

# ANCA 相关性小血管炎肾损害伴肾梗死 1 例

310003 浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心 江艳

**患者** 男，29岁。因“确诊 ANCA 相关性小血管炎 2 年余，腹痛、腹泻、呕吐 4 d”于 2020 年 3 月 3 日入住浙江大学医学院附属第一医院感染科。患者 2018 年 5 月因“发热伴咯血”于余杭区第二人民医院住院发现右肺部结节，查蛋白酶 3 (PR3) 阳性 (具体数值不详)，查血肌酐 65.0  $\mu\text{mol/L}$ ，行肺穿刺示肉芽肿性血管炎，肾穿刺示轻度系膜增生样肾小球病变，诊断考虑“ANCA 相关性血管炎”，予全剂量激素加赛可平。因上述方案治疗下仍有反复发热，于 8 月起更改方案为激素加环磷酰胺 (CTX) 静脉滴注治疗。患者规律随诊，于 2019 年 11 月底结束 CTX 静脉滴注治疗，累积剂量 8.6 g，期间病情稳定，激素逐渐减量为 2 片 (每日 1 次)，监测病情无活动，尿蛋白阴性，无血尿，血肌酐 60  $\mu\text{mol/L}$  左右。12 月起使用激素 2 片 (每日 1 次) 加复方环磷酰胺制剂 (含 50 mg CTX) 口服。因患者出现恶心等消化道症状，于 2020 年 2 月初停用复方环磷酰胺制剂，此时 CTX 累计剂量 11.7 g，此后继续口服激素 2 片 (每日 1 次)。在上述方案治疗过程中，患者 2019 年 10 月因髌部疼痛行 MRI 检查提示：右侧股骨头坏死。遂至浙江大学医学院附属第二医院就诊，予口服护骨胶、钙尔奇 D、盖三醇补钙治疗。12 月底常规复查肺部 CT 提示左肺新发结节，浙江省中西医结合医院就诊多次查抗酸杆菌呈阴性，但仍考虑结核不能除外，建议本院肺部穿刺。2020 年 1 月复查血肌酐 83  $\mu\text{mol/L}$ ，血尿、蛋白尿阴性。本次入院前 4 d 患者无明显诱因下出现腹痛、呕吐、腹泻，呕吐物为宿食 (3~4 次/d)，腹泻为黄色水样便 (3~4 次/d)，量不多，夜间为主。伴咳嗽、咳痰 (白色黏痰)、咽痛，无咯血，无明显胸闷气急，无心悸等不适。1 d 前出现发热，体温最高达 38.2  $^{\circ}\text{C}$ ，伴浑身关节痛，至本院急诊就诊，查血常规示白细胞计数  $12.9 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞计数  $10.6 \times 10^9/\text{L}$ ，血红蛋白 108 g/L；查凝血功能示：凝血酶原时间 13.2 s，活化部分凝血活酶时间 28.6 s，D-二聚体 11 165  $\mu\text{g/L}$ ；查生

化示：肌酐 502  $\mu\text{mol/L}$ ，尿素 17.55 mmol/L，超敏 C 反应蛋白 262 mg/L；查尿常规示：红细胞 +++/HP，蛋白质 ++ (1.0) g/L。肺部 HRCT 检查示：双肺多发炎症，右上肺尖段支气管扩张合并感染。全腹 CT 平扫检查示：肝脾肿大，脂肪肝，肝右前叶胆管结石。右肾饱满，肾周筋膜渗出 (右肾中部后份见楔形稍低密度影，边界模糊，范围约为 2.6 cm  $\times$  3.2 cm)。急诊拟“腹痛待查”收住入院。入院查体：体温 37.4  $^{\circ}\text{C}$ ，脉搏 86 次/min，呼吸 18 次/min，血压 129/80 mmHg，神清，精神软，面部及背部、前胸多发散红色斑片状皮疹，皮肤巩膜无黄染，全身浅表淋巴结未及肿大，心音有力，律齐，各瓣膜未及病理性杂音，双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音，全腹平软，无压痛、反跳痛及肌紧张，移动性浊音阴性，肝脾肋下未及，肾区无叩痛，双下肢无浮肿，巴氏征阴性，柯氏征阴性。入院后进一步完善辅助检查，尿常规检查示：蛋白质 ++ (1.0) g/L，红细胞 56 个/ $\mu\text{l}$ 。24 h 尿蛋白定量 1.73 g。免疫学指标：C-ANCA 阳性，PR3 164.54 RU/ml，抗核抗体系列全阳性，抗 GBM 抗体阴性，免疫球蛋白和补体系列正常范围内。血沉 115 mm/h。泌尿系超声检查示：双肾形态、大小、位置正常范围，包膜完整；肾实质回声增强，皮髓质境界清楚。双肾动静脉 CT 血管造影示：双肾多发低密度灶，相应供血小动脉分支纤细部分中断，结合病史提示“小血管炎伴肾梗死”。患者入院后感染科即予甲强龙 40 mg/d 静脉滴注免疫调节，辅以补钙护胃对症处理，每 12 h 舒普深 2 g 静脉滴注抗炎治疗。因患者血肌酐升高伴有高钾血症，于 3 月 5 日行右颈内静脉临时血透导管置入后开始血透治疗。经会诊考虑“肉芽肿性多血管炎，急性肾损害”后转入我科进一步治疗。因考虑患者存在小血管炎肾损害伴肾梗死，肾穿刺后出血、栓塞风险均较大，本次住院期间未行肾穿刺治疗。予患者甲强龙 160 mg/d 冲击治疗 3 d，后序贯甲强龙 80 mg/d 治疗。3 月 12 日予美罗华 600 mg 治疗。患

者肾功能逐渐恢复，肌酐降低至  $270\mu\text{mol/L}$ ，予以拔除临时透析导管出院。出院带药为强的松  $40\text{mg/d}$ ，辅以补钙、护胃、预防卡氏肺孢子虫感染及真菌、病毒感染治疗。3月27日再次入院予美罗华  $600\text{mg}$  治疗。后续该患者门诊随诊，激素快速减量至停用，赛可平 2 片 / 次、2 次 / d 免疫抑制治疗。8月3日末次复查血肌酐  $138\mu\text{mol/L}$ ，PR3 降至正常范围内。

**讨论** 患者为年轻男性，2年前肺部 CT 检查提示肺结节，结节穿刺提示肉芽肿性炎症，同时伴有 PR3 阳性，诊断“肉芽肿性多血管炎”明确。患者既往小血管炎以肾外活动为主，肾功能正常，尿常规检查无明显血尿、蛋白尿。予以激素加 CTX 治疗血管炎活动好转。1月前停 CTX，予小剂量激素维持，监测 CRP、血沉较前升高。本次入院以胃肠道症状首发，血肌酐短期内升高，尿检蛋白+，红细胞少量，但 PR3、CRP、血沉升高明显，肾动脉 CTA 提示双肾多发低密度灶，相应供血小动脉分支纤细部分中断，结合病史诊断考虑小血管炎活动伴肾梗死。因患者同时存在激素所致股骨头坏死，治疗上采用激素  $160\text{mg}$  冲击治疗 3 d 后改口服强的松、静脉滴注美罗华  $600\text{mg}$  治疗 2 次后激素快速减量至停药，赛可平 2 片 / 次、2 次 / d 治疗。目前肾功能恢复良好。

根据患者既往病史和临床表现，参照 2017 欧洲抗风湿病联盟（EULAR）联合美国风湿病学会（ACR）发布的肉芽肿性多血管炎分类标准，患者诊断明确。肉芽肿性多血管炎是多系统、全身性的自身免疫性疾病，病变主要累及小动脉、小静脉及毛细血管，偶尔累及大动脉，病理以血管周围区域的肉芽肿性炎症为特征。其典型临床表现为上呼吸道、下呼吸道和肾脏的受累，鼻咽、肺和肾脏是最常见的受损器官。累及肺部时，多表现为咳嗽咳痰、咯血或痰中带血，可从无症状性结节到肺浸润、暴发性肺泡出血。肉芽肿性多血管炎累及肾脏时，可表现为蛋白尿、血尿和肾功能不全。肾脏病理典型表现为寡免疫复合物局灶节段坏死型肾小球肾炎或新月体肾炎。脏器梗死，特别是肾梗死，为肉芽肿性多血管炎的少见临床表现。

活动性 ANCA 相关性小血管炎患者被证实存在着凝

血和纤溶系统的异常，最直接的证据为由于高凝状态造成的静脉栓塞事件增加。在动脉系统方面，尽管对于活动性 ANCA 相关性小血管炎患者存在心血管事件易感性已有很多报道，但外周动脉和腹部动脉血栓形成的报道较少。在针对肉芽肿性多血管炎患者的 2 项尸体解剖研究中，发现大部分的患者都存在着脾脏受累，表现为脾肿大、出血、包膜粘连和脏器梗死。其中一项研究的 6 例患者中有 2 例尸检发现肾梗死。脾脏的远端小动脉为缺乏侧循环的终末血管，因此脾脏容易因为这些血管的闭塞而发生梗死。但大部分的脾梗死为无症状的，ANCA 相关性小血管炎患者临床症状明显的脾梗死极为少见，只有少数病例报道，主要表现为左腹部的疼痛。本例患者胃肠道症状明显，表现为腹痛、恶心、呕吐、腹泻，最终增强 CT 检查证实为肾多发梗死。查阅相关文献，只有 3 例 ANCA 相关性小血管炎伴肾梗死的报道。其中 1 例表现为腹部和背部的疼痛，被误诊为尿路感染，而延误了 ANCA 相关性小血管炎的治疗。另 2 例均无明显临床症状，是偶然间被发现。由于脏器梗死很多是无症状的，因此不能被常规的超声筛查等检测手段所发现，而 ANCA 相关性小血管炎患者往往存在急性肾损伤，局限了增强 CT 在该类患者中的应用。因此，在临床中，ANCA 相关性小血管炎患者动脉血栓形成的发病率是被低估的。

ANCA 相关性小血管炎患者脏器梗死发生的机制被认为可能是与坏死性中小血管炎症、内皮功能障碍及原位血栓形成相关，从而最终导致脏器梗死。基于这个假设机制，改善患者促凝血环境的有效治疗方案为用合适的免疫抑制剂治疗潜在的血管炎症。由于免疫抑制剂起效需要一定的时间，因此在过渡期可以采取全身抗凝来降低进一步的、潜在的血管梗死。针对这个患者，住院期间抗凝治疗的同时采用激素加美罗华的方案进行诱导缓解。考虑到该患者存在着股骨头坏死，因此采用激素冲击治疗 3 d，后续激素快速减量。对伴有明显腹部、背部疼痛的血管炎患者，需警惕脏器梗死的可能性。本例患者经过激素、美罗华、赛可平治疗后预后良好。患者目前恢复良好，病情稳定。

（本文由肾脏内科医师分会推荐）