

多发单神经表现的嗜酸性肉芽肿性血管炎1例 并文献复习

王晶^{1*}, 王关青², 王建国³, 李衍滨^{4#}

¹山东大学齐鲁医学院山东大学附属千佛山医院神经病学, 山东 济南

²潍坊医学院临床医学院神经病学, 山东 济南

³莒县人民医院神经外科, 山东 莒县

⁴山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)神经病学, 山东 济南

收稿日期: 2022年2月28日; 录用日期: 2022年3月21日; 发布日期: 2022年3月31日

摘要

神经系统受累的嗜酸性肉芽肿性血管炎发病率较低, 本文报道了一例多发单神经表现的嗜酸性肉芽肿性血管炎患者并结合相关文献对该病的发生、诊断及治疗进行分析。以期提示临床医师对该种少见病的诊断, 指导临床治疗。

关键词

嗜酸性肉芽肿性血管炎, 周围神经, 病例报道

Multiple Single Nerve Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: One Case Report and Literature Review

Jing Wang^{1*}, Guanqing Wang², Jianguo Wang³, Yanbin Li^{4#}

¹Department of Neurology, Shandong Qianfoshan Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Neurology, Clinical Medical College, Weifang Medical University, Weifang Shandong

³Department of Neurosurgery, Ju County People's Hospital, Ju County Shandong

⁴Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王晶, 王关青, 王建国, 李衍滨. 多发单神经表现的嗜酸性肉芽肿性血管炎 1 例并文献复习题[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 2398-2402. DOI: 10.12677/acm.2022.123346

Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan Shandong

Received: Feb. 28th, 2022; accepted: Mar. 21st, 2022; published: Mar. 31st, 2022

Abstract

At present, there are a few cases of multiple single nerve manifestations caused by eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. This paper reported a case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and analyzed the occurrence, diagnosis and treatment of the disease in combination with relevant literature. It is intended to prompt the diagnosis of this rare condition and guide clinical management for clinicians.

Keywords

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, Peripheral Neuropathy, Case Reports

Copyright © 2022 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

嗜酸性肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)是一种少见的抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎,可影响任何器官系统,累及神经系统时可表现为多发性单神经炎或感觉运动混合性外周神经病变,少数患者有中枢神经系统受累。因神经系统症状首诊的EGPA患者在临床中并不多见,易造成误诊、漏诊。在此报道1例多发神经受累的嗜酸性肉芽肿性血管炎患者的临床资料及诊疗经过。

2. 病例介绍

2.1. 首诊

本模板仅针对采患者62岁男性,2019年8月因“双下肢疼痛麻木3月”入院,以双侧膝关节以下为著,既往慢性支气管炎肺炎5年,支气管哮喘3年,陈旧性脑梗死病史1年。神经系统查体:双下肢痛觉过敏,双下肢位置觉、运动觉减退,震动觉尚可。余神志清、精神可,高级神经功能正常,颅神经检查无异常,四肢肌力可,肌张力正常,浅反射、腱反射、病理反射检查无异常。辅助检查:肌电图:双下肢周围神经损害(运动、感觉均受累,轴索损害为主)。颅脑MRI平扫:脑内多发缺血灶,副鼻窦炎。胃镜检查:慢性萎缩性胃炎伴急性活动,胃底SML。血常规:白细胞计数 $11.10 \times 10^9/L$;嗜酸细胞百分比0.501;嗜酸细胞计数 $5.56 \times 10^9/L$;抗髓过氧化物酶抗体阴性;抗蛋白酶3抗体阴性。诊断:周围神经病。治疗方案:硫辛酸、甲钴胺、胞磷胆碱、普瑞巴林等对症治疗及布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗。

2.2. 8天后病情变化

入院后第8天双下肢疼痛症状加重,疼痛发作频率及持续时间较前延长,入院治疗16天后患者肢体

疼痛症状好转, 仅存双足趾麻木。出院后规律服用出院后口服甲钴胺片。起病 18 月后患者双下肢疼痛病情加重伴支气管哮喘急性发作。出现双手指刺痛、麻木, 右手较重, 呈持续性, 双足刺痛、麻木加重, 影响走路。

2.3.1 年后病情变化

2020-09-22 因“双下肢麻木、疼痛 2 年, 双侧手指麻木、疼痛 2 月”第二次入神经内科治疗。患者入院前 2 月出现双下肢麻木疼痛感加重, 出现双侧手指末端麻木、疼痛, 症状呈持续性。神经系统查体: 双侧手指、足趾痛觉过敏, 双下肢运动觉减退, 闭目难立征阳性。余神志清、精神可, 高级神经功能正常, 颅神经检查无异常, 四肢肌力可, 肌张力正常, 浅反射、腱反射、病理反射检查无异常。辅助检查: 复查肌电图: 双下肢周围神经损害, 感觉纤维受累, 右胫神经 cAMP 波幅减低。胸部 CT 平扫: 双肺纤维灶; 右肺上叶结节, 考虑纤维结节; 肝内胆管轻度扩张; 肝囊肿。颅脑 MRI 平扫: 脑内多发缺血梗塞灶; 副鼻窦炎; 双侧乳突炎。血常规: 白细胞 $21.27 \times 10^9/L$; 嗜酸细胞百分比 0.724; 嗜酸细胞计数 $15.4 \times 10^9/L$; C 反应蛋白 53.4 mg/L; 类风湿因子 102 IU/mL; 免疫球蛋白 G4 98 IU/mL; MPO-ANCA: 30.4 RU/mL (阳性); 抗蛋白酶 3 抗体阴性; 骨髓涂片细胞学检验: 白细胞计数: $21.27 \times 10^9/L$; 嗜酸性 - 中幼粒 2%; 嗜酸性 - 晚幼粒 5.5%; 嗜酸性 - 杆状核 4.5%; 嗜酸性 - 分叶核 27%。流式: 嗜酸性粒细胞增多。骨髓病理: 骨髓增生程度大致正常; 粒、红比例上升, 粒系增生占优势; 粒、红系各阶段细胞均可见, 以成熟阶段为主, 嗜酸性粒细胞明显增多。

诊断: 嗜酸性肉芽肿性血管炎 FFS = 1 分。诊断依据: 依据 1990 年美国风湿病学会标准[1]: 1) 哮喘; 2) 嗜酸性粒细胞占比 > 10%; 3) 单神经病(包括多数性)或多神经病; 4) 放射影像学检查示游走性或短暂性肺部阴影; 5) 鼻旁窦异常; 6) 取含血管的活检发现血管外嗜酸性粒细胞聚集。该患者符合第 1)、2)、3)、5)条标准, 诊断为 EGPA。根据修正后的五因子预后评分(FFS)标准[2]: 1) 年龄 > 65 岁; 2) 心脏受累; 3) 肾功能不全(血肌酐 > 150 $\mu\text{mol/L}$); 4) 胃肠道受累; 5) 无耳鼻喉受累。每项计 1 分, 总分 5 分。该患者有胃肠道受累, FFS 为 1 分。

治疗方案: 甲泼尼龙静滴(80 mg 连用 11 天, 后改为 40 mg 连用 2 天), 环磷酰胺 600 mg, 余营养神经及对症止痛治疗。

2.4. 疾病预后

肢体麻木疼痛症状逐渐好转, 出院后继续口服激素 40 mg, 每两周减 5 mg, 维持剂量 10 mg。此后患者再行 5 个月环磷酰胺静脉注射治疗, 分别给予 600 mg \times 1 个月; 800 mg \times 4 个月; 累计量 4400 mg。甲强龙 10 mg QD 维持。现患者无四肢麻木疼痛再发, 无慢性萎缩性胃炎急性活动, 哮喘症状控制良好, 副鼻窦炎无进展。嗜酸性粒细胞、C 反应蛋白维持在正常水平, 无心肌、肺组织等组织新发炎症改变。

3. 讨论

EGPA 是一种少见的 ANCA 相关性血管炎[3], 其发病率低, 临床症状多样, 对诊断带来困难。EGPA 的特征在于哮喘几乎普遍存在, 且难以控制, 通常在嗜酸性粒细胞增多和嗜酸性粒细胞组织炎症发作之前多年即可发病[4]。因此, 合并哮喘的神经系统损害均应考虑到 EGPA 的可能性。约 55.1% 的 EGPA 患者存在神经系统受累, 以周围神经受累多见, 5.2% 出现中枢神经系统受累[5]。EGPA 患者周围神经病变的典型表现为多发性单神经病, 脑神经受累相对少见, 可同时累及运动和感觉神经纤维, 但以感觉受累为主。电生理结果以轴索损伤为主, 多累及下肢, 仅上肢周围神经受累的情况较为少见[6]。本例患者既往有支气管哮喘病史, 后因多发周围神经损害症状就诊, 肌电图表现为双下肢周围神经损害, 主要累及

感觉神经,运动神经纤维亦有受累,轴索损伤为主,与典型 EGPA 表现相符。CNS 受累者较多表现为脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血,也可表现为中枢神经脱髓鞘病变、硬脑膜炎、脊髓病变等[7] [8]。

EGPA 通常根据 ANCA 状态分为两种表型:MPO-ANCA 阳性患者血管炎表型较多,伴有周围神经病变、紫癜、肾脏受累和活检证实的血管炎;MPO-ANCA 阴性的患者心脏受累的风险较高[9] [10]。有 30%~40% 的 EGPA 患者 ANCA 呈阳性[11]。研究表明 EGPA 的发病机制包括至少有 2 种不同的机制:ANCA 相关血管炎导致缺血效应和炎症,在 MPO-ANCA 阳性患者中表现突出,嗜酸性粒细胞相关血管阻塞导致缺血和嗜酸性粒细胞相关组织损伤,在 MPO-ANCA 阴性患者中明显[12]。该患者发病早期无 ANCA 抗体检测为阴性,C 反应蛋白正常,嗜酸性粒细胞升高明显,考虑患者发病早期以嗜酸性粒细胞相关血管阻塞或相关组织损伤机制为主。患者发病后 2 年病情出现加重,表现出 MPO-ANCA 抗体阳性,C 反应蛋白升高,表明存在 ANCA 抗体所致血管炎机制的作用,且推测 ANCA 抗体滴度水平应与病情严重程度相关。但缺乏神经病理的证据支持。

多数患者单用激素可获得缓解[13]。嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识指出,建议对 FFS 为 1 分的患者加用环磷酰胺,尤其是出现心脏或中枢神经系统受累时[14]。前瞻性试验的结果表明,即使有严重症状的 EGPA 患者也可以从激素联合环磷酰胺治疗中受益[15] [16],一项纳入了 48 名 EGPA 患者的随机对照试验结果显示,6 个月 CYC 方案比 12 个月的完全缓解率更高(91.3%/84%),但复发率较 12 个月升高,复发时间缩短[17]。两组患者在 FFS = 1 的分组中分布存在显著差异,结合本文中患者给予 6 个月 CYC 治疗,随访获得完全缓解。我们认为,对于 FFS 低分值患者给予较短疗程的 CYC 治疗,可能会更好地获得临床缓解,同时可减少药物治疗的副作用。

声明

该病例报道已获得病人知情同意。

参考文献

- [1] Seeliger, B., Sznajd, J., Robson, J.C., Judge, A., Craven, A., Grayson, P.C., Suppiah, R.S., Watts, R.A., Merkel, P.A. and Luqmani, R.A. (2017) Are the 1990 American College of Rheumatology Vasculitis Classification Criteria Still Valid? *Rheumatology*, **56**, 1154-1161. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex075>
- [2] Guillevin, L., Pagnoux, C., Seror, R., Mahr, A., Mouthon, L. and Toumelin, P.L. (2011) The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine*, **90**, 19-27. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318205a4c6>
- [3] Keogh, K. and Specks, U. (2006) Churg-Strauss Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **27**, 148-157.
- [4] Kitching, A.R., Anders, H.J., Basu, N., Brouwer, E., Gordon, J., Jayne, D.R., Kullman, J., Lyons, P.A., Merkel, P.A., Savage, C., Specks, U. and Kain, R. (2020) ANCA-Associated Vasculitis. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>
- [5] Comarmond, C., Pagnoux, C., Khellaf, M., Cordier, J.F., Hamidou, M., Viallard, J.F., Maurier, F., Jouneau, S., Bienvenu, B., Puechal, X., Aumaitre, O., Le Guenno, G., Le Quellec, A., Cevallos, R., Fain, O., Godeau, B., Seror, R., Dunogue, B., Mahr, A., Guilpain, P., Cohen, P., Aouba, A., Mouthon, L. and Guillevin, L. (2013) Eosinophilic granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical Characteristics and Long-Term Followup of the 383 Patients Enrolled in the French Vasculitis Study Group Cohort. *Arthritis & Rheumatism*, **65**, 270-281. <https://doi.org/10.1002/art.37721>
- [6] Maramattom, B.V. and Kachare, N. (2015) Montelukast-Associated Churg-Strauss Syndrome with Mononeuritis Multiplex. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **18**, 357-358. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.160070>
- [7] 苏凡, 邱茜, 蔡冬梅, 梁柳琴, 杨岫岩. 嗜酸性肉芽肿性血管炎患者的临床特征分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(27): 2142-2145.
- [8] 李杰, 张黎明, 赵雯, 朱敏, 薛熠, 代华平. 嗜酸性肉芽肿性血管炎 43 例临床分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(10): 787-791.

- [9] Régis Sablé-Fourtassou, M., Pascal Cohen, M., Alfred Mahr, M., Christian Pagnoux, M., Luc Mouthon, M.P., David Jayne, M., Daniel Blockmans, M.P., Jean-François Cordier, M., Philippe Delaval, M., Xavier Puechal, M.P., Dominique Lauque, M., Jean-François Viallard, M.P., Abdelkader Zoulim, M., Loïc Guillevin, M. and French Vasculitis Study Group (2005) Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and the Churg—Strauss Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, **143**, 632-638. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006>
- [10] Sinico, R.A., Di Toma, L., Maggiore, U., Bottero, P., Radice, A., Tosoni, C., Grasselli, C., Pavone, L., Gregorini, G., Monti, S., Frassi, M., Vecchio, F., Corace, C., Venegoni, E. and Buzio, C. (2005) Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Churg-Strauss Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, **52**, 2926-2935. <https://doi.org/10.1002/art.21250>
- [11] Saku, A., Furuta, S., Hiraguri, M., Ikeda, K., Kobayashi, Y., Kagami, S.I., Kurasawa, K., Matsumura, R., Nakagomi, D., Sugiyama, T., Umibe, T., Watanabe, N. and Nakajima, H. (2018) Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Journal of Rheumatology*, **45**, 1159-1166.
- [12] Nishi, R., Koike, H., Ohyama, K., Fukami, Y., Ikeda, S., Kawagashira, Y., Iijima, M., Katsuno, M. and Sobue, G. (2020) Differential Clinic Opathologic Features of EGPA-Associated Neuropathy with and without ANCA. *Neurology*, **94**, e1726-e1737. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009309>
- [13] Ribí, C., Cohen, P., Pagnoux, C., Mahr, A., Arene, J.P., Lauque, D., Puechal, X., Letellier, P., Delaval, P., Cordier, J.F. and Guillevin, L. (2008) Treatment of Churg-Strauss Syndrome without Poor-Prognosis Factors: A Multicenter, Prospective, Randomized, Open-Label Study of Seventy-Two Patients. *Arthritis & Rheumatology*, **58**, 586-594. <https://doi.org/10.1002/art.23198>
- [14] 张清玲. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(7): 514-521.
- [15] Chumbley, L.C., Harrison, E.J. and DeRemee, R.A. (1977) Allergic Granulomatosis and Angiitis (Churg-Strauss Syndrome). Report and Analysis of 30 Cases. *Mayo Clinic Proceedings*, **52**, 477-484.
- [16] Gayraud, M., Guillevin, L., Cohen, P., Lhote, F., Cacoub, P., Deblois, P., Godeau, B., Ruel, M., Vidal, E., Piontut, M., Ducroix, J.P., Lassoued, S., Christoforov, B. and Babinet, P. (1997) Treatment of Good-Prognosis Polyarteritis Nodosa And Churg-Strauss Syndrome: Comparison of Steroids and Oral or Pulse Cyclophosphamide in 25 Patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Rheumatology*, **36**, 1290-1297. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.12.1290>
- [17] Cohen, P., Pagnoux, C., Mahr, A., Arene, J.P., Mouthon, L., Le Guern, V., Andre, M.H., Gayraud, M., Jayne, D., Blockmans, D., Cordier, J.F. and Guillevin, L. (2007) Churg-Strauss Syndrome with Poor-Prognosis Factors: A Prospective Multicenter Trial Comparing Glucocorticoids and Six or Twelve Cyclophosphamide Pulses in Forty-Eight Patients. *Arthritis & Rheumatism*, **57**, 686-693. <https://doi.org/10.1002/art.22679>