

## 声门下 Wegner 肉芽肿致喉梗阻 1 例并文献复习\*

史丽丽<sup>1</sup> 甄宏韬<sup>1</sup>

[关键词] 声门;Wegner 肉芽肿;喉梗阻

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.12.018

[中图分类号] R767.4 [文献标志码] D

### Wegner's granulomatosis of hypolarynx in a patient with laryngemphraxis: case report and review of literature

**Summary** A patient suffered from progressive dyspnea and even laryngeal obstruction visited our department in May, 2017 and received emergency tracheotomy for assistance in breathing. There was no dysphagia, sore throat, fever, cough, hemoptysis and hematuria. The pathological signs including facies dolorosa, three depressions sign, perforation of nasal septum. The laboratory examination showed that there were hematuria and albuminuria. The urine bilirubin levels were elevated, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) was positive and antiproteinase 3 antibody was elevated. The electronic laryngoscope revealed the swelling of infraglottic region and laryngeal CT showed the subglottic area occupation and stenosis. The pulmonary CT showed the irregular mass shadow in lower lobe of right lung which was considered benign pathological changes. Finally, the diagnosis was subglottic Wegner's granulomatosis and result in laryngeal obstruction and need the first aid in clinic.

**Key words** glottis;Wegner's granulomatosis;obstruction of larynx

#### 1 病例报告

患者,男,26岁,于2017年4月无明显诱因出现呼吸困难,无吞咽困难、咽痛,不伴发热、咳嗽、咯血、咳痰等不适,不伴血尿、蛋白尿。曾于当地医院行电子喉镜检查提示声门下区狭窄,予以头孢菌素静脉滴注行抗炎治疗,效果差,遂于2017年5月4日至我院就诊。门诊复查电子喉镜提示声门下肿胀原因待查(图1),喉部CT提示声门下区占位(图2),建议住院治疗。患者拒绝治疗,4d后患者觉呼吸困难加重,日常活动不能耐受,再次就诊我院。我科急诊行胸片检查提示双肺纹理增强,初步排除肺结核后急诊入院。入院查体:患者神志清楚,体型偏瘦,痛苦面容,端坐位,口唇无紫绀,吸气时三凹征明显,双肺呼吸音粗,Ⅲ度呼吸困难。鼻中隔大穿孔,鼻中隔底部少许骨质残留,鼻腔呈术后改变,双下鼻甲、中鼻甲结构未见,鼻黏膜表面大量干痂附着,鼻腔、鼻咽未见明显新生物,咽部黏膜稍充血,会厌未见明显异常,双侧声带稍充血,表面光滑,未见明显新生物,两侧声带、披裂运动对称,声门下黏膜肿胀,表面干痂附着。双侧梨状窝未见异常。既往有鼻窦炎病史,6年前于外院行鼻窦开窗术和鼻中隔成形术;有肺结核病史,已治愈。否认其他系统疾病。入院后行紧急气管切开,患者生命

体征平稳,住院观察,进一步诊治。

实验室检查:常规术前检查均未见明显异常,尿常规提示红细胞(+),蛋白(+++),胆红素(+);考虑到患者既往有肺结核病史,行T-spot检查未见明显异常;降钙素原、IL-6、红细胞沉降率、超敏C反应蛋白均正常,进一步检查风湿全套未见明显异常;T细胞亚群提示NK细胞减少(2%),B淋巴细胞增多(29%),ANCA提示抗中性粒细胞胞浆抗体胞浆型(+),抗蛋白酶3抗体(167.18 U/ml)升高。影像学检查:胸部CT提示右肺下叶见不规则团块影,轻度不均匀强化,大小约1.7 cm×3.4 cm,边缘与血管相连,内见散在钙化影,强化不明显,双侧腋窝及纵隔淋巴结未见明显增大,双侧胸膜未见增厚、粘连,心脏未见异常。诊断:喉梗阻;声门下Wegner肉芽肿;气管切开后。入院后行气道湿化,头孢哌酮他唑巴坦钠抗感染,金霉素溶液+地塞米松雾化吸入,沐舒坦化痰,并予以甲基强的松龙40 mg静脉滴注,护胃补钙等对症治疗;入院后5d,患者试堵管,无明显呼吸困难,请风湿科会诊,建议必要时加用免疫抑制剂。本例ANCA检查抗蛋白酶3抗体阳性,是诊断金标准,未行支撑喉镜下声门下占位病检。患者一般情况稳定,气管造瘘处暂时性堵管后,转入风湿科进一步治疗,经过免疫治疗声门下狭窄改善(图3)。

#### 2 讨论

导致喉梗阻的原因较多,如喉部急性炎症性疾

\*基金项目:青年科学基金(No:81500777)

<sup>1</sup>华中科技大学同济医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430030)

通信作者:甄宏韬,E-mail:zhtlancet@163.com

病、喉外伤、喉水肿、喉痉挛、喉肿瘤、喉结核<sup>[1]</sup>、声带麻痹等。临床上较多见的是喉部急性炎症如急性会厌炎、喉部肿瘤如喉乳头肿瘤或喉癌,其次是声带麻痹如双侧声带麻痹;此外还有一些少见的肿瘤如舌根下神经鞘瘤<sup>[2]</sup>。声门下 Wegner 肉芽肿致喉梗阻并不多见,容易误诊。临床上表现为进行性呼吸困难、喘鸣,必要时需紧急行气管切开<sup>[3]</sup>。

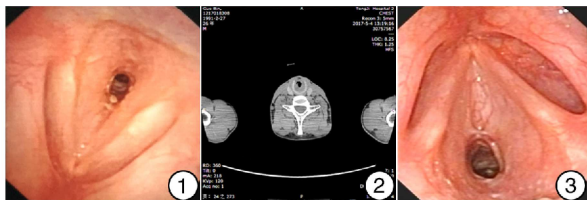


图 1 治疗前电子喉镜所示 声门下黏膜增厚、狭窄,表面尚光滑,可见肉芽; 图 2 CT 所示 声门下管腔狭窄,软组织增厚; 图 3 治疗后电子喉镜所示 治疗后声门下狭窄明显改善,堵管后无明显呼吸困难。

Wegner 肉芽肿也称坏死性肉芽肿性血管炎,是一种罕见的自身免疫性疾病,病因不明,主要表现为血管性系统性炎症性疾病,具有多种多样的临床表现。Wegner 肉芽肿以上、下呼吸道的坏死性肉芽肿性炎症、血管炎和肾小球肾炎为特征<sup>[4]</sup>,极罕见病例可导致动脉瘤形成,与蛋白酶-3 和抗中性粒细胞胞浆抗体高度相关<sup>[5]</sup>。

Wegner 肉芽肿主要累及上呼吸道、肺部、肾脏,也可侵犯眼、关节、心脏、神经系统、皮肤等其他器官,还可局限于头颈部<sup>[3,6-7]</sup>。只有呼吸道受累的患者尤其需要与其他喉接触性肉芽肿相鉴别,如气管插管后肉芽肿<sup>[8]</sup>。有文献报道,Wegner 肉芽肿所致声门下狭窄的发生率为 8.5%~23%,而 16%~23% 的 Wegner 肉芽肿患者被诊断出患有声门下狭窄<sup>[3,9]</sup>。Wegner 肉芽肿所致气道狭窄通常局限于声门下或近端气管,上气道狭窄部位多为环状软骨或上段气管环,为上气道狭窄的管理尤其是治疗带来了困难<sup>[3,10]</sup>。本例即因 Wegner 肉芽肿致声门下狭窄进而导致喉阻塞、重度呼吸困难而急诊入院。

Wegner 肉芽肿是一个多系统的疾病,表现为血管坏死和(或)肉芽肿性血管炎,其病因尚不明确,目前认为属于自身免疫性疾病。蛋白酶 3 (PR3)是金黄色葡萄球菌或其他病原体等抗原入侵时中性粒细胞表面在受到细胞因子刺激时表达的一种糖蛋白酶,机体为了抵抗这一物质表达抗 PR3 抗体,这属于中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 的一种,形成 PR3-ANCA 结合在抗原表面,引起免疫复合物沉积,活化中性粒细胞,通过产生过氧化物酶和溶解酶以及前炎性因子,损伤血管内皮细胞<sup>[11-12]</sup>,并引起坏死性血管炎<sup>[3]</sup>。PR3-ANCA 可

见于 96% 的肉芽肿性血管炎患者,并协助诊断此病<sup>[13]</sup>。抗 PR3 抗体是诊断 Wegner 肉芽肿的金标准<sup>[6]</sup>,这也是本病的病理基础。本例及时行 ANCA 检查,发现 PR3 抗体表达升高,及时明确了诊断。肉芽肿性血管炎常侵犯呼吸道和肾脏的中小动脉,这种炎症可导致更大动脉中假性动脉瘤的形成<sup>[14]</sup>。Tomosugi 等<sup>[15]</sup>报道副胃左动脉瘤合并 Wegner 肉芽肿 1 例,非常罕见。本例未盲目行局部活组织病理检查,而进一步检查 ANCA 确诊,避免了局部活检可能造成瘢痕或增生而加重声门下狭窄。因声门下病变做活检可能引起组织水肿甚至瘢痕形成,故一般不主张对声门下病变做活检。

临床影像学检查如鼻窦 CT 可发现鼻腔、鼻窦(特别是上颌窦)、乳突气房骨质有不同程度的破坏,硬化性骨髓炎、骨质增生以及上颌窦黏膜增厚<sup>[3,16]</sup>。本例患者既往有鼻窦炎病史,并于当地医院行鼻窦手术,鼻腔鼻窦结构呈术后改变,推测发病可能与本病相关,这可能也是坏死性血管炎的鼻部表现之一,可能因无其他呼吸道、泌尿系统的症状而被忽略,以一般的鼻窦炎治疗,但术后出现的局部表现与一般鼻窦炎术后转归完全不符合。本例术后出现大面积的鼻中隔穿孔,双侧中鼻甲、下鼻甲完全缺如,鼻腔大量干痂,患者无其他免疫缺陷病,无法解释鼻腔鼻窦表现,本次以喉梗阻发病,电子喉镜检查发现声门下狭窄引起了我们对本病的推测并进一步实验室检查确诊,因此鼻腔、鼻窦术后临床转归异常可考虑是否与本病相关。

目前 Wegner 肉芽肿的治疗包括内镜下 CO<sub>2</sub> 激光切除病灶<sup>[17]</sup>、病灶内注射激素联合狭窄扩张法<sup>[10,18]</sup>、内镜治疗<sup>[19]</sup>、永久无管气管造瘘<sup>[19]</sup>等,本例转入风湿科予以药物治疗,因患者气管切开后堵管不影响生活,因此未行外科治疗。目前有学者认为,单纯运用内镜下 CO<sub>2</sub> 激光切除病灶后,由于手术操作可能会造成气道的损伤,再加上 Wegner 肉芽肿本身存在的血管性坏死及炎症病变,会使病变处形成更大的瘢痕<sup>[18]</sup>;也有学者认为 CO<sub>2</sub> 激光切除病灶后,将沾有浓度为 0.4 g/L 的丝裂霉素的脱脂棉涂于术区,在手术基础上使用丝裂霉素 C 能够抑制成纤维细胞的增殖,促进伤口愈合,提高手术的成功率<sup>[16-17]</sup>。Wolter 等<sup>[18]</sup>对非 Wegner 肉芽肿和 Wegner 肉芽肿所致声门下狭窄患者的研究认为,无论何种原因导致的狭窄,运用病灶内注射激素联合狭窄扩张法安全有效,局部注射糖皮质激素可以减轻局部炎症反应,局部扩张法较传统手术对病变周围组织损伤小,因此联合应用可以达到治疗喉及气管狭窄的目的。Eliachar 等<sup>[19]</sup>认为,内镜下于病变处行星状切口,减轻被压缩的气管环的张力,扩大狭窄处的直径,并以涂有糖皮质激素的扩张器在病变处扩张狭窄的气管,与内镜下激光手术

及其他外科手术相比,该治疗方式能较好地保持气道通畅,减少复发。Eliachar 等认为,永久无管气管造瘘能保存慢性气道梗阻患者的发声、吞咽及咳嗽功能,无疼痛,更安全、舒适。

Brosa Morros 等<sup>[20]</sup>首次报道由坏死性血管炎引起的眼睑溃疡性肉芽肿,以眼睑溃疡性肉芽肿起病,行泪腺活检证实坏死性血管炎和血管周围肉芽肿,外周血 C 反应蛋白增高,类风湿因子阳性,且抗 PR3 阳性,以环磷酰胺和糖皮质激素治疗有效,在眼睑疾病中罕见。

目前认为坏死性血管炎可能引起的耳鼻咽喉症状包括鼻中隔穿孔、慢性鼻窦炎、喉狭窄、气管狭窄、鼻出血等;本例患者合并鼻中隔穿孔、中下鼻甲结构消失、鼻窦炎及喉、气管狭窄等耳鼻咽喉几乎所有症状。本例既往无肾功能异常病史,检查发现尿蛋白、尿红细胞阳性,合并有泌尿系病变。胸部 CT 检查,未发现气管狭窄、肺部结节及其他阳性体征。无明显眼部症状及阳性体征。全身情况仅消瘦,无发热、关节痛等不适,无明显的心脏及胃肠道病变。属于 Wegner 肉芽肿致声门下狭窄的典型病例,临床上遇到这种情况,不能盲目行支撑喉镜下活组织检查,在保证生命体征平稳、气道通畅的情况下,应积极行 ANCA 检查,请风湿科会诊协助诊疗,是临床医师优先考虑的诊疗措施。尤其对于声门下狭窄致急性喉梗阻的年轻患者,要考虑 Wegner 肉芽肿特殊病因的可能。

#### 参考文献

- [1] 臧艳姿,台勇,万保罗,等.原发于会厌喉结核的临床特征[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(4):305-307.
- [2] 任翔,李东杰,祝威.舌根部神经鞘瘤 1 例[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(6):480-481.
- [3] 杜光远,朱江.韦格纳肉芽肿所致喉气管狭窄的诊断及治疗[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(9):862-864.
- [4] JENNETTE J C, FALK R J. Small-vessel vasculitis [J]. N Engl J Med,1997,337:1512-1523.
- [5] COMARMOND C, CACOUB P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment [J]. Autoimmun Rev,2014,13:1121-1125.
- [6] ERICKSON V R, HWANG P H. Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg,2007,15:170-176.
- [7] SCHOKKENBROEK A A, FRANSSEN C F, DIKERS F G. Dilatation tracheoscopy for laryngeal and tracheal stenosis in patients with Wegener's granulomatosis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2008,265:549-555.
- [8] 田师宇,李进让.喉接触性肉芽肿的治疗现状[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(15):1217-1220.
- [9] DE SOUZA F H, RADU HALPERN A S, VALENTE BARBAS C S, et al. Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center [J]. Clin Rheumatol,2010,29:855-860.
- [10] GLUTH M B, SHINNERS P A, KASPERBAUER J L. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis [J]. Laryngoscope,2003,113:1304-1307.
- [11] SAVAGE C O, POTTINGER B E, GASKIN G, et al. Autoantibodies developing to myeloperoxidase and proteinase 3 in systemic vasculitis stimulate neutrophil cytotoxicity toward cultured endothelial cells [J]. Am J Pathol,1992,141:335-342.
- [12] RADFORD D J, SAVAGE C O, NASH G B. Treatment of rolling neutrophils with antineutrophil cytoplasmic antibodies causes conversion to firm integrin-mediated adhesion [J]. Arthritis Rheum,2000,43:1337-1345.
- [13] RAO J K, ALLEN N B, FEUSSNER J R, et al. A prospective study of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) and clinical criteria in diagnosing Wegener's granulomatosis [J]. Lancet,1995,346:926-931.
- [14] JENNETTE J C, FALK R J. Small-vessel vasculitis [J]. N Engl J Med,1997,337:1512-1523.
- [15] TOMOSUGI T, TAKAHASHI T, KAWASE Y, et al. Accessory left gastric artery aneurysms in granulomatosis with polyangiitis: a case report and literature review [J]. Nagoya J Med Sci,2017,79:75-83.
- [16] LOHRMANN C, UHL M, WARNATZ K, et al. Sinonasal computed tomography in patients with Wegener's granulomatosis [J]. J Comput Assist Tomogr,2006,30:122-125.
- [17] ROEDIGER F C, ORLOFF L A, COUREY M S. Adult subglottic stenosis: management with laser incisions and mitomycin-C [J]. Laryngoscope,2008,118:1542-1546.
- [18] WOLTER N E, OOIE H, WITTERICK I J. IntraleSIONAL corticosteroid injection and dilatation provides effective management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis [J]. Laryngoscope,2010,120:2452-2455.
- [19] ELIACHAR I, CHAN J, AKST L. New approaches to the management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis [J]. Cleve Clin J Med,2002,69 Suppl 2:III49-51.
- [20] BROSA MORROS H, SUBIRÀ O, GOMÀ GÀLLEGO M, et al. Ulcerative granuloma of the eyelid as the initial manifestation of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): A case report [J]. Orbit,2017,36:243-246.

(收稿日期:2017-08-03)