

鼻腔鼻窦肉芽肿性多血管炎1例报道

Sinonasal granulomatosis with polyangiitis: a case report

解金晓, 阎艾慧, 曹弘薇, 于寒冰, 姜菲菲

(中国医科大学附属第一医院耳鼻喉科, 沈阳 110001)

摘要 鼻腔鼻窦肉芽肿性多血管炎(GPA)是一种自身免疫性疾病。本文报道了我院收治的1例鼻腔鼻窦GPA患者的诊治经过,旨在为耳鼻喉科医生在临床工作中提高对该疾病的认知及与鼻NK/T细胞淋巴瘤鉴别提供参考。

关键词 鼻腔鼻窦; 肉芽肿性多血管炎; 鼻NK/T细胞淋巴瘤

中图分类号 R765.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2024)11-1047-04

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241120.1421.010>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.11.016

鼻腔鼻窦肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)是一种与抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关的自身免疫性小血管炎。GPA患病率为24/1 000 000~157/1 000 000,其中80%累及鼻腔鼻窦,临床上容易与鼻NK/T细胞淋巴瘤(nasal natural killer/T cell lymphoma, NKTCL)混淆。本文报道了我院收治的1例鼻腔鼻窦GPA患者的诊治经过,旨在为临床医生提高对GPA的认知提供经验与参考。

1 临床资料

患者,男,31岁,1年前无明显诱因出现右侧持续性鼻塞,伴流脓涕及嗅觉下降。8个月前,于外院诊断为“慢性鼻窦炎”,行鼻内镜下双侧鼻窦开放、鼻中隔偏曲矫正术。1个月前,开始出现双侧鼻塞伴流脓涕,少量间断鼻出血,伴头痛,夜间发热,最高约38℃。遂来我院门诊就诊,鼻内镜下见右侧中鼻道及鼻底黏膜广泛糜烂坏死样新生物,左侧下鼻甲及鼻中隔前端见欠光滑肉芽样物。外院鼻窦冠状CT显示:双侧鼻腔及右侧全组鼻窦软组织密度影,骨质连续。辅助检查:肺功能混合性通气功能障碍、小气道功能障碍,白细胞(white blood cell, WBC) $6.79 \times 10^9/L$ ($3.50 \times 10^9/L \sim 9.50 \times 10^9/L$),红细胞(red blood cell, RBC) $4.47 \times 10^{12}/L$ ($4.30 \times 10^{12}/L \sim 5.80 \times 10^{12}/L$),

血红蛋白(hemoglobin, HGB) 124 g/L (130~175 g/L),凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 13.5 s (11.0~13.7 s),部分凝血活酶活性时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 48.8 s (31.5~43.5 s),血浆纤维蛋白原7.58 g/L (2.00~4.00 g/L)。疑似为NKTCL收入我科住院治疗。既往哮喘病史2年,无特殊家族史。

患者入院时体温36.5℃,脉搏88次/min,呼吸18次/min,血压96/63 mmHg。鼻窦冠状CT及鼻窦增强MRI如图1、2所示,右侧全组鼻窦及左侧蝶窦黏膜增厚伴强化,窦内充满积液,双侧鼻腔不通畅。辅助检查:WBC $8.18 \times 10^9/L$, RBC $3.94 \times 10^{12}/L$, HGB 110 g/L, PT 14.1 s, APTT 58.7 s, Fg 7.95 g/L。入院后第2日请血液内科会诊以纠正贫血及凝血功能异常,检查结果如下:PT 14.3 s, APTT 51.6 s, Fg 6.48 g/L, 铁蛋白509 $\mu\text{g}/L$ (30~400 $\mu\text{g}/L$), 叶酸5.14 nmol/L (8.83~60.80 nmol/L), 铁测定9.8 $\mu\text{mol}/L$ (10.6~36.7 $\mu\text{mol}/L$), 中荧光强度网织红细胞比率10.6% (0~6.6%), 低荧光强度网织红细胞比率88.0% (90%~100%), 幼稚网织红细胞比率12.0% (0~11.5%), Rosner指数19.1 (>11.0提示未纠正, <11.0提示纠正), C反应蛋白88.4 mg/L (0~6.0 mg/L), 降钙素原0.272 ng/L (0~0.046 ng/L), EB病毒检测阴性。血液内科会诊意见为轻度贫血,给予患者叶酸(5 mg, 3次/d)、多糖铁复合物(300 mg, 1次/d)口服;针对凝血功能异常,围手术期输注血浆纠正。入院后第4日及第5日午后患者出现发热,最高体温39.0℃,给予静脉补液、物理降温及口服布洛芬治疗后退热。

作者简介: 解金晓(1998-),男,硕士研究生。

通信作者: 阎艾慧, E-mail: yah567@sina.com

收稿日期: 2024-09-27

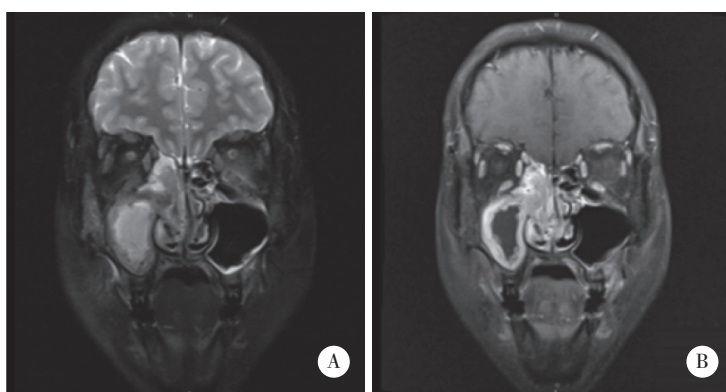
网络出版时间: 2024-11-21 11:26:58



右侧全组鼻窦、左侧蝶窦及双鼻腔内软组织密度影填充, 双侧鼻腔不通畅.

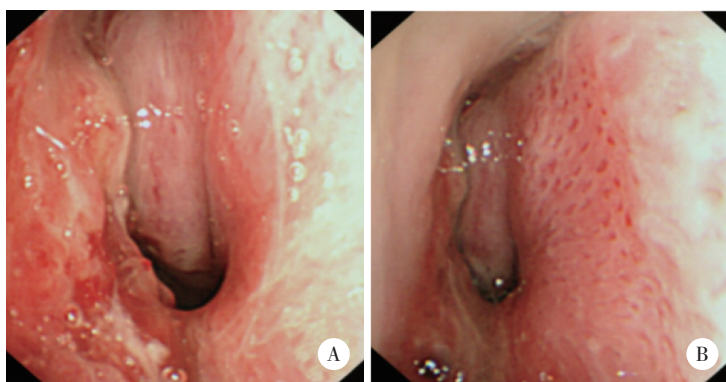
图1 鼻窦冠状CT

入院后第6日体温正常, 全身麻醉下行鼻内镜下双鼻腔探查术。术中见右侧中鼻道及鼻底糜烂不光滑新生物堵塞上颌窦口, 深及下鼻甲骨面, 向上达中鼻甲根部及嗅裂区, 向后达右侧鼻腔后端; 左侧鼻腔肉芽样新生物局限于鼻中隔及下鼻甲前1/3 (图3); 为明确诊断, 取10处不同部位组织送活检, 术中冰冻病理检查及免疫组织化学检查结果显示为慢性肉芽肿性炎症改变及炎性病变。分子病理结果: EBV (-), EBV阳性对照 (有效)。病理检查结果不支持NK/TCL。



A, T2W1右侧全组鼻窦及左侧蝶窦黏膜增厚, 呈中低信号影, 窦内呈中高信号影; B, T1W1+增强见右侧全组鼻窦及左侧蝶窦黏膜增厚并强化, 窦内呈低信号影.

图2 鼻窦增强磁共振成像



A, 右侧中鼻道及鼻底糜烂不光滑新生物; B, 左侧鼻中隔及下鼻甲肉芽样新生物.

图3 术中鼻内镜所见

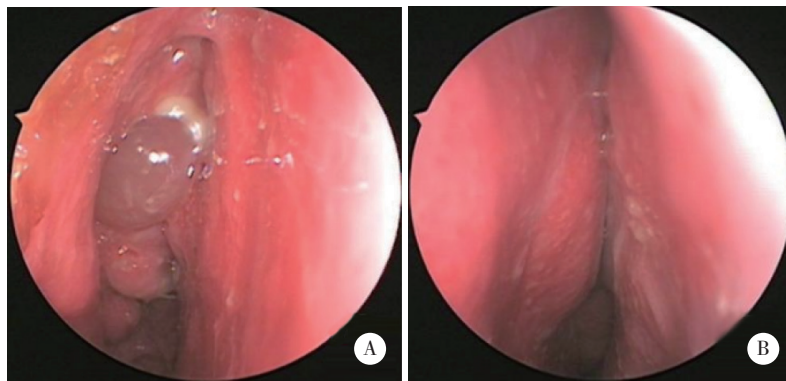
术后患者状态良好, 于第3日出院, 每周1次门诊复查。术后第1周鼻内镜下见双侧鼻腔术后改变, 无新生物; 补充超声检查显示双侧颈部、双侧腋窝、腋窝、锁骨上下、腹腔腹后壁淋巴结均未见肿大, 肝胆脾胰超声提示胆囊内胆汁淤积或胆泥。

术后第8周随访时, 患者面色苍白, 又出现少量右侧鼻出血及发热, 鼻内镜下见右侧中鼻道多发血

管瘤样新生物, 左侧中隔及下甲肉芽样新生物 (图4)。鉴于患者病情恶化, 行院际多学科会诊。风湿免疫科建议进一步完善相关检查, 阳性结果如下: (1) 胞浆型ANCA (cytoplasmic ANCA, cANCA) 阳性, 蛋白酶3ANCA (proteinase 3 ANCA, PR3-ANCA) 阳性, 游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 1.63 pg/mL (1.80~4.10 pg/mL), 游离甲状腺素 (free thy-

roxine, FT4) 0.55 ng/mL (0.81~1.89 ng/mL), T3 0.38 ng/mL (0.66~1.92 ng/mL), T4 3.30 μ g/mL (4.30~12.50 μ g/mL), 促黄体生成素 <0.2 IU/L (1.24~8.62 IU/L), 雌二醇 <15 pg/mL (<39 pg/mL), 睾酮 <0.10 ng/mL (1.75~7.81 ng/mL), 泌乳素 0.7 ng/mL (2.6~13.1 ng/mL); (2) 颅脑增强磁共振成像见垂体增大, 不均匀强化, 垂体柄增粗。临床确诊为GPA并发垂体受累、轻度贫血。给予患者醋酸泼尼松 (60 mg, 1次/d) 及环磷酰胺 (100 mg, 2次/d) 口服缓解治疗, 并给予对症治疗, 维持治疗期逐步

调整药量。术后11个月随访时, 患者又出现双侧鼻塞伴发热, 鼻内镜下可见肉芽肿样新生物堵塞双侧鼻腔, 于我院风湿免疫科住院诊治。行相关检查提示cANCA及PR3-ANCA阳性, 垂体受累进一步加重。除给予患者醋酸泼尼松 (50 mg, 1次/d, 口服) 之外, 加用利妥昔单抗 (1 000 mg静脉泵入)。目前患者病情平稳, 继续治疗中。本研究获得我院医学科学研究伦理委员会批准, 患者知情同意。



A, 右侧中鼻道多发血管瘤样新生物; B, 左侧鼻中隔及下鼻甲肉芽样新生物。

图4 术后第8周鼻内镜检查

2 讨论

GPA是一种与ANCA相关的自身免疫性小血管炎, 可累及全身多个系统, 主要表现为坏死性肉芽肿性炎症、系统性坏死性血管炎及坏死性肾小球肾炎, 其发病原因尚不明确^[1]。GPA患病率低, 且80%累及鼻腔鼻窦。鼻腔鼻窦GPA患者早期出现发热、鼻塞、流脓涕、鼻出血等症状^[2], 查体见鼻腔肉芽肿样改变, CT及磁共振成像检查见鼻黏膜增厚, 提示炎症性病变, 一般实验室检查提示贫血, 容易与NNKTCL相混淆, 二者依靠病理检查进行鉴别诊断。

NNKTCL是一种发生于鼻部的EB病毒相关淋巴瘤, 活动期可有鼻炎或鼻窦炎表现, 常伴低热, 鼻中隔可出现肉芽状糜烂, 表面见坏死, 其大片坏死灶易造成取材及病理诊断困难。若镜下可见黏膜溃疡和坏死, 异形淋巴细胞混合瘤细胞弥漫性浸润, 有围血管倾向的特征性病理表现, 即可确诊为NNKTCL^[3]。本例患者术中多点重复取病理, 镜下所见均不符合NNKTCL特征性表现, 分

子病理结果及EB病毒检测结果也不支持NNKTCL诊断。

GPA的特征性病理表现是坏死性血管炎, 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。鼻腔鼻窦GPA活检出现特征性表现的概率<16%^[4], 有时仅凭鼻腔鼻窦病理结果无法确诊GPA。本例患者病理免疫组织化学检查仅可见肉芽肿性炎症改变, 未见坏死性血管炎等特征性表现, 因此无法确诊为GPA。

由于反复病理检查不能确诊, 故对本例患者进行了多学科会诊。风湿免疫科建议行ANCA相关检查。ANCA相关检查包括cANCA、核周型ANCA、PR3-ANCA、髓过氧化物酶抗体4项, 其对于诊断ANCA相关血管炎的灵敏度和特异度分别为96.0%和98.5%。80%~95%的GPA患者血清cANCA和PR3-ANCA呈阳性, 其中PR3-ANCA于疾病缓解后复阳对于GPA的疾病复发有一定提示作用^[5]。本例患者cANCA及

PR3-ANCA阳性,结合临床表现及病理检查,确诊为GPA并发垂体受累,治疗后临床症状得到缓解。因此,由于鼻腔鼻窦GPA与NNKTCL的临床表现较为相似,当仅凭病理检查不能明确诊断时,建议行ANCA相关检查并请风湿免疫科会诊,避免延误诊治。

GPA首选治疗方案为免疫治疗。治疗可分为诱导缓解期、维持缓解期和控制复发期。根据欧洲抗风湿病联盟推荐,早期系统型GPA可使用甲氨蝶呤或环磷酰胺+糖皮质激素治疗^[6]。目前国内GPA首选治疗方案为糖皮质激素+环磷酰胺联合治疗,对于复发和难治性GPA可使用利妥昔单抗治疗^[7-8]。而以改善鼻部症状为目的的手术会造成GPA病情的进一步恶化^[9]。

GPA未经治疗病死率高达90%以上,平均生存期为5个月。早期干预可有效改善GPA的预后,干预后5年生存率为74%~91%^[10]。因此,早期诊断、早期治疗至关重要。

参考文献:

- [1] POTENTAS-POLICEWICZ M, FIJOLEK J. Granulomatosis with polyangiitis: clinical characteristics and updates in diagnosis [J]. *Front Med*, 2024, 11: 1369233. DOI: 10.3389/fmed.2024.1369233.
- [2] ROBSON JC, GRAYSON PC, PONTE C, et al. 2022 American College

- of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74 (3): 393-399. DOI: 10.1002/art.41986.
- [3] YANG H, XUN Y, KE C, et al. Extranodal lymphoma: pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. *Mol Biomed*, 2023, 4 (1): 29. DOI: 10.1186/s43556-023-00141-3.
- [4] DEVANEY KO, TRAVIS WD, 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 (6): 555-564. DOI: 10.1097/0000478-199006000-00006.
- [5] 张婷, 彭敏, 施举红. 抗中性粒细胞胞质抗体在其相关血管炎呼吸系统受累中的致病机制 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44 (7): 670-673. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200817-00904.
- [6] HOLLE JU, MOOSIG F. Update on treatment of ANCA-associated vasculitis [J]. *Z Rheumatol*, 2024. DOI: 10.1007/s00393-024-01548-1.
- [7] PAPUASHVILI P, VEPKHISHVILI G, MAKARIDZE T, et al. Impact of Rituximab on remission rates in granulomatosis with polyangiitis: a systematic review [J]. *Cureus*, 2024, 16 (8): e66838. DOI: 10.7759/cureus.66838.
- [8] GUILLEVIN L. Anti-neutrophil cytoplasmic antigens (ANCA)-associated vasculitis: current therapeutics [J]. *Biol Aujourd'hui*, 2024, 218 (1/2): 19-24. DOI: 10.1051/jbio/2024001.
- [9] HOLME SS, MOEN JM, KILIAN K, et al. Impact of paranasal sinus surgery in granulomatosis with polyangiitis: a longitudinal computed tomography study [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130 (8): E460-E468. DOI: 10.1002/lary.28639.
- [10] SAMMAN KN, ROSS C, PAGNOUX C, et al. Update in the management of ANCA-associated vasculitis: recent developments and future perspectives [J]. *Int J Rheumatol*, 2021, 2021: 5534851. DOI: 10.1155/2021/5534851.

(编辑 王又冬)

(上接第1042页)

- [67] SIINTOLA E, PARTANEN S, STRÖMME P, et al. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis [J]. *Brain*, 2006, 129 (Pt 6): 1438-1445. DOI: 10.1093/brain/awl107.
- [68] EL-HAGE N, HANEY MJ, ZHAO YL, et al. Extracellular vesicles released by genetically modified macrophages activate autophagy and produce potent neuroprotection in mouse model of lysosomal storage disorder, batten disease [J]. *Cells*, 2023, 12 (11): 1497. DOI: 10.3390/cells12111497.
- [69] SEVENICH L, PENNACCHIO LA, PETERS C, et al. Human cathepsin L rescues the neurodegeneration and lethality in cathepsin B/L double-deficient mice [J]. *Biol Chem*, 2006, 387 (7): 885-891.

DOI: 10.1515/BC.2006.112.

- [70] ROOT J, MERINO P, NUCKOLS A, et al. Lysosome dysfunction as a cause of neurodegenerative diseases: lessons from frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 154: 105360. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105360.
- [71] SMITH KR, DAHL HH M, CANAFOGLIA L, et al. Cathepsin F mutations cause Type B Kufs disease, an adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22 (7): 1417-1423. DOI: 10.1093/hmg/dds558.

(编辑 武玉欣)