· 疑难病研究 ·

儿童变应性肉芽肿性血管炎并发心内膜心肌病

鲁珊[1],周文艳[2],周薇[1],李昭屏[3],常艳美[1],魏玲[1],童笑梅[1]

(1. 北京大学第三医院儿科,北京 100083; 2. 北京市延庆县医院儿科,北京 100200;
3. 北京大学第三医院心内科,北京 100083)

[摘 要] 患儿,女,13 岁。因突眼 6 个月,发热伴咳嗽、活动后心悸、气促、乏力 1 个月入院。既往有哮喘、过敏性鼻炎等过敏性疾病史。体格检查:口唇紫绀,双肺闻及少量哮鸣音和细湿啰音,心音低钝,有奇脉。实验室检查:外周血嗜酸性粒细胞占 64%(>10%),计数为 6.7×10^9/L;骨髓嗜酸性粒细胞占 31%,未见幼稚细胞。动脉血气分析为低氧血症。血 IgE 2 472 IU/mL(显著升高)。抗核抗体(ANA)均质型阳性,其他自身抗体均阴性。X 线示双肺野外带散在小斑片状影。超声心动图示右室心内膜增厚伴广泛附壁血栓形成,右室腔近于闭塞。临床诊断为儿童变应性肉芽肿性血管炎并发心内膜心肌病,给予足量泼尼松龙等治疗。患儿病情明显好转,血嗜酸性粒细胞计数、胸片均恢复正常,IgE 降至 1 678 IU/mL,但超声心动图无变化。2 周后泼尼松龙逐渐减量,患儿接受心脏手术。病理结果为右室心内膜广泛附壁血栓形成,心内膜和心肌纤维化。术后小剂量泼尼松龙维持治疗,患儿康复后恢复上学。 [中国当代儿科杂志,2008,10(5):625-628]

[关 键 词] 血管炎;心内膜;心肌病;儿童
[中图分类号] R542.2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)05-0625-04

Churg-Strauss syndrome in children: a case evolving in endomyocardiopathy

LU Shan, ZHOU Wen-Yan, ZHOU Wei, LI Zhao-Ping, CHANG Yan-Mei, WEI Ling, TONG Xiao-Mei. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, *China* (*Email*: *lucm@ccps.gov.cn*)

Abstract: A 13-year-old girl presented with a 1-month history of progressive exertional dyspnea (NYHA class Ⅳ) and exophthalmos for 6 months. She had a history of long-standing asthma and the presence of allergy. Hypereosinophilia and increased serum IgE levels (2 472 IU/mL) were observed. Chest radiography and a high resolution CT scan documented a massive interstitial pulmonary infiltration. Echocardiography confirmed mild tricuspid regurgitation, apical obliteration of the right ventricle by fibrocalcific thickening of the endocardium and echogenic material suggestive of thrombosis. Churg-Strauss syndrome with cardiac involvement (endomyocardiopathy) was diagnosed. The patient received anticoagulation and corticosteroid therapy. In view of rapidly progressive severe endomyocardiopathy and stable hematology, the patient was referred for cardiac surgery. Histopathological examination of resected specimens confirmed laminated thrombus but without any trace of eosinophils embedded. [**Chin J Contemp Pediatr**, **2008**, **10** (**5**):**625-628**]

Key words: Angitis; Endomyocardiopathy; Child

变应性肉芽肿性血管炎(allergic granulomatosis and angitis)国外习惯称为 Churg-Strauss 综合征(Churg-Strauss syndrome, CSS),儿童罕见。国外已有 CSS 并发心肌炎、心包炎、心脏扩大及充血性心力衰竭的儿童病例报道[1],而并发心内膜心肌病的儿童病例,国内外至今未见报道。本院报道 1 例儿童 CSS 并发心内膜心肌病,经激素治疗和心脏手术后康复,以提高广大儿科医生对该病的认识,以免误诊和漏诊。

1 概述

CSS 是主要累及小动脉和小静脉的血管炎。1951 年,Churg 和 Strauss 首次报道了病理学特征为坏死性血管炎、嗜酸性粒细胞浸润、血管外肉芽肿形成的综合征。1984 年,Lanham 等[2]报道了 Churg-Strauss 综合征的临床特征为哮喘、外周血嗜酸性粒细胞计数 $>1.5\times10^9$/L、≥2 个器官受累的系统性血管炎。成人发病率为 1~3/1 000 000[3]。儿童罕

[收稿日期]2008-05-16;[修回日期]2008-06-17
[作者简介]鲁珊,女,大学,主任医师。主攻方向:儿科心血管和风湿免疫病。

见,占儿童系统性血管炎的 2%[1]。

1.1 病因、发病机制及病理

CSS 病因、发病机制不明,可能与嗜酸性粒细胞、T 细胞、中性粒细胞激活后,释放大量细胞因子和炎性介质,导致血管内皮损伤、肉芽肿形成有关。病理学特征如上所述[2,3]。儿童病因、发病机制及病理同成人[1]。

1.2 临床表现

成人 CSS 临床表现可有肺、神经系统、皮肤、上呼吸道、肌肉、骨关节、胃肠道、肾、心血管、眼等多系统受累;常在过敏性鼻炎和哮喘发病 3 ~ 7 年后才诊断系统性血管炎;此时,哮喘可突然减轻[2,3]。该病患者中,针对髓过氧化物酶的抗中性粒细胞胞浆抗体(MPO-ANCA)阳性率为 60%;针对蛋白酶 3 的抗中性粒细胞胞浆抗体(PR3-ANCA)阳性率为 10%;30% 均为阴性[3]。国外 9 篇儿童个例报道(年龄为 2 ~ 14 岁,其中 3 例为女孩)的临床表现有肺、心血管、皮肤、肾、周围神经系统、副鼻窦、胃肠道受累;均有血嗜酸性粒细胞显著升高;其中 7 例有哮喘史[1]。

1.3 诊断与鉴别诊断

儿童 CSS 诊断标准同成人。美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)1990 年制定的 CSS 诊断标准为:①哮喘史;②外周血白细胞分类中嗜酸性粒细胞 > 10%;③单神经炎或多神经炎;④一过性肺浸润;⑤副鼻窦异常;⑥活检为血管外嗜酸性粒细胞浸润。诊断需具备任何 4 项或 4 项以上,敏感性和特异性分别为 85% 和 99.7%[4,5]。

ACR 在上述诊断标准的基础上,又进一步提出了简化的 CSS 诊断标准:① 血嗜酸性粒细胞 > 10%;②哮喘史;③既往有过敏性疾病史,但不包括哮喘和药物过敏史。凡具备第 1 项并加上后 2 项中任何 1 项者,可诊断为 CSS,敏感性和特异性分别为 95% 和 99.2%[5]。

儿童 CSS 应与 Wegener's 肉芽肿鉴别。后者儿童亦罕见,占儿童系统性血管炎的 8.5%。两者在临床受累器官、自身抗体类型、病理特征等方面均有相似之处,主要鉴别点在于后者上呼吸道和肾脏受累更常见;PR3-ANCA 阳性率为 75%;无哮喘等过敏性疾病史;无外周血和组织嗜酸性粒细胞显著增多[1~3]。

1.4 治疗与预后

儿童 CSS 治疗原则同成人[1]。首选肾上腺皮质激素;如激素效果不好,可加用免疫抑制剂。如心血管和肺部病变严重伴充血性心力衰竭、呼吸衰竭,则预后不好。国外 9 篇儿童个例报道中,有 6 例累及心血管系统,其中 1 例为心肌炎引起心脏扩大伴充血性心力衰竭治疗后存活;另 5 例死亡,死因 4 例为心肌炎(其中 1 例伴心包炎)引起心脏扩大伴充血性心力衰竭,1 例为腹腔动脉瘤破裂[1]。

2 病例报告

2.1 入院情况

患儿,女,13 岁,体重 48 kg,生长于北方。因突眼 6 个月,发热伴咳嗽、活动后心悸、气促、乏力 1 个月于 2006 年 7 月 15 日入院。既往对海鲜、羊肉及狗毛过敏;2 年前患过荨麻疹;1 年前患哮喘和过敏性鼻炎,长期吸入治疗。否认副鼻窦炎和日光过敏史。体检:T 37.8℃,R 32 次/min,P 116 次/min,BP 85/70 mmHg。半卧位。皮肤无青紫、苍白、皮疹、出血点、紫癜、水肿。全身浅表淋巴结未触及。双眼球突出,双副鼻窦区无压痛,口唇紫绀,口腔无溃疡。甲状腺未触及。双肺闻及少量细湿啰音及哮鸣音。心律齐,心音低钝,未闻及明显杂音和心包摩擦音;有奇脉。肝脾未触及。双手指近端指间关节和掌指关节轻度肿胀、压痛。神经系统无异常。眼科会诊:除双眼球突出外未见其他异常。

2.2 实验室与影像学检查

实验室检查:血常规 Hb 111 g/L,RBC 3.63×10^{12}/L,HCT 0.32;WBC 13.4×10^9/L,中性粒细胞 16%,嗜酸性粒细胞 64%,均为成熟阶段;PLT 95×10^9/L。嗜酸性粒细胞计数为 6.7×10^9/L。尿常规、大便集卵阴性。动脉血气分析为 pH 7.45,PO_2 48 mmHg,PCO_2 30 mmHg,氧饱和度 86.2%,BE 3.6 mmol/L。血 IgE 2 472 IU/mL,IgG 22.4 g/L(升高),IgM 3.22 g/L(升高),C3 0.70 g/L(减低),IgA、C4、总补体(CH50)无异常。T、B 淋巴细胞亚群为 CD3 60.4%(略减低),CD4、CD8 无异常,B 细胞 28%(明显升高)。红细胞沉降率、风湿三项、血电解质、血糖、血脂、肝肾功能、心肌酶谱、LDH 同功酶、肌钙蛋白 T、凝血功能、甲状腺功能均无异常。肺炎支原体抗体、艾滋病抗体、梅毒阴性。ANA 均质型阳性,滴度为 1∶80;抗可提取性核抗原(ENA)抗体、抗双链 DNA(ds-DNA)抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)均阴性。骨髓穿刺示粒细胞系统增生活跃,嗜酸性粒细胞占 31%,以中幼到成熟阶段增生为主。心电图为窦性心动过速,电轴轻度右偏。动态心电图为窦性心动过速。脑电图无异常。PPD 试验阴性。

影像学检查:X 线:胸片示双肺纹理粗乱呈细网

状,可见散在小斑片影,两肋膈角锐利,心脏形态未见异常;双手正位示双手近端指间关节及掌指关节轻度肿胀。CT 平扫:胸部示双肺野外带散在小斑片状密度增高影,纵隔淋巴结肿大;副鼻窦未见异常。超声心动图:右房增大;右室心内膜增厚伴广泛附壁血栓形成(图 1),右室腔近于闭塞,右室舒张功能障碍;左房、左室未见异常;三尖瓣隔叶、后叶增厚变形,三尖瓣轻度反流;二尖瓣中度反流;少量心包积液。彩超:颈部多发淋巴结肿大(最大为 1.7 cm × 0.8 cm);甲状腺未见异常;胆囊壁增厚,腹腔和盆腔少量积液。

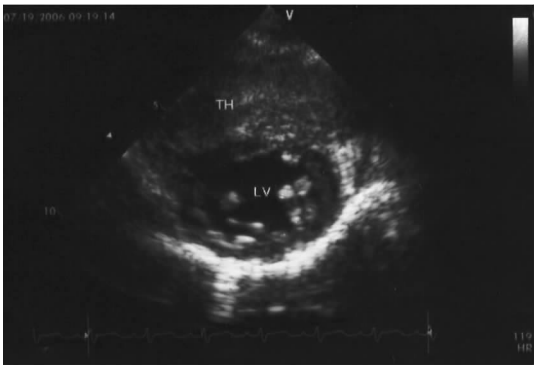

图 1　患儿超声心动图显示右室广泛附壁血栓形成。LV 代表左室;右室位于左室右上方,TH 代表附壁血栓。

2.3　诊断与治疗

入院后由于患儿低氧血症较重,无法行肺功能和纤维支气管镜检查。临床诊断为儿童 CSS 并发心内膜心肌病、充血性心力衰竭(心功能Ⅳ级)、I 型呼吸衰竭、代谢性酸中毒伴呼吸性碱中毒(代偿)、轻度贫血伴血小板减少。给予鼻导管吸氧,特布他林(β_2 激动剂)和布地奈德(肾上腺皮质激素)雾化吸入,静滴能量合剂和果糖二磷酸钠。虽然彩超提示颈部多发淋巴结肿大,但体格检查颈部未触及明显肿大的淋巴结,普通外科会诊表示无法行淋巴结活检。患儿第 5 天起口服泼尼松龙 60 mg/d(1.25 mg/kg)、卡托普利、小剂量阿司匹林及双嘧达莫、孟鲁司特(白三烯受体拮抗剂),当天退热。入院第 10 天,T 36.7℃,R 20 次/min,P 100 次/min,BP 90/70 mmHg,患儿病情明显好转,能平卧,动脉血气分析恢复正常后停吸氧。复查血常规 Hb 119 g/L,WBC 6.9×10^9/L,中性粒细胞 56.9%,未见嗜酸性粒细胞,PLT 200×10^9/L。嗜酸性粒细胞计数恢复正常(0.022×10^9/L)。血 IgE 降至 1 678 IU/mL,IgG 18.5 g/L(好转),C3 0.69 g/L(仍减低),IgM、IgA、C4、CH50 无异常。胸片恢复正常。但超声心动图无变化。患儿于第 17 天带泼尼松龙(60 mg/d)等药出院。以后泼尼松龙每周减 5 mg,并在本市心血管病专科医院行心脏手术治疗(右室心内膜和附壁血栓剥除术及三尖瓣置换术)。病理结果为右室心内膜广泛附壁血栓形成,心内膜和心肌纤维化。术后泼尼松龙 15 mg/d 维持。患儿从本院出院 2 月后恢复上学。出院近 2 年时电话随访患儿家长,得知患儿血常规无异常,每日服泼尼松龙 5 mg 和华法林 2.5 mg,照常上学并已恢复体育活动。

3　诊断要点与鉴别诊断

本例如按 ACR 1990 年 CSS 诊断标准,仅具备哮喘史;血嗜酸性粒细胞 >10%;一过性肺浸润这 3 项[4],缺活检 1 项。按 ACR 简化的 CSS 诊断标准,则具备血嗜酸性粒细胞 >10%;哮喘史;既往有除哮喘和药物过敏以外的过敏性疾病史这 3 项,儿童 CSS 诊断成立。

应与儿童 Wegener's 肉芽肿鉴别。根据患儿无上呼吸道和肾脏受累,PR3-ANCA 阴性,而有哮喘等过敏性疾病史,血嗜酸性粒细胞显著升高,该病不支持。

4　诊断思维

患儿为青春期女孩,既往有哮喘、过敏性鼻炎、荨麻疹及食物等过敏史。本次以突眼缓慢起病,有发热、淋巴结、肺、心脏、血液、关节等多系统受累,血嗜酸性粒细胞和 IgE 显著升高、C3 减低、ANA 阳性,首先应除外儿童白血病,骨髓穿刺结果不支持该病。其次应除外儿童系统性红斑狼疮,根据患儿无日光过敏、皮疹、口腔溃疡、白细胞减少、肝肾损害,ENA、ds-DNA 均阴性,该病不支持。因此想到儿童其他系统性血管炎如 CSS 和 Wegener's 肉芽肿。

本例给儿科医生 3 点启示:①对以突眼就诊的患儿,除检查甲状腺功能外,应想到查血常规,以除外其他全身疾病。②对于有哮喘等过敏性疾病的患儿,如出现肺等多系统受累、血嗜酸性粒细胞及 IgE 显著升高,应想到儿童 CSS。③儿童 CSS 如并发严重心内膜心肌病,大剂量激素治疗和心脏手术可改善患儿的预后。

5　评论

本例儿童 CSS 诊断成立。患儿突眼亦可用球

后肉芽肿来解释。非常遗憾的是,入院后由于低氧血症较重,无法行纤维支气管镜检查。心脏术后病理结果不符合 CSS 的病理特征,可能与术前已用大剂量激素治疗有关。如能在激素治疗前取活检,则病理学更支持 CSS。

本例超声心动图和心脏术后病理结果,均支持心内膜心肌病,系 CSS 引起的心脏并发症。虽然国内外未见报道,但分析其发病机制,可能与大量细胞因子和炎性介质释放,引起心内膜和心肌损伤,纤维组织增生,附壁血栓形成有关。至于本例为何主要累及右室,尚不清楚。患儿心内膜心肌病以舒张功能障碍为主,且无房颤等快速心律失常,不适用地高辛治疗。

患儿虽经大剂量激素治疗有效,但超声心动图无变化。鉴于右室心内膜病变相当严重,内科治疗无法祛除病变,不得不采取心脏手术治疗。患儿得以康复,是内科和外科配合治疗成功的典范。

(致谢:本文写作过程承蒙本院儿科副主任医师杜彩霞博士、风湿免疫科主任刘湘源教授、病理科主任郑杰教授及讲师常青博士的帮助和指导,在此一并致谢!)

[参 考 文 献]

[1] Lindsley CB, Laxer RM, Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology[M]. 5th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders, 2005, 539-546.

[2] Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia:a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome[J]. Medicine (Baltimore), 1984, 63(2):65-81.

[3] Jennette JC, Falk RJ, Rose NR, Mackay IR. The Autoimmune Diseases[M]. 4th ed. St. Louis:Elsevier Academic, 2006, 899-911.

[4] Boyer D, Vargas SO, Slattery D, Rivera-Sanchez YM, Colin AA. Churg-Strauss syndrome in children: a clinical and pathologic review[J]. Pediatrics, 2006, 118(3):e914-919.

[5] 曾小峰,艾脉兴. 变应性肉芽肿性血管炎[M].//蒋明, David YU, 林孝义, 朱立平. 中华风湿病学. 北京:华夏出版社, 2004, 1145-1151.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

欢迎邮购《全国儿科热点研讨会》论文集

由中国当代儿科杂志和中国人民解放军小儿科学会联合举办的《全国儿科热点研讨会暨中国当代儿科杂志创刊十周年庆祝会》于 2008 年 9 月 17 ~ 21 日在长沙成功举办。会议编有论文集一册,内容有国内、外著名儿科专家对儿科热点问题、前沿问题的讲座和对热点问题研究探讨的论著等,该书对儿科临床工作具有很好的指导意义与启迪,全书 185 页,内容介绍详见本期会议纪要。欢迎函购。优惠价人民币 40 元整(含邮费)。欲购者请寄款到湖南长沙湘雅路 87 号中国当代儿科杂志编辑部,邓芳明收 邮编 410008。

电话:0731-4327402;传真:0731-4327922

Email:ddek7402@163.com