

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.038

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.038

以分泌性中耳炎为首诊症状的 ANCA 相关小血管炎的 临床误诊 2 例

林丹宇, 申宇鹏, 李晓明, 周永青, 程贺娟, 魏英粉

(白求恩国际和平医院耳鼻咽喉头颈外科, 石家庄 050081)

[摘要] 回顾性分析白求恩国际和平医院诊治的2例合并分泌性中耳炎的抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关小血管炎的临床资料及随访资料。该2例患者早期均出现耳闷、听力下降等分泌性中耳炎症状,完善血清免疫学检查后确诊为ANCA相关小血管炎,积极行激素及免疫治疗,单纯针对中耳炎的治疗效果不良。ANCA相关小血管炎患者临床表现复杂多样,少数病例以分泌性中耳炎或鼻窦炎为首发症状,极易误诊,诊断时不能局限于专科疾病,需结合特异性实验室检查确诊。早期确诊并给予激素及免疫治疗方案,有利于提高疗效和预防疾病进展。

[关键词] 分泌性中耳炎; 抗中性粒细胞胞质抗体相关小血管炎; 诊断; 治疗

Clinical misdiagnosis of two cases of ANCA-associated vasculitis with secretory otitis media as the first symptom

LIN Danyu, SHEN Yupeng, LI Xiaoming, ZHOU Yongqing, CHENG Hejuan, WEI Yingfen

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050081, China)

Abstract The clinical data and follow-up data of two cases of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis accompanied with secretory otitis media in our hospital were retrospectively analyzed. The two cases all presented symptoms of secretory otitis media, such as ear fullness and hearing loss in the early stage. After completing serum immunological examination, they were diagnosed as ANCA-associated vasculitis. Hormone and immunotherapy should be carried out actively, and treatment of otitis media alone is not effective. The clinical manifestations of ANCA-associated vasculitis patients are complex and diverse. In a few cases, secretory otitis media or rhinosinusitis are the first symptom, which is easy to be misdiagnosed. Diagnosis should not be limited to specific diseases, but can be confirmed by specific laboratory examination. Early diagnosis and hormone and immunotherapy regimen are beneficial for improving curative effect and preventing disease progression.

Keywords secretory otitis media; antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; diagnosis; treatment

收稿日期 (Date of reception): 2018-07-25

通信作者 (Corresponding author): 申宇鹏, Email: 15933996676@163.com

基金项目 (Foundation item): 全军后勤科研计划项目 (CBJ12C017)。This work was supported by the Military Logistics Research Project, China (CBJ12C017).

原发性小血管炎是一组排除明确继发因素, 以微小血管壁炎症及纤维素样坏死为基本病理特征的系统性自身免疫性疾病。这些疾病均与抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)密切相关, 又称为ANCA相关小血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)^[1]。由于免疫损伤累及微小血管的部位、类型、病理特点等不尽相同, 患者会出现相应受累组织器官供血障碍的多种临床表现^[2]。ANCA相关小血管炎除最常累及肾、肺、心等内脏器官外, 中耳、内耳、鼻腔鼻窦、咽喉等部位也经常受累。早期仅以耳部症状就诊的ANCA相关小血管炎患者极易误诊, 本文回顾性分析白求恩国际和平医院诊治的2例合并分泌性中耳炎的ANCA相关小血管炎的临床资料及随访资料, 对其临床资料及治疗恢复情况进行总结回顾。

1 临床资料

1.1 病例 1

患者女, 72岁, 2010年7月因“双耳听力下降1个月”就诊, 伴耳闷及鼻塞, 食欲差、乏力, 颞骨及鼻窦CT提示渗出性中耳炎、鼻窦炎。患者既往30年前曾行双侧扁桃体切除术; 有2型糖尿病史10年, 长期皮下注射胰岛素诺和灵30R控制血糖稳定; 3年前曾患“脑梗死”, 治疗后无明显后遗症; 2年前曾因心脏病于首都医科大学附属北京安贞医院行心脏搭桥手术, 术后恢复良好。体格检查示: 双耳鼓膜内陷, 颜色淡黄, 鼻腔黏膜充血, 可见少许分泌物, 鼻腔及鼻咽部未见新生物, 咽鼓管口显示清楚。声阻抗检查: 双耳B型曲线, 声反射消失, 纯音测听: 双耳听力下降以传导性聋为主。门诊针对分泌性中耳炎给予双耳鼓膜穿刺注药治疗, 针对鼻窦炎给予口服药物治疗及鼻喷激素布地奈德治疗, 经2次鼓膜穿刺治疗后双耳听力短期改善。

2个月后该患者再次出现双耳听力下降伴耳闷的症状, 检查证实渗出性中耳炎, 给予局麻下双耳鼓膜切开置管术, 置入T型通风管, 继续行口服药物及鼻喷药物治疗, 患者双耳听力明显改善。术后1个月患者因发热及右耳内流脓就诊, 检查见双侧鼓室脓性渗出, 给予拔除T型通风管, 清理中耳渗出, 对症抗感染及药物治疗, 患者中耳炎症状缓解。此后2个月余, 患者无明显诱因间断发热, 夜间为重, 体温最高为38℃, 偶有咳嗽、肌肉酸痛, 无腹痛腹泻, 并再次出现双耳听力下降

伴耳闷。患者反复发热, 并出现面部及下肢轻度水肿, 故以“发热原因待查、中耳炎、鼻窦炎”住院。入院后血常规示: 白细胞 $11.5 \times 10^9/L$, 中性百分比80.3%, 血沉78 mm/第1个小时, 布氏杆菌凝集试验阴性, 肝肾功能正常, 针对中耳炎及鼻窦炎行抗感染及黏液促排治疗, 因患者耳闷症状明显, 再次显微镜下行双耳鼓膜切开, 发现鼓室内大量粘稠脓液, 鼓室黏膜肿胀, 彻底冲洗鼓室后置入T型通风管, 患者耳闷及听力下降症状缓解。针对患者反复低热, 风湿免疫科及传染科给予检查类风湿因子、抗链球菌溶血素“O”试验阴性排除结缔组织病, 结核菌素纯蛋白衍生物(pure protein derivative, PPD)试验及结核免疫学检查排除结核感染, 痰涂片及培养阴性, ENA多肽酶谱阴性, 骨髓穿刺排除血液系统疾病。治疗期间, 患者出现阵发性房颤, 心内科诊断为冠心病、心功能不全、心律失常、阵发性房颤冠脉搭桥术后。给予胺碘酮、单硝酸异山梨酯、阿司匹林、地高辛、酒石酸美托洛尔等药物治疗, 房颤症状控制稳定。病程中患者出现咳嗽、咳痰, 肺部CT提示存在肺部浅淡片状感染, 经第3代头孢菌素及亚胺培南等抗感染治疗, 患者仍有间断低热症状。进一步检查抗核抗体阳性, 血沉增快; 风湿乳胶试验阳性, ANCA阳性; 病理活检发现小血管壁炎症、纤维素样坏死, 提示血管炎。综合以上结果, 诊断考虑ANCA相关小血管炎。随后患者接受糖皮质激素联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)治疗, 发热症状完全好转, 房颤控制稳定, 分泌性中耳炎症状再无反复, 半年后成功去除鼓膜通风管。

1.2 病例 2

患者女, 31岁, 2014年1月因“双耳闷、听力下降、鼻塞、头痛”在当地医院就诊, 检查耳内镜提示双侧鼓室积液, 鼻窦CT提示副鼻窦炎, 给予双耳鼓膜穿刺注药治疗, 同时给予抗生素、黏液促排、鼻喷激素等药物治疗, 患者耳闷、听力下降等症状短期缓解。1个月后患者仍间断有鼻塞、头痛症状, 给予反复静滴第2代头孢菌素, 口服阿莫西林克拉维酸钾及罗红霉素等药物治疗, 症状反复, 且出现右耳流脓、听力下降、鼓膜穿孔。2014年4月, 患者因头痛剧烈就诊, 复查CT示: 双侧中耳炎、副鼻窦炎、鼻腔鼻窦骨质破坏, 诊断为“急性侵袭性霉菌性鼻窦炎”。住院行鼻内镜下鼻腔鼻窦手术治疗, 术中证实鼻窦真菌感染, 术后给予预防感染及“两性霉素B”抗

真菌治疗, 患者恢复良好。2014年7月, 患者因头痛及左眼视力下降3 d再次住院治疗, MRI示: 双侧眼眶异常强化影, 累及左侧视神经及鞘膜, 伴脑膜、双侧海绵窦累及。诊断为“侵袭性真菌性鼻窦炎眶内侵犯、眶尖综合征(左)、右侧急性中耳炎、左侧分泌性中耳炎”, 给予两性霉素B及伏立康唑等药物治疗, 左侧鼓膜穿刺治疗。患者耳部症状缓解, 但头痛及左眼视力下降未能缓解, 同时出现间断发热, 鼻内镜行鼻窦局部组织活检示: 黏膜急慢性炎伴小灶性坏死, 多核巨细胞反应。病程中患者出现电解质紊乱、急性肾功能不全、肺炎、消化道出血, 行多学科会诊及相关检查并治疗。生化检验发现抗中性粒细胞抗体(ANCA++), p-ANCA阳性且滴度增高, 病理活检提示小血管壁炎症, 确诊ANCA相关性血管炎。患者确诊后虽转入风湿免疫科进行免疫治疗, 但最终因小血管炎引发多器官功能衰竭而死亡。

2 讨论

系统性血管炎是指以血管壁炎症及纤维素样坏死为主要病理特征的一类自身免疫性疾病。如果血管炎有明确的病因, 如感染性疾病、药物刺激、自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮等, 则为继发性血管炎。2012年美国Chapel Hill国际会议^[3]提出: 根据受累及血管的大小将系统性血管炎分为大血管炎、中等血管炎及小血管炎。当疾病排除明确继发因素, 病变累及血管直径小于40 μm 的微小动静脉及毛细血管时, 则称为原发性小血管炎。原发性小血管炎主要包括显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性多血管炎(Wegener's granulomatosis, WG)、变应性肉芽肿性血管炎(Churg-Strauss syndrome, CSS)^[3]。近年来研究^[4]发现这类原发性小血管炎疾病多数与ANCA密切相关, 故称为ANCA相关小血管炎。

ANCA相关小血管炎的具体发病机制目前尚不清楚, 可能与感染、环境、遗传、药物、免疫异常等因素相关。ANCA是一种以中性粒细胞和单核细胞胞质成分为靶抗原的自身抗体, 是原发性小血管炎的特异性血清学标志物。ANCA与中性粒细胞颗粒及单核细胞溶酶体发生免疫反应, 激活补体等炎性效应因子引发血管炎。体外实验^[5]已证实: ANCA能够激活中性粒细胞, 导致中性粒细胞发生呼吸爆发和脱颗粒, 释放氧自由基和蛋白酶, 损伤血管内皮细胞, 引发血管炎。微小血管的内皮细胞受刺激后, 异常活化改变血管通透性

及凝血平衡, 分泌表达黏附分子, 促进内皮细胞损伤及白细胞黏附, 导致小血管壁炎症细胞浸润和坏死纤维化, 受累器官组织小血管闭塞组织缺血坏死。ANCA相关小血管炎的病理学改变复杂多样, 镜下可见小血管壁细胞浸润、出血、坏死, 纤维素样沉积, 内皮细胞损伤、水肿、增生。不同程度受累的血管病变和相对正常的血管结构交替重叠, 增加临床确诊小血管炎难度^[6]。

ANCA相关小血管炎由于免疫损伤累及微小血管的部位、类型、病理特点等不同, 患者出现受累组织器官微循环障碍的多种临床表现, ANCA相关小血管炎最常累及肾、肺、心、皮肤等器官, 严重时可出现肾功能衰竭、尿毒症、呼吸功能衰竭、心血管系统症状等, 同时中耳、内耳、鼻腔鼻窦、咽喉、眼等部位也经常受累。因此小血管炎患者可能以全身不适、发热、食欲下降、关节痛、心悸等不同主诉就诊于各临床科室。ANCA相关小血管炎患者早期出现分泌性中耳炎及鼻窦炎症状的病例相对少见。病变累及中耳黏膜、乳突腔、咽鼓管、鼻咽部及鼻腔等部位, 均易引发分泌性中耳炎。在治疗过程中, 伴随血管炎疾病进展, 多出现中耳腔及乳突腔的感染, 与化脓性中耳炎难以分辨, 少数患者可出现眩晕、面瘫、听力下降等症状。ANCA相关血管炎患者的听力损失可呈多种曲线类型, 当免疫损伤累及外耳和中耳时, 可表现为传导性耳聋, 当内耳及听神经的微小血管发生炎症反应、免疫损伤和微循环障碍时, 可出现感音神经性耳聋或眩晕^[7]。

早期仅以耳部症状就诊的ANCA相关小血管炎患者极易误诊, 尤其是针对分泌性中耳炎各致病因素进行积极治疗但病情反复或效果不佳的患者, 应考虑排查全身系统疾病。ANCA相关小血管炎的诊断需要综合患者的临床表现、病理学结果和ANCA检测结果。病理活检结果通常发现节段性小血管壁炎症、纤维素样坏死, 病变区无或很少有免疫复合物沉积。血清免疫学检查在ANCA相关小血管炎疾病诊断中有重要作用。ANCA检测方法有间接免疫荧光法和酶联免疫吸附法。ANCA可分为胞质型(c-ANCA)及核周型(p-ANCA), c-ANCA的主要靶抗原是PR3, p-ANCA的主要靶抗原是MPO^[8]。在ANCA相关小血管炎疾病早期, ANCA检测阴性并不能排除ANCA相关小血管炎, 伴随疾病进展或内脏受累后, ANCA阳性率会进一步上升。临床上需分析患者的临床表现、发病部位及受累器官, 结合p-ANCA, c-ANCA, PR3, MPO免疫学检查结果, 才能鉴别ANCA相关

小血管炎的MPA, GPA和EGPA 3种分型。

ANCA相关小血管炎患者的合理病情评估, 有助于制定适宜的治疗方案。目前伯明翰系统性血管炎活动(Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS)评分系统为国际公认的血管炎病情活动指标评估系统。根据患者的临床分型及BVAS评分情况制定诱导缓解和维持缓解治疗方案^[9]。诱导期治疗通常主张糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 快速促使病情缓解, 目前循证医学证明有效的方案为糖皮质激素联合CTX^[10]。糖皮质激素使用可采用起始足量, 病情控制后快速减量。治疗常用免疫抑制剂有CTX、抗CD20嵌合体单克隆抗体(美罗华)、麦考酚酸吗乙酯等。免疫抑制剂的合理应用有利于减少疾病复发并保护脏器功能, 应根据患者年龄及肾功能情况选择并调整剂量^[11]。维持缓解治疗的目的是减少疾病复发, 该阶段需要2~4年, 通常采用较低不良反应的小剂量激素维持1~2年。静脉给予CTX(2~3个月1次), 维持2年。研究^[12]证实, 在维持缓解阶段硫唑嘌呤可替代CTX。治疗过程中要定期检测血常规等指标, 预防感染及脏器功能损伤等并发症。

ANCA相关小血管炎是一种全身性免疫性疾病, 具有多系统损害的特点, 发病率较低, 发病机制尚未完全阐明, 早期缺乏特异性临床表现。部分ANCA相关血管炎患者以耳科疾病为首发症状, 如耳痛、耳闷、听力下降、耳道渗出等, 特别以MPA及GPA患者多见^[13]。血管炎累及中耳腔、鼻咽部、鼻腔、咽鼓管等, 均可出现分泌性及化脓性中耳炎。耳鼻咽喉科医师往往对ANCA相关血管炎疾病认识局限, 相关病史采集不完善, 多关注局部疾病体征的诊断治疗, 忽视全身系统体格检查及相关实验室检验。本文中2例患者早期均出现耳闷、听力下降等分泌性中耳炎症状, 完善血清免疫学检查后确诊为ANCA相关小血管炎。一经确诊需积极行激素及免疫治疗, 单纯针对中耳炎的治疗效果不良。

综上, ANCA相关小血管炎患者临床表现复杂多样, 多数累及全身多系统, 部分早期病例可不伴有反复发热及肾、肺等脏器受累的表现, 以分泌性中耳炎或鼻窦炎为首发症状的ANCA相关小血管炎极易误诊。ANCA相关小血管炎诊断时不能局限于专科疾病, 特别是针对经过专科治疗后复发或感染加重的分泌性中耳炎及鼻窦炎患者, 需结合特异性实验室检查进一步确诊。不断提高耳鼻咽喉科医师对ANCA相关小血管炎疾病的认识, 有利于避免以耳鼻部症状就诊的ANCA相关小血管炎

患者的误诊。早期确诊ANCA相关小血管炎, 并给予激素及免疫治疗方案, 可明显提高疗效和预防疾病进展。

参考文献

- Baldwin C, Carette S, Pagnoux C. Linking classification and therapeutic management of vasculitides[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 138.
- Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis[J]. *Eur J Rheumatol*, 2016, 3(3): 122-133.
- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(5): 603-606.
- Grayson PC, Carmona-Rivera C, Xu L, et al. Neutrophil-related gene expression and low-density granulocytes associated with disease activity and response to treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1922-1932.
- Komocsi A, Lamprecht P, Csernok E, et al. Peripheral blood and granuloma CD4(+)CD28(-) T cells are a major source of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in Wegener's granulomatosis[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(5): 1717-1724.
- 陈旻. 原发性小血管炎发病机制研究进展[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2014, 3(6): 13-19.
CHEN Min. Progress of research on pathogenesis of primary small vasculitis[J]. *Chinese Journal of Kidney Disease Investigation. Electronic Edition*, 2014, 3(6): 13-19.
- 冯勃, 张延平, 韩东一. 原发性小血管炎的耳科学表现[J]. *中华耳科学杂志*, 2009, 7(4): 296-299.
FENG Bo, ZHANG Yanping, HAN Dongyi. Otolaryngology manifestations of primary small vasculitis[J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2009, 7(4): 296-299.
- Wiik A. Autoantibodies in vasculitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(3): 147-152.
- Gómez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis: an update[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(5): 1790-1798.
- 柳岚岚, 吴彼得, 连学坚. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎治疗进展[J]. *医学理论与实践*, 2013, 26(21): 2828-2829.
LIU Lanlan, WU Bide, LIAN Xuejian. Development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated small vasculitis[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2013, 26(21): 2828-2829.
- 尹黎. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的免疫抑制剂治疗进展[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(10): 1286-1288.
YIN Li. Development of immunosuppressive therapy against neutrophil

- cytoplasmic antibody associated vasculitis[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2013, 10(10): 1286-1288.
12. Sanders JS, Slot MC, Stegeman CA. Maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(21): 2072-2073.
13. 邵永良, 周永青, 李晓明, 等. 显微镜下多血管炎并分泌性中耳炎误诊原因分析[J]. *临床误诊误治*, 2016, 29(2): 40-44.
- SHAO Yongliang, ZHOU Yongqing, LI Xiaoming, et al. Misdiagnosis analysis of microscopic polyangiitis with secretory otitis media[J]. *Clinical Misdiagnosis & Mistherapy*, 2016, 29(2): 40-44.

本文引用: 林丹宇, 申宇鹏, 李晓明, 周永青, 程贺娟, 魏英粉. 2例以分泌性中耳炎为首诊症状的ANCA相关小血管炎的临床误诊[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(12): 2738-2742. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.038

Cite this article as: LIN Danyu, SHEN Yupeng, LI Xiaoming, ZHOU Yongqing, CHENG Hejuan, WEI Yingfen. Clinical misdiagnosis of two cases of ANCA-associated vasculitis with secretory otitis media as the first symptom[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(12): 2738-2742. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.038