

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.018

罕见病例

家族性地中海热伴 PR3-ANCA 阳性反复发作脑血管病 1 例

王文乾, 李斌, 杨家熙, 寇秋爱

作者单位: 100029 北京, 北京中医药大学(王文乾、杨家熙); 100091 北京, 中国中医科学院西苑医院风湿科(李斌、寇秋爱)

通信作者: 寇秋爱, E-mail: kouqiuai@163.com

【摘要】 报道 1 例家族性地中海热伴 PR3-ANCA 阳性反复发作脑血管病患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 家族性地中海热; PR3-ANCA 阳性; 脑血管病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R516.7 【文献标识码】 B

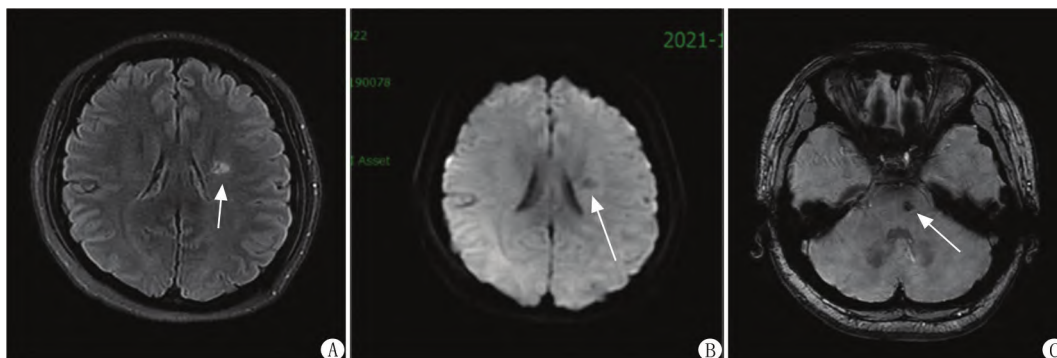
A case of familial Mediterranean fever with PR3-ANCA positive recurrent cerebrovascular disease Wang Wenqian*, Li Bin, Yang Jiazhao, Kou Qiulai. * Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China
Corresponding author: Kou Qiulai, E-mail: kouqiuai@163.com

【Abstract】 This paper reports the clinical data of a patient with familial Mediterranean fever with PR3-ANCA positive recurrent cerebrovascular disease, and reviewed the literature.

【Key words】 Familial Mediterranean fever; PR3-ANCA positive; Cerebrovascular disease; Diagnosis; Treatment

患者, 女, 41 岁, 因“周期性发热伴肢体疼痛 30 余年”于 2021 年 10 月 28 日入院。患者自诉 7 岁开始, 无明显诱因出现周期性午后发热, 体温最高达 38℃, 夜间及晨起体温正常, 每月约有 1 周无发作的间隔期, 有时伴有腹痛, 多次诊断为胃肠炎, 予对症治疗。后逐渐出现发热时伴肌痛、关节痛, 偶伴有咽喉肿痛, 抗生素治疗无效。2017 年 11 月因发现血压升高, 查 ANCA(±), PR3-ANCA(+), MPO-ANCA(-), 尿红细胞(++), 尿蛋白(+). 2018 年 1 月基因筛查示 MEFVp. E148Q 基因杂合突变, 予秋水仙碱片后仍周期性发热, 但体温较前降低, 最高 37.5℃。2018 年 8 月因反复发作带状疱疹停用秋水仙碱, 发热服用洛索洛芬钠片。2019 年 10 月, 患者无诱因出现头晕、言语不利、肢体麻木、饮水呛咳, 颅脑 MR 示左侧基底节区及放射冠梗死灶, 外院予硫酸氢氯吡格雷片治疗。此后面瘫、舌瘫、肢体麻木等症状每 1~2 个月发作 1 次, 可自行缓解。2020 年 10 月症状加重, 颅脑 MR 示左侧脑室旁、基底节区、脑干多发腔隙梗死灶。给予硫酸氢氯吡格雷片、阿司匹林肠溶片及中药治疗,

神经系统症状发作频率降低。2021 年 10 月 13 日查颅脑 MR (图 1A、B): 左侧放射冠软化灶; SWI (图 1C): 脑桥左侧微出血灶。抗中性粒细胞胞浆抗体谱: ANCA(-), PR3-ANCA(±), MPO-ANCA(-); 尿液分析: 白细胞计数 28.20 个/μl; 凝血检测未见异常。入院症见: 低热, 体温 36.7~37.8℃波动, 腰背部肌肉酸痛, 间断腹痛及关节痛, 头晕, 震颤, 干咳, 口苦, 睡眠差, 小便量少, 尿道灼痛, 大便干。诊断: (1) 家族性地中海热; (2) 陈旧性脑梗死。西医治疗: 阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片抗血小板聚集, 依折麦布片、瑞舒伐他汀钙片降脂, 缬沙坦氨氯地平片、富马酸比索洛尔片降压; 中医治疗: 特殊手法针刺太冲、足临泣、合谷、后溪、尺泽及肺经阿是穴等穴位, 汤药予小柴胡汤加三仁汤加减。治疗后体温基本维持在 37.5℃ 以下, 其他症状好转出院。后患者因发热再次入院, 西医治疗同前, 调整中药处方, 现患者已持续 2 个月体温未高于 37.5℃, 且发作期仅 2~3 d, 神经系统症状仍间断发作, 余症基本消失。



注: A. T2 FLAIR 示左侧放射冠中间低信号、外周高信号; B. DWI 示放射冠等低信号; C. SWI 示脑桥左侧小片低信号影

图 1 患者颅脑 MR 影像学表现

讨 论 家族性地中海热 (familial Mediterranean fever, FMF) 是一种以周期性发热、浆膜炎、关节痛为主要表现的自身免疫性炎症性疾病,与 MEFV 基因密切相关,地中海地区为该病高发区,但在我国较为罕见^[1]。本病儿童起病多见,常以腹痛为主要表现,极易被误诊为消化系统疾病而延误治疗^[2]。FMF 发病机制主要为 MEFV 基因突变,致使 MEFV 基因编码的 pyrin 蛋白功能改变,pyrin 蛋白降低 NALP3 炎性小体产生的作用减弱,进而引发一系列炎性反应^[3]。MEFV 基因突变 80% 发生在 10 号外显子,少数发生在 2、3、5 号外显子。E148Q 位于 2 号外显子,在我国 FMF 人群中该突变点发生频率较高,但 E148Q 突变可出现在正常人群中,其致病性仍存在争议。FMF 诊断基于临床症状,目前成人诊断多根据 Tel Hashomer 标准,即满足以下 2 项主要标准或者 1 项主要标准加 2 项次要标准即可诊断,主要标准包括反复发热伴浆膜炎、继发性 AA 型淀粉样变和秋水仙碱治疗有效;次要标准为单纯反复发热、丹毒样红斑和 FMF 的家族史^[1]。该患者 MEVFP. E148Q 杂合突变,周期性发热,偶伴有腹痛等无菌性腹膜炎的表现,且对 FMF 一线治疗药物秋水仙碱反应性较好^[4],FMF 诊断成立。

抗蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3) 是抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 的一种,与肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA) 高度相关,该抗体诊断 GPA 阳性率 74% 左右^[5-8]。GPA 血管炎累及中枢神经系统 (CNS) 较为少见,发病率为 7% ~ 11%,累及 CNS 可涉及垂体、脑脊液、脑血管^[9-11]。有研究指出,在中国,缺血性脑病为累及 CNS 的主要类型^[12],GPA 导致缺血性脑病的主要原因为肉芽肿或血栓引起的动静脉栓塞。

本例家族性地中海热患者合并 PR3-ANCA 阳性,尿沉渣反复出现红细胞、白细胞,鼻窦炎病史,尽管其脑梗死、脑出血及反复发作短暂性脑缺血症状与 ANCA 相关血管炎关系较大,但颅脑 MRA 及 CTA 未见血管狭窄病变及缺乏病理检查,尚未能明确诊断。患者曾因服用秋水仙碱后反复发作带状疱疹,未再予秋水仙碱控制 FMF。目前仅予双重抗血小板聚集治疗,为控制出血风险,停用控制发热的 NSAIDs 类药物。但同时患者有高血压病史,也有文献报道 FMF 也可累及中枢神经系统^[13],因此不能排除此 2 种疾病导致脑血管病可能。通过结合中医疗法,患者发热、周身疼痛、咳嗽等症基本得到控制。但仍发作与中枢神经相关的症状,后期可能进一步平衡药物治疗作用和不良反应,尝试应用免疫抑制剂类药物。

参考文献

[1] 宋红梅. 家族性地中海热 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31

(9): 650-652. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 09. 003.

[2] 赵雪奇, 闫佳佳, 余熠, 等. 以腹痛为主要表现的儿童自身炎症性疾病 2 例报告并文献复习 [J]. 临床儿科杂志, 2021, 39 (12): 929-933. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2021. 12. 011.

[3] Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36 (8): 1707-1713. DOI: 10. 1007/s10067-017-3715-5.

[4] Ozen S, Demirkaya E, Ezer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75 (4): 644-651. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2015-208690.

[5] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6 (1): 71. DOI: 10. 1038/s41572-020-0204-y.

[6] Walker BS, Peterson LK, Koenig C, et al. Performance of MPO-ANCA and PR3-ANCA immunoassays for the stratification of specific ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2022, 21 (6): 103100. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2022. 103100.

[7] Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12 (10): 1680-1691. DOI: 10. 2215/CJN. 02500317.

[8] 梁仁佩, 张江灵, 陈少谊, 等. 变应性肉芽肿性血管炎 1 例 [J]. 疑难病杂志, 2015, (7): 753-754. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2015. 07. 031.

[9] Graf J. Central nervous system disease in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2017, 43 (4): 573-578. DOI: 10. 1016/j. rdc. 2017. 06. 006.

[10] Zheng Y, Zhang Y, Cai M, et al. Central nervous system involvement in ANCA-associated vasculitis: What neurologists need to know [J]. Front Neurol, 2019, 9: 1166. DOI: 10. 3389/fneur. 2018. 01166.

[11] 陈薇薇, 徐俊, 苏晓, 等. 嗜酸性粒细胞肉芽肿性血管炎 1 例 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (2): 192-193. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 02. 019.

[12] Ma TT, Li ZY, Geng YS, et al. Central nervous system involvement in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a study of 29 cases in a single Chinese center [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39 (7): 2185-2193. DOI: 10. 1007/s10067-020-04975-y.

[13] Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: A case series [J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89 (2): 75-84. DOI: 10. 1097/MD. 0b013e3181d5dca7.

(收稿日期: 2022-07-05)