·病例报告·

系统性硬化症合并抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎一例并文献复习

任静静[1,2]，杨春花[1*]，李坤鹏[1]，冀肖键[1]，朱剑[1]
([1]中国人民解放军总医院第一医学中心风湿免疫科，北京 100083；[2]日照市中医医院风湿肾病科，山东 日照 276800)

【关键词】 系统性硬化症；抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎；髓过氧化物酶；肾损害
【中图分类号】 R593.25 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.01.011

1 临床资料

患者，女性，53岁，主因“双手皮肤紧硬26年，咳嗽7年，血肌酐升高1个月余”来诊。1995年下半年双手遇冷后变白、变紫，逐渐出现双手指对称性肿胀及关节疼痛、手足皮肤增厚，1996年就诊于中国人民解放军总医院第一医学中心门诊，完善检查(具体不详)后诊断“系统性硬化症”，口服青霉胺0.2 g/d，病情稳定。2014年7月出现咳嗽、白痰，伴喘憋，当地胸部CT示：肺间质病变，加“醋酸泼尼松30 mg/d、羟氯喹(0.2 g 2次/d)、环磷酰胺100 mg/d”治疗，后自行停药。2015年12月手部肿胀加重，双手近端指间关节(proximal interphalangeal joint，PIPJ)以远皮肤紧硬，远端指间关节(distal interphalangeal joint，DIPJ)屈曲畸形，咳嗽加重，白痰，化验抗拓扑异构酶I抗体阳性、抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasm antibody，ANCA)阳性，髓过氧化物酶(myeloperoxidase，MPO)142.05 Ru/ml，拒绝应用环磷酰胺，改用“醋酸泼尼松40 mg/d，硫唑嘌呤100 mg/d，乙酰半胱氨酸0.2 g，3次/d”，并停青霉胺，规律减药到“醋酸泼尼松5 mg/d，硫唑嘌呤50 mg/d”，每年复查1次，病情稳定。2021年7月29日复查发现蛋白尿、红细胞尿、血肌酐升高收入院。

入院检查 颜面部皮肤紧硬，无皱纹，不易捏起，鹰鼻，张口受限(图1)。双肺底可闻及爆裂音。双手指皮肤紧硬，PIPJ以远皮肤不易捏起，DIPJ屈曲畸形，不能伸直(图2)。辅助检查：血常规为血红蛋白93 g/L；尿常规为红细胞满视野/高倍镜视野；尿红细胞形态学检查为多形70%，均一30%，满视野(芽孢形)，24 h尿蛋白定量1 770 mg；肾功能为肌酐128.4 μmol/L；红细胞沉降率52 mm/h；抗拓扑异构酶I抗体阳性，抗核糖体P蛋白抗体阳性；ANCA为阳性(P型)MPO>200 Ru/ml，MPO(酶联免疫吸附法)>200 Ru/ml。肺功能：阻塞型通气功能障碍，残气量升高，弥散功能轻度降低。胸部CT：肺间质病变(2021年9月15日较2018年6月18日有进展；图3)。双手正位片：骨质未见破坏(图4)。肾活检病理：光镜检查示肾小球2处全球硬化，4处新月体(1处细胞纤维性新月体，2处纤维细胞性新月体，1处纤维性新月体)，1处球囊粘连；肾小管灶性、轻度萎缩，管腔内少量蛋白管型和红细胞管型；间质灶性、轻度炎细胞浸润，以淋巴/单核细胞为主，少量嗜酸性粒细胞，灶性、轻度纤维化；肾动脉壁未见著变。六胺银-马松染色、免疫荧光均阴性。病理诊断：考虑AAV肾损害(图5)。



图1 颜面部皮肤紧硬，无皱纹，不易捏起，鹰鼻，张口受限
Figure 1 The patient has hardening and tightening of facial skin, no wrinkles, eagle nose and limited mouth opening

治疗 醋酸泼尼松(50 mg/d，口服)，注射用环磷酰胺(0.6 g/2周，静滴)，乙酰半胱氨酸(0.2 g，3次/d)，护胃、补钙、保肾等辅助治疗，肺部病变缓解、复查血肌酐降为107.3 μmol/L，24 h尿蛋白定量1 004 mg，病情好转出院，嘱规律用药。1个月后与当地医院复查，血肌酐98 μmol/L、24 h尿蛋白定量1 070 mg。3个月后与我院门诊复诊，血肌酐88.7 μmol/L，尿红细胞阴性，24 h尿蛋白定量665 mg，肺部病变好转。目前该患者在我院随访中。

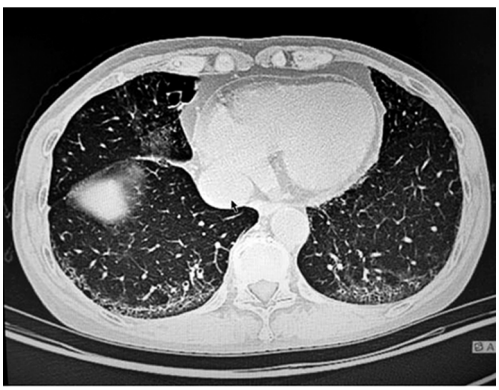
收稿日期：2022-01-24；接受日期：2022-03-17
通信作者：杨春花，E-mail：yangchh301@163.com



图 2 双手指皮肤紧硬,PIPJ 以远皮肤不易捏起,DIPJ 屈曲畸形,不能伸直

Figure 2 The skin of fingers is hardened and tightened; the skin of PIPJ is not easy to pinch; the patient has flexural deformity of DIPJ

PIPJ: proximal interphalangeal joint; DIPJ: distal interphalangeal joint.



A



B

图 3 胸部电子计算机断层扫描示肺间质病变

Figure 3 Chest computed tomography shows interstitial lung disease

A: June 18, 2018; B: September 15, 2021. The disease progressed.

2 讨 论

该患者符合 2013 年美国风湿病学会/欧洲风湿病联盟合作倡议系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)的诊断分类标准[1]。同时符合 ANCA 相关性血管炎(ANCA-associated vasculitide, AAV)分类标准[2],既往按 SSc 诊治,本次检查发现肾功能不全、大量蛋白尿及进行性加重的间质性肺病收入院。由于 SSc 及 AAV 均可出现肾脏损害和肺部间质性病变,特别是对于肾脏损害的治疗策略,两种疾病的方案有很大差别,该患者经肾穿刺病理活检后明确肾损害是 AAV 所致,而非 SSc 导致。



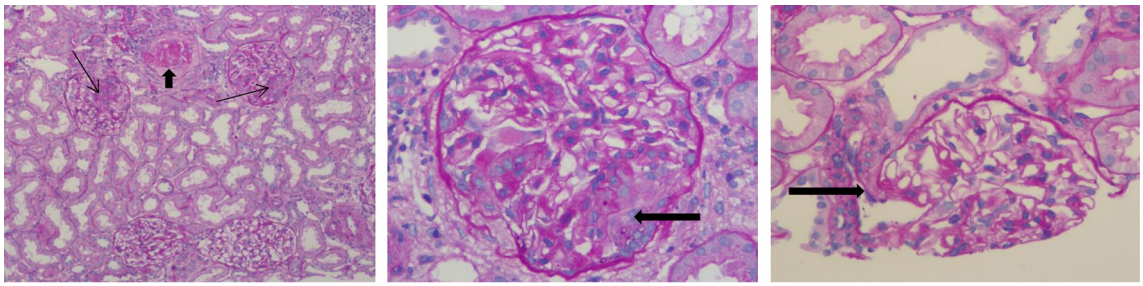
图 4 双手正位片骨质未见破坏

Figure 4 Anteroposterior radiographs of hands shows no bone destruction.

SSc 引起的肾损害多种多样[3],主要包括硬皮病肾危象、慢性肾疾病、炎症性肾损害[4]及肾血管改变。少量 SSc 可出现肾小球肾炎,包括合并 AAV 肾损害。AAV 是小血管炎,肾损害的病理特点为寡免疫复合物沉积的肾小球纤维素样坏死、新月体形成及毛细血管袢坏死,可引起肾功能急剧恶化[5]。临床上许多药物可致 AAV,如丙基硫氧嘧啶、甲巯咪唑及青霉胺等,该患者青霉胺用药史 10 余年,血管炎的发生不排除药物相关性。若 SSc 合并 AAV 出现肾损害原因不明,肾脏病理检查是确诊的金标准。

SSc 中 ANCA 的存在少见,文献报道不一,约 0%~12%[6],极少出现 AAV 的临床表现。统计中国人民解放军总医院第一医学中心近 10 年 SSc 住院患者 110 例,其中 ANCA 阳性 4 例(3.6%),但有临床症状者只有此例。对于 ANCA 阳性的 SSc 需规律复诊,间隔不要太长,以免出现 AAV 的急性损害而不能及时发现。该患者近 5 年每年复查 1 次,1 年前尿常规及肾功均正常,此次入院出现肾损害,而肾损害的表现往往进展隐匿,因复查间隔时间太长,何时出现肾损害不清楚,延误治疗,导致预后不良。

复习国内[7,8]及国外[9-11] SSc 合并 AAV 的相关文献进行总结,共 7 例患者,发病年龄 33~70 岁,平均年龄 51.6 岁,男女比例 1∶6。血清学特点:抗核抗体及 MPO 抗体均阳性,抗拓扑异构酶 I 抗体阳性 4 例,其他自身抗体均阴性。肺部器官受累 6 例:两下肺间质纤维化合并右下肺感染 1 例、两肺磨玻璃影并双侧胸膜下肺间质纤维化 1 例、双侧胸腔积液和斑片状阴影 1 例、间质性肺疾病 3 例、未提及肺部情况 1 例。肾损害 7 例:其中尿常规检查显示蛋白尿和潜血 6 例,镜下血尿 1 例;肾功检查结果显示肌酐升高 6 例;肾活检结



A B C

图5 肾组织活检结果

Figure 5 Renal biopsy results (PAS ×400)

A: clomerulosclerosis (thick arrow) and cell crescent (thin arrows); B: glomerulus shows cellular crescent adjacent to compressed glomerular tuft (arrow); C: there is no abnormality in afferent arterioles (arrow).

PAS: periodic acid-schiff stain

果显示光镜下均有新月体7例;免疫荧光结果显示阴性6例,免疫球蛋白G(1-2+)和C3(1+)系膜染色1例。6例胃肠道受累:其中上消化道运动障碍2例、胃肠道运动障碍1例、食欲减退2例、恶心及呕吐1例。其他:雷诺现象5例,关节痛/炎3例,疲劳3例,肌痛1例,低热1例,贫血4例。治疗:应用激素(相当于醋酸泼尼松50~100 mg)7例,应用环磷酰胺5例,应用吗替麦考酚酯1例和应用利妥昔单抗1例,均有效。本患者符合上述文献报道特点。

综上,SSc合并AAV少见,病情重,病死率高,需早诊断早治疗早干预。肾损害治疗方案难定,临床症状、血清抗体检查比较重要,肾活检是确诊的关键,对于指导治疗及评估预后至关重要。

【参考文献】

[1] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, *et al*. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(11): 1747-1755. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.

[2] 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. DOI: 10.1002/art.37715.

[3] 曾学军, 陈杰, 董怡. 系统性硬化症的肾脏损害[J]. 中华肾脏病杂志, 1998, 14(2): 4. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.1998.02.010.
Zeng XJ, Chen J, Dong Y. Kidney damage in systemic sclerosis[J]. Chin J Nephrol, 1998, 14(2):4. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.1998.02.010.

[4] 侯勇, 李梦涛, 曾小峰. 系统性硬化症的肾脏表现[J]. 中华临床免疫和态反应杂志, 2010, 4(2):4. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2010.02.011.
Hou Y, Li MT, Zeng XF. Renal manifestations of systemic sclerosis[J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2010, 4(2): 4. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2010.02.011.

[5] Kao L, Weyand C. Vasculitis in systemic sclerosis[J]. Int J Rheumatol, 2010, 2010: 385938. DOI: 10.1155/2010/385938.

[6] Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, *et al*. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in scleroderma patients: first report of a case with anti-proteinase 3 antibodies and review of the literature[J]. Joint Bone Spine, 2002, 69(2): 177-180. DOI: 10.1016/s1297-319x(02)00367-6.

[7] 王建雄, 李小生, 赖燕蔚. 系统性硬化病合并显微镜下多血管炎1例. 临床荟萃[J]. 2007, 22(22): 1. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2007.22.030.
Wang JX, Li XS, Lai YW. One case of systemic sclerosis complicated with microscopic polyangiitis[J]. Clin Focus, 2007, 22(22): 1. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2007.22.030

[8] 刘冬妍,李航, 文煜冰, 等. 系统性硬化合并ANCA相关性小血管炎一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(2): 1. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2007.02.017.
Liu DY, Li H, Wen YB, *et al*. One case of systemic sclerosis with ANCA associated vasculitis[J]. Chin J Nephrol, 2007, 23(2): 1. DOI:10.3760/j.issn:1001-7097.2007.02.017.

[9] Wu R, Su J, Zou YR, *et al*. ANCA-associated vasculitis overlaps with systemic sclerosis: a case report and literature review[J]. Eur J Med Res, 2021, 26(1): 30. DOI: 10.1186/s40001-021-00500-2.

[10] Omair MA, Mohamed N, Johnson SR, *et al*. ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis report of 3 cases[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(1): 139-143. DOI: 10.1007/s00296-011-2359-z.

[11] Cheta J, Binder M, Kowalewska J, *et al*. ANCA-associated vasculitis co-occurrence with systemic sclerosis: a case report of a rare diagnostic dilemma[J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2018, 6: 2324709618785188. DOI: 10.1177/2324709618785188.

(编辑: 温玲玲)