

# 发热、嗜酸性粒细胞增多患者诊治的临床体会

赵丹\* 曲晓晓

山西省运城市中心医院血液内科,山西运城 044000

**关键词** 发热;嗜酸性粒细胞增多;隐球菌肺炎吸虫病

**中图分类号** R557+.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230216

在正常的生理情况下,外周血嗜酸性粒细胞百分比 $<5\%$ ,绝对值 $<0.5 \times 10^9/L$ ,若嗜酸性粒细胞绝对值 $>0.5 \times 10^9/L$ ,称为嗜酸性粒细胞增多。根据引起嗜酸性粒细胞增多的原因不同,分为继发性、克隆性及特发性嗜酸性粒细胞增多。临床上发热、嗜酸性粒细胞增多的患者并不少见,需要仔细鉴别是什么原因导致发热、嗜酸性粒细胞增多,从而进一步针对病因治疗。本文通过再次回顾性学习相关病例,从现阶段医学发展的视角再次讨论此类疾病的诊治体会。

## 病例资料

患者女,24岁,因“产后42天,发热、干咳2周”入住山西省运城市中心医院血液内科。患者于2008年9月29日顺产一活女婴。10月30日受凉后出现干咳、无咳痰,发热,体温高达 $40.2^\circ\text{C}$ ,常于午休及夜间出现,无寒战、头痛,无胸痛、腹痛、呕吐、腹泻、皮疹、关节疼痛等。就诊于当地医院查血常规白细胞(WBC) $18.0 \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞(eosinophil,E)比例最高占 $57\%$ ,经抗感染及对症治疗无缓解。11月11日以“发热原因待查”收入院。患者既往体健,起病前一月余有食用蝻蛄史。入院体检:T $38.6^\circ\text{C}$ ,R 20次/min,P 78次/min,BP 110/72 mmHg,咽稍充血,甲状腺不大,左侧颈部触及3枚小黄豆般大淋巴结,无触痛,颈软。双肺呼吸音稍粗糙,余无异常。心率78次/min,律齐,叩诊心界不大,心尖部未及病理性杂音。腹软,右上腹有压痛。肝区有叩击痛,肝右肋下3 cm,脾左肋下5 cm,质中,无触痛。生理反射正常,肌张力正常,肌力5级,病理反射未引出,Kerning征阴性。检查:血常规WBC  $16.8 \times 10^9/L$ ,N  $12.4 \times 10^9/L$ ,E  $16\%$ ,RBC  $4.21 \times 10^{12}/L$ ,Hb 105 g/L,PLT  $304 \times 10^9/L$ ,ALT 110 IU/L,尿、粪常规,甲、乙、丙、戊型肝炎病毒抗体、HIV抗体、寄生

虫(血吸虫、肺吸虫、肝吸虫、旋毛虫、囊虫)抗体均阴性,风湿病相关抗体血ANA、抗ds-DNA等阴性、免疫球蛋白IgG、IgA、IgM、补体C<sub>3</sub>均正常范围,补体C<sub>4</sub> 0.41 g/L略高于正常上线(0.40 g/L)。肿瘤标志物糖链抗原19-9 50.76 U/mL,糖类抗原125 167.40 U/mL,轻度升高。血 $\beta$ -HCG及子宫附件B超均正常。腹部彩超:肝脾肿大,形态无异常,门静脉不宽,胆囊、胰腺未及异常。腹膜后多发淋巴结增大。胸部CT示右侧胸膜腔内见少量液体密度影,左侧胸膜增厚,双肺可见散在小结节影及片状密度增高模糊影,纵膈内淋巴结增大、增多,右侧肺门淋巴结增大,肝脾体积增大,见图1。头颅CT增强未见明显异常。骨髓细胞学:骨髓增生活跃至明显活跃,粒:红5.2:1,分类中粒系占 $76.4\%$ ,其中原始、早幼粒细胞 $4\%$ ,中性粒细胞各阶段细胞比例大致正常或偏低,嗜酸性粒细胞明显增多, $38.8\%$ ,以成熟阶段为主,红系细胞减少,占 $14.8\%$ ,成熟红细胞部分中心淡染区增大,淋巴细胞 $10\%$ ,单核细胞 $7\%$ ,浆细胞 $0.8\%$ ,血小板散在、易见,易找到巨核细胞。

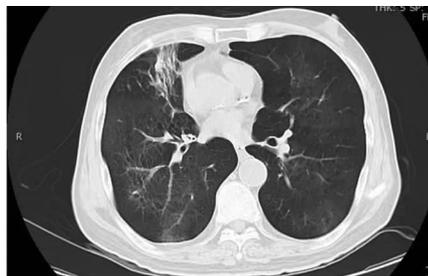


图1 治疗前胸部CT

入院当晚患者发热时起皮疹,为斑丘疹伴痒感,遍布全身及面部,给予非那根口服后,皮疹消退。以后每晚发热时均出现类似皮疹,热退后疹消。曾先后给予万古霉素、美罗培南抗感染治疗未见疗效。

\*通信作者:赵丹,E-mail:957840872@qq.com,山西省运城市河东街3690号

外周血细胞查融合基因:未检测到 FIP1L1/PDGFR $\alpha$  融合基因转录本。11月14日起予吡喹酮(1400 mg,口服,3次/d)诊断性治疗3d未见疗效。11月17日患者入院当天所抽取的血培养报告找到新型隐球菌,药敏结果对氟康唑及两性霉素B均敏感,再行腰椎穿刺术,结果示脑脊液压力60滴/min,无色,清亮,蛋白定性(-),红细胞计数:0,有核细胞计数:  $1 \times 10^6$ /L,乳酸脱氢酶10 U/L,钾2.18 mmol/L,钠140.8 mmol/L,氯119.8 mmol/L,葡萄糖4.88 mmol/L,白蛋白83.6 mg/L。脑脊液抗酸染色阴性,印度墨汁染色示新型隐球菌,脑脊液培养发现新型隐球菌,药敏对氟康唑敏感。再次追问病史,患者起病前有家禽类接触史。结合其肺部病变,最后“发热待查”诊断为“新型隐球菌血症”、“肺隐球菌病合并新型隐球菌脑膜炎”,予氟康唑0.6g/d静脉滴注,连续3d。第4天起氟康唑调整为0.4g/d静脉滴注,并加用两性霉素B(华北制药),起始日5mg静脉滴注,次日10mg,第3天起25mg/d静脉滴注。用药第2天起患者未发热,肝区疼痛明显减轻,复查嗜酸性粒细胞比例及计数均降至正常。后多次复查均正常。11月24日复查胸部CT:较前明显吸收好转,见图2。患者拒绝复查脑脊液,体检无明显阳性体征,11月27日要求出院。在当地按上述方案继续氟康唑及两性霉素B治疗(共35d),复查肝功能ALT72 IU/L,血常规WBC  $6.5 \times 10^9$ /L,E4.7%,于12月20日自行停用抗真菌药物。2009年1月11日患者再度出现发热,体温最高38 $^{\circ}$ C,第3天再住我院,查ALT131 IU/L,AST98 IU/L,TB83.3  $\mu$ mol/L,DB45.0  $\mu$ mol/L,予护肝治疗。次日胸部CT:两肺广泛弥漫分布小点状及结节状高密度灶,主要以两上肺及右中叶较为明显,肺门未见明显增大,双侧锁骨上下区及纵隔淋巴结明显增大增多,支气管旁淋巴结亦见增多,右心膈区亦见有淋巴结增大,以上改变符合感染性病变,结合临床表现多为播散性新型隐球菌感染。考虑患者反复发热,多处淋巴结增多增大,为排除淋巴瘤等疾病,行骨髓细胞学、组织学、骨髓培养,IgH/TCR基因重排、白血病融合基因、流式细胞学均未见异常。1月17日改用伊曲康唑抗真菌治疗(第一个48h0.2g,q12h静脉滴注,以后0.2g/d静脉滴注),2天后患者热退。2月6日患者要求出院,嘱院外继续抗真菌治疗(伊曲康唑0.2g口服,1次/d;氟康唑第一个48h,0.6g静脉滴注,1次/d,以后0.4g静脉滴注,1次/d)及护肝治疗,3月20日停用伊曲康唑(共用

64d),单用氟康唑治疗<sup>[1]</sup>。5月20日氟康唑改口服0.4g,1次/d,至7月6日门诊随访,无发热。用药期间复查患者血常规正常,胸部CT逐步好转,见图3,4。

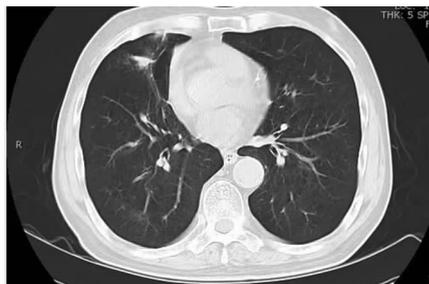


图2 治疗8d后胸部CT



图3 用药期间复查胸部CT(2009年3月14日)

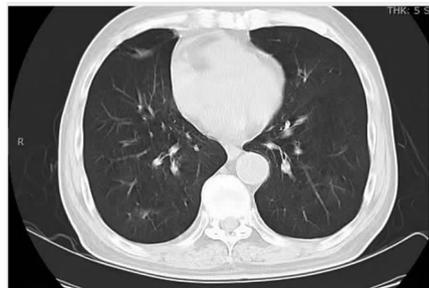


图4 用药期间复查胸部CT(2009年4月14日)

## 讨论

患者发热,血中、骨髓中嗜酸性粒细胞比例均明显升高,胸部CT双肺可见散在小结节影及片状密度增高模糊影,结合起病前一月有食用蝾蛄史,体检右上腹压痛及肝区叩痛阳性,我们首先考虑了寄生虫病:肺吸虫病是由肺吸虫感染导致的食源性疾病,摄入生的或未熟的含有肺吸虫囊蚴的淡水蟹及蝾蛄(小龙虾)而感染。肺吸虫侵犯肺部表现为咳嗽、咳痰、胸痛等,可致胸膜、心包炎症,引起胸腔积液及心包积液。约20%~45%的肺吸虫病患者有颅脑损伤表现。绝大多数肺吸虫病患者可见白细胞及嗜酸性粒细胞增高<sup>[2]</sup>。嗜酸性粒细胞对肺吸虫的诊断

特异性不高,因其他疾病如变态反应性疾病、血液系统恶性疾病等也能引起相同的改变。因此,患者嗜酸性粒细胞升高时,应当结合临床表现、流行病学等因素综合考虑是否有肺吸虫感染。嗜酸性粒细胞在治疗后下降或恢复正常,可作为诊断依据及疗效评价的简易指标,肺吸虫病患者有浆膜腔积液时,积液检查可见嗜酸性粒细胞、乳酸脱氢酶、腺苷脱氨酶、IL-5等增高,葡萄糖降低。CT在肺吸虫移行阶段主要表现为炎症、出血等,后期可形成囊肿、结节,支气管周围炎样改变,胸腔积液等。MRI最典型的表现是隧道征<sup>[2]</sup>。其次,考虑是否有风湿免疫性疾病:患者为年轻女性,高热、皮疹、嗜酸性粒细胞升高,因抗核抗体阳性需待疾病发展到一定阶段才能表现出来,故尽管风湿免疫学检查阴性,结缔组织疾病尚不能排除。但该类疾病虽可有嗜酸性粒细胞增高,一般不会高达57%。需定期监测ANCA、抗核抗体。

根据患者病史特点及临床表现、胸部CT,寄生虫疾病不能排除。另外患者发热、肝脾肿大,隐球菌感染不排除。隐球菌是一种条件致病菌,新型隐球菌常感染免疫受损者。肺隐球菌临床表现多样,无症状性肺结节、咳嗽、胸痛,经血液传播,透过血脑屏障播散至脑,隐球菌具有极强的嗜中性,表现为亚急性或慢性病程,但有时表现为爆发性,早期症状和体征往往不特异,可表现为发热、头痛、咳嗽、呼吸困难,伴颅内压增高引起的恶心、呕吐、颈部僵硬、视觉症状、性格改变等。其他类型中枢神经系统隐球菌如脑膜脑炎型、肉芽肿型和囊肿型,因有脑实质受累或占位,常伴有偏瘫、失语或局限性癫痫发作等症状。中枢神经系统隐球菌病是隐球菌感染最常见的形式,而且预后严重、病死率高,即使经过正规治疗,仍有25%~60%的病死率<sup>[3,4]</sup>。隐球菌荚膜多糖抗原阳性提示隐球菌感染。建议患者做腰椎穿刺,脑脊液培养及印度墨汁染色,以排除之。

患者发热时出现皮疹可能与嗜酸性粒细胞中毒颗粒释放有关。对嗜酸性粒细胞增多症者首先要排除继发性嗜酸粒细胞增多,感染因素如寄生虫感染最常见。此外,过敏性疾病、药物反应、自身免疫性疾病、肾上腺皮质功能减退等均可引起嗜酸性粒细胞增多。为排除原发性(克隆性)嗜酸粒细胞增多,应行外周血涂片、骨髓形态学、细胞遗传学及FISH、细胞免疫表型等检查,以协助疾病诊断。注意与PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ 、FGFR1以及PCM-JAK2融合基因相对应的4q12、5q31-33、8p11-13区域重排及t(8,9)(P22;P24.1)染色体异常。若阳性,考虑髓系/淋

系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多;若为阴性,但存在其他克隆性改变或有原始细胞增多,则考虑为慢性嗜酸粒细胞白血病(CEL-NOS)<sup>[5]</sup>。还需注意有无T淋巴细胞免疫表型和克隆性TCR重排,是否存在异常表型淋巴细胞的嗜酸粒细胞增多症(hypereosinophilia, HE)。若以上检查均为阴性,但外周血AEC $>1.5 \times 10^9/L$ ,则诊断为特发性HE,如同时伴有器官组织受累,则诊断为特发性高嗜酸粒细胞增多综合征<sup>[6]</sup>。

结合该患者嗜酸性粒细胞高,糖链抗原19-9及糖类抗原125轻度升高,可考虑以下2种情况:嗜酸性粒细胞肉芽肿:可广泛浸润各器官如肾、肺、皮肤,且因病程长短、表现不一。该疾病主要依赖组织学检查。伴癌综合征:患者糖链抗原19-9及糖类抗原125特异性均不高,可能性小。患者虽有糖链抗原19-9及糖类抗原125升高,而 $\beta$ -HCG、子宫及附件B超均未见明显异常,故基本排除妇科肿瘤方面疾病。另患者产后伤口恢复可,且血中以嗜酸性粒细胞而非中性粒细胞升高为主,可基本排除产褥感染。

该患者发热、干咳、嗜酸性粒细胞增高,但无头痛及神经系统阳性体征,头颅CT增强亦未见明显异常,如无病原学结果则诊断隐球菌感染较困难。今后临床上对不明原因发热患者建议常规行腰椎穿刺术,以减少误诊和漏诊。另外,本病最初只注意到寄生虫接触史,未能了解到家禽接触史。可见,必须高度重视病史采集,详尽的病史采集对于诊断有较高的提示作用。

隐球菌病早期和急性期嗜酸性粒细胞升高是其血液学特点,随着治疗,嗜酸性粒细胞下降则可作为临床好转的提示。隐球菌病致嗜酸性粒细胞升高的机制可能是由于新型隐球菌荚膜某些特定成分,如荚膜多糖等引起变态反应,致使淋巴细胞产生嗜酸性粒细胞集落形成因子,白介素-5使骨髓中嗜酸性粒细胞分化增加,从而使外周血嗜酸性粒细胞增加。脑脊液墨汁染色涂片可见新型隐球菌酵母细胞周围有一圈透亮的厚荚,但需与白细胞和脓细胞的假荚膜鉴别,后者外围也可见狭窄的透亮折光圈,但边缘模糊,且无法看到隐球菌所具有的厚壁及胞内反光颗粒<sup>[7,8]</sup>。脑脊液隐球菌培养:培养基常规选用沙氏葡萄糖琼脂斜面,无菌条件下接种2管,每管接种0.5 mL脑脊液,分别置25 $^{\circ}C$ 及37 $^{\circ}C$ 培养2~4周,培养基中不应加放链菌酮,因其对隐球菌有抑制作用。一般未经抗真菌治疗的患者,脑脊液中隐球菌在37 $^{\circ}C$ ,3~4 d开始生长,但经抗真菌治疗后

的患者,最迟可在3周开始生长,少部分菌株在37℃不生长,只能在25℃生长,但并不代表其不具有侵袭力。免疫学诊断包括隐球菌荚膜抗原检测、酶联免疫分析法、侧流免疫层析法等,目前,乳胶凝集试验检测新型隐球菌荚膜多糖抗原是一种简便、快速、有效诊断隐球菌感染的实验室方法,在早期快速诊断中明显优于传统的培养法和镜检法<sup>[9,10]</sup>。

肺部隐球菌感染CT影像学表现多样,可表现为孤立的结节或肿块型、多发结节、实变、弥漫型,所有的结节或实变均位于肺外带,呈聚集分布,结节或肿块边缘不规则,可见支气管充气征,呈宽基底向外紧贴胸膜。可出现厚壁空洞,周边有“晕征”<sup>[11,12]</sup>。

近年提出的嗜酸性粒细胞肺病是以肺组织和/或外周血嗜酸粒细胞增多,同时伴有肺部浸润影的一组疾病。检测肺泡灌洗液中嗜酸粒细胞含量是目前诊断方法,以肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞超过25%为诊断标准<sup>[13]</sup>。该患者诊断为新型隐球菌感染继发嗜酸性粒细胞增多,而非嗜酸粒细胞肺病。临床上发热、嗜酸性粒细胞增多并不少见,需仔细鉴别,多学科协作,找到病因,掌握治疗方法,更好为患者服务。

#### 参考文献

- 1 苏玉莹,赵建平,王坚苗.氟康唑体外不敏感隐球菌感染1例并耐药相关研究现状[J].内科急危重症杂志,2019,25(3):249-252.

- 2 胡杨红,詹学.肺吸虫病的诊治进展[J].中华临床医师杂志,2017,11(5):849-853.
- 3 冯瑞枝,林波森,梁文,等.肺隐球菌病的CT影像表现[J].临床肺科杂志,2016,21(11):1986-1989.
- 4 Yamamura D, Xu J. Update on pulmonary cryptococcosis[J]. Mycopathologia, 2021, 186(5):717-728.
- 5 袁硕,张敬宇.嗜酸性粒细胞增多相关疾病研究进展[J].中华内科杂志,2017,56(9):697-700.
- 6 李剑,赵永强.高嗜酸细胞综合症的诊断和治疗[J].内科急危重症杂志,2010,16(4):175-177.
- 7 程爱国,郑晓云,张桂芳,等.隐球菌病伴嗜酸粒细胞增多14例临床分析[J].医师进修杂志,2005,28(8):50-50,54.
- 8 Fisher KM, Montrief T, Ramzy M, et al. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians[J]. Intern Emerg Med, 2021, 16(4):1031-1042.
- 9 Iyer KR, Revie NM, Fu C, et al. Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges advances and future outlook[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(7):454-466.
- 10 Vieira R, Júnior J, Leite A, et al. Cryptococcal meningitis in patient with chronic myeloid leukemia[J]. Health, 2018, 10:1349-1356.
- 11 刘正印,王贵强,朱利平,等.隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J].中华内科杂志,2018,57(5):317-323.
- 12 Eboubou PE, Wandji Y, Betoko RM, et al. Cryptococcal neuromeningitis in immunocompetent infant in bonassama district hospital, douala: a case report[J]. Open Journal of Pediatrics, 2021, 11(4):810-815.
- 13 蒋捍东.嗜酸粒细胞性肺病的诊断与治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(6):417-418.

(2023-01-16 收稿 2023-03-24 修回)

(上接第163页)

#### 参考文献

- 1 张之南,郝玉书,赵永强,等.血液病学[M].北京:人民卫生出版社,2011.475,1025.
- 2 沈悌,赵永强.血液病诊断及疗效标准[M].第4版.北京:科学出版社.2018.4.119,149,151.
- 3 叶向军,李菁原,马淑艳,等.T幼淋巴细胞白血病2例[J].临床检验杂志,2018,36(12):951-952.
- 4 孙静芳,郭正武,胡高峰,等.T幼淋巴细胞白血病1例并文献复习[J].国际检验医学杂志,2015,36(23):3505-3506.
- 5 贺艳丽,杨晶,杜雯,等.24例大颗粒淋巴细胞白血病患者免疫表型和临床特征分析[J].内科急危重症杂志,2010,16(3):136-138.
- 6 肖超,张曦,常春康.大颗粒淋巴细胞白血病[J].中国实验血液学杂志,2014,22(3):829-835.
- 7 尤艳玲,杨桂玲.大颗粒淋巴细胞白血病的诊断与治疗进展[J].

实用临床医学,2021,22(5):102-106.

- 8 威廉姆斯血液病学/(美)肯尼斯·柯尚斯基主编;陈竺,陈赛娟主译.北京:人民出版社,2018.498,1427.
- 9 Katovic SK, Vasilj A, Rin Ćić G. T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia-Case Reports[J]. Acta Clinica Croatica, 2018, 572:362-365.
- 10 姜金龙,刘晓庆,杨慧,等.环孢菌素治疗大颗粒淋巴细胞白血病相关纯红细胞再生障碍研究[J].中国实用内科杂志,2021,41(10):859-862.
- 11 Zhu YM, Gao QY, Hu J, et al. Clinical and laboratory analysis of 17 patients with  $\gamma\delta$ T-cell large granular lymphocyte leukemia[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2020, 412:112-116.
- 12 赵莹,陈焯文,叶海燕,等.口服环磷酰胺治疗难治性T细胞大颗粒淋巴细胞白血病合并纯红细胞再生障碍性贫血的疗效[J].中国实验血液学杂志,2020,28(2):418-423.

(2022-01-24 收稿 2023-01-07 修回)