

· 病例报告 ·

高龄老年抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎性肾衰竭患者 1 例报道

王艳妮¹, 张丙芳^{1*}, 黄 晨², 杨爱莉¹, 李 翠¹, 金凤钟¹, 王小明¹

(第四军医大学西京医院:¹ 老年病科,² 肾脏内科, 西安 710032)

【关键词】 ANCA 相关性血管炎; 肾衰竭; 高龄; 血浆置换

【中图分类号】 R592; R692.5

【文献标识码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.148

抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 相关性血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 是一类以 ANCA 为特征的自身免疫性疾病, 以小血管壁炎症纤维素样坏死为病理基础。AAV 可广泛累及多系统的大小血管, 其中文献报道肾脏累及率高达 80% 左右, 是其损害的主要靶器官之一, 且多进展迅速^[1]。近年来, 国内关于 AAV 性肾损害的临床研究选取患者的年龄范围跨度较大, 但对于基础疾病多、多器官功能下降的高龄老人, 相关研究涉及较少。因此, 本文报道 1 例 81 岁高龄老年 AAV 性肾衰竭进行血浆置换联合激素及环磷酰胺治疗的病例, 并结合文献进行分析, 现报告如下。

1 病历资料

患者男, 81 岁。主因“乏力、纳差 2 个月, 下肢水肿 2 d”于 2015 年 1 月 6 日入院。患者 2 个月前无明显诱因出现疲乏无力, 精神差, 食欲不佳, 且逐渐加重, 2 d 前出现双下肢水肿, 以双足为主, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻, 无呕血、黑便, 无咯血, 无咳嗽、咯痰, 伴轻微气短, 为进一步诊治于第四军医大学西京医院就诊。

入院查体。体温: 36.7℃, 脉搏: 78 次/min, 呼吸: 18 次/min, 血压: 150/80 mmHg, 贫血面容, 神志清楚, 眼睑无水肿, 睑结膜苍白, 肺部呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 心律齐, 腹部查体(-), 双肾区无叩击痛, 双下肢轻度水肿。四肢肌力、肌张力未见异常, 病理反射未引出。患者既往有高血压病、慢性支气管炎、陈旧性脑梗死病史。

实验室检查。血常规: 白细胞计数 $13.54 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比为 0.831, 红细胞计数 $2.95 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 77 g/L, 血小板计数 $261 \times 10^9/L$ 。尿常规: 尿红细胞 3+, 尿蛋白定性(-)。大便常规(-)。肝功: 总蛋白 50.5 g/L, 白蛋白 21.4 g/L。肾功: 肌酐 784 $\mu\text{mol/L}$, 尿素 32.6 mmol/L, 胱抑素 C 5.69 mg/L, 尿酸 434 $\mu\text{mol/L}$ 。离子: 钾 5.90 mmol/L, 钠 133.2 mmol/L, 总钙 1.80 mmol/L。快速血沉试验 96 mm/h。B 型前脑尿钠肽 6407 pg/ml。

辅助检查。心电图示: 窦性心律, 心率 73 次/min, 大致正常。心脏超声示: 室间隔肥厚, 考虑高血压所致; 心包积液 (少-中量)。双肾超声: 双肾大小正常, 边界清楚, 左肾实质可见一大小约 0.5 cm $\times$ 0.5 cm 的无回声区, 边界清楚, 余实质区回声暗淡均匀, 肾盂肾盏区较强回声, 成堆分布。胸部 CT: 双肺间质增生并散在纤维索条灶, 心包积液少量, 右肺下叶肺大泡。双下肢血管超声示: 右侧股总静脉局限性血栓形成, 左侧股总动脉内-中膜局限性增厚, 余动、静脉血管未见异常。

患者于 2015 年 1 月 7 日完善上述各项检查, 因存在急性肾功能衰竭、电解质紊乱, 给予呋塞米利尿、高糖加胰岛素纠正高钾血症治疗, 病情无缓解, 1 月 8 日请肾脏内科会诊后建议给予床旁连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 清除毒素、纠正电解质紊乱。2 d 后患者精神状态较前好转, 血肌酐回落至 250~370 $\mu\text{mol/L}$, 离子恢复正常, 但仍疲乏无力、不思饮食, 且 1 周后患者肌酐再次升高至 554 $\mu\text{mol/L}$, 并出现严重电解质紊乱。再次给予 CRRT, 同时积极完善免疫学化验, 结果示 ANCA(+); 间接免疫荧光法 (indirect immunofluorescence, IIF): c-ANCA(-), p-ANCA(+); 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA): PR3-ANCA 5Ru (正常参考值 < 20Ru), MPO-ANCA 25Ru (正常参考值 < 20Ru); 抗肾小球基底膜抗体 (-); 风湿免疫方面: ANA、抗 dsDNA (-)。诊断为 AAV、AAV 性肾衰竭。

给予激素 (甲泼尼龙) 冲击疗法 (300 mg/d, 连续 3 d, 后 40 mg/d) + 环磷酰胺冲击治疗 (0.8 g/月, 即激素冲击治疗后 0.9% 氯化钠注射液 250 ml + 环磷酰胺 0.4 g 静滴, 连续 2 d) + 血浆置换治疗, 辅助抑酸、补钙, 间断输入血浆、营养支持治疗, 并间断给予 CRRT。2015 年 1 月 28 日患者气短症状加重, 查 B 型前脑尿钠肽升高至 22 438 pg/ml, 考虑心力衰竭加重, 给予硝酸酯扩管、速利尿措施改善心功能, 超声探查示大量胸腔积液, 立即给予胸腔穿刺置管引流; 同时患者出现痰多, 查血白细胞、超敏 C-反应蛋白、降钙素原、白

收稿日期: 2016-05-06; 修回日期: 2016-06-27

基金项目: 第四军医大学科技发展基金 (2016XC137)

通信作者: 张丙芳, E-mail: fanpen@fmmu.edu.cn

介素-6均明显升高,给予美罗培南抗感染、氨溴索祛痰、胸腺肽提升免疫力等对症支持治疗,加强翻身、拍背护理。经上述措施及10次血浆置换后,患者血肌酐未再增高,波动于 $320\ \mu\text{mol/L}$ 左右,停止透析。继续给予甲泼尼龙片口服($40\ \text{mg/d}$,1次/d),并逐渐减量,每月行环磷酰胺冲击治疗先后共6次,总量 $4.8\ \text{g}$,同时纠正心力衰竭,肺部感染得到有效控制、胸腔积液减少后未再增多,乏力、纳差等症状明显好转,双下肢无浮肿。随访8个月,血肌酐维持在 $280\sim 310\ \mu\text{mol/L}$,ANCA转阴。

2 讨论

AAV主要包括肉芽肿性多血管炎(*granulomatosis with polyangiitis*, GPA)、显微镜下多血管炎(*microscopic polyangiitis*, MPA)和嗜酸细胞肉芽肿性多血管炎(*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA),常累及全身多个系统。目前,主要依靠临床表现、病理变化以及ANCA检测综合诊断本病。ANCA是诊断以上3种小血管炎的特异性的血清学诊断依据,其靶抗原有10余种,与临床最相关的是蛋白酶3(*proteinase 3*, PR3)和髓过氧化物酶(*myeloperoxidase*, MPO),两者与AAV及这些疾病的肾脏表现密切相关,对于临床疑诊为AAV的患者建议进行ANCA测定,并针对抗PR3、抗MPO特异性抗体进行检测^[2]。IIF和ELISA联合应用是检测AAV的最佳方法。用IIF检测乙醇固定的中性粒细胞共有3种荧光模型,最常见的为c-ANCA及p-ANCA,其中c-ANCA是弥散的胞浆荧光颗粒,在90%活动性的GPA中阳性,其靶抗原主要是PR3;而p-ANCA是一种中性粒细胞核周的染色,主要见于MPA和EGPA,其靶抗原主要是MPO。2012年,教堂山共识会议(Chapel Hill Consensus Conference, CHCC)指出,临床上对于血管炎患者的分类,需要包括抗原的特异性以及血管炎的临床病理表现,比如说,是PR3-MPA,还是MPO-MPA^[3]。本例患者以乏力、纳差、双下肢浮肿入院,肾脏损害表现为急性肾衰综合征、免疫学检查p-ANCA阳性、MPO-ANCA阳性,这与AAV所致肾衰竭相符,最后诊断为:AAV(分类:MPO-MPA)、AAV性肾衰竭。因患者高龄、病情复杂危重,整个救治过程中不适合进行肾穿刺活检,通常该类患者肾脏病理表现为寡免疫复合物性坏死性肾炎或新月体肾炎。赵等^[4]的研究表明,我国AAV患者呈现大量蛋白尿及肾病综合征的比例要高于西方,且半数患者存在高血压,>90%患者确诊时已存在严重肾功能不全,微型多血管炎因其起病更隐匿,故慢性肾功能衰竭及终末期肾功能衰竭比例更高。但该患者临床以血尿为突出表现,蛋白尿为少至中量;表现高血压,但尚在降压药物可控范围内。该患者出现急性肾功能衰竭,这对诊断及治疗带来了极大的考验。因此,对于老年患者突发急性肾功能衰竭,在考虑可能存在慢性肾功能不全急性进展情况下,要及时化验ANCA,做到早诊断、早治疗。

本例患者入院时血肌酐达 $784\ \mu\text{mol/L}$,且存在高钾血症,伴浮肿、大量胸腔积液、心功能衰竭,病情紧急危重,符合紧急透析指征,早期积极行血液透析治疗为明确病因争取了

宝贵的时间,同时保护了残存的肾单位功能,为后期肾功能恢复赢得了机会。该患者高龄、全身情况差,我们采用床旁CRRT,取得了较好的效果。治疗方面,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)推荐使用泼尼松和环磷酰胺方案,75%的患者可达到缓解^[5]。邬等^[6]研究也表明,激素联合环磷酰胺患者ANCA转阴率要高于单纯激素组,说明联合治疗对血清ANCA抑制作用要强,但需注意到激素的副作用和环磷酰胺的细胞毒性。本例属高龄老年患者,存在多器官老化,功能低下,从减轻毒副作用方面考虑,采用不良反应较小的冲击疗法及较小剂量,最终治疗效果也证实了该方法及剂量对于老年人较为适用,监测血液系统未见明显骨髓抑制现象,无明显泌尿道、消化道症状。对于重症患者,特别是急性肾衰表现者,可根据情况选择血浆置换;且2012年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)指南也推荐糖皮质激素联合细胞毒性药物作为AAV首选诱导治疗,对于需要透析或血肌酐迅速升高的患者,建议加用血浆置换^[7]。本例患者诊断明确后,给予血浆置换共10次,提前脱离透析,病情逐渐好转,血肌酐明显下降,说明治疗有效。

总之,AAV病情较复杂,可累及多系统器官,尤其对于高龄老人,随时有可能危及生命,需要全方位观察及权衡后制定个体化治疗方案,以期降低病死率。

【参考文献】

- [1] Chen M, Kallenberg CG. New advances in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides [J]. Clin Exp Rheumatol, 2009, 27(1 Suppl 52): S108-S114.
- [2] Clinical Immunology Branch of Chinese Society for Immunology. Detection of autoantibodies in autoimmune disease in the clinical application of expert advice [J]. Chin J Rheumatol, 2014, 18(7): 437-443. [中国免疫学会临床免疫分会. 自身抗体检测在自身免疫病中的临床应用专家建议[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(7): 437-443.]
- [3] Kallenberg CG. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(8): 484-493.
- [4] Zhao MH, Chen M. Renal damage of small vasculitis [J]. Chin J Pract Intern Med, 2006, 26(5): 333-336. [赵明辉, 陈旻. 小血管炎肾损害[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(5): 333-336.]
- [5] Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides [J]. Am J Med, 2004, 117(1): 39-50.
- [6] Wu ZL, Zhang KZ. Clinical study of hormone therapy combined with cyclophosphamide ANCA-associated vasculitis for renal impairment [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2013, 6(10): 56-57. [邬章林, 张魁正. 激素联合环磷酰胺治疗ANCA相关性血管炎合并肾损害的临床研究[J]. 临床合理用药, 2013, 6(10): 56-57.]
- [7] Mubashir E, Ahmed MM, Hayat S, et al. Wegener granulomatosis: a case report and update [J]. South Med J, 2006, 99(9): 977-988.

(编辑:吕青远)