

· 老年人肺血管疾病专栏 ·

老年患者嗜酸细胞肉芽肿性血管炎的临床特征

王文月¹, 喻昌利¹, 施举红^{2*}

(¹华北理工大学附属医院呼吸科, 唐山 063000; ²中国医学科学院北京协和医院呼吸科, 北京 100730)

【摘要】嗜酸细胞肉芽肿性血管炎(EGPA)是以外周血和受累脏器组织中嗜酸性粒细胞增高并伴有坏死性肉芽肿为特征的系统性血管炎,以呼吸系统受累(如哮喘)最为常见。影像学表现为肺部非固定性斑片状浸润影、磨玻璃影、实变、结节、胸腔积液等,也可出现肺间充质改变。该病在成年人中常见,无明显性别差异;年龄是预后不良的影响因素之一。临床研究分析发现老年患者有更高的患病率和死亡率,本文就老年患者EGPA的临床特征进行文献复习,并综述如下。

【关键词】嗜酸细胞肉芽肿性血管炎;老年人

【中图分类号】 R593.9; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.12.217

Clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in the elderly

WANG Wen-Yue¹, YU Chang-Li¹, SHI Ju-Hong^{2*}

(¹Department of Respiratory Diseases, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China; ²Department of Respiratory Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is mainly characterized by eosinophil-rich and necrotizing granulomatous inflammation and necrotizing vasculitis, predominantly affecting small to medium vessels, often involving the respiratory tract (asthma). Its radiological manifestations are non-persistent patchy migratory pulmonary infiltrates, ground-glass opacities, consolidation, nodules, pleural effusion, and may be interstitial lung changes. EGPA is common in adults, without obvious sex predominance. Age is one of poor prognostic factors, and the aged patients tend more frequently to have complications and a higher mortality. In this article, we reviewed the literatures concerning EGPA in the elderly and summarized its clinical characteristics.

【Key words】 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; aged

Corresponding author: SHI Ju-Hong, E-mail: shijh@pumch.cn

嗜酸细胞肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)是一种主要累及全身中小动静脉的系统性血管炎,以哮喘、外周血和受累脏器组织中嗜酸性粒细胞增多、嗜酸性粒细胞性坏死性血管炎伴有坏死性肉芽肿为特征^[1]。该病被发现并记载是在19世纪40年代,被认为可能是结节性多动脉炎的一种特殊类型。直到1951年Churg和Strauss^[2]第一次描述并将其命名为Churg-Strauss综合征。自1991年抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)在此病患者中被检出后,该病被归类为ANCA相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)^[3]。

2012年教堂山会议(Chapel Hill Consensus Conference, CHCC)按照其临床病理特征将Churg-Strauss综合征重新命名为EGPA^[1]。在疾病进程中,大多数患者具有发热、乏力、关节痛、体质量减轻等一般疾病特征,而后出现手脚麻木、皮肤紫癜或结节、腹痛、蛋白尿、血尿等全身系统表现,呼吸系统受累最常见。临床表现包括哮喘、鼻窦炎或鼻炎等先驱症状,同时或先后伴有肺、神经系统、皮肤、心、肾等全身器官受累的表现。最近有研究提出,肺部病变几乎均于患者在初次诊断时即被发现^[4],胸部影像学检查常表现为肺部游走性斑片状浸润影、磨玻璃影、实变结节以及胸腔积液等,长

期病程可有肺间充质改变。由于影像学表现没有特异性,临床上易被误诊为肺结核、肺部感染、支气管结核、过敏性肺炎等^[5]。EGPA发病较少见,成年人居多,无明显性别差异^[6];平均发病年龄48岁,有研究认为年龄(≥ 65 岁)是影响预后的危险因素之一^[7]。EGPA的临床表现复杂,缺乏特异性,且首发症状多样,易漏诊误诊,影响患者预后。

本文依据2012年CHCC最新诊断标准总结对该病新的认识,并对老年患者临床特征进行综述。

1 呼吸系统受累表现

1.1 哮喘

文献报道约95%~100%的患者在疾病早期出现哮喘^[8],且呈进行性加重。哮喘一般于患者成年时期出现,没有明显的季节性发作,常较典型的血管炎期出现早2~18年^[9],但有部分患者在哮喘症状出现数周后就发展为血管炎阶段^[10]。哮喘可为先驱症状持续多年极易被误诊为单纯支气管哮喘。无哮喘症状也不能排除EGPA的诊断,国内有文献报道有的患者在整个患病过程中均未出现喘息发作,但因典型的病理表现明确了EGPA的诊断^[11]。

1.2 上呼吸道症状

约47%~93%的患者以上呼吸道症状常为首发表现^[12],主要有过敏性鼻炎、鼻窦炎、听力下降等耳鼻喉症状,累及眼眶的肉芽肿也有文献报道^[13]。鼻窦CT显示鼻腔黏膜增厚但无明显的骨质侵蚀。

1.3 肺内病变

肺部是EGPA最常受累的部位之一,约有2/3患者肺部受累^[14]。3%~8%的患者出现肺泡出血^[6],但较显微镜下多血管炎肺泡出血的发生率低^[15]。肺内影像学表现有游走性斑片状影、磨玻璃影、树芽征、支气管管壁增厚、支气管扩张、结节实变、间充质性病变、胸腔积液等,其结节影与坏死性肉芽肿性血管炎不同,很少形成空洞^[15]。在Uchiyama等^[16]研究的123例EGPA患者中发现,哮喘和肺部浸润病变在老年患者(> 60 岁)和年轻患者中的发病率无明显差异。

2 其他系统受累表现

神经系统受累多表现为以周围神经病变为特点的肢体末端局限性或呈套状麻木感、感觉下降、疼痛及肌肉萎缩等,肌肉瘫痪、脑出血、缺血性脑卒中、癫痫、昏迷、精神失常等中枢神经系统受累表现较少见。腹痛为消化系统受累最常见的症状,还可出现肠

梗阻、消化道穿孔等威胁生命的急性并发症。皮肤损害是血管炎阶段的一个突出特点,以紫癜和结节最常见。老年患者胃肠道受累更常见,且死亡率更高。国外的病例研究显示^[16],老年人多发性单一神经炎(84.5%)和胃肠道受累(36.2%)发生率较高,年轻人多发性单一神经炎(69.2%)的发生率较高。皮肤受累表现以紫癜和红斑最常见,多出现于下肢。心脏是心血管系统受累的主要靶器官之一,嗜酸性粒细胞浸润心肌及冠状动脉可引起心力衰竭、心肌梗死、二尖瓣脱垂、心包积液等。肾受累发生率较低,常表现为微量免疫复合物沉积和节段性肾小球肾炎,可有血尿、蛋白尿、高血压等表现。全身各关节均可受累,表现为游走性关节炎,可伴有关节肿胀。

3 相关检查结果

常规检查主要包括血中嗜酸性粒细胞增高,红细胞沉降率增快,C-反应蛋白增高等,肾受累时出现血尿、蛋白尿及肾功能不全等。文献报道约40%患者ANCA阳性,主要为髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)-ANCA^[17],也有抗蛋白酶-3(anti-proteinase-3, anti-PR3)-ANCA阳性诊断为EGPA的报道^[18],但很少见。ANCA阳性患者肾、皮肤、外周神经受累更常见,糖皮质激素治疗后易复发;ANCA阴性患者心脏受累常见,临床可能存在两种不同亚型^[19]。老年患者与年轻患者MPO-ANCA阳性率无明显差异^[16]。血清IgE水平在大部分患者中增高,但是缺乏特异性。目前有研究表明IgG4在75%疾病活动的患者中增高。与IgE相比,IgG4与疾病活动的相关性更强^[20]。新近有研究指出嗜酸性粒细胞趋化因子-3(eotaxin-3)在疾病活动时其血清水平大大升高,可为疾病提供诊断性预测,但结论尚需临床验证^[21]。其他关于标志物如胸腺活化调节细胞因子(thymus and activation-regulated cytokine, TARC/CCL17)等的研究也相继有报道^[22],目前仍没有可靠的标志物来检查疾病的活性^[10]。

肺功能检查可显示阻塞性或限制性通气功能障碍及弥散功能障碍^[23],支气管肺泡灌洗液中淋巴细胞及嗜酸性粒细胞比例增高。EGPA的诊断主要依据其病理组织学特点,即组织嗜酸性粒细胞增多、坏死性血管炎、血管外嗜酸性粒细胞浸润和(或)嗜酸性粒细胞肉芽肿形成^[2]。

4 治疗

4.1 诱导缓解治疗

五因子评分(Five Factor Score, FFS)可作为治疗

方案的标准^[24], FFS = 0时可单独应用糖皮质激素治疗。激素序贯疗法中, 建议泼尼松 (prednison) 1mg/(kg·d) 应用2~3周后逐渐减量, 理论上3个月后将降至0.3mg/(kg·d), 6个月后将降至0.15mg/(kg·d), 此后以最小有效剂量[0.15 mg/(kg·d)]维持。有危及生命的临床症状时, 推荐甲泼尼龙(methylprednisolone) 7.5~15mg/(kg·d) 短期冲击治疗。

当FFS > 0、复发、肺泡出血、严重眼病、爆发性多发性单一神经炎等威胁生命的严重并发症出现时, 推荐糖皮质激素和免疫抑制剂联合治疗^[25]。免疫抑制剂对大部分患者有效, 但对于伴有严重并发症的老年患者反应差, 静脉内用药可缓解老年患者顽固性神经和心脏受累症状^[16]。最近的研究表明, 对于≥65岁伴或不伴不良预后因素的老年人应用小剂量免疫抑制剂, 会避免药物相关的副作用^[26]。

4.2 维持治疗

病情缓解后进行维持治疗, 可避免疾病复发并协助激素减量。一般用毒性较小的免疫抑制剂硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 或甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 联合逐渐减量的糖皮质激素维持18~24个月^[27]。目前环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 常被用于血管炎的诱导缓解, 而不用于长期维持治疗^[28]。泼尼松的最佳维持剂量 (< 7.5mg/d) 可减轻应用激素引起的副作用^[26], 最近研究表明约85%的患者需要以泼尼松 (12.9 ± 12.5) mg/d控制哮喘、鼻炎、关节痛等症状^[29]。

4.3 其他药物

4.3.1 利妥昔单抗 研究发现利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 对肉芽肿性血管炎和显微镜下多血管炎患者 (无EGPA患者) 的诱导缓解疗效与CTX一样有效^[30], 且副作用更少。1项前瞻性研究结果表明RTX对血管炎的维持治疗效果优于AZA^[31], 但研究不包括EGPA患者。RTX在治疗EGPA的个案报道中是安全有效的^[32], 缓解率在ANCA阳性患者中更高^[33]。

4.3.2 美泊珠单抗 美泊珠单抗 (mepolizumab) 可减少EGPA患者激素用量并降低疾病的活动性, 使难治性或复发的患者获得临床缓解, 但临床研究中停用此药后大部分患者病情复发^[34]。

4.3.3 奥马珠单抗 奥马珠单抗 (omalizumab) 可减轻哮喘并协助激素减量, 可用于治疗虽血管炎症状缓解但哮喘仍存在的EGPA患者^[35]。

4.3.4 其他 血浆置换效果较差, 但可用于ANCA阳性伴急性肾小球肾炎或肺肾综合征的患者, 最

新的EGPA管理共识鼓励接种灭活疫苗, 但对于应用免疫抑制剂和应用泼尼松 (≥20mg/d) 的患者禁忌注射减毒活疫苗^[10]。

5 预后

以往EGPA死亡率高达50%, 随着糖皮质激素的应用患者存活率明显提高, 5年死亡率≤13.9%^[36]。老年EGPA患者预后较差, 死亡率较高, 更易发生并发症, 其中胃肠道受累等较常见^[16], 早期发现可有效遏制疾病进展。因此在疾病过程中早期诊断、早期治疗、积极随访可提高患者生活质量、延长生存期, 对于老年患者可能有更大益处。

【参考文献】

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1): 1-11.
- [2] Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa[J]. *Am J Pathol*, 1951, 27(2): 277-301.
- [3] Tervaert JW, Limburg PC, Elema JD, *et al.* Detection of autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes: a useful adjunct to classification of patients with biopsy-proven necrotizing arteritis[J]. *Am J Med*, 1991, 91(1): 59-66.
- [4] Szczeklik W, Grzanka P, Mastalerz L, *et al.* Lung involvement in Churg-Strauss syndrome as related to the activity of the disease[J]. *Allergy*, 2010, 65(11): 1484-1485.
- [5] Jin Y, Dai LL, Chen XH. Misdiagnosed allergic granulomatous vasculitis: an analysis of 2 cases[J]. *J Clin Pulm Med*, 2012, 17(7): 1333-1339. [金 烨, 戴莉莉, 陈晓红. 变应性肉芽肿性血管炎误诊2例分析[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(7): 1333-1339.]
- [6] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, *et al.* Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients[J]. *Medicine(Baltimore)*, 1999, 78(1): 26-37.
- [7] Samson M, Puéchal X, Devilliers H, *et al.* Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials[J]. *J Autoimmun*, 2013, 43(1): 60-69.
- [8] Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, *et al.* Churg-Strauss syndrome[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(9): 1006-1011.
- [9] Bottero P, Bonini M, Vecchio F, *et al.* The common allergens in the Churg-Strauss syndrome[J]. *Allergy*, 2007, 62(11): 1288-1294.
- [10] Groh M, Pagnoux C, Baldini C, *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force Recommendations for Evaluation and Management[J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(7): 545-553.
- [11] Guo YF, Tan Z, Sun T, *et al.* Allergic granulomatous vasculitis without asthma[J]. *Chin J Med*, 2010, 45(7):

- 83-84. [郭岩斐, 谭政, 孙铁, 等. 不伴有哮喘的变应性肉芽肿性血管炎[J]. 中国医刊, 2010, 45(7): 83-84.]
- [12] Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, *et al.* Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010, 36(3): 527-543.
- [13] Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, *et al.* Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22(4): 485-494.
- [14] Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art[J]. *Allergy*, 2013, 68(3): 261-273.
- [15] Kim YK, Lee KS, Chung MP, *et al.* Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(12): 3157-3165.
- [16] Uchiyama M, Mitsuhashi Y, Yamazaki M, *et al.* Elderly cases of Churg-Strauss syndrome: case report and review of Japanese cases[J]. *J Dermatol*, 2012, 39(1): 76-79.
- [17] Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(4): 487-495.
- [18] Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, *et al.* Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(9): 2926-2935.
- [19] Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome)[J]. *J Autoimmun*, 2014, 48(49): 99-103.
- [20] Vaglio A, Strehl JD, Manger B, *et al.* IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(3): 390-393.
- [21] Zwerina J, Bach C, Martorana D, *et al.* Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2011, 50(10): 1823-1827.
- [22] Dallos T, Heiland GR, Strehl J, *et al.* CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3496-3503.
- [23] Cottin V, Khouatra C, Dubost R, *et al.* Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg-Strauss syndrome and long-term follow-up[J]. *Allergy*, 2009, 64(4): 589-595.
- [24] Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, *et al.* The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2011, 90(1): 19-27.
- [25] Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, *et al.* A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 1011-1017.
- [26] Christian P, Thomas Q, Jacques N, *et al.* Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 1117-1127.
- [27] Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes[J]? *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22(1): 21-28.
- [28] Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(1): 36-44.
- [29] Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1): 270-281.
- [30] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 221-232.
- [31] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, *et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1771-1780.
- [32] Saech J, Owczarczyk K, Rösigen S, *et al.* Successful use of rituximab in a patient with Churg-Strauss syndrome and refractory central nervous system involvement[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 1254-1255.
- [33] Muñoz SA, Gandino IJ, Orden AO, *et al.* Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. *Reumatol Clin*, 2015, 11(3): 165-169.
- [34] Khan SH, Grayson MH. Cross-linking IgE augments human conventional dendritic cell production of CC chemokine ligand 28[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(1): 265-267.
- [35] Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, *et al.* Administration of anti-IgE to a Churg-Strauss syndrome patient[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 144(2): 155-158.
- [36] Szczeklik W, Jakiela B, Adamek D, *et al.* Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 44(1): 39-50.

(编辑: 刘子琪)