

以脑梗死和尺神经损害为主要表现的ANCA相关性血管炎一例

李亚楠¹, 王浩川¹, 李道静², 李红芳^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经内科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月3日; 发布日期: 2022年6月17日

摘要

患者女性, 67岁。因“右侧肢体麻木无力6小时, 再发2小时”为主诉入院。既往1月前脑梗死病史。入院后完善颅脑磁共振、免疫指标、肌电图等检查最终诊断为ANCA相关性血管炎。给予阿司匹林抗血小板聚集、他汀稳定斑块、激素抑制炎症反应等治疗, 出院时右侧肢体无力较前略好转。出院1月后随访, 患者右侧肢体肌力稍差, 正常工作与生活无影响。

关键词

脑梗死, 尺神经损害, ANCA相关性血管炎

A Case of ANCA-Associated Vasculitis with Cerebral Infarction and Ulnar Nerve Damage as the Main Manifestation

Ya'nan Li¹, Haochuan Wang¹, Daojing Li², Hongfang Li^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: May 15th, 2022; accepted: Jun. 3rd, 2022; published: Jun. 17th, 2022

Abstract

Patient is female, 67 years old. She was admitted to hospital with the chief complaint of “numbness

*通讯作者。

文章引用: 李亚楠, 王浩川, 李道静, 李红芳. 以脑梗死和尺神经损害为主要表现的 ANCA 相关性血管炎一例[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5441-5445. DOI: 10.12677/acm.2022.126788

and weakness of the right limb for 6 hours, another 2 hours”, with one month’s previous history of cerebral infarction. After admission, the brain magnetic resonance imaging, immune index and electromyography were improved and finally diagnosed as ANCA-associated vasculitis. After treatment with aspirin against platelet aggregation, statin stabilizing plaque and hormone inhibiting inflammation, the weakness of the right limb was slightly improved at discharge. One month after discharge, the follow-up showed that the muscle strength of the right limb of the patient was slightly poor, and there was no effect on normal work and life.

Keywords

Cerebral Infarction, Ulnar Nerve Damage, ANCA-Associated Vasculitis

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

ANCA 相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AVV)是一种主要累及全身小血管的自身免疫性疾病,一些流行病学数据显示,AVV 多发于欧洲,其年发病率约为每百万居民 20 例,目前国内报道的该病也出现逐渐上升的趋势。AVV 发病率随年龄增长而增加,高峰出现在 60 至 70 岁,临床表现无特异性,早期病变不典型,容易漏诊、误诊。现结合本院以脑梗死和尺神经损害为主要表现的 ANCA 相关性血管炎 1 例进行分析,以提高临床医师对该病的诊治水平。

2. 临床资料

患者女,67 岁,农民,因“右侧肢体麻木无力 6 小时,再发 2 小时”于 2022 年 4 月 8 号入住济宁医学院附属医院神经内科。患者入院前 6 小时无明显诱因出现右侧肢体麻木无力,右手持物不能,抬举费力,右下肢行走拖步,持续约 10 分钟症状完全缓解,当时未在意。2 小时前症状再次发作,发作形式同前,发作时无发热,无胸闷、憋喘,无头痛、头晕、复视、视物模糊,无言语不清及饮水呛咳,无意识不清、肢体抽搐及大小便失禁,就诊于我院门诊,查体后以“短暂性脑缺血发作(颈内动脉系统)”收入我院。既往史:1 月前因脑梗死(左额顶叶)于当地医院住院治疗,治疗后好转出院,遗留右侧肢体力量稍差。既往体健,否认高血压病、冠心病、糖尿病等病史,无反复口腔溃疡、光过敏、皮疹等病史。

个人史、月经婚育史、家族史无特殊。入院体格检查:生命体征平稳,心肺腹查体无异常。神经科专科查体:神志清,精神欠佳,高级智能正常,记忆力、定向力、计算力正常,言语流利,双侧瞳孔等大形圆,直径左:右 = 3:3 mm,光反应灵敏,眼球各向运动正常,无眼震,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,双侧咽反射正常,右侧肢体肌力 4 级,左侧肢体肌力 5 级,肌张力正常,双侧 Babinski 征阴性,双侧指鼻、轮替试验、跟膝胫试验稳准,深浅感觉正常。NIHSS 评分 2 分, MRS 评分 1 级。

入院后实验室检查:血常规、尿便常规、凝血常规、肝肾功、血脂血糖、电解质、甲功三项、同型半胱氨酸结果未见异常。完善胸部 CT(见图 1):1) 双肺部分支气管扩张,周围感染性病变,建议治疗后复查;2) 双肺多发实性/磨玻璃性微小结节,部分炎性结节可能。颈动脉超声 + 锁骨下动脉超声:双侧颈动脉内 - 中膜增厚,双侧椎动脉阻力指数增高,锁骨下动脉声像图未见明显异常。心脏彩超:三尖瓣返流(少量)。颅脑 MR(见图 2):1) 左侧额顶叶梗死灶(恢复期改变);2) 颅内未见明显微出血灶及小静脉畸形;3) 符合轻度脑动脉硬化 MRA 表现。患者磁共振未见新发脑梗,考虑症状反复发作,进一步筛查了少见原因。

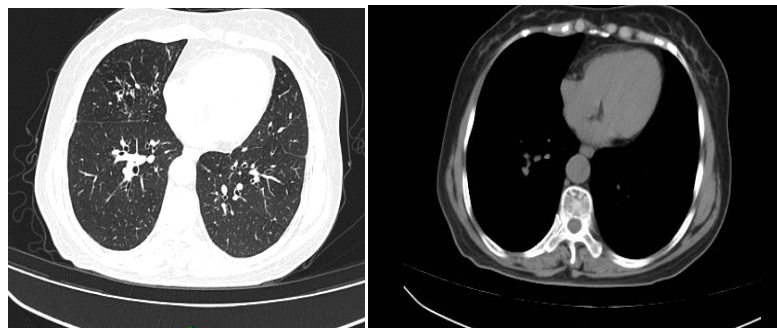


Figure 1. Chest CT indicates bronchiectasis and peripheral infectious lesions of both lungs

图 1. 胸部 CT 提示双肺支气管扩张、周围感染性病变

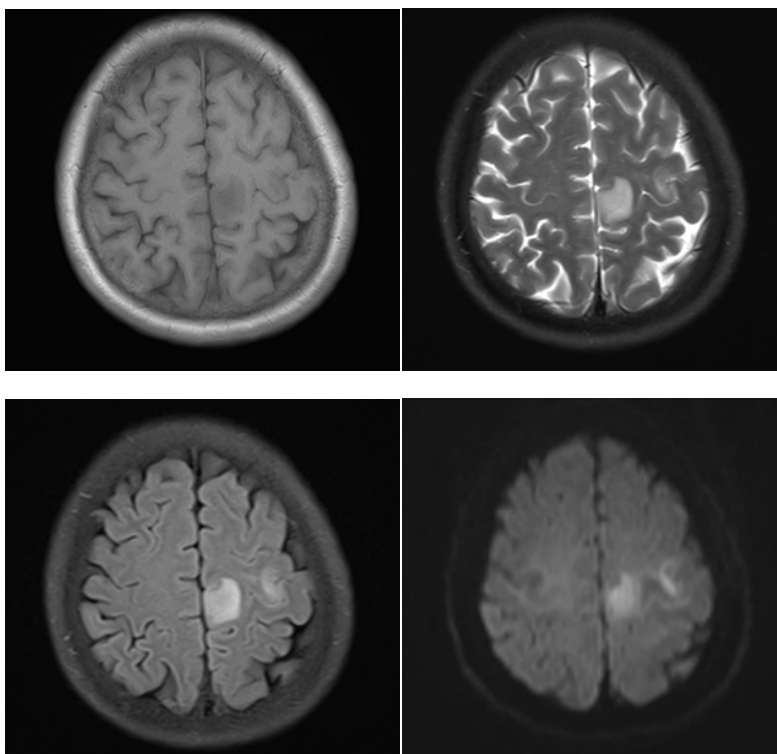


Figure 2. MRI revealed the infarcted focus of the left frontoparietal lobe

图 2. 磁共振提示左侧额顶叶梗死灶

TCD: 微气泡试验阳性、提示存在右向左分流(固有型; 少量分流)。心外科会诊无手术指征, 定期复查。免疫指标: 血管炎五项: 抗髓过氧化物酶抗体 > 400.00 RU/ml, pANCA 阳性, 余未见异常。抗 β 2-糖蛋白 1 抗体测定、抗核抗体测定定量、抗心磷脂抗体测定、抗核抗体谱测定、补体活性、免疫球蛋白定量测定、血沉等检查未见异常。总淋巴细胞亚群: B 淋巴细胞比例 20.73%, 自然杀伤淋巴细胞比例 5.31%, 余未见明显异常。完善肌电图: 提示右侧尺神经受损。患者磁共振提示脑梗死恢复期, 肌电图提示周围神经受损, 同时合并支气管扩张, 综合分析诊断明确: ANCA 相关性血管炎所致中枢神经系统、周围神经系统受累。治疗上给予改善脑细胞代谢、改善循环、营养神经、阿司匹林抗血小板聚集、阿托伐他汀稳定斑块等治疗的同时, 加用甲泼尼龙 40 mg 静滴 3 d 冲击治疗, 补钾、补钙、护胃等预防激素并发症, 1 周后症状好转出院, 出院诊断为: ANCA 相关性血管炎、MPA 可能性大、TIA (颈内动脉系统)、脑梗

死恢复期、尺神经损害、支气管扩张并感染。出院时症状较前好转，右侧肢体肌力 4 级+，MRS 评分 1 级，NIHSS 评分 1 分。出院后口服醋酸泼尼松片 10 片，每 1 周减 1 片，直至维持治疗，2 周门诊复查加用环磷酰胺，1 月后随访，患者右侧肢体肌力稍差，能从事正常的工作和活动，余无明显不适。

3. 讨论

ANCA 相关性血管炎是一种相对罕见的原因不明的自身免疫性疾病[1]，病理改变主要为小血管壁的炎症和纤维素样坏死，早期可仅表现为单一器官受累或仅以非特异性表现为主，随病情发展可累及全身各个系统，神经系统常见于周围神经损伤[1]。本例患者中枢神经系统及周围神经同时受累，肺部病变不典型，肾脏未受累，结合病史及辅助检查可诊断为 AVV，但具体分型需借助穿刺活检明确，考虑患者处于疾病早期，皮肤等其他靶器官未受累，需要定期复查随访。

AVV 主要分为 3 种类型，显微镜下多血管炎(MPA)、肉芽肿性血管炎(GPA)、嗜酸性肉芽肿性血管炎(EPGA)。MPA 通常发病年龄较大，常累及肾脏合并坏死性肾小球肾炎，可出现皮疹、神经系统病变[2]。GPA 通常以全身性和肌肉骨骼症状为特征，常有耳鼻喉、肾脏受累，有时伴有双侧肺实质结节或肺泡出血[2]。EPGA 通常表现为哮喘、鼻窦炎、外周嗜酸性粒细胞增多，伴有嗜酸性肺浸润和多发性单神经炎[2]。关于 AVV 的发病机制，目前认为遗传、环境、感染等多种因素的作用下，ANCA 自身抗原蛋白酶 3 (PR3)和髓过氧化物酶(MPO)运动到中性粒细胞表面，PR3、MPO 与 ANCA 结合导致中性粒细胞活化，中性粒细胞活化后脱颗粒进一步释放活性氧(ROS)、蛋白水解酶和中性粒细胞胞外陷阱(NETs)，导致血管内皮损伤。趋化因子、组织中 PR3 和 MPO 的沉积导致自身反应性 T 细胞和单核细胞的聚集，进一步加剧组织损伤[3]。抗原、抗体的结合也能进一步激活补体替代途径，增强中性粒细胞的启动和激活，促进炎症的放大[2]。

AVV 的临床表现主要有各种各样的非特异性症状，如疲倦、发热、体重减轻、关节痛、鼻窦炎、咳嗽、呼吸困难、尿液改变、紫癜和神经功能障碍等，当出现以下几种情况时要考虑 AVV 的可能[4]：1) 伴有全身性疾病的特征的紫癜性皮疹；2) 呼吸道症状如进行性呼吸困难及咯血(或其他提示肺泡出血的特征，如血红蛋白急性下降)；3) 反复发作的鼻窦炎、中耳炎、哮喘等；4) 不明原因的眼部突起伴肉芽肿形成；5) 原因不明的单神经炎、多发性神经炎等；6) 进行性肾功能异常等。临床诊断需要详细的病史、实验室检查、影像学检查等，确诊需要肾脏或肺穿刺活检。研究发现 ANCA 阴性并不能排除血管炎，多达 10% 的小血管炎患者临床检测 ANCA 呈阴性，而且假阳性结果可能发生在普通人群中，与感染、恶性肿瘤、自身免疫性胃肠道和肾脏疾病有关[4]。本例患者抗髓过氧化物酶抗体、pANCA 均阳性，患者无高血压、糖尿病等脑梗死危险因素，脑血管未见明显狭窄，考虑免疫相关引起的脑梗死，合并右侧尺神经损伤，可诊断为 AVV。

AVV 的治疗方案为诱导缓解治疗，诱导阶段常用环磷酰胺或利妥昔单抗加糖皮质激素，对于没有靶器官损害的患者，可考虑更换为甲氨蝶呤或霉酚酸酯，当肌酐 > 500 ug/L，应考虑加用血浆置换。维持阶段在糖皮质激素逐渐减量的同时免疫抑制剂可以替换为硫唑嘌呤或甲氨蝶呤，逐渐减量直至维持治疗，也可以继续应用利妥昔单抗直至停止[1]。关于维持用药的最佳时间尚未达成统一的共识，一般建议维持治疗至少持续 18~24 个月，然后逐渐停止，过早停药，存在较高的复发风险[5]。新的治疗方法包括补体抑制疗法，但尚未应用到临床。细胞因子和其他循环因子作为生物标记物为治疗提供了新方向[6]。AVV 具有较高的复发风险，年轻的患者、PR3-ANCA 阳性、分型为 GPA、肾脏受累等都是复发的高危因素[7]。研究表明抗 PR3 阳性患者的复发风险是抗 MPO 阳性患者的两倍，在没有任何危险因素的患者中，复发率为 25%，在有两个及以上危险因素的患者中，5 年复发率上升到 59% [8]。本例患者采用激素联合环磷酰胺，治疗效果较好，但该病人随访时间短，需进一步随访复查观察。

AAV 患者的死亡率仍然比年龄和性别匹配的普通人群高 2 至 3 倍, 早期死亡主要是由于活动性血管炎或感染, 晚期死亡是由于心血管疾病、恶性肿瘤等。研究发现 14% 的 AAV 患者在确诊后 5 年内会发生心血管事件[4]。根据 AAV 的严重程度, 存活率有所不同, 据报道, 第一年的存活率在 75% 到 97% 之间, 5 年的存活率在 45% 到 90% 之间[8]。研究发现利妥昔单抗的引入, 改善了治疗方案, 改善了患者的前景, 提高了患者的存活率[6]。

AVV 中枢神经系统受累比较少见, 在一项研究中发现[9], AVV 合并中枢神经系统受累时 AVV 的活动性更强。本例患者中枢神经系统和周围神经均受累, 结合 MPA 的临床表现, 考虑 MPA 的可能性大。患者没有出现发热、皮疹、呼吸困难等 AVV 的常见症状, 如果只考虑简单的动脉粥样硬化型脑梗死很容易漏诊。患者早期筛查中发现了该病, 尽早应用激素及免疫抑制剂, 可能会改善整体预后。本例患者的诊断, 对于我们以后的临床工作有一定的指导意义, 反复脑梗死的患者, 不能只重视治疗, 更要重视少见原因的筛查, 如动态心电图、TCD、免疫指标都应该作为筛查的指标。

基金项目

山东中医药科技发展计划项目(2019-0489)。

参考文献

- [1] Yates, M. and Watts, R. (2017) ANCA-Associated Vasculitis. *Clinical Medicine (London, England)*, **17**, 60-64. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-60>
- [2] Salvador, F. (2020) ANCA Associated Vasculitis. *European Journal of Internal Medicine*, **74**, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.011>
- [3] Kronbichler, A., Lee, K.H., Denicolò, S., et al. (2020) Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 7319. <https://doi.org/10.3390/ijms21197319>
- [4] Hunter, R.W., Welsh, N., Farrah, T.E., et al. (2020) ANCA Associated Vasculitis. *BMJ*, **369**, m1070. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1070>
- [5] Geetha, D. and Jefferson, J.A. (2020) ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*, **75**, 124-137. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031>
- [6] Tedesco, M., Gallieni, M., Pellegata, F., et al. (2019) Update on ANCA-Associated Vasculitis: from Biomarkers to Therapy. *Journal of Nephrology*, **32**, 871-882. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00628-9>
- [7] 段红莉, 张中平, 邹志才, 等. 以脑梗死和桡神经损伤为主要表现的 ANCA 相关性血管炎一例[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(3): 225-226.
- [8] Haris, Á., Dolgos, S. and Polner, K. (2017) Therapy and Prognosis of ANCA-Associated Vasculitis from the Clinical Nephrologist's Perspective. *International Urology and Nephrology*, **49**, 91-102. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1419-4>
- [9] Ma, T.T., Li, Z.Y., Geng, Y.S., et al. (2020) Central Nervous System Involvement in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Study of 29 Cases in a Single Chinese Center. *Clinical Rheumatology*, **39**, 2185-2193. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04975-y>