

• 临床病例讨论 •

嗜酸性粒细胞增多综合征误诊为急性血行播散性
肺结核一例的临床综合分析

付丽 陈雪融

【摘要】 临床中血行播散性肺结核易与多种疾病相混淆,笔者整理了 1 例嗜酸性粒细胞增多综合征误诊为急性血行播散性肺结核的病案,并对诊治过程中的专家讨论意见进行了归纳,该病例误诊的主要原因为患者胸部影像学表现为双肺弥漫性粟粒结节。然而,患者无发热,且全身皮疹严重,血常规示嗜酸性粒细胞增多长达 6 个月,糖皮质激素治疗有效,最终诊断为嗜酸性粒细胞增多综合征。继而进行文献复习,以期提高临床医师对表现为双肺粟粒结节影疾病的诊断水平。

【关键词】 结核,肺; 嗜酸性粒细胞增多综合征; 诊断,鉴别; 总结性报告(主题)

Hypereosinophilic syndrome misdiagnosed as acute military tuberculosis: a case with literature review FU Li, CHEN Xue-rong. Department of Internal Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: CHEN Xue-rong, Email: 384481688@qq.com

【Abstract】 Acute military tuberculosis is easy to be confused with many types of diseases. A case of hypereosinophilic syndrome misdiagnosed as military tuberculosis is reported and the consultant opinions during the diagnostic procedure are presented. Misdiagnosis was due to manifestation with military nodules in both lung fields in this case. However, diagnosis of hypereosinophilic syndrome was finally established based on evidences as the follows: 1) lack of fever; 2) a developed skin rash; 3) increased numbers of eosinophils in the blood for more than 6 months; 4) good response to corticosteroid. The aim is to improve the diagnostic level focusing on such diseases with literatures review.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Hypereosinophilic syndrome; Diagnosis, differential; Consensus development conferences as topic

临床资料

患者,女,46 岁。因“反复间断双下肢水肿 3 年多,皮疹 5 个多月”于 2016 年 4 月 12 日在四川大学华西医院入院。3 年前患者无诱因出现间断性双下肢水肿,伴眼睑水肿,休息后可好转,未重视,病情反复。入我院 6 个月前,患者因再次出现双下肢水肿就诊于当地医院,当时无尿少、血尿、泡沫尿等表现,查外周血提示嗜酸性粒细胞计数 $1.6 \times 10^9/L$,肌酐 $158 \mu\text{mol/L}$,尿素 14.3 mmol/L ,疑诊为“慢性肾功能不全”,予以相关治疗(具体不详),症状好转、复查肌酐下降($135 \mu\text{mol/L}$)后安排出院,出院后患者继续口服药物治疗(具体不详)。出院治疗约 15 d 后(入院前 5 个月)患者开始出现颈部、颜面部皮疹,大片散在分布暗红色丘疹,伴瘙痒;皮疹逐渐加重,出现头、颈、躯干及四肢大量皮疹,颜色较深,

部分融合成片状伴脱屑,还出现头晕、血尿,就诊于另一医院住院治疗 8 d(具体情况不详)后脱屑好转,皮疹减轻,予以带药口服强的松(50 mg/次 , 1 次/d)出院。患者出院后自行长时间不规律口服强的松治疗(50 mg/次 , 1 次/d)。入我院前 15 d 患者再次出现皮疹加重,伴脱屑明显,咳嗽、咯脓痰,无发热、气促、胸痛、咯血等症状,再次就诊于上述医院治疗无好转,行胸部 CT 检查提示“双肺弥漫分布粟粒结节”,考虑为肺结核,为进一步确诊及治疗入我院。入院时,患者仍有咳嗽、咯白色黏液痰,无发热、咯血、盗汗等情况。既往无食物及药物过敏史,无生吃鱼、虾、蟹及血吸虫等接触史,无粉尘接触史,无肺吸虫、肺包虫、血吸虫等疫区居住史。

入院体格检查:体温 36.5°C ,脉搏 112 次/min,呼吸频率 20 次/min,血压 $123/78 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg}=0.133 \text{ kPa}$)。全身皮肤见大量暗红色皮疹,伴大片散在黑色素沉着,双下肢皮疹病变部位脱屑。心界不大,心律齐,各瓣膜区未闻及杂音。双肺呼吸音清晰,可闻及散在湿鸣音,右肺可闻及散在干鸣音。全腹软,中上腹轻压痛,无反跳痛,肝脾肋下未触及。双下肢无水肿。病理征未引出。

胸部 CT 检查(我院 2016 年 3 月 23 日):胸廓对称,双肺弥漫分布粟粒结节;肺门及纵隔淋巴结无肿大(图 1,2)。实验室检查:血红蛋白 130 g/L ,血小板计数 $285 \times 10^9/L$,白细胞计数 $11.53 \times 10^9/L$,中性粒细胞 0.553;嗜酸性粒细胞

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.12.021

基金项目:四川省科技厅国际合作项目(2014HH0003)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院内科(付丽),呼吸与危重症医学科(陈雪融)

通信作者:陈雪融,Email:384481688@qq.com

0.168, 嗜酸性粒细胞绝对值 $1.94 \times 10^9/L$; 白蛋白 26.5 g/L, 球蛋白 39.1 g/L, 尿素 12.5 mmol/L, 肌酐 $160.0 \mu\text{mol/L}$, 尿酸 $409.0 \mu\text{mol/L}$, 估算肾小球滤过率 33.29 ml/min; 甘油三酯 1.62 mmol/L, 乳酸脱氢酶 445 IU/L, 羟丁酸脱氢酶 353 IU/L。血清蛋白电泳: 白蛋白 0.482, α_1 -球蛋白 0.640, γ -球蛋白 0.217。血细胞沉降率 (ESR) 41.0 mm/1 h。C-反应蛋白 (CRP) 49.3 mg/L。免疫检测: 抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 检测 (一), 血清抗结核抗体 1:100, 免疫球蛋白 IgM 648.00 mg/L, IgE 101 756 IU/L, 补体 C3 0.6640 g/L, 补体 C4 0.1160 g/L。血肿瘤标志物: 甲胎蛋白 $0.88 \mu\text{g/L}$, 癌胚抗原 2.29 $\mu\text{g/L}$, 血清癌抗原 125 (CA125) 50 190 U/L, 非小细胞肺癌抗原 5.59 $\mu\text{g/L}$ 。寄生虫抗体阴性。真菌 G 试验、GM 试验阴性。尿常规检查: 酸碱度 7.00, 隐血阴性, 尿蛋白“+”, 白细胞 19 个/HP, 红细胞 6 个/HP。痰涂片可见少量革兰阳性菌, 未检出抗酸杆菌。痰培养 2 次均提示肺炎链球菌生长。结核分枝杆菌 DNA 实时荧光检测阴性。腹部彩色超声检查: 胆囊壁固醇沉积, 双肾实质损害声像图; 右肾囊肿。皮肤病灶活组织检查: 表皮角化过度伴角化不全, 棘层细胞增生、肥厚, 上皮脚向下轻度延伸, 基底细胞色素沉着, 伴表皮内散在个别淋巴细胞, 真皮浅层见多少不等的淋巴、单核或组织细胞、浆细胞及个别嗜酸性粒细胞浸润, 散在噬色素细胞反应, 以小血管周围较明显。

入院初步诊断: (1) 双肺急性血行播散性肺结核, 涂阴, 初治; (2) 慢性肾功能不全; (3) 变态反应综合征 (重度)。

临床会诊过程

陈雪融副教授 (华西医院结核科): 患者以双肺粟粒结节影、肾功能损伤及皮疹为临床表现, 诊断不明确, 值得探讨。患者以“粟粒型肺结核”收入我科, 但存在诸多征象与急性粟粒型肺结核不符合。患者无发热, 而粟粒型肺结核患者常伴有高热症状, 无发热者极少; 患者血行播散性肺结核可播散至皮肤, 但通常导致皮肤溃疡、硬红斑等皮损, 与本例患者皮疹表现不同; 血行播散性肺结核可播散至肾脏, 但患者双肾未见肾积水、钙化、固缩等肾结核表现, 也不适用结核病解释; 结核病的细胞免疫中, 淋巴细胞起到至关重要作用, 但本例患者外周血嗜酸性粒细胞升高, 通常在结核病中难以见到。所以, 认为粟粒型肺结核不成立; 需要考虑双肺粟粒结节的多种鉴别诊断。

程德云教授 (华西医院呼吸科): 患者肺部出现弥漫性粟粒结节影, 通常应考虑粟粒型肺结核、真菌性肺部疾病、粟粒型肺癌、病毒性肺炎、尘肺等多种可能。患者无发热, 粟粒型肺结核可能性小; 无免疫力低下的宿主因素, 无喘息、气促等症状, G 试验、GM 试验阴性, 真菌性肺部疾病考虑依据不充分; 无恶病质与进行性加重呼吸困难, 血肿瘤标志物检测正常, 肺癌也缺乏证据; 无粉尘接触史, 尘肺可以排除。结合其皮疹、血嗜酸性粒细胞增高等证据, 要注意过敏性疾病可能。本应行经支气管镜肺活检, 但患者血嗜酸性粒细胞增高, 应警惕局部麻醉时过敏可能发生的窒息, 建议暂缓。至于患者咯脓痰, 肺部湿性啰音, 考虑多因继发细菌感染所致, 建议进行抗感染治疗。

胡章学教授 (华西医院肾内科): 患者既往无肾病史, 小便常规提示白细胞尿, 结合肾功能损伤、血嗜酸性细胞增多等, 考虑尿白细胞中嗜酸性粒细胞比例增大, 肾功能损伤可能与此有关。如行肾穿刺见肾组织嗜酸性粒细胞浸润则可支持嗜酸性细胞增多综合征诊断。该患者有肺脏、肾脏损伤, 应注意除外血管炎, 但已行血 ANCA 检测, 结果为阴性, 不支持; 还要注意除外过敏性疾病。泌尿系结核不考虑。

白红利教授 (华西医院影像科): 患者入院时肺部病灶为弥漫性粟粒结节影, 让人首先联想到粟粒型肺结核可能, 但仔细看来仍有不同。首先, 患者粟粒结节中夹杂腺泡结节; 其次, 上肺分布较少, 不均匀, 这些都和粟粒型肺结核影像学“三均匀”表现不同。另外应注意鉴别尘肺, 但尘肺的结节通常以肺上野、肺内带对称性分布为主, 结节密度较高, 本例患者结节的分布并无此类特征, 故不支持。结节影考虑为非感染性炎症所致改变。

李薇副教授 (华西医院皮肤科): 患者为中年女性, 反复全身皮疹 5 个多月, 伴瘙痒、脱屑, 院外糖皮质激素治疗一度有效, 但因患者不规律使用糖皮质激素治疗又复发, 此次入院患者皮疹再次加重, 同时并发肺部粟粒结节、肾功能损伤等多器官系统损伤, 血嗜酸性粒细胞增多。皮肤活检未见干酪样坏死和朗罕细胞等皮肤结核特征性病变, 故不支持皮肤结核; 患者一般情况好, 肿瘤标志物检测正常, 未见肿瘤征象; 无寄生虫接触史, 血寄生虫抗体阴性, 寄生虫病不考虑; 无过敏史, 无明确过敏因素, 瘙痒不显著, 无抓痕, 过敏性疾病证据不足。结合前述临床征象, 可考虑诊断嗜酸性粒细胞增多综合征, 建议贵科回溯其 6 个月前血常规资料, 了解外周血嗜酸性粒细胞变化情况, 如确实血嗜酸性粒细胞增多 6 个月以上, 可诊断本综合征。治疗上使用糖皮质激素, 疗程个体化, 观察皮肤情况及定期进行胸部 CT 复查以评估疗效。

综合专家会诊意见, 与患者及家属沟通后, 先予以甲强龙 (40 mg/次, 1 次/d, 静脉点滴)、氯雷他定 (10 mg/次, 1 次/晚, 口服)、维生素 C (3 g/次, 1 次/d, 静脉点滴), 外用抗炎止痒软膏等对症治疗。10 d 后患者全身皮疹颜色变淡, 脱屑减少, 胸部 CT 复查 (2016 年 4 月 21 日) 示双肺粟粒结节减少、左肺上叶舌段条索及实变影 (图 3, 4), 多系感染灶病变。后又继续使用甲强龙 (40 mg/次, 1 次/d, 静脉滴注), 克林霉素 (1.2 g/次, 2 次/d, 静脉滴注) 抗感染治疗。12 d 后再次行胸部 CT 复查 (2016 年 5 月 3 日), 示双肺粟粒结节及左肺实变基本消失, 遗留少许纤维条索 (图 5, 6)。外周血嗜酸性粒细胞复查, 计数为 $0.15 \times 10^9/L$ 。肾功能、尿常规指标恢复正常。结合患者有多系统受累 (以皮疹、双肺粟粒样改变为主)、查血常规示嗜酸性粒细胞增多及糖皮质激素治疗有效等情况, 考虑诊断为嗜酸性粒细胞增多综合征。遵照皮肤科会诊意见, 患者出院后继续口服强的松 (20 mg/次, 2 次/d, 每 2 周减 5 mg)。出院 5 个月后电话随访, 患者自诉回家后按照医嘱规律口服糖皮质激素 (强的松) 治疗, 皮疹逐渐消失, 未再复发; 于当地医院进行胸部 CT 复查, 未发现明显异常。

文献复习并讨论

双肺粟粒结节影患者常需考虑粟粒型肺结核诊断, 常见

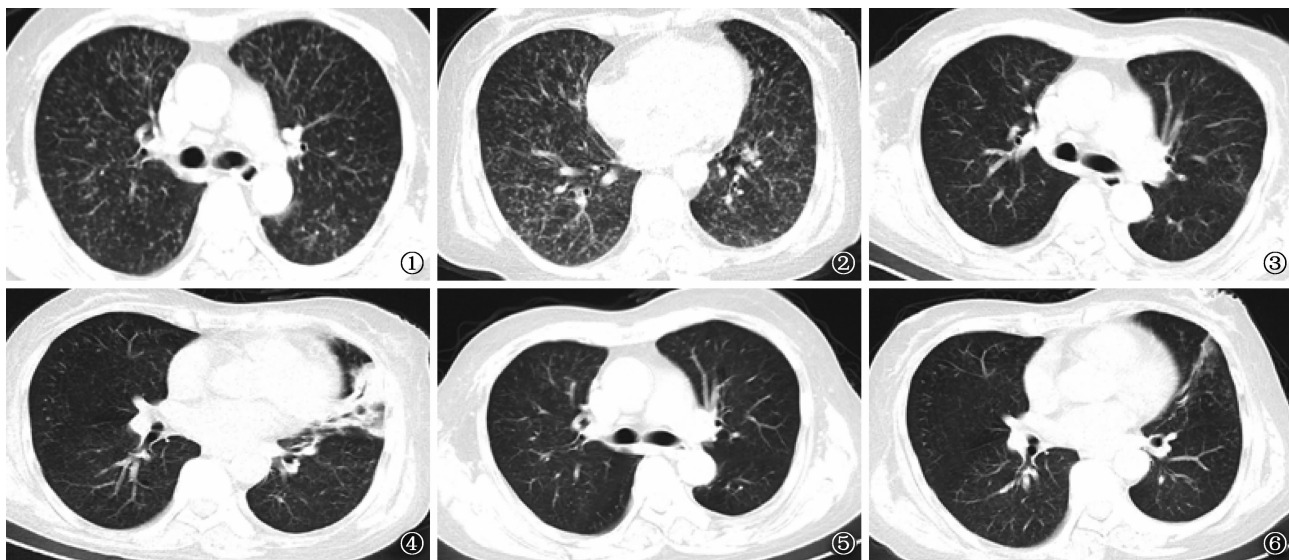


图 1~6 患者,女,46 岁,嗜酸性粒细胞增多综合征。图 1、2 为患者入院采用糖皮质激素治疗前(2016 年 3 月 23 日)CT 检查,显示双肺弥漫结节影,主要系粟粒结节;图 3、4 为患者进行糖皮质激素治疗 10 d 后(2016 年 4 月 21 日),CT 检查显示双肺结节减少,出现舌段斑片影;图 5、6 为患者进行糖皮质激素治疗 22 d 后(2016 年 5 月 3 日),CT 检查显示双肺仅后遗少许纤维条索

鉴别诊断有肺结节病^[1]、尘肺、粟粒型肺癌、肺曲菌病等。但最终诊断为嗜酸性粒细胞增多综合征的甚为少见^[2]。

嗜酸性粒细胞增多综合征诊断标准^[3-4]:①外周血嗜酸性粒细胞增多($\geq 1.5 \times 10^9/L$)持续至少 6 个月,或病程不足 6 个月但伴有器官损伤的证据;②有多器官受累的症状和体征;③排除寄生虫感染、过敏、恶性肿瘤等其他可引起嗜酸性粒细胞增多^[5]的原因。嗜酸性粒细胞增多综合征是一组病因不明,以骨髓、外周血和组织中嗜酸性粒细胞增多为特点,伴有终末器官损伤的疾病^[6]。主要以皮肤受累为主,多数皮疹呈多形性;且外周血嗜酸性粒细胞增多,达 $1.5 \times 10^9/L$ 以上,且持续 6 个月以上。少数可具有多系统受累,如心脏、肺、神经系统、肝、脾、肾、胃等。在一项回顾性研究(188 例高嗜酸性粒细胞综合征患者),其中皮肤最常受累,其次为肺脏,再次为胃肠道,极少数有心脏受累^[7]。虽然血中嗜酸性粒细胞增多能提供一定的帮助,但临床诊断仍有一定争议,尤其是以除皮肤受累外的其他系统损伤为主要临床表现的疾病,诊疗过程中容易出现误诊。

本例患者为皮肤、肾脏、肺脏多系统受累,虽有皮疹及外周血嗜酸性粒细胞增多,但以肾功能不全为首表现,且胸部 CT 提示双肺粟粒结节影,故不易诊断^[8]。入院后经深入检查,皮肤科及我科多次讨论后建议采用糖皮质激素治疗,使得患者皮疹及胸部 CT 复查均明显好转。回顾此患者诊治过程,发现患者虽然双肺存在粟粒型结节影,与血行播散性肺结核酷似,但疾病过程中主要以肾功能损伤、皮疹为主要临床表现,无发热症状、存在双肺湿性啰音、血嗜酸性粒细胞增多等临床征象均与常见的粟粒型结核不同,使用糖皮质激素后粟粒结节逐渐消退,明显与结核病有异(一项回顾性报道中,141 例血嗜酸性粒细胞增多症患者中,糖皮质激素单药治疗者有 85% 可达到完全或部分缓解^[7])。回溯本例患者检验资料,发现外周血嗜酸性粒细胞升高已长达 6 个

月。故诊治过程中回溯其临床资料、多学科协作会诊、必要的病理学检查对本病的诊断至关重要;痰抗酸杆菌涂片、血寄生虫抗体、肿瘤标志物等检测可排除其他疾病,也十分必要。明确诊断后应首选糖皮质激素治疗,病情稳定后逐渐减量;若无效,可加用羟基脲和长春新碱治疗。最后要说明的是,嗜酸性粒细胞增多综合征可能是多种疾病的表现,虽然本例患者考虑特发性可能性大,但仍需进一步随访观察,以发现或寻找可能的病因,尤其要进行胸部 CT 复查及肾功能的随访。

参 考 文 献

- [1] 柯淑君,施珏倩,于红,等.以粟粒样结节为主要表现的肺结节病和肺结核的 CT 鉴别诊断. 海军医学杂志,2015,36(6):520-522,533.
- [2] 于景波,于丽华,何震宇,等.嗜酸性粒细胞增多症 18 例临床分析. 中国临床实用医学杂志,2010,4(6):221-222.
- [3] Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome; analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine(Baltimore), 1975, 54(1):1-27.
- [4] Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(1):45-49.
- [5] 李敦臣,姜荣燕.40 例儿童嗜酸性粒细胞增多症临床分析及远期随访. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2009,14(3):141-142.
- [6] Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders; 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol, 2014, 89(3):325-337.
- [7] Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(6):1319-1325.
- [8] 刘景阳,梁建琴,王金河,等.特发性嗜酸性粒细胞增多症误诊为肺结核 1 例. 山东医药,2010,50(52):47.

(收稿日期:2016-09-08)

(本文编辑:孟莉 薛爱华)