

· 经验与教训 ·

2 例肉芽肿性多血管炎误诊分析并文献复习

Granulomatosis with polyangiitis in otorhinolaryngology: report of two misdiagnosis cases and literature review

崔珑¹ 徐睿¹ 吴旋¹ 史剑波¹ 陈枫虹¹

[关键词] 肉芽肿性多血管炎; 抗中性粒细胞胞质抗体

Key words granulomatosis with polyangiitis; ANCA

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.08.016

[中图分类号] R593.2 [文献标志码] B

1 病例报告

例 1 女, 25 岁, 以“双耳听力下降 3 月余, 咳嗽、发热 14 d”为主诉入院。患者 3 个多月前受凉后出现双耳疼痛伴耳道流脓、听力下降, 左侧口角歪斜, 双侧鼻塞, 流黄涕, 间断发热, 到外院就诊, 诊断为“化脓性中耳炎, 慢性鼻窦炎, 周围性面瘫(右)”, 行双侧乳突开放术及针灸、鼻窦穿刺冲洗等治疗后耳痛减轻, 面瘫好转, 但仍有发热, 出现午后盗汗, 鼻塞加重, 双耳听力急剧下降至全聋, 咳嗽、咳白色泡沫样痰, 心悸, 无胸痛, 予抗感染、解热镇痛等治疗后仍不理想, 近期体重下降 10 余斤。既往史、家族史无特殊。入院查体: T 38℃, P 114 次/min, R 19 次/min, BP 104/79 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 耳: 双侧鼓膜完整, 积液征阳性; 鼻: 双侧鼻腔黏膜充血、肿胀、糜烂, 触之易出血, 双侧总鼻道、中鼻道及嗅裂均可见脓性分泌物; 右眼睑稍用力能闭合, 左口角歪斜, 鼓腮不漏气。入院后完善相关检查, CRP 110 mg/L, WBC 11.62 × 10⁹/L, Hb 90 g/L。(右鼻腔分泌物) 沉渣石蜡包埋切片: 见淋巴细胞、上皮细胞及多核巨细胞, 考虑结核可能性大, 抗酸阴性。胸部 CT 检查: 右肺门并双肺多发结节, 心包增厚, 心包少量积液(图 1)。初步诊断: 双耳全聋; 发热、咳嗽查因; 右侧周围性面瘫。入院予环丙沙星静脉输液治疗, 症状无明显改善, 且患者精神较差, 仍有发热, 咳嗽加剧, 第 9 天出现右结膜充血, 双眼溢泪, 四肢肩部疼痛明显, 全身皮肤出现散在丘疱疹。行风湿病相关检查, 结果示: 抗中性粒细胞胞质抗体-胞质(C-ANCA)阳性, PR3 阳性。考虑: 肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA), 转风湿内科予激素联合环磷酰胺治疗, 病情好转。

例 2 男, 56 岁, 以“双眼溢泪 6 月余, 脓涕中带血 4 月余, 加重 1 个月”为主诉入院。患者 6 个月

前无明显诱因出现双眼溢泪、畏光、眼干, 自觉视力无变化, 2 个月后出现双侧鼻塞, 流黄脓涕、涕中带血, 失嗅, 在当地医院按“鼻窦炎”治疗 1 个月无效, 继而出现双侧上眼睑肿胀、双侧球结膜充血、前额部闷胀痛、下颌及肩颈压痛、张口受限、疼痛, 但不影响进食, 夜间时有咳嗽, 无咳痰; 近 20 d 体重下降 10 余公斤。既往有“高血压病”。入院查体: T 36.6℃, P 95 次/min, R 20 次/min, BP 134/84 mmHg。专科查体: 双眼球结膜明显充血, 双眼视力 1.0, 眼球运动无障碍。鼻内镜: 双侧中、下鼻甲明显肿胀, 中鼻道见脓性分泌物, 右侧中鼻道见淡红色肿物, 质韧(图 2)。予活检送病理, 病检示: (右鼻腔) 黏膜慢性炎症, 伴炎性肉芽组织形成。鼻窦 CT(图 3)和 MR(图 4)提示鼻窦和右侧眶内软组织块。胸部 CT: 双肺均可见散在的斑片状密度增高影, 双肺下叶肺纹理增粗, 边缘模糊。实验室检查: CRP 170 mg/L, NEUT% 0.810, Hb 92 g/L, 尿蛋白阳性(+), 尿隐血阳性(3+), 红细胞(图像) 132 个/ μ l。右鼻腔脓液培养示金黄色葡萄球菌。初步诊断为: 鼻源性眶内并发症。给予患者头孢唑肟静脉点滴、布地奈德鼻喷剂喷鼻及黏膜促排剂等对症治疗。治疗 4 d 后上述症状无缓解且出现发热, 最高 38.2℃, 肩颈部疼痛加重, 查 ANCA 组合示: C-ANCA 及 PR3 阳性。待患者体温正常后, 于局部麻醉下行鼻内镜双侧上颌窦及前组筛窦开放术, 术中见右侧上颌窦大量真菌样团块, 双侧筛窦肿物呈鱼肉样。术后病理: 右侧上颌窦病变符合真菌性鼻窦炎, 筛窦肿物可见较多浆细胞浸润, 未见明确血管壁纤维素样坏死及肉芽肿。术后查尿红细胞位相: 尿蛋白阳性(+), 畸形红细胞 5.6 × 10⁸/L, 管型透明(++)。复查 ANCA 组合示: C-ANCA 及 PR3 阳性。眼科医师会诊考虑右角膜浅层溃疡; 风湿内科医师会诊考虑 GPA。予 5% 葡萄糖 100 ml + 甲泼尼龙 80 mg 静脉滴注每日 1 次; 丙种球蛋白 10 g 静脉滴注每日 1 次。使用上述治疗方案 2 d 后患者双眼溢泪、肩颈部疼痛症状明显改善, 双侧

¹ 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院(广州, 510080)
通信作者: 陈枫虹, E-mail: chen_fenghong@163.com

球结膜无充血。后转入风湿内科继续治疗,病情好转后出院。

2 讨论

GPA 年发病率为 8/1000000~10/1000000,有不断上升趋势^[1];好发于 65~70 岁之间的中老年人,小于 19 岁者占患病人数的 8%~15%^[2]。目前 GPA 病因不明,研究认为可能是在遗传背景下某些感染、环境、化学、中毒或药物因素所诱发^[3]。感染因素包括眼、鼻、呼吸道中的细菌、分支杆菌、真菌或病毒。其中,定植在鼻腔中的金黄色葡萄球菌是诱发 GPA 的常见因素^[4]。例 2 患者鼻腔脓液培养结果示金黄色葡萄球菌,提示该病例可能由细菌感染所诱发。

GPA 可为单一器官或多个器官受累,处于 GPA 活动期的患者在临床上常有全身不适、肌肉痛、关节痛、厌食、体重下降和发热表现。本文 2 例患者均有全身症状表现。有文献报道 80%~95% 的 GPA 患者首先出现头颈部受累,而鼻及鼻窦是头颈部受累发生率最高的部位,85%~100% 的 GPA 患者有鼻部症状^[5],因此患者常首先就诊于耳鼻喉科。GPA 的鼻部症状主要表现为鼻塞、流脓涕、涕中带血,甚者出现鼻中隔穿孔、外鼻畸形、嗅觉减退或丧失等,鼻内镜下见鼻内结痂,鼻黏膜充血肿胀、糜烂,有肉芽组织形成。上述症状往往与鼻窦炎相似,而且 GPA 在鼻窦的影像学表现亦无特异性改变,也表现为鼻窦炎征象,以致许多病例被误认为慢性鼻窦炎。有学者认为耳部病变有时是 GPA 的最初唯一表现,常表现为慢性中耳炎、传导性聋或感音神经性聋等,并常因慢性鼻窦炎和中耳炎药物治疗无效而行手术治疗。喉部可表现为声门下和气管的狭窄。下呼吸道病变表现为咳嗽、喘鸣、肺结节、肺空洞、胸膜炎、肺炎、肺泡出血、呼吸衰竭。60% 的患者累及眼部,病变表现为巩膜炎、结膜炎、角膜炎、角膜溃疡、葡萄膜炎等^[6]。肾脏损害可表现为弥漫性新月体性肾小球肾炎(尤其在显微镜下发现血尿、蛋白尿、管型尿时应高度怀疑)、急性肾损伤、肾病综合征,最终可导致肾功能衰竭。累及皮肤可表现为斑丘疹、皮下结节、坏死性溃疡等,关节病变较为常见,多数表现为关节痛、肌肉痛,胃肠道受累时可出现腹痛、腹泻及出血,其他可见外周和中枢神经系统病变、心包积液、心包炎等^[7]。

目前临床上采用美国风湿病学会在 1990 年制定的 GPA 诊断标准:①鼻部或口腔炎症:痛或无痛性口腔溃疡、脓性或血性分泌物;②胸部 X 线异常:胸片示固定浸润灶、空洞或结节;③尿沉渣异常:镜下血尿(>5 个 RBC/HP)或红细胞管型;④组织病理:动脉血管壁、动脉周围或血管外区域有肉芽肿炎症,其中以上有 2 项阳性即可诊断

GPA^[8]。该诊断的敏感性和特异性分别为 88% 和 92%^[7]。但该诊断标准最大的缺点是没有纳入 ANCA 检查,可能是因为当时缺乏该项检测技术。GPA 与 ANCA 密切相关,属于 ANCA 相关性血管炎(AAV)的一种;临床上,ANCA 组合检查包括胞质型 ANCA(C-ANCA)、核周型 ANCA(P-ANCA)、蛋白酶-3(PR-3)、髓过氧化物酶(MPO)四项。ANCA 组合检查对于诊断 AAV 的敏感度和特异度分别为 96.0% 和 98.5%。80%~95% 的 GPA 患者血清 C-ANCA 和 PR3 呈阳性,5%~20% 的 GPA 患者血清 P-ANCA 和 MPO 呈阳性^[7],ANCA 组合检查对 GPA 具有较高的诊断价值。因此,临床上怀疑 GPA 时,建议行 ANCA 组合检查,但需注意的是,在 GPA 的早期和非活动性或缓解期,ANCA 组合的敏感度较低,因此不能一次检测阴性便轻易排除 GPA,可反复多次行 ANCA 检查,并结合临床病理以明确诊断^[9]。另一个诊断标准是 1993 年由 DeRemee 等依据患者的 ANCA 检查结果共同制定的,简称 ELK。E 代表耳、鼻、喉或上呼吸道,L 代表肺部,K 代表肾脏,临床上 E、L、K 部位之一出现典型症状并且有组织病理学支持,ANCA(C-ANCA)阳性即可诊断为 GPA^[10],这个诊断标准纳入 ANCA 组合检查,目前临床上应用较广。

误诊教训:①例 1 患者以双耳流脓为首发表现,按“慢性化脓性中耳炎”行手术及抗感染治疗均无效,继而出现反复发热、面瘫、听力全部丧失、肺部受累和肌肉关节疼痛等,经相关检查排除肺结核后,由于对 GPA 缺乏足够的认识,临床思路较局限,未能考虑到 GPA 的可能,未及时行 ANCA 组合检查或留取病理。随着病程进展,患者出现心脏、皮肤受累,行 ANCA 组合检查才确诊 GPA。有研究发现 25% 的 GPA 患者早期表现为中耳炎症状^[11],在常规抗感染治疗无效,尤其是出现并发症时,应考虑 GPA 的可能,早期诊断及治疗可避免患者发生永久性听力损失和面瘫。有学者提出:临床上发现长期或反复低热、经抗感染治疗 1 个月以上效果欠佳的患者,应考虑存在 GPA 的可能性^[12]。②例 2 患者鼻部症状及鼻窦 CT 表现均与慢性鼻窦炎相似,鼻腔黏膜活检亦提示炎症,一时较难鉴别。但详细询问病史不难发现,该患者发病首先出现双眼溢泪,2 个月后才出现双侧鼻塞、流鼻涕等,给予抗感染治疗无效,可初步排除鼻源性眶内并发症的可能,患者出现发热、咳嗽、关节疼痛、尿常规红细胞阳性,应考虑 GPA 的可能,及早行 ANCA 检查以明确诊断。此外,由于 X 线分辨率较 CT 差,怀疑 GPA 应首选胸部 CT 检查。值得注意的是,例 2 患者鼻腔黏膜活检亦提示肉芽组织形成,并不能作为诊断 GPA 的依据,肉芽组织是

组织慢性炎症修复过程中形成的,镜下可见新生薄壁的毛细血管及增生的成纤维细胞,并伴有炎性细胞浸润(图 5);而 GPA 特征性病理表现是镜下见大量坏死的中性粒细胞(脓细胞)及散在的多核巨细胞,病灶中央区见白细胞碎裂成嗜嗜碱性物质,边缘则见巨噬细胞累积成细长栅栏状和散在的多核巨细胞。头颈部组织病理送检标本中出现 GPA 特征性病理表现的比例较低,仅为 16%^[13],但肾活检阳性率高,因此对于尿常规或肾功能异常的患者,应及早行肾组织活检。

目前,临床上 GPA 的治疗已经标准化,分为诱导缓解期和维持缓解期 2 个治疗阶段,在诱导缓解期主要使用糖皮质激素和环磷酰胺联合治疗 3~6 个月,维持缓解期使用小剂量糖皮质激素联合硫唑嘌呤或甲氨喋呤治疗 18 个月以上。有学者建议除了为明确诊断取病理组织外,应尽量减少对 GPA 患者进行手术干预。有研究分析发现出现肾脏受累的 GPA 患者 10 年生存率为 40%,无肾脏受累

者则为 60%~70%^[11]。

GPA 临床表现复杂、多样,早期诊断难度较大,若对本病缺乏全面认识,更易误诊或漏诊,因此,临床上怀疑 GPA 的患者,应尽可能早期行 ANCA 检查及病理活检以明确诊断,早期治疗并控制病情,提高患者生活质量。

参考文献

[1] NTATSAKI E, WATTS R A, SCOTT D G. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*,2010,36:447-461.
 [2] GAJIC-VELJIC M, NIKOLIC M, PECO-ANTIC A, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children; report of three cases with cutaneous manifestations and literature review [J]. *Pediatr Dermatol*,2013,30:e37-e42.
 [3] SCOTT D G, WATTS R A. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors [J]. *Ann Rheum Dis*,2000,59:161-163.

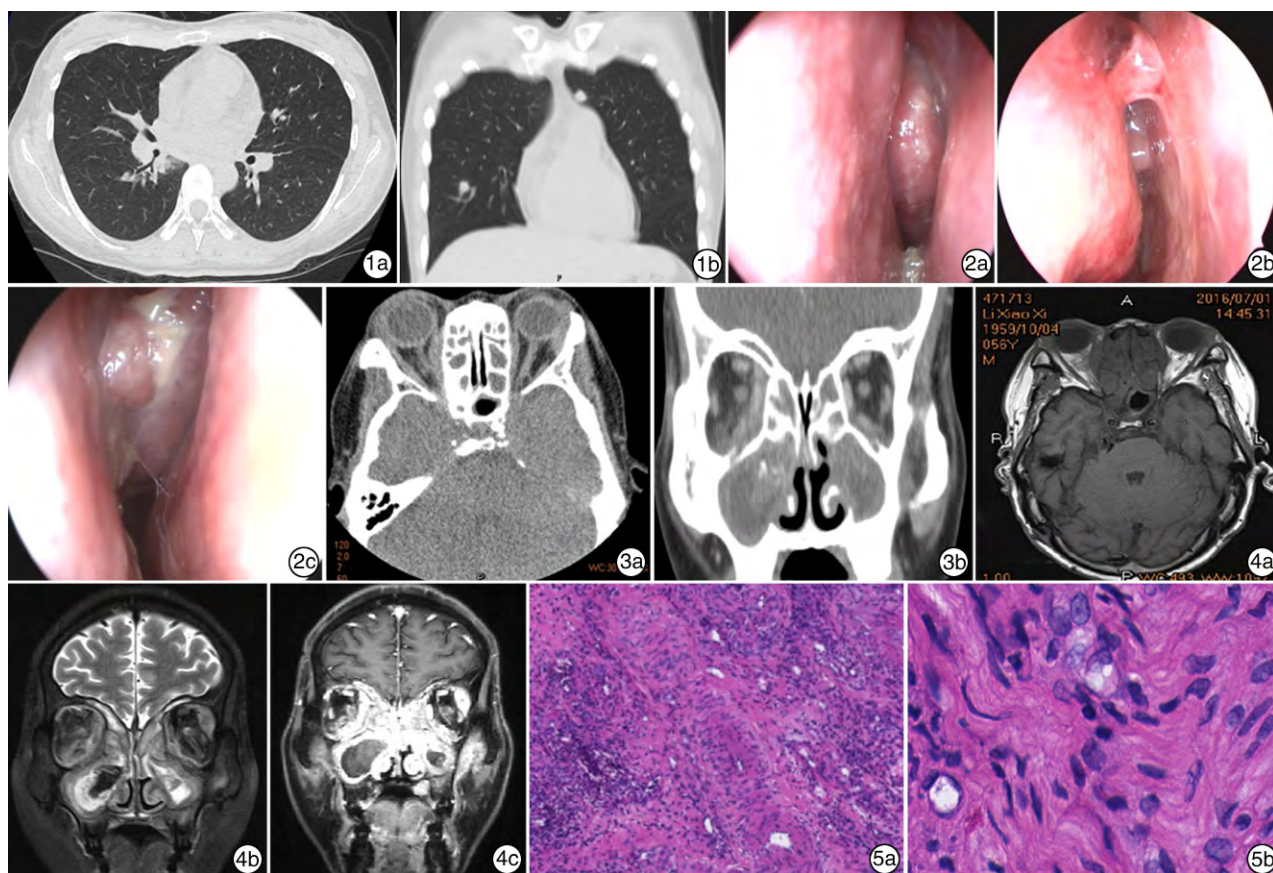


图 1 胸部 CT 所示 1a:右肺门及纵隔多发肿大淋巴结并部分坏死,周围少量渗出;1b:左肺上叶及右肺下叶结节影;
 图 2 鼻内镜所示 2a:双侧鼻腔黏膜充血肿胀;2b:中鼻道见脓性分泌物;2c:右侧中鼻道见淡红色肿物; 图 3 鼻窦 CT 所示 3a:全组鼻窦窦腔内见软组织密度影填充,右侧上颌窦局部见多发斑点状钙化斑聚集;3b:增强扫描鼻窦内软组织呈轻中度不均匀强化,双侧眼眶内下壁见条片状软组织影,右侧内直肌、下直肌局部被其包绕,增强扫描中度强化;
 图 4 眼眶、鼻窦 MR 所示 4a:全组鼻窦黏膜明显增厚,T1WI 呈等/低信号;4b:T2WI 呈稍高信号;4c:增强扫描明显强化,双侧颞下肌、咽旁软组织稍肿胀,左侧乳突区可见 T2WI 高信号影填充,双侧眼眶壁与眼外肌之间见新月形异常信号影,与眼外肌分界不清; 图 5 镜下所见 肉芽组织在镜下可见新生薄壁的毛细血管及增生的成纤维细胞,并伴有炎性细胞浸润 5a:×40;5b:×400。

- [4] LUTALO P M, D'CRUZ D P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis)[J]. J Autoimmun, 2014, 48-49: 94-98.
- [5] WOJCIECHOWSKA J, KRAJEWSKI W, KRAJEWSKI P, et al. Granulomatosis With Polyangiitis in Otolaryngologist Practice: A Review of Current Knowledge[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2016, 9: 8-13.
- [6] URSEA R, DE CASTRO D, BOWEN T J, et al. The role of conjunctival biopsy in the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis[J]. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2015, 5: 1-1.
- [7] KUBAISI B, ABU SAMRA K, FOSTER C S. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations[J]. Intractable Rare Dis Res, 2016, 5: 61-69.
- [8] LEAVITT R Y, FAUCI A S, BLOCH D A, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis[J]. Arthritis Rheum, 1990, 33: 1101-1107.
- [9] 王建雄, 李小生, 赖燕蔚. 6 例 Wegener 肉芽肿的头颈部表现[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(15): 708-709.
- [10] DEREMEE R A. The nosology of Wegener's granulomatosis utilizing the elk format augmented by c-ANCA[J]. Adv Exp Med Biol, 1993, 336: 209-215.
- [11] GRECO A, MARINELLI C, FUSCONI M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016, 29: 151-159.
- [12] 顾湘, 顾建华. 肉芽肿性多血管炎的鼻部表现和治疗分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(20): 1577-1578.
- [13] DEVANEY K O, TRAVIS W D, HOFFMAN G, et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients[J]. Am J Surg Pathol, 1990, 14: 555-564.

(收稿日期: 2016-11-13)

664 例食管异物患者临床诊治分析

Clinical diagnosis and treatment for esophageal foreign body in 665 cases

董锦锦^{1△} 田秀芬¹

[关键词] 食管异物; 并发症; 外科手术

Key words esophageal foreign body; complication; surgical procedures, operative

doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.08.017

[中图分类号] R768.3 [文献标志码] B

食管异物是耳鼻咽喉科临床常见的急重症, 如延误治疗或治疗不当常引起各种并发症, 严重时致死亡。本文通过收集近 6 年 664 例食管异物患者的资料, 探讨食管异物影像学表现、并发症及治疗方式, 以期提高食管异物的诊断率和治愈率, 减少并发症的发生。

1 临床资料

664 例患者, 男 315 例, 女 349 例; 其中 6 岁以下 193 例, 7~14 岁 8 例, 15~40 岁 53 例, 41~60 岁 172 例, 61 岁以上 238 例。

异物种类: 食物类异物 412 例(62.05%), 以鱼刺、鸡骨、猪骨、鸭骨、肉皮、李子核、话梅、柿子、枣核等多见; 非食物类异物 252 例(37.95%), 以硬币、铁丝、刀片、别针、笔帽、假牙、塑料瓶盖、金属瓶盖、弹簧、玻璃、打火机、药物锡箔纸包装等多见。

临床表现: 患者的临床表现会因异物种类及停留时间不同而有所差异。成年人基本表现为咽喉部疼痛, 吞咽时加剧, 进食梗阻感; 小儿多表现为哭闹, 呕吐, 呕吐物多为胃内容物。异物在食管内停留过长可引起发热、颈部肿胀、胸痛等并发症的表现。

停留部位: 咽腔部 4 例, 梨状窝 2 例, 食管第一狭窄处 472 例, 食管第二狭窄处 107 例, 第三狭窄处 13 例(手术未见异物和未行手术患者异物位置未统计在内)。

诊断: 560 例患者有明确的异物误吞史, 入院行影像学检查确诊; 104 例患者未详诉异物误吞史, 行影像学检查(DR/CT/胃镜)确诊。

2 治疗方法及结果

664 例患者中, 588 例经全身麻醉下硬性食管内镜下取出异物; 29 例行食管镜检查, 未见异物, 考虑异物脱落; 37 例未经手术治疗, 其中 25 例异物脱落至胃肠道自行排出, 11 例因异物过大或出

¹ 郑州大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科(郑州, 450000)
[△] 研究生
通信作者: 田秀芬, E-mail: xiufen.tian@126.com