

以周围神经损害为主的变应性肉芽肿性血管炎1例 误诊分析

史哲, 张洁, 邢岩

关键词 变应性肉芽肿性血管炎; 周围神经病; Churg-Strauss综合征

中图分类号 R741; R741.04 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.03.018

史哲, 张洁, 邢岩. 以周围神经损害为主的变应性肉芽肿性血管炎1例误诊分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(3): 159-160.

作者单位

航空总医院神经内科

北京 100012

收稿日期

2018-06-18

通讯作者

邢岩

drxingyan@163.com

变应性肉芽肿性血管炎(allergic granulomatous angitis, AGA), 亦称Churg-Strauss综合征(Churg-Strauss syndrome, CSS), 是一种罕见的以哮喘、过敏性鼻炎、嗜酸性粒细胞增多为主要表现的肉芽肿性坏死性小血管血管炎, 至今病因不明, 病理特点是受累组织大量嗜酸性粒细胞浸润和血管外肉芽肿形成, 主要累及肺、心、肾、皮肤和周围神经^[1]。我科于2014年12月14日收治1例以周围神经病为主要表现的变应性肉芽肿性血管炎, 初步诊断为吉兰-巴雷综合征, 后辅助检查提示血嗜酸性粒细胞异常增高, 除外患者过敏、寄生虫感染、血液系统等疾病, 结合患者既往曾有过敏性鼻炎、皮疹, 肌电图提示多发单神经病, 予以丙种球蛋白联合激素治疗后取得很好疗效, 后更正诊断为CSS。现对该病例的诊断及治疗进行回顾分析, 希望为临床医师在本病的临床表现、辅助检查及治疗方面给予帮助。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者, 女, 34岁, 因“双下肢麻木疼痛无力3周, 双上肢麻木1周”入院。患者3周前受凉后出现鼻流清涕、咳嗽, 轻度喘息, 诊断为“上呼吸道感染, 过敏性鼻炎”, 给予口服“头孢克洛缓释片0.75 g bid, 氯雷他定片10 mg Qd”2 d后症状基本消失, 但双手可见散在皮疹, 伴瘙痒, 自行考虑为头孢过敏未予重视, 数天后消退, 后出现双下肢麻木, 以膝关节以下小腿外侧为主, 1~2 d后出现右足麻木, 2周前患者出现左侧臀部、大腿后侧、小腿外侧疼痛, 呈放电样, 休息后好转, 活动后加重, 1周前出现双上肢麻木, 左上肢以尺侧为主, 伴有左手无名指及环指力弱, 右上肢以桡侧3指为主, 持续不缓解。既往体健。查体: 双肺呼吸音粗, 偶可闻及哮鸣音, 心率114次/分, 偶可闻及早搏。神清语利, 颅神经未见异常, 左手尺侧肌力4+, 双上肢近端肌力5级, 双下肢近端肌力5级, 左下肢远端肌力3+级, 右下肢远端肌力4+级, 双上肢肱二头肌腱反射正常, 双侧桡骨膜、肱三头肌腱反射未引出, 双侧膝腱反射对称正常, 双侧跟腱反射消失, 四肢肌张力减低, 双侧指鼻、跟膝胫试验稳准, 左手尺侧、双下肢踝关节以下痛觉减退, 双侧足底部痛

觉过敏, 双侧巴氏征阴性。颈无抵抗, 双克氏征(-), 四肢远端皮肤干燥, 可见皮屑。

1.2 辅助检查

血常规提示白细胞 $20.4 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞比率24.0%, 中性粒细胞数 $13.5 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞 $4.9 \times 10^9/L$; 血沉119 mm/h, 抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)-IgG 1:20(正常<1:10), 抗中性粒细胞胞浆蛋白酶3抗体(proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody, PR3-ANCA)阴性, 抗中性粒细胞胞浆髓过氧化物酶抗体(myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody, MPO-ANCA)113 RU/mL(正常<20 RU/mL); 总免疫球蛋白E 173 kU/L(正常0~60); 血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, FIPIL1/PDGFR)阴性; 胸部CT可见片状浸润性病变; 肌电图示多发单神经损害。脑脊液压力140 mmH₂O, 常规、生化、细胞学、单唾液酸神经节苷脂(monosialoganglioside, GM1)、血及脑脊液寡克隆区带(myelin basic protein, OB)、髓鞘碱性蛋白抗体(myelin basic protein antibody, MBP-Ab)、视神经脊髓炎抗体(neuromyelitis antibody, NMO-Ab)、24 h IgG合成率、特异性抗神经元抗体(anti-HU antibody, HU-Ab; anti-YO antibody, YO-Ab; anti-RI antibody, RI-Ab)均为阴性。患者拒绝行腓肠肌神经活检。

1.3 治疗

给予静点丙种球蛋白0.4 g/(kg·d) 5 d, 静点“甲强龙80 mg/d”1周, 后改为口服“甲强龙48 mg/d”治疗, 1周后复查血常规白细胞 $15.2 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞比率11.5%, 中性粒细胞数 $10.2 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞1.7, 患者双下肢疼痛明显减轻, 可下床自行活动, 近2月来随诊, 患者病情稳定。

2 讨论

AGA是一种少见病, 近十年来国内外报道很少。本例为女性患者, 有过敏性鼻炎、皮疹病史, 因周围神经损害就诊, 表现为多发单神经病, 感觉受累较严重, 肢端疼痛明显, 各项检查已排除其他疾病导致的周围神经病, 结合1990年美国风湿病协会CSS诊断标准^[2], 临床诊断为CSS。周围神经病是

CSS的主要临床表现,发生率在65%~92%,多数文献报道在70%左右^[3],最常见的表现形式为多发性单神经炎。此患者感觉症状明显,电生理检查显示感觉与运动神经受累程度大致相当,均以动作电位波幅下降为主,甚至不能引出波形。神经传导速度轻度下降,神经轴索变性呈现多灶性分布,与国外报道的下肢以腓肠神经,上肢以尺神经最常受累高度一致^[4]。此例患者误诊原因分析如下:①对该病的认识不足是造成误诊最主要原因,因患者临床哮喘不明显,无皮疹及发热,只着眼于周围神经病,未把发病前期的一过性过敏性鼻炎、皮疹、低热一并分析;②询问病史不详,没有注意询问发病前1月感冒的具体表现、发作诱因及个人过敏史;③对辅助检查结果分析不透,肌电图提示患者以不对称性感觉纤维受累为主,不符合吉兰-巴雷综合征对称的以运动纤维受累为主表现。

CSS的治疗主要应用糖皮质激素,急性活动期可根据病情采用足量激素甚至大剂量甲强龙冲击治疗,病情稳定后逐渐减量,尤其有肺、肾脏损害需联合免疫抑制剂治疗,环磷酰胺为首选药物;亦可应用干扰素或抗肿瘤坏死因子抗体,如英利昔单抗、依那西普等。该病例对激素效果显著,这也进一步证明AGA这个诊断。近年来静脉用免疫球蛋白治疗逐渐得到重视,2014年一项多中心双盲试验显示,对即使实验室指标显示疾病已缓解的患者,静脉注射免疫球蛋白治疗CSS残留周围神经病仍然有效,显著提高患者生活质量^[5],本例患者应用激素的同时应用丙种球蛋白,患者感觉异常明显减轻。有文献报道,CSS的总体预后与受累器官有关。病情严重程度可通过法国血管炎研究组织(French vasculitis study group)制定的五因子评分(Five Factor Score,

FFS)评分标准判断^[6]:蛋白尿>1 g/d;肾衰竭(血肌酐>140 μmol/L);心肌梗死;消化道症状;中枢神经系统受累。FFS=0时,5年病死率为12%;FFS=1时,5年病死率为26%;FFS>2时,5年病死率为46%。此患者FFS为0,预后相对较好,需长期随访。

总之,CSS的临床表现缺乏特异性,可累及多系统器官,目前治疗首选激素,总体预后与受累器官直接相关,对临床上以周围神经病为首发症状的患者,特别是当单肢不对称起病且感觉异常突出时,如同时合并哮喘,应高度警惕CSS的可能,及早行血涂片和组织活检可协助诊断及及时诊疗,改善预后。

参考文献

- [1] Natsugoe S, Matsumoto M, Okumura H, et al. Initial metastatic, including micrometastatic, sites of lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2014, 89: 6-11.
- [2] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)[J]. Arthritis Rheum, 1990, 33: 1094.
- [3] Pankhurst T, Savage CO. Pathogenic role of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis[J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 6: 190-199.
- [4] Stassijns G, Vanderstraeten G, Troise WR, et al. Neuropathy associated with Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis)[J]. Electrophysiol Clin Neurophysiol, 2014, 34: 391-395.
- [5] Koike H, Akiyama K, Saito T. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial[J]. J Neurol, 2015, 262: 11-15.
- [6] Guillevin L. Advances in the treatments of systemic vasculitides[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 35: 72-78.

(本文编辑:王晶)

(上接第139页)

综上所述,本研究初步观察坐骨神经损伤后对应节段脊髓Furin、BDNF的动态表达变化,研究结果提示Furin可能参与坐骨神经损伤时脊髓内的BDNF上调过程,在一定程度揭示周围神经损伤时神经内源性修复机制。该研究结果为临床促进神经修复治疗提供一个潜在的治疗靶点。

参考文献

- [1] Sumizono M, Sakakima H, Otsuka S, et al. The effect of exercise frequency on neuropathic pain and pain-related cellular reactions in the spinal cord and midbrain in a rat sciatic nerve injury model[J]. J Pain Res, 2018, 11: 281-291.
- [2] Richner M, Ulrichsen M, Elmegaard SL, et al. Peripheral nerve injury modulates neurotrophin signaling in the peripheral and central nervous system[J]. Mol Neurobiol, 2014, 50: 945-970.
- [3] Zvarova K, Murray E, Vizzard MA. Changes in galanin immunoreactivity in rat lumbosacral spinal cord and dorsal root ganglia after spinal cord injury[J]. J Comp Neurol, 2004, 475: 590-603.
- [4] Starkey ML, Davies M, Yip PK, et al. Expression of the regeneration-associated protein SPRR1A in primary sensory neurons and spinal cord of the adult mouse following peripheral and central injury[J]. J Comp Neurol, 2009, 513: 51-68.
- [5] Seidah NG, Benjannet S, Pareek S, et al. Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases[J]. FEBS Lett, 1996, 379: 247-250.
- [6] Chen Y, Zhang J, Deng M. Furin mediates brain-derived neurotrophic

factor upregulation in cultured rat astrocytes exposed to oxygen-glucose deprivation[J]. J Neurosci Res, 2015, 93: 189-194.

- [7] Zhang JY, Luo XG, Xian CJ, et al. Endogenous BDNF is required for myelination and regeneration of injured sciatic nerve in rodents[J]. Eur J Neurosci, 2000, 12: 4171-4180.
- [8] 汪晶,朱青,胡波,等.中枢神经系统损伤后修复的内在机制研究[J].神经损伤与功能重建, 2015, 10: 145-147.
- [9] 王选,雷晓婷,丁新生.脊髓损伤后几类促神经修复分子作用机制研究进展[J].神经损伤与功能重建, 2009, 4: 131-132.
- [10] Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model[J]. J Neurosci, 2001, 21: 4891-4900.
- [11] Lu VB, Biggs JE, Stebbing MJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor drives the changes in excitatory synaptic transmission in the rat superficial dorsal horn that follow sciatic nerve injury[J]. J Physiol, 2009, 587: 1013-1032.
- [12] Keast JR, Forrest SL, Osborne PB. Sciatic nerve injury in adult rats causes distinct changes in the central projections of sensory neurons expressing different glial cell line-derived neurotrophic factor family receptors[J]. J Comp Neurol, 2010, 518: 3024-3045.
- [13] Jin SX, Zhuang ZY, Woolf CJ, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain[J]. J Neurosci, 2003, 23: 4017-4022.
- [14] McMahon S, Grondin F, McDonald PP, et al. Hypoxia-enhanced expression of the proprotein convertase furin is mediated by hypoxia-inducible factor-1: impact on the bioactivation of proproteins[J]. J Biol Chem, 2005, 280: 6561-6569.

(本文编辑:王晶)