

临床病例讨论

第 324 例——反复发热、腹痛、腹泻

张鹏 王秋菊 肖寒冰 吴艳环

病历摘要

患者男, 45 岁, 因发热 2 个月于 2004 年 7 月 13 日入院。患者于入院前 2 个月无明显诱因出现发热, 体温最高达 41℃, 伴腹痛、腹泻住外院。查肝、脾 B 超未见异常, 肥达试验 O 抗体凝集效价 < 1: 80, H 抗体凝集效价 < 1: 160, 脱氧核糖核酸多肽抗体谱阴性。予第三代头孢类抗生素治疗, 腹痛、腹泻好转, 但体温不降, 波动于 39~40℃, 应用激素治疗, 体温降至 37.8℃ 出院。出院后仍发热, 多次就诊于我院门诊及其他医院, 予氧氟沙星、鱼腥草等治疗无效, 遂收住我院。否认肝炎、结核病史, 个人史、家族史无特殊。

入院体检: 体温 37.7℃, 脉搏 90 次/分, 呼吸 22 次/分, 血压 120/70 mm Hg (1 kPa = 7.5 mm Hg)。皮肤和巩膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大, 胸骨无压痛, 双下肺呼吸音消失。腹部软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, 腹水征阴性, 肠鸣音 5 次/分, 双下肢无水肿, 生理反射存在, 病理反射未引出。

实验室及辅助检查: 血 Hb 138 g/L, RBC 4.52×10^{12} /L, PLT 125×10^9 /L, WBC 5.92×10^9 /L, 中性 0.83。粪常规镜检脓球 ++, HP, 粪潜血阴性; 尿常规正常。肝功能: 白蛋白 24 g/L, ALT 81 U/L, AST 95 U/L, rGT 714 U/L, 碱性磷酸酶 (AKP) 1245 U/L。肾功能正常; 肥达试验、外斐试验、Coombs Ham 试验均为阴性; 抗核抗体、多肽抗体谱、抗 HIV-Ab 抗体均阴性, C 反应蛋白、纤维蛋白原正常。血、尿培养未见异常; 甲、丙、丁、戊肝炎标记物均阴性, HBsAg 阳性; 凝血指标无明显异常。B 超示肝、脾、双肾未见明显异常, X 线胸片见双侧胸腔大量积液。心电图正常。

第一次临床讨论

肖寒冰医师 (内科) 该患者病史特点: 中年男性, 平素健康, 无明确诱因持续不规则发热 2 个多月, 稽留热型, 伴有消化道症状, 腹痛、腹泻。应用多种抗生素治疗效果差, 无肝、脾、淋巴结肿大, 血常规除中性粒细胞比例增高外, 其余均正常。尿常规检查正常。粪常规检查发现脓球, 肝功能示转氨酶升高, 肥达反应正常。X 线胸片示双侧胸腔积液, 考虑诊

断: 发热待查, 肠道感染性疾病可能, 胸腔积液性质待查, 可行胸穿抽液检查。

吴艳环医师 (消化科) 患者长期发热伴腹痛、腹泻, 应考虑以下情况: (1) 肠伤寒, 但无皮疹, 相对缓脉, 肝、脾、淋巴结无肿大, 发热时间超过 4 周, 起病第 2 周及第 9 周肥达试验均阴性, 先后应用第三代头孢及喹诺酮类抗生素治疗无效, 不支持。(2) 急性出血坏死性肠炎, 该病的病变部位在小肠, 发病急, 中毒症状重, 腹部体征轻, 本例的经过不支持。(3) 恶性肿瘤, 肠型恶性组织细胞病 (恶组), 恶组临床上以持续发热, 进行性衰竭, 肝、脾、淋巴结肿大, 全血细胞减少同时或先后降低, 病变侵及多系统为特点。本例进行性衰竭, 肝、脾、淋巴结不大, 血象正常, 若为恶性, 应为特殊型。肠型恶组好发于结肠或小肠, 累及不同肠段, 肠壁增厚或肠腔狭窄, 建议行腹部 CT、肠镜检查及骨髓穿刺。由于粪便中查到脓球, 且病史中应用抗生素治疗可缓解消化道症状, 考虑合并消化道感染, 建议先行抗感染治疗, 抗生素选择可根据粪细菌培养结果, 病因尚未清楚, 暂不予激素治疗。

张鹏医师 (血液科) 依据患者现有检查应考虑: (1) 传染性疾病, 伤寒: 可出现以上表现, 但一般发热不超过 4 周, 属自限性疾病, 且肥达反应阳性, 本例不支持。(2) 结缔组织疾病伴感染性腹泻: 可出现多脏器损害, 但多有尿蛋白阳性, 多肽抗体谱阳性, C 反应蛋白阳性, 本例虽有浆膜腔积液, 但实验室检查不支持。(3) 恶性血液病: 淋巴瘤及恶组可表现为长期发热, 多脏器损害, 但淋巴瘤一般有浅表淋巴结的肿大, 除非原发肠道淋巴瘤, 本例伴有腹痛、腹泻等消化道症状, 建议行肠镜检查排除肠道淋巴瘤。恶组一般有全血细胞减少, 肝、脾肿大, 黄疸, 但有的病例上述表现出现较晚, 建议行骨髓穿刺检查进一步排除。

治疗经过: 患者入院后, 体温在 38℃ 以上, 间歇性腹痛、腹泻, 解黏液血便, 予舒巴坦-头孢哌酮及亚胺培南-西司他丁治疗。CT 示升结肠肠壁增厚, 呈团块状, 最大厚度 1.5 cm, 管腔狭窄, 考虑升结肠占位性病变并盆腔积液, 胆囊炎, 胆石症。胸及上腹部 CT 检查示双侧胸腔大量积液, 少量心包积液, 胸腹腔未见肿大淋巴结, 肝脾不大。胃镜示食管下段多发溃疡, 病理报告为“食管慢性炎症”, 肠镜示升结肠黏膜结节状隆起, 管腔狭窄, 肠镜无法达回盲部。髂前上棘骨髓穿刺未见异常。住院第 2 周, 患者突然排暗红色大便约 1000 ml。应用生长抑素等治疗效果差, 并出现呼吸急促, 咯鲜红色血, 每次约 30 ml。胸骨压痛, 球结膜水肿, 巩膜黄染, 双下肢水肿, 脐下腹部压痛。血 RBC 1.57×10^{12} /L,

整理者单位: 361004 厦门大学医学院第一临床学院、厦门中山医院血液科 (张鹏), 检验科 (王秋菊), 消化科 (吴艳环), 内科 (肖寒冰)

通信作者: 张鹏, Email: lindaxue677@sina.com

Hb 50.7 g/L, WBC $5.3 \times 10^9 / L$, 中性 0.88, PLT $113 \times 10^9 / L$; 复查凝血指标过低, 机器无法测出, C 反应蛋白正常, 血沉 3 mm / 1 h, 尿胆红素 $33 \mu\text{mol} / L$ (正常 $16 \mu\text{mol} / L$), 尿胆原 $16 \mu\text{mol} / L$, 血白蛋白 19 g/L, ALT 69 U/L, γ -GT 565 U/L, AKP 1189 U/L, 总胆红素 $154 \mu\text{mol} / L$, 直接胆红素 $84 \mu\text{mol} / L$, 间接胆红素 $70 \mu\text{mol} / L$, 再次骨髓穿刺取胸骨报告恶组。遂停用抗生素, 予肾上腺皮质激素及对症治疗, 地塞米松 15 mg/d。患者体温仍高, 排便便, 300~400 ml/d, 气促, 心率 140 次/分, 律齐, 肠鸣音 5 次/分。胸腔穿刺抽出淡黄色胸水, 检查示漏出液。住院第 3 周患者突发呼吸困难加剧, 心率达 160 次/分, 呼吸 60 次/分, 并出现腹痛、血便, 全腹压痛、反跳痛, 经积极抢救治疗无效死亡。肠镜病理: 肿瘤细胞弥漫浸润于黏膜、黏膜下层及肌层, 细胞中等大小, 大小不一, 胞质少, 胞核不规则, 染色质细, 核仁不明显, 可见病理性核分裂象, 免疫组化 CD₃(+), CD₃₀(-), CD₂₀(-), CD₄₅RO(+), 报告为肠道 T 细胞性淋巴瘤。

第二次临床讨论

肖寒冰医师 (内科) 患者入院后病情恶化迅速, 很快出现下消化道大出血, 黄疸, 白细胞和红细胞进行性下降, 给予止血、激素等积极抢救无效死亡。初步诊断: 恶性肿瘤, 骨转移? 但是胸骨穿刺报告恶组, 肠镜病理报告 T 细胞淋巴瘤, 二者结果为何不同?

吴艳环医师 (消化科) 患者住院 10 d 病情发展凶险, CT 及肠镜均提示升结肠肿物, 肠肿瘤病理示 T 细胞淋巴瘤。Dauson 于 1961 年提出原发性肠道淋巴瘤的诊断标准为: (1) 浅表淋巴结无肿大; (2) 纵隔淋巴结无肿大; (3) 白细胞总数及分类正常; (4) 肝脾无异常; (5) 病变以肠道为主, 只转移到临近区域淋巴结。可有非特异性腹痛等, 部分病例可在腹部触及包块, CT 发现肿物, 但难以确诊。肠镜活检明确诊断。本例无浅表淋巴结肿大, 纵隔淋巴结无肿大, 肝脾无肿大, 腹腔内未发现异常肿大的淋巴结, 白细胞总数正常, 肠肿物病理为 T 细胞淋巴瘤, 骨髓发现异常细胞, 考虑为骨转移, 已属疾病晚期。

张鹏医师 (血液科) 该患者因不规则发热伴腹痛 2 个多月住我院, 住院仅 2 周死亡, 始终未出现肝脾及淋巴结肿大。住院期间体温波动于 38~41℃, 伴有腹痛、腹泻, 黏液血便, 查大便有脓球, 考虑肠道感染性疾病, 但入院前后 2 次查肥达试验阴性, 经积极抗感染治疗效果差, 排除感染性疾病。患者临床无关节痛, 皮疹, 多肽抗体谱均阴性, 排除了结缔组织疾病。住院第 2 周出现血便, 呼吸困难。腹部 CT 示升结肠占位性病变, 肠镜发现升结肠肿块, 胸骨穿刺报告恶组, 经积极抢救无效死亡。死亡后肠道活检病理报告为肠道 T 细胞性淋巴瘤。

恶组是单核-巨噬细胞恶性增生性疾病, 其主要特点是肝、脾、淋巴结、骨髓等器官组织中出现广泛的恶性组织细胞灶性增生, 常伴有明显的血细胞被吞噬现象, 各年龄段皆可

患病, 好发于男性青壮年。临床表现为发热、肝脾肿大, 出血、全血细胞减少、黄疸。由于缺乏特异性, 常易误诊, 以往文献报道误诊率为 63.9%~97.3%^[1], 该病病情凶险, 病死率高。

恶组对骨髓侵犯常为局限性灶性分布, 有些部位不受累或晚期才被侵犯, 因此早期骨髓检查阳性率低, 1 次或几次骨髓细胞学检查阴性也不能排除本病, 需行反复、多部位骨髓穿刺。胸骨血细胞增生程度较好, 穿刺阳性率较高, 本例即是第 2 次取胸骨髓涂片才证实骨髓中异常组织细胞的浸润。

近年来随着免疫学、遗传学的发展, 对恶组的细胞来源又有了进一步的认识, 国内外学者的研究发现既往临床诊断为“恶组”的疾病, 实际上大部分是伴有嗜血细胞综合征的淋巴瘤, T 细胞来源的淋巴瘤为多, 少部分是 B 细胞来源, 真正来源于单核-巨噬细胞系统的极少。本例骨髓象提示恶组, 但是肠道病理证实系肠道 T 细胞淋巴瘤。目前认为恶组应为一组异质性单核巨嗜细胞或淋巴细胞增生性疾病, 诊断时应结合形态学、免疫表型及基因检查分析, 以瘤细胞的不同属性诊断为相应疾病。

恶性淋巴瘤是一组原发于淋巴结和结外部位淋巴组织的淋巴细胞或组织细胞的恶性肿瘤, 临床上多以无痛性、进行性淋巴组织增生为特征, 晚期有肝脾肿大、贫血、发热和恶液质表现。肠道 T 细胞淋巴瘤是指以肠道肿瘤为首发的 T 细胞性非霍奇金恶性淋巴瘤, 早期消化道症状表现较显著, 易误诊为消化道炎症或消化道实体肿瘤, 晚期可侵犯骨髓。该例患者开始一直误诊为感染性腹泻, 抗生素治疗无效, 最后通过肠镜病理确诊。

按照 2000 年国际淋巴瘤新分类, 为避免混淆不再提恶组, 而将组织细胞肉瘤单独列为一类, 诊断要求瘤组织的免疫组化是非 T 细胞性亦非 B 细胞性, 而表达 2 种以上单核-巨噬的免疫标志, 同时要求 B 细胞免疫球蛋白和 T 细胞受体免疫重排阴性^[2]。

恶组的治疗同淋巴瘤基本一致, 均为化疗, 以含蒽环类抗肿瘤药物的方案为首选, 但多数患者疾病进展迅速, 预后差。因此, 提高早期诊断至关重要, 对可疑病例要进行多部位骨髓穿刺和多部位病理活检以获得诊断依据。没有早期行肠镜检查和多部位骨髓穿刺是该病例误诊的原因所在。

参 考 文 献

- 1 沈志祥, 欧阳仁荣. 血液肿瘤学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999 507.
- 2 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Hematol J 2000; 1: 53-66

(收稿日期: 2004-11-24)

(本文编辑: 游苏宁)