

疑难病例析评

第 51 例 腹泻—发热—嗜酸粒细胞增多

吴艳环 张鹏

病历摘要

患者, 男性, 36 岁, 因反复腹泻 2 周、畏寒发热 1 周于 2002 年 8 月入院。2 周来, 患者无明显诱因出现腹泻, 每日 4~5 次, 呈黄绿色, 水样, 量多, 无黏液脓血, 伴下腹部胀痛, 便前明显, 排便后缓解, 未予特殊治疗。1 周前起, 出现发热(下午及夜间明显), 最高体温 40℃, 伴畏寒、乏力、全身酸痛, 但无寒颤、流涕、咽痛、咳嗽。无血吸虫疫区生活史, 无食物过敏史。

入院体格检查: 体温 38.8℃, 脉搏 90 次/min, 呼吸 21 次/min, 血压 105/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神志清楚, 精神差, 皮肤巩膜未见黄染, 背部见数个圆形红色丘疹, 直径 2~5 mm 不等, 未见脱屑及渗液, 浅表淋巴结无肿大, 心肺听诊无异常, 腹软, 无压痛, 全腹未触及包块, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音 5~8 次/min, 双下肢无压迹。

实验室检查: 入院时血红蛋白 154 g/L, 红细胞 $5.28 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $19.6 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.56, 血小板 $210 \times 10^9/L$; 入院后的 10 d 中查血常规 6 次, 结果如表 1。

表 1 患者入院后 10 d 内血常规检查结果

检查次序	白细胞 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 (%)	嗜酸粒细胞 (%)	血红蛋白 (g/L)	红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)
1	23.3	75.5	0.85	138	4.77	264
2	51.8	89.0	1.02	156	5.36	417
3	45.0	52.0	12(手工)	135	4.78	271
4	39.0	88.6	0.665	130	4.66	222
5	31.9	52.4	31(手工)	141	4.86	294
6	34.6	65.0	27(手工)	115	4.12	394

尿常规检查正常, 中段尿培养 3 次无菌生长; 粪常规检查正常, 集卵法 2 次未找到虫卵, 粪培养 3 次无菌生长; 骨髓细胞学检查正常, 骨髓培养无菌生长; 血培养 2 次无菌生长; 肥达、外斐试验 2 次正常; 血沉 16 mm/h; C 反应蛋白正常; 血纤维蛋白原正常; 血 IgE 正常; 支原体抗体阴性; 可提取性核抗体

作者单位: 361004 厦门大学医学院第一临床学院厦门中山医院消化科(吴艳环), 血液科(张鹏)

多肽抗体谱阴性; 血浆白蛋白 25.2 g/L, 总胆红素 4.9 $\mu\text{mol}/L$, 谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶正常。

辅助检查: B 超检查肝脾未见异常, 腹水征阴性; 肠镜示回肠末段多发小息肉, 病理检查为炎性息肉; 胃镜示浅表性胃炎, 胃窦黏膜病理示炎性改变; 胸腹部 CT 未见异常。

治疗经过: 入院后的 3 d 中, 体温 36.6℃~39.4℃, 仅予对症治疗。此后 2 周中, 患者体温 38.5℃~40.9℃, 伴畏寒、寒颤, 腹泻、腹痛, 白细胞总数 $(23\sim 51) \times 10^9/L$, 腹痛缓解时, 体温下降, 初步诊断肠道细菌感染, 败血症。先予氯霉素、氧氟沙星治疗, 体温不降, 后改用罗氏芬、替硝唑、氧哌嗪青霉素等抗生素治疗, 体温正常 4 d, 突然全身皮肤出现散在风团样皮疹, 伴瘙痒, 经葡萄糖酸钙治疗后疹退, 瘙痒缓解, 但体温再次上升, 达 40℃以上。入院后血常规检查见白细胞较入院时明显升高, 其中 3 次手工分类示嗜酸粒细胞占白细胞比例达 0.12~0.31, 骨髓细胞学检查未见异常。追问病史, 患者入院前 18 个月, 因咳嗽、气喘住另一医院, 经抗感染、解痉平喘及激素治疗好转出院, 住院期间查血常规白细胞 $(12.9\sim 21.5) \times 10^9/L$, 嗜酸粒细胞 0.26~0.33, 白细胞、嗜酸粒细胞计数随症状减轻而有下降, 出院时诊断支气管哮喘。本次诊断考虑特发性嗜酸细胞增多症可能, 予泼尼松 30 mg/d 口服, 症状仍反复, 再予长春新碱 1.5 mg/周, 连续 3 周, 症状完全缓解, 白细胞及嗜酸粒细胞均接近正常, 出院。

随访结果: 出院后泼尼松逐渐减量, 出院 60 d 停药。停药后 1 周, 患者病情反复, 再次出现腹痛、腹泻、发热, 于 2002 年 12 月住另一医院, 查血常规, 白细胞 $(23.9\sim 16.9) \times 10^9/L$, 嗜酸粒细胞 $(22.8\sim 10.0) \times 10^9/L$; 骨髓细胞学检查示骨髓增生活跃, 嗜酸粒细胞比例 0.12, 粒系、红系、巨核系比例及形态均正常; 粪培养 2 次阴性, 粪找虫卵 3 次均阴性。经肾上腺皮质激素治疗好转出院。门诊随访予中药治疗, 病情好转, 仍偶有腹痛、腹泻、发热, 白细胞 $(21\sim 0.9) \times 10^9/L$, 嗜酸粒细胞 0.10 左右。2003 年 8 月再次出现高热、腹痛、腹泻, 动员患者再次作胃镜、肠

镜检查,在胃窦、胃体取黏膜活检及升结肠黏膜充血斑(图 1)多处活检,送病理时特别提示病理注意嗜酸细胞,胃镜及肠镜病理组织示嗜酸粒细胞浸润分别为 20 个、50 个/高倍视野(图 2),诊断为嗜酸粒细胞性胃肠炎。予泼尼松及中药联合治疗,病情 2~3 d 即好转。

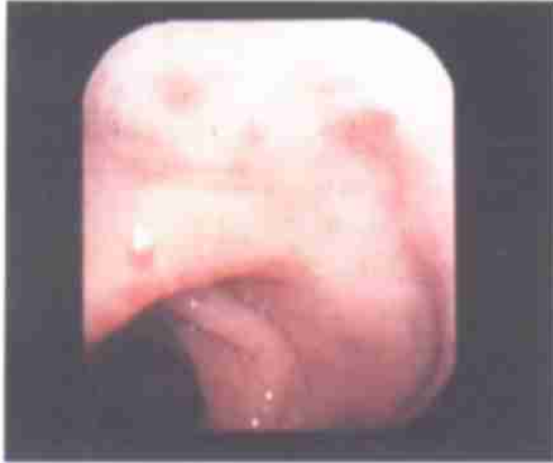


图 1 肠镜检查见升结肠黏膜多处充血斑

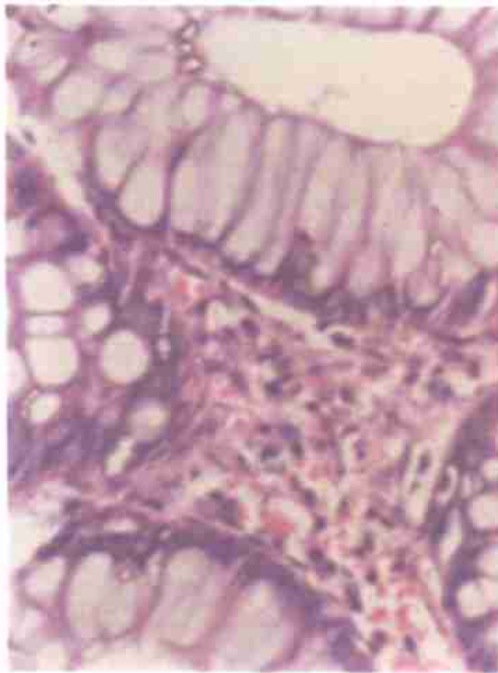


图 2 升结肠充血斑活检示嗜酸性粒细胞浸润 HE×400

分析与讨论

一、关于诊断

患者以腹痛、腹泻、发热为主诉入院,入院后查血常规示白细胞增高,自动化血分析仪(四分类)未能识别嗜酸粒细胞,分类提示中性粒细胞比例明显增高,当时诊断考虑肠道细菌感染、败血症,但反映

感染的实验室指标如血沉、C 反应蛋白、纤维蛋白原均阴性,多次大便常规及细菌培养均阴性,血、骨髓培养均无细菌生长,给予多种抗生素治疗均无效。此时外周血白细胞手工分类发现嗜酸粒细胞比例明显增高,临床观察患者发热、肠道症状与外周血白细胞计数及嗜酸粒细胞计数关系密切,腹痛、腹泻症状明显时,体温高,最高时达 40℃ 以上,白细胞计数及嗜酸粒细胞计数亦明显增高,考虑为非感染性胃肠炎。多次检查排除了寄生虫感染、变态反应性疾病、嗜酸粒细胞白血病、恶性肿瘤,胃肠镜下取活组织行病理检查示慢性炎症,未发现引起嗜酸粒细胞增高的明确病因,故初步诊断特发性嗜酸粒细胞增多症。该患者在随访的 1 年时间内,病情反复发作数次,但始终无多脏器损害的表现。病情复发时,再次胃镜下取胃黏膜活检见嗜酸粒细胞浸润 20 个/高倍视野,而肠镜检查于升结肠见大小不等充血斑,该区活检见嗜酸粒细胞浸润>50 个/高倍视野,最后诊断嗜酸粒细胞胃肠炎。

二、关于治疗

该患者诊断考虑嗜酸粒细胞胃肠炎后,起初予肾上腺皮质激素治疗,泼尼松 30 mg/d,腹痛、腹泻及发热症状减轻,但嗜酸粒细胞无明显下降;给予长春新碱治疗后,临床症状缓解,嗜酸细胞计数下降至接近正常。继续应用泼尼松维持治疗 60 d,病情稳定。停药后患者病情又反复,入住另一医院,仍应用激素治疗,效果欠佳,始配合中药治疗。中医辨证:邪犯中焦,湿浊内蕴,表现口干、上腹部不适、恶心、尿黄、苔黄腻、脉弦,治疗为清热化湿,理气和胃,自拟方:茯苓、淮山药、鸡内金、柴胡、枳实、白芍、土茯苓、猫须草、甘草。服药 2 周,患者上述症状好转,但出现脐下腹部隐痛,排黏便日 3~4 次(大便常规检查正常),有排不净感;舌质晦红,苔黄,脉滑数。辨证:下焦湿热;治疗清热解毒,活血化瘀,健脾和胃;药方:茯苓、白术、淮山药、元胡、川芎、土茯苓、猫须草。服药 2 个月,病情好转,临床症状缓解,基本上无腹痛、腹泻及发热,白细胞计数及嗜酸粒细胞计数趋正常,激素渐停。本例患者中医药于病情反复 2 次后参与,从病机及舌苔、脉象转归来看,该例开始邪犯中焦,中期下焦湿热,缓解期脾虚、湿盛、血瘀,我们以健脾和胃固本为主,同时佐以大剂量土茯苓(30 g)、猫须草(20 g)(已故全国名老中医林庆祥经验方)解毒、化瘀,收到较好效果。对本例患者配合中药治疗是成功的。出院后 12 个月复发 1 次,但症状较轻,临时短期应用激素并继续中药治疗,病情很快好转,

继续以中药维持。

三、关于嗜酸粒细胞性胃肠炎

嗜酸粒细胞性胃肠炎是一组病因不确定的异质性疾^[1]，以嗜酸粒细胞局限性或弥漫性浸润从食管至直肠的整个胃肠道，在胃肠壁某一层或全层浸润，释放细胞毒性球蛋白造成组织损害为特征。此病临床少见，可发生于各年龄段，成人多在30~50岁之间发病。该病的病因不明确，有的病例与食物过敏、食物不耐受有关，认为是对外源性或内源性过敏原的变态反应所致，近半数患者个人或家族有哮喘、过敏性鼻炎、湿疹或荨麻疹病史。

该病临床表现无特异性，可表现为消化道溃疡的症状、亚急性或慢性肠梗阻、肠易激综合征、慢性肠病、胃肠炎等，与嗜酸粒细胞浸润胃肠道的部位及浸润深度有关^[2]。Klein等根据嗜酸粒细胞浸润胃肠道的深度，将嗜酸粒细胞胃肠炎分为黏膜型、肌型和浆膜型。黏膜型以腹痛腹泻、恶心呕吐为主，此型最常见，嗜酸粒细胞浸润黏膜和黏膜下层，小肠黏膜受累者，常有贫血、低蛋白血症、营养不良等症；肌型以肠梗阻为主，部位一般较局限，多伴有黏膜层受累；浆膜型多表现为腹水，此型最少见，多有肠壁全层受累。上述三型之间可有重叠。

影像学检查和内镜检查表现多种多样，与其他病症比较差异无显著意义^[3]。根据胃肠道受累部位又分弥漫型和局限型，胃和小肠受累最常见。弥漫型胃肠钡餐造影无异常，或见到受累胃肠道增厚狭窄，内镜检查可见黏膜充血、水肿、糜烂、出血、增厚；局限型者，胃肠钡餐造影可见胃窦黏膜不规则，有时呈结节状或息肉状，胃壁增厚、僵硬、管腔狭窄，类似新生物，内镜检查有息肉肿块，常被误诊为肿瘤。

该病确诊需组织学证据，故内镜下取标本活检非常关键。由于病变常呈灶性分布，而内镜下胃肠黏膜的表现各异，给取样带来一定困难，需在可疑病变部位多点活检。一次阴性不能否定本病，应多次反复内镜检查，多点活检提高阳性率，送检时特别提示注意嗜酸细胞。伴有腹水者，尚可通过抽腹水浓缩检查有无嗜酸粒细胞浸润。

实验室检查约2/3患者外周血嗜酸粒细胞可高达0.60~0.85，浆膜层受累者几乎都有明显高嗜酸粒细胞血症。血清IgE可正常，食物过敏变态反应引起的病例，IgE常有增高。其他实验室检查可无异常，病程长的病例可出现血清白蛋白下降。

该病的诊断标准：(1)存在胃肠道症状；(2)组织

学证实胃肠道有嗜酸粒细胞增多或浸润；(3)胃肠道以外器官无嗜酸粒细胞浸润；(4)排除其他引起胃肠嗜酸粒细胞浸润的疾病。

治疗及预后：目前肾上腺皮质激素被认为是该病的首选治疗药物，多数病例经激素治疗病情可缓解，无效者可应用环磷酰胺、长春新碱等；部分患者需要激素维持治疗，维持治疗时间主要根据病情决定；对于由食物过敏引起者(儿童多见)，尚可行饮食调节治疗，用选择性Th2细胞因子抑制剂。本病例病情缓解期采用中药治疗，再次发作时激素辅以中药，可明显缓解病情，减少激素用量，减轻激素副作用，提示中药治疗该病有一定疗效，但因病例数少，尚需进一步观察。该病可反复发作，有的病程长达10多年，个别进展为淋巴瘤。

检索发现我国报道嗜酸粒细胞胃肠炎约10例左右，多数该病患者以消化道症状为主要表现，经胃镜和肠镜检查发现嗜酸粒细胞浸润，排除寄生虫感染等疾病而确诊，血常规检查白细胞及嗜酸粒细胞增高亦占大多数，但增高程度一般在 $(1\sim 2)\times 10^9/L$ 左右，且少有发热。本例以腹痛、腹泻、发热为主要表现，血常规检查示外周血白细胞及嗜酸粒细胞明显增高，最后经病理确诊属黏膜型嗜酸粒细胞胃肠炎。但起病初期有过误诊，第1次入院后2周内按感染性肠炎治疗，因过分依赖自动化分析仪，而它不能很好地区分出嗜酸粒细胞，认为白细胞增高系感染引起。直至应用多种抗生素治疗均无效果，外周血白细胞手工分类发现嗜酸粒细胞明显增高，多次大便寄生虫检查阴性，胃镜和肠镜检查无特异性改变，第2次诊断考虑特发性嗜酸粒细胞增多症，予皮质激素治疗有效，并短期应用免疫抑制剂长春新碱，病情好转。随访1年余的过程中，中药维持，病情出现反复1次，当时再次行胃镜和肠镜检查，活组织标本送检时特别提示注意嗜酸细胞，才发现胃肠道嗜酸粒细胞浸润，结合患者始终未出现其他系统嗜酸粒细胞浸润的症状，最后确诊为嗜酸粒细胞胃肠炎。因此，病理活检证实嗜酸粒细胞浸润是诊断的关键。

参 考 文 献

- 1 Han S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs*, 2002, 4: 563-570.
- 2 Clegg-Lamprey JN, Tettey Y, et al. Eosinophilic enteritis—a diagnostic dilemma. *West Afr J Med*, 2002, 21: 258-259.
- 3 Jimenez-Saenz M, Villar-Rodríguez JL, Torres Y, et al. Biliary tract disease: a rare manifestation of eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci*. 2003, 48: 624-627.

(收稿日期: 2003-11-11)

(供稿编辑: 徐弘道)