

# 嗜酸性肉芽肿性多血管炎伴多系统受累1例 并文献复习

李林宇<sup>1</sup>, 李雪燕<sup>1</sup>, 林存智<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院呼吸内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年7月24日; 录用日期: 2023年8月17日; 发布日期: 2023年8月24日

## 摘要

EGPA是一种罕见的累及多器官的自身免疫性疾病, 常伴有抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性, 其临床表现隐匿且复杂, 易误诊、漏诊。大约60%的患者伴有心脏、肾脏或神经系统受累, 难以诊断, 且常致命。本文报告1例EGPA伴多系统受累且ANCA阳性病例临床资料, 并结合相关文献复习分析该病诊治经验。

## 关键词

EGPA, ANCA, 嗜酸性粒细胞, 哮喘, 诊断

# One Case of Eosinophilic Granulomatous Polyvasculitis with Multiple System Involvement and Literature Review

Linyu Li<sup>1</sup>, Xueyan Li<sup>1</sup>, Cunzhi Lin<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jul. 24<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 24<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

EGPA is a rare autoimmune disease involving multiple organs, often accompanied by positive an-

\*通讯作者。

ti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA). Its clinical manifestations are occultic and complex, and it is easy to misdiagnose and miss diagnosis. About 60% of patients have heart, kidney or nervous system involvement, which is difficult to diagnose and often fatal. This paper reports the clinical data of a case of EGPA with multiple system involvement and ANCA positive, and analyzes the experience of diagnosis and treatment of this disease in combination with relevant literature.

## Keywords

EGPA, ANCA, Eosinophilic Granulocyte, Asthma, Diagnosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

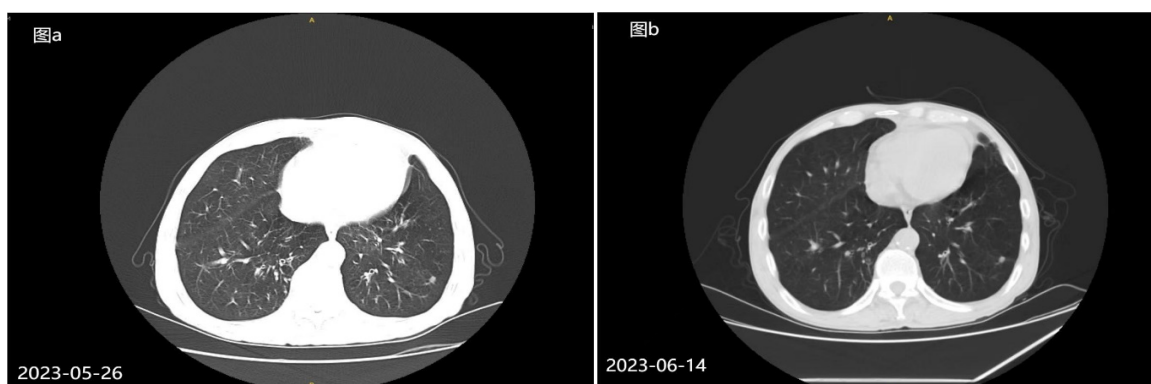
## 1. 引言

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)属于抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的系统性小血管炎,其特征为富含嗜酸性粒细胞的肉芽肿性炎症和与支气管哮喘和嗜酸性粒细胞增多症相关的中小型血管炎[1]。该病最早于1952年由Churg和Strauss描述,是指已确定出现严重哮喘、发热和嗜酸性粒细胞增多并伴有终末器官受累的症状,称为Churg-Strauss综合征[2]。2012年CHCC会议中该病被重新命名为EGPA[3]。本文报告1例EGPA伴多系统受累病例临床资料,并复习相关文献。

## 2. 病历资料

患者男,63岁,因“胸闷憋气3月余,多关节疼痛10余天”收住入院。患者3月前新型冠状病毒感染后出现胸闷、憋气,伴发热、咳嗽,体温37°C~38°C左右,无头晕、头痛、黑矇、恶心、呕吐等不适,于当地医院完善相关检查后诊断为“肺炎 慢性阻塞性肺疾病 支气管哮喘”,给予激素联合抗感染、止咳等治疗后病情好转出院。期间患者反复因胸闷、憋气住院。10天前患者发热后出现双侧小腿红斑,伴多关节疼痛,持续6~7h后自行缓解,伴双足背浮肿、腓肠肌疼痛、脚麻等不适,于当地医院就诊,具体治疗不详,肺部症状好转后出院,2023-05-31于我院进一步诊治。患者入院前查胞浆型ANCA阳性;免疫球蛋白G 24.80 g/L↑;免疫球蛋白E 934.00 IU/mL↑;血常规(无网红)+CRP:嗜酸细胞计数 $1.55 \times 10^9/L$ ↑,嗜酸粒细胞百分率14.00%↑;血凝常规:凝血酶原时间14.60 S↑,纤维蛋白原4.15 g/L↑,D-二聚体1860.00 ng/mL↑;胸部CT平扫见图1(a):双肺多发结节,建议复查随访(6个月),双肺多发支气管轻度扩张,双侧肺气肿、肺大泡,右肺门大,建议增强扫描,冠脉钙化灶、心包少量积液;心脏超声检查:床旁心脏超声检查三尖瓣反流(轻度),左室舒张功能减低肺动脉高压(轻度),心包积液(少量)。考虑ANCA相关血管炎,嗜酸性肉芽肿性血管炎可能性大收住院。患者既往肺结节3年;COPD、哮喘3月余;冠心病10年余,现口服他汀调脂。查体:双肺闻及广泛哮鸣音,心律齐,各瓣膜未闻及病理性杂音。患者入院后尿液分析:隐血3+↑,蛋白1+↑,红细胞计数305.90/uL↑;抗中性粒细胞胞浆抗体测定:核周型ANCA阳性↑,髓过氧化物酶型ANCA阳性+++↑。考虑患者为嗜酸性肉芽肿性血管炎,累及肺脏、皮肤、神经、肾脏,给予甲泼尼龙40 mg治疗原发病,盐酸莫西沙星抗感染,辅以补钙、护胃、止咳、改善气道痉挛、抗凝等治疗。患者入院后第二天,接到危急值报告,高敏肌钙蛋白-I 0.779 ng/mL↑,立即查心电图窦性心律,心电轴左偏,不排除心肌梗死可能,另外不排除嗜酸性肉芽肿多血管炎累

及心脏血管可能。半年期外院已行冠脉 CTA 检查示狭窄 50%，但是既往有消化道出血病史，给予吲哚布芬 0.1 bid 抗血小板，同时调脂、扩冠治疗。因患者心肌损害，激素减量至 20 mg，根据患者病情临时加用环磷酰胺 0.2 g。治疗一周后复查高敏肌钙蛋白-I 0.514 ng/mL ↑，仍高于正常，但该指标较前持续下降，胸闷憋气较之前好转，继续当前治疗，监测患者生命体征。2023 年 6 月 8 日患者左侧口角可见局部簇集分布绿豆大小红斑，其上可见红褐色痂皮，左面颊可见两处绿豆大小红斑，考虑为单纯疱疹，给予喷昔洛韦乳膏和咪喹莫特膏外用。血常规示嗜酸性粒细胞百分率 26.20% ↑，嗜酸性粒细胞计数  $4.79 \times 10^9/L$  ↑，嗜酸性粒细胞计数较前升高，故调整甲泼尼龙用量，加量为 40 mg。2023 年 6 月 14 日复查胸部 CT 示见图 1(b)：心包内见液体影，较前增多；2023 年 6 月 15 日，复查高敏肌钙蛋白-I 0.316 ng/mL，患者肌钙蛋白较前降低；患者自诉夜间喘憋与体位相关，坐起可减轻，哮喘可能性小，考虑与心脏血管病变有关，不排除嗜酸性肉芽肿多血管炎累及心脏血管可能，继续应用扩冠，抗凝，调脂等治疗。患者根据甲泼尼龙 40 mg 扩冠，抗凝，调脂等方案治疗 10 日后，患者多关节痛疼较前好转，喘憋较前改善，未诉明显胸闷、胸痛，准予出院。



图注：图 a：2023-05-26 胸部 CT：双肺见多发结节，边界清，较大者位于左肺下叶外基底段，大小约为  $7 \times 5$  mm。双肺见多发斑片影、条索影，边界模糊。双肺见多发囊泡状透亮影，气管、支气管未见明显狭窄及梗阻。纵隔内未见明显肿大的淋巴结。心影大小形态可。冠脉走行区见钙质密度影。图 b：2023-06-14 胸部 CT：双肺见多发斑片影、条索影，边界模糊，较 2023-5-26 CT 略减少。心包内见液体影，较前增多。其余同上次 CT 无明显变化。

Figure 1. Chest CT changes during treatment

图 1. 治疗期间胸部 CT 变化

### 3. 讨论

大多数的 EGPA 患者早期表现为发作性哮喘，因而常被误诊为单纯性哮喘，给予激素进行治疗，未能发现患者使用激素后嗜酸性粒细胞有所下降，且不能把全身多系统表现联系起来，而未能及时准确诊断为 EGPA [4]。当患者具有长期哮喘或慢性鼻窦炎的病史，但对症治疗效果不理想，同时伴有外周血中嗜酸性粒细胞升高，需高度怀疑该病。目前常用的 EGPA 的诊断标准为 1990 年 ACR 提出的 6 项标准 [5] [6]，包括：1) 哮喘病史；2) 白细胞计数中嗜酸粒细胞百分比  $> 10\%$ ；3) 单发性或多发性神经病变；4) 非固定性肺浸润；5) 鼻窦病变；6) 血管外嗜酸粒细胞浸润。符合 4 条或 4 条以上患者即可考虑诊断为 EGPA，该诊断标准的敏感性约为 85%，特异性约为 99.7%。2017 年欧洲呼吸学会和欧洲内部医学发展基金会认可的联合工作组(ERS and GERM “O” P)提出了新的 EGPA 诊断标准 [7]，将 ANCA 阳性(ELISA)伴至少一种肺外非耳鼻喉疾病表现(合并有哮喘及嗜酸性粒细胞百分比  $> 10\%$ )作为诊断 EGPA 的充分条件之一。

EGPA 的患者常伴有 ANCA 阳性, 约为 30%~40%, 以抗髓过氧化物酶抗体(MPO-ANCA)居多。ANCA 阳性的患者的预后大多与周围神经病变和肾小球肾炎相关, 而 ANCA 阴性患者的预后取决于心脏受累程度[8] [9] [10]。EGPA 的病理特点是一种大量嗜酸性粒细胞浸润的坏死性肉芽肿血管炎, 主要累及中小血管, 大血管受累者少见。虽然小动脉活检可作为诊断 EGPA 的“金标准”, 但由于大多医院活检技术条件的不足, 临床中对组织活检出血管外肉芽肿的概率非常低, 故活检不是诊断 EGPA 的必需检查, 而是注重患者患病的临床特征。

Guillevin 等人对 96 例 EGPA 患者的预后研究中发现, 39% 的患者在疾病早期死于心脏并发症[11], 在肺外受累脏器中, 心脏受累被认为是 EGPA 首要死因[12]。嗜酸性肉芽肿多血管炎可累及心脏血管、脑血管等重要脏器血管, 容易发生急症, 危及生命。目前临床多推荐根据 EGPA 疾病严重程度决定治疗方案。疾病严重程度分级可通过法国血管炎研究组织的五因素评分标准(FFS)来判断[13]: 1) 蛋白尿 > 1 g/d; 2) 消化道受累; 3) 肾功能不全, 肌酐 > 150  $\mu\text{mol/L}$ ; 4) 心肌病; 5) 中枢神经系统受累。EGPA 的治疗分为诱导缓解和维持缓解两个阶段。目前, 糖皮质激素和免疫抑制剂仍然是 EGPA 的常规治疗方法[8] [10]。临床上对于 FFS = 0 且无其他危及器官及生命的症状时, 一般选用泼尼松口服 1 mg/kg·d 诱导缓解, 患者症状趋于好转, 影像学及实验室检查改善后, 可使用糖皮质激素加美泊利单抗维持缓解。重症 EGPA 即 FFS  $\geq$  1 或有严重合并症如肺泡出血、危及器官和生命的症状时, 使用口服大量糖皮质激素加免疫抑制剂如环磷酰胺或利妥昔单抗诱导缓解, 维持缓解期使用糖皮质激素加利妥昔单抗和或美泊利单抗进行治疗。细胞因子白细胞介素-5 调节嗜酸性粒细胞的增殖、成熟和分化, 并在嗜酸性肉芽肿合并多血管炎患者中水平升高, 美泊利单抗作为一种抗白细胞介素-5 单克隆抗体, 可降低血液嗜酸性粒细胞计, Wechsler 等人的研究证实, 美泊利单抗能够显著延长缓解周数, 减少糖皮质激素使用[14]。目前研究表明 Ig-E 单克隆抗体奥马珠单抗被证实可改善一些 EGPA 患者的哮喘症状[15] [16]。

综上, EGPA 是一种累及全身多器官多系统的小血管炎, 临床发病率低, 国内确切患病率不详, 在国外患病率约为 0.2~13 例/百万人[17], 属于罕见病。由于该病早期预后较好, 累及胃肠道、心脏及肾脏时, 预后较差, 因而需要临床医生提高对 EGPA 早期的诊断能力。

## 参考文献

- [1] Furuta, S., Iwamoto, T. and Nakajima, H. (2019) Update on Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, **68**, 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.06.004>
- [2] Churg, J. and Strauss, L. (1951) Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa. *The American Journal of Pathology*, **27**, 277-301.
- [3] Jennette, J.C., Falk, R.J., Bacon, P.A., Basu, N., Cid, M.C., Ferrario, F., Flores-Suarez, L.F., Gross, W.L., Guillevin, L., Hagen, E.C., Hoffman, G.S., Jayne, D.R., Kallenberg, C.G., Lamprecht, P., Langford, C.A., Luqmani, R.A., Mahr, A.D., Matteson, E.L., Merkel, P.A., Ozen, S. and Watts, R.A. (2013) 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and Rheumatism*, **65**, 1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
- [4] Hao, Y.X., Lou, J.T. and Wei, F. (2016) A Case Report of Eosinophilic Granulomatous Polyvasculitis Misdiagnosed as Asthma. *Modern Medicine and Hygiene*, No. 14, 2272-2274.
- [5] Mouthon, L., Dunogue, B. and Guillevin, L. (2014) Diagnosis and Classification of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Formerly Named Churg-Strauss Syndrome). *Journal of Autoimmunity*, **48-49**, 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.018>
- [6] Masi, A.T., Hunder, G.G., Lie, J.T., Michel, B.A., Bloch, D.A., Arend, W.P., Calabrese, L.H., Edworthy, S.M., et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Churg-Strauss Syndrome (Allergic Granulomatosis and Angiitis). *Arthritis and Rheumatism*, **33**, 1094-1100. <https://doi.org/10.1002/art.1780330806>
- [7] Cottin, V., Bel, E., Bottero, P., Dalhoff, K., Humbert, M., Lazor, R., Sinico, R.A., Sivasothy, P., Wechsler, M.E., Groh, M., Marchand-Adam, S., Khouatra, C., Wallaert, B., Taillé, C., Delaval, P., Cadranet, J., Bonniaud, P., Prévot, G.,

- Hirschi, S., Gondouin, A. and Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM“O”P) (2017) Revisiting the Systemic Vasculitis in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss): A Study of 157 Patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmunity Reviews*, **16**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.018>
- [8] Khoury, P., Grayson, P.C. and Klion, A.D. (2014) Eosinophils in Vasculitis: Characteristics and Roles in Pathogenesis. *Nature Reviews. Rheumatology*, **10**, 474-483. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.98>
- [9] Cornec, D., Cornec-Le Gall, E., Fervenza, F.C. and Specks, U. (2016) ANCA-Associated Vasculitis—Clinical Utility of Using ANCA Specificity to Classify Patients. *Nature Reviews. Rheumatology*, **12**, 570-579. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.123>
- [10] Gioffredi, A., Maritati, F., Oliva, E. and Buzio, C. (2014) Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: An Overview. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article No. 549. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00549>
- [11] Guillevin, L., Cohen, P., Gayraud, M., Lhote, F., Jarrousse, B. and Casassus, P. (1999) Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*, **78**(1), 26-37. <https://doi.org/10.1097/00005792-199901000-00003>
- [12] Ito, T., Fujita, S.I., Kanzaki, Y., Sohmiya, K. and Hoshiga, M. (2018) Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) with an Unusual Manifestation of Mid-Ventricular Obstruction Caused by Endocardial Thrombus. *The American Journal of Case Reports*, **19**, 1197-1203. <https://doi.org/10.12659/AJCR.910861>
- [13] Guillevin, L., Lhote, F., Gayraud, M., Cohen, P., Jarrousse, B., Lortholary, O., Thibult, N. and Casassus, P. (1996) Prognostic Factors in Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome. A Prospective Study in 342 Patients. *Medicine*, **75**, 17-28. <https://doi.org/10.1097/00005792-199601000-00003>
- [14] Wechsler, M.E., Akuthota, P., Jayne, D., Khoury, P., Klion, A., Langford, C.A., Merkel, P.A., Moosig, F., Specks, U., Cid, M.C., Luqmani, R., Brown, J., Mallett, S., Philipson, R., Yancey, S.W., Steinfeld, J., Weller, P.F., Gleich, G.J. and EGPA Mepolizumab Study Team (2017) Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1921-1932. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702079>
- [15] Aguirre-Valencia, D., Posso-Osorio, I., Bravo, J.C., Bonilla-Abadía, F., Tobón, G.J. and Cañas, C.A. (2017) Sequential Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome). *Clinical Rheumatology*, **36**, 2159-2162. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3780-9>
- [16] Celebi Sozener, Z., Gorgulu, B., Mungan, D., Sin, B.A., Misirligil, Z., Aydin, O. and Bavbek, S. (2018) Omalizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA): Single-Center Experience in 18 Cases. *The World Allergy Organization Journal*, **11**, 39. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0217-0>
- [17] Mohammad, A.J., Jacobsson, L.T., Mahr, A.D., Sturfelt, G. and Segelmark, M. (2007) Prevalence of Wegener's Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis, Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome within a Defined Population in Southern Sweden. *Rheumatology (Oxford, England)*, **46**, 1329-1337. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem107>