院 1990 年 5 月至 2010 年 5 月收治的韦格纳肉芽肿合并肺结核 8 例的临床特征, 并复习相关文献。**结果** 8 例患者中男性 5 例, 女性 3 例; 发病年龄最小 19 岁, 最大 70 岁, 平均年龄 52.7 岁。首先诊断韦格纳肉芽肿, 并在激素应用过程中诊断肺结核 5 例, 这 5 例患者均为痰涂片抗酸杆菌阳性患者, 其中 4 例否认结核病史及结核接触史; 同时诊断韦格纳肉芽肿合并肺结核 2 例; 首先诊断肺结核, 后诊断合并韦格纳肉芽肿 1 例。临床表现肺部最常见为咯血, 其次为咳嗽、咳痰, 其他器官受累包括肾脏 (异型红细胞尿), 耳鼻喉 (流脓涕、听力受损)。韦格纳肉芽肿合并结核感染的治疗, 在尽量不减少激素剂量的同时加强抗结核治疗。**结论** 韦格纳肉芽肿合并肺结核并不少见, 应引起临床医生的重视, 早期诊断, 积极治疗, 改善预后。

【关键词】 肺结核; 韦格纳肉芽肿

【中图分类号】 R521; R593.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2010)02-0167-04

Wegener's Granulomatosis Combined with Pulmonary Tuberculosis: Report of 8 Cases and Literature Review

LIU Jie, XIAO Yi

Department of Respiratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy
of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: XIAO Yi Tel: 010-65295037, E-mail: xiaoyipumch@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective To analyze the clinical manifestations of patients with Wegener's granulomatosis (WG) and pulmonary tuberculosis (TB). **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 8 patients with Wegener's granulomatosis combined with pulmonary tuberculosis in Peking Union Medical College Hospital from May 1990 to May 2010. **Results** There were 5 men and 3 women aged 19-70 years. Five patients were initially diagnosed as Wegener's granulomatosis but were confirmed to be with pulmonary tuberculosis during corticosteroid therapy. All these five patients had positive acid-fast bacilli smear test results, and four of them denied past a history of tuberculosis or tuberculosis exposure. Two were diagnosed as Wegener's granulomatosis and pulmonary tuberculosis almost the same time. In the remaining one case, tuberculosis was diagnosed firstly, and then Wegener's granulomatosis was also identified. The most common clinical manifestation in lung was hemoptysis, followed by cough and expectoration. Other involved organs included kidney (abnormal red blood cells in urine) and ear/nose/throat (suppuration and hearing impairment). Management was mainly based on anti-TB therapy and enhanced corticosteroid therapy. **Conclusions** Patients with Wegener's granulomatosis combined with pulmonary tuberculosis are not uncommon. Early diagnosis and treatment can improve the prognosis.

【Key words】 pulmonary tuberculosis; Wegner's granulomatosis

韦格纳肉芽肿 (Wegener's granulomatosis, WG) 属于自身免疫性疾病, 病变主要累及小动脉、静脉及毛细血管, 偶尔累及大动脉, 其病理以血管壁炎症为特征, 主要侵犯上、下呼吸道和肾脏, 韦格纳肉芽肿通常以鼻黏膜和肺组织的局灶性肉芽肿性炎症开始, 继而进展为血管弥漫性坏死性肉芽肿性炎症。临床表现主要是鼻和副鼻窦炎、肺病变和进行性肾功能衰竭, 还可累及关节、眼、皮肤, 亦可侵犯眼、心脏、神经系统和耳等。韦格纳肉芽肿与肺结核在临床表现、影像学检查等方面均有相似之处, 但治疗方面则大相径庭, 一旦误诊, 后果严重, 预后差。本文回顾性分析本院 8 例韦格纳肉芽肿合并肺结核患者的临床资料, 旨在探讨此类疾病的临床特征, 以为临床早期诊断、早期治疗及改善预后提供依据。

对象和方法

对象

回顾性分析北京协和医院 1990 年 5 月至 2010 年 5 月收治的 8 例韦格纳肉芽肿合并肺结核病例的临床资料。

诊断标准

根据美国风湿病协会提出的标准 (1990 年): (1) 鼻或口腔炎、痛或无痛性口腔溃疡, 脓性或血性鼻分泌物; (2) 胸片示结节、固定性浸润或空洞; (3) 尿沉渣示显微镜血尿 (>5 红细胞/HP), 或红细胞管型; (4) 活检见动脉壁、动脉周围、或血管外部位有肉芽肿性炎症。有以上两项阳性, 即可诊断为韦格纳肉芽肿。

统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计分析软件对数据进行统计学分析, 计数资料以平均值 $\pm$ 标准差表示。

结 果

患者一般特征

8 例患者中男性 5 例, 女性 3 例, 男女发病率之比为 5:3。发病年龄最小 19 岁, 最大 70 岁, 平均年龄 52.7 岁; 小于 30 岁 1 例, 占 12.5%; 30~50 岁 4 例, 占 50%; 大于 50 岁 3 例, 占 37.5%。

疾病诊断次序

首先诊断韦格纳肉芽肿, 并在激素应用过程中诊断肺结核 5 例, 从开始足量激素治疗至诊断肺结核最短 6 个月, 最长 5 年, 平均 2.5 年; 同时诊断韦格纳肉芽肿合并肺结核 2 例; 首先诊断肺结核, 之后逐渐出现其他系统受累并最终诊断韦格纳肉芽肿 1 例。

临床表现

肺部临床表现: 最常见的肺部临床表现为咯血 (5 例, 占 62.5%), 其次为咳嗽、咳痰 (2 例, 占 25.0%), 另 1 例无明显咳嗽、咳痰症状, 所有病例均未发生呼吸困难或急性呼吸窘迫综合征。

其他临床表现: 肾脏受累 6 例 (占 75.0%), 全部表现为异型红细胞尿, 肌酐均在正常范围, 无急性肾功能衰竭的病例; 耳鼻喉受累 6 例 (占 75.0%), 其中流脓涕 3 例, 听力受损 4 例 (其中 1 例既有流脓涕, 又存在听力受损); 结膜炎 3 例 (占 37.5%); 周围神经损伤 2 例 (占 25.0%); 皮肤血管炎 1 例 (占 12.5%); 多关节疼痛 3 例 (占 37.5%)。

影像学表现

表现为多发结节 7 例 (占 87.5%), 其中伴空洞形成 6 例 (75.0%), 这 6 例中合并存在胸腔积液 2 例 (占 25.0%); 影像学仅表现为纤维条索影 1 例 (占 12.5%); 无表现为播散性肺结核病例。

病理活检

8 例患者中 5 例曾行肺部病理活检, 其中 1 例同时行鼻咽部及肺部病理活检。肺部病理组织示典型肉芽肿改变 2 例 (占活检病例的 40.0%); 无病理组织涂片抗酸染色阳性诊断结核病例。

辅助检查

炎症指标: 7 例患者血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 升高, 平均 58 mm/h, 最高达 140 mm/h; 6 例患者 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 升高, 平均 25.6 mg/L, 最高达 79.4 mg/L。

结核菌素 (purified protein derivative, PPD) 检查: 仅 2 例患者行 PPD 检查, 结果分别为 + 及 +++。

抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody, ANCA) 检测: 所有患者均行 ANCA 检查, 阳性率 100%, 其中 c-ANCA 阳性 5 例 (80~200 RU/ml, 占 62.5%); p-ANCA 阳性 3 例 (56~80 RU/ml, 占 37.5%)。

治疗

首先诊断韦格纳肉芽肿的 5 例患者均为痰涂片抗酸杆菌阳性患者,遂转结核病专科医院诊治(抗结核具体方案不详)。在这 5 例患者中,3 例维持原激素及免疫抑制剂用量(大多为环磷酰胺 0.2 g,隔日口服),并加用抗结核治疗,效果较好;1 例初始误将病情判断为韦格纳肉芽肿活动期,加用大剂量激素冲击治疗,一度病情相对较重,后经痰涂片证实为结核感染,调整激素用量并加用抗结核药物治疗后病情好转;另 1 例在诊断结核感染后逐渐将激素减量并加用抗结核治疗但病情进展,后增加激素用量至原剂量病情稳定。

同时诊断韦格纳肉芽肿合并肺结核 2 例患者及首先诊断肺结核,最终诊断合并韦格纳肉芽肿 1 例患者的治疗均采用足量激素(泼尼松 1 mg/kg)、环磷酰胺 0.2 g 隔日口服及三联或四联抗结核治疗,随诊病情稳定。

讨论

韦格纳肉芽肿合并肺结核以激素治疗后最为常见。本院 8 例患者中 5 例以多系统疾病发病为首发表现,在激素治疗过程中诊断为肺结核,考虑与激素治疗患者免疫力下降引起继发感染有关。韦格纳肉芽肿合并肺结核男女均可发病,男性略多于女性;各年龄段均可发病,但以 30~50 岁发病率最高,与韦格纳肉芽肿发病规律一致^[1-2]。值得注意的是这 5 例患者均为痰涂片抗酸杆菌阳性患者,其中 4 例否认既往结核病史及结核接触史,提示在我国这个结核病高发国家,无论任何时候都不能放松对结核病的警惕。

韦格纳肉芽肿合并肺结核最常见的肺部临床表现为咯血,其次为咳嗽、咳痰,其他器官受累包括肾脏(异型红细胞尿),耳鼻喉(流脓涕、听力受损),与韦格纳肉芽肿的临床表现一致。影像学检查发现,8 例患者中 7 例表现为肺部多发结节,6 例伴有空洞形成,无播散性肺结核影像学改变病例,这可能是因为韦格纳肉芽肿形成肺部结节的基础上应用大剂量激素及免疫抑制剂造成结核继发感染所致。辅助检查表明炎症指标,如 ESR、CRP 明显升高;所有患者 ANCA 检查阳性率为 100%,其中 c-ANCA 阳性 5 例, p-ANCA 阳性 3 例,与文献报道 c-ANCA 对诊断韦格纳肉芽肿敏感性 60%~90%,特异性 95% 有一

定差异^[3]。此外,有文献报道 ANCA 检查阳性亦可出现在结核感染中^[4-6]。因此不能仅依靠 ANCA 阳性与否及 ANCA 滴度作为排除患者合并结核感染的证据。8 例患者中 5 例曾行肺部病理活检,但无 1 例通过肺部组织病理涂片抗酸染色阳性诊断结核的病例,考虑可能是肺部取活检时尚为疾病早期,结核感染尚未播散。另外,痰涂片找抗酸杆菌的阳性率不容忽视,5 例初始诊断为韦格纳肉芽肿未应用抗结核治疗的患者痰涂片均为阳性,且其中 4 例患者否认有肺结核病史及接触史,提示临床应重视痰液检查,并应多次送检。

治疗方面,韦格纳肉芽肿的经典治疗方案为激素联合免疫抑制剂,近期有报道利妥昔单抗(rituximab,美罗华)对韦格纳肉芽肿有一定疗效^[7]。本组患者中首先诊断为韦格纳肉芽肿从开始足量激素治疗至诊断肺结核最短 6 个月,最长 5 年,而这些患者是否在治疗初始阶段加用预防性抗结核治疗能够阻碍或推迟结核发病尚不清楚。首先诊断韦格纳肉芽肿患者,维持原激素及免疫抑制剂用量(大多为环磷酰胺)并加用抗结核治疗的效果较好;而加用大剂量激素冲击治疗的 1 例患者及将激素减量的另 1 例患者均导致病情加重,虽然病例较少,但仍提示对诊断为韦格纳肉芽肿合并结核感染的患者,一定要在足量激素治疗的基础上加强抗结核治疗,才能确保肺结核及韦格纳肉芽肿均得到良好的控制。此外,有文献报道韦格纳肉芽肿对抗结核治疗有反应^[8],本组病例则均未见到类似现象。

参考文献

- [1] Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L. Pulmonary Wegener's granulomatosis; a clinical and imaging study of 77 cases [J]. Chest, 1990, 97:906-912.
- [2] Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 1995, 21:949-986.
- [3] Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization [J]. Kidney Int, 1998, 53:743-753.
- [4] Pradhan VD, Badakere SS, Ghosh K, et al. Spectrum of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with pulmonary tuberculosis overlaps with that of Wegener's granulomatosis [J]. Indian J Med Sci, 2004, 58:283-288.
- [5] Flores-Suárez LF, Cabiedes J, Villa AR, et al. Prevalence of

- antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis [J]. *Rheumatology*, 2003, 42:223-229.
- [6] Esquivel-Valerio JA, Flores-Suárez LF, Rodríguez-Amado J, et al. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies in patients with tuberculosis are directed against bactericidal/permeability increasing protein and are detected after treatment initiation [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(1 Suppl 57):35-39.
- [7] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363:221-232.
- [8] Toyoshima M, Chida K, Suda T, et al. Wegener's granulomatosis responding to antituberculous drugs [J]. *Chest*, 2001, 119:643-645.

(收稿日期: 2010-08-01)

· 医学新闻 ·

北京协和医院肝脏外科成功救治罕见 致命性门脉高压异位出血患者

2010年6月,世界著名的《柳叶刀》杂志对北京协和医院肝脏外科成功救治的罕见致命性门脉高压异位出血病例进行了报道。

患者男性,33岁,4年前因肝硬化门脉高压、脾功能亢进接受了脾切除和食道胃底部静脉断流手术,术后恢复顺利。1年后,患者再次出现吐血、黑便和严重贫血而入住北京协和医院。胃镜检查结果显示,常见的出血部位食道胃底静脉处仅见血管轻度曲张伴慢性炎症。入院后1周,患者突然出现大出血征象,排出大量暗红色血便,量大且迅猛,曾两次无法测量出血压。肝外科医生当即给予紧急抢救措施,并转入加强医疗科进一步治疗。血压稍稳定后,行急诊动态血管造影未发现出血部位,床旁结肠镜亦未见整段结肠有出血点,会诊讨论决定行急诊剖腹探查。术中探查发现,患者有一段空肠与腹壁发生黏连,且黏连处有一根曲张血管,从肠系膜穿过肠壁流向腹壁,形成一个原人体解剖结构上不存在的新的侧支循环。由于压力过大,该血管向肠腔破裂造成无法控制的出血。术中通过肠镜对其余各段肠腔

进行探查,未发现明确出血病灶。手术切除该黏连肠段后,患者失血性休克很快得到纠正,术后恢复顺利,1周后出院。

门脉高压导致的静脉曲张常发生在食道下段、胃、直肠。异位曲张静脉导致的胃肠道出血并不多见,占总曲张静脉出血的5%。一篇关于169例异位曲张静脉出血的文献提示,异位曲张静脉出血部位中,17%在十二指肠、17%在空回肠、14%在结肠,8%在直肠,9%在腹膜。该患者出血来源于肠段与腹壁黏连处形成的曲张血管,极为罕见。笔者认为,该患者既往手术导致了腹腔内黏连,并在黏连处形成了异常的侧支循环。曲张静脉破裂出血的死亡率可高达50%。成功治疗曲张静脉出血包括有效的控制出血、维持血流动力学稳定。因此,在内镜和血管造影未发现明显出血点的情况下,直接剖腹探查手术虽然风险极大,但有时可能是找到出血点进行止血及挽救患者生命的唯一方法。

(北京协和医院肝脏外科 杜顺达 毛一雷)