

嗜酸性粒细胞胃肠炎混合型1例 并文献复习

勾雷, 陈琦, 王小波, 王显飞*

川北医学院附属医院, 四川 南充

收稿日期: 2022年10月28日; 录用日期: 2022年11月22日; 发布日期: 2022年11月29日

摘要

嗜酸性粒细胞胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis EGE)是一种罕见的消化系统疾病,目前病因尚不十分清楚,主要临床表现有腹痛,其次为腹泻、恶心、呕吐和腹水等,但因临床表现缺乏特异性,临床上的漏诊率高,目前内镜下病理检查仍是主要的诊断方式,多点进行取材送检可降低漏诊率,类固醇和消除饮食法是各种治疗的基石。本文报道1例嗜酸性粒细胞性胃肠炎病例,并结合国内外相关文献进行分析。

关键词

嗜酸性粒细胞增多, 胃肠炎, 腹水, 内镜, 类固醇

One Case of Mixed Eosinophilic Gastroenteritis and Literature Review

Lei Gou, Qi Chen, Xiaobo Wang, Xianfei Wang*

The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

Received: Oct. 28th, 2022; accepted: Nov. 22nd, 2022; published: Nov. 29th, 2022

Abstract

Eosinophilic gastroenteritis (EGE) is a rare digestive system disease, the etiology is not very clear, the main clinical manifestations are abdominal pain, followed by diarrhea, nausea, vomiting and ascites. But due to the lack of specific clinical manifestations, the missed diagnosis rate is high in

*通讯作者。

clinical practice. Currently, endoscopic pathological examination is still the main diagnostic method. Multi-point sampling and inspection can reduce the missed diagnosis rate. Steroids and elimination diets are the cornerstones of various treatments. This article reports a case of eosinophilic gastroenteritis, and analyzes it in combination with relevant domestic and foreign literature.

Keywords

Eosinophilia, Gastroenteritis, Ascites, Endoscope, Steroid

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

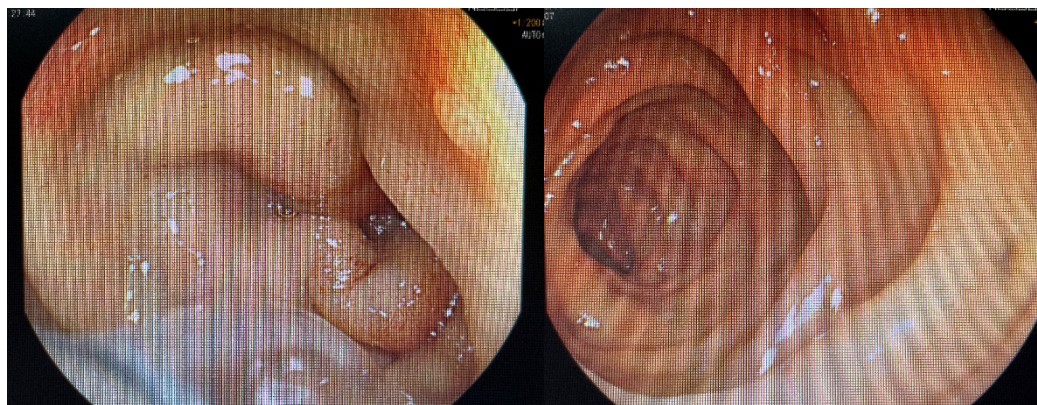
1. 引言

嗜酸性粒细胞性胃肠炎(Eosinophilic gastroenteritis, EGE)是一种以胃肠壁嗜酸粒细胞浸润为特征的良性炎症性胃肠道疾病,但是因为其缺乏特异的临床表现、临床医生对该疾病认识不足以及缺乏严格统一的诊断标准等原因,导致嗜酸性粒细胞性胃肠炎的漏诊率高。现对川北医学院消化内科的1例嗜酸性粒细胞性胃肠炎病例进行报道以增加对该病的认识。

2. 病例简介

患者,女,年龄54岁,主因“反复恶心、呕吐20+年,加重10+天”于2021-12-07收入四川省川北医学院附属医院消化内科,患者入院前20+年,反复于进食后出现恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,偶有黄绿色胆汁,无恶臭,量少,伴腹胀,无发热、纳差、腹痛、腹泻、吞咽困难、体重下降等症状。曾于院外行胃镜检查诊断提示“慢性胃炎”,予以相关治疗(具体不详),症状仍反复反作,10+天前上述症状加重,并伴纳差,半个月体内体重下降约7 kg。既往史:无哮喘及过敏史。家族史:无特殊。体格检查:生命体征平稳,全身浅表淋巴结未触及肿大。肺部听诊呼吸音清,未闻及干湿性啰音及胸膜摩擦音。腹部平软,无胃肠型及蠕动波,全腹轻压痛,剑突下有反跳痛,未触及腹部包块,肝、脾肋缘下未触及, Murphy(-), 移动性浊音(-), 肠鸣音减弱。

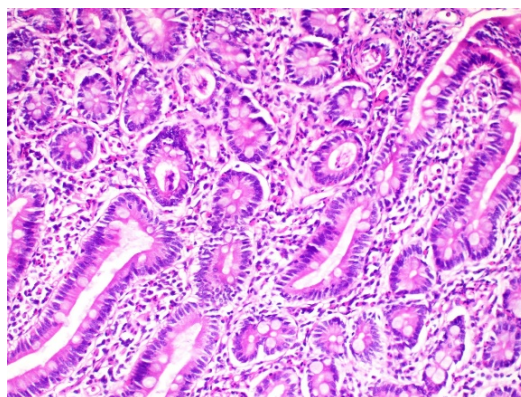
辅助检查:① 实验室检查:血常规:白细胞: $15.60 \times 10^9/L$ (参考区间: $3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$), 嗜酸性粒细胞绝对值: $8.75 \times 10^9/L$ (参考区间: $0.02 \sim 0.52 \times 10^9/L$), 嗜酸性粒细胞百分: 56.10% (参考值: 0.40%~8.00%); 腹水常规: 有核细胞数: $12265 \times 10^6/L$, 多核细胞数: 96%, 单个核细胞: 4.0%; 腹水液基见较多嗜酸性粒细胞; 骨髓涂片: 骨髓增生活跃, 粒系比例增高, 嗜酸性粒细胞明显增多, 细胞形态大致正常, 红系、淋巴系比例减低; 骨髓活检: 造血成分较少, 约占10%, 细胞形态未见明显异常; 骨髓外送基因未见明显异常。肝肾功、凝血功能、胰腺炎相关指标、消化道肿瘤标志物、电解质、心肌损伤指标、Cort + ACTH、甲状腺功能、腹水培养等均未见异常。② 内镜检查及病理结果: 胃镜: 胃体: 大弯侧上部及中部黏膜肿胀伴片状充血发红, 十二指肠球降交界处黏膜明显肿胀, 十二指肠降段见黏膜多发小片状充血肿胀改变(见图1), 于食管、胃、十二指肠多处取组织送检病理, 结果提示: 慢性炎症伴嗜酸性粒细胞浸润(见图2); 腹水病理: 查见较多嗜酸性粒细胞, 少许间皮细胞和中性粒细胞; ③ 影像学检查: 腹部超声: 腹盆腔可见片状液性暗区, 右侧结肠旁沟间距约4.9 cm, 内可见肠管漂浮。腹部CT: 小肠壁广泛增厚, 部分肿胀, 伴腹膜炎、腹腔多发散在炎症。



注：左：十二指肠球降交界，右：胃十二指肠降段

Figure 1. Results of gastroscopy

图 1. 胃镜检查结果



注：十二指肠球降交界

Figure 2. Gastrointestinal pathology (HE $\times 200$ 倍)

图 2. 胃肠病理检查(HE $\times 200$ 倍)

诊断：嗜酸性粒细胞胃肠炎混合型(黏膜型及浆膜型)。

治疗：在 2021-12-13 初步诊断为嗜酸性粒细胞胃肠炎后，即予以孟鲁司特钠口服 10 mg 1 次/天，同时辅以抗感染、腹腔穿刺抽腹水、保护黏膜等，4 天后复查血常规：嗜酸性粒细胞由入院时 8.75×10^9 (占比：56%) 降至 5.48×10^9 (占比：53%)，腹胀、恶心、呕吐症状较入院时明显好转，在排除隐匿性寄生虫感染、结核病、病毒感染等疾病后于 12-19 加用醋酸泼尼松片 口服 40 mg 1 次/天，1 周后复查嗜酸性粒细胞绝对值及占比恢复至正常，腹部超声提示腹水完全消失，患者症状已完全缓解，遂将泼尼松片调整为 30 mg 1 次/天，此后每周减量 5 mg 直至停药，激素治疗总周期 49 天，在后期中给予孟鲁司特钠口服 10 mg 1 次/天维持治疗，随访中，患者症状未再复发，且半年来多次复查血常规均正常。

3. 讨论

3.1. 流行病学

嗜酸性粒细胞胃肠炎是一种较为罕见的疾病，任何年龄阶段、男女均可发病，好发年龄为 20~50 岁，男女比为 2:1 [1]。该疾病归属于嗜酸性胃肠道疾病(eosinophilic gastrointestinal disease, EDGI)，EDGI 包括了嗜酸性食管炎(eosinophilic esophagitis EoE)、胃炎、十二指肠炎、结肠炎，其中嗜酸性食管炎的发病率

最高,有国际诊断指南,通常将嗜酸性胃炎和肠炎看作一个合并体,发病率次之,更为少见的是结肠炎。在一项给北美过敏症专家和儿科胃肠病学家的调查显示 EGE 的患病率为 0.022%~0.028% [2],但最近的研究表明 EGE 可能未得到充分的诊断, Cheek Hui [3]等人开展了一项关于有下腹症状患者嗜酸性胃肠炎患病率的前瞻性研究,该研究对 2649 名有下腹部症状的患者进行了结肠镜检查,结果显示有 64 名患者被诊断为嗜酸性粒细胞胃肠炎,患病率高达 2.6%,并不像以前通常认为的那样罕见。

3.2. 病因及机制

嗜酸性粒细胞胃肠炎的病因及发病机制尚未非常明确,患者胃肠道有大量嗜酸性粒细胞浸润,目前关于免疫球蛋白 E 介导的对各种食物过敏原的免疫反应的假设已被广泛接受[4],但在 2018 年美国过敏、哮喘和免疫学学会年会上组织的为期一天的研讨会表示, IgE 可能在发病机制中未起主要作用[5],因为在一项针对 IgE 的抗体奥马珠单抗在双盲、安慰剂对照临床试验中不能有效诱导 EoE 缓解[5] [6], IgG4 被认为可能在发病机制中发挥更重要的作用,但目前还未得到证实。

3.3. 临床表现

EGE 的临床表现缺乏特异性,其主要取决于胃肠道受累的节段及浸润深度,临床上按照浸润程度将 EGE 分为黏膜型、肌层型和浆膜型,黏膜受累最常见,临床可表现为胃肠道蛋白丢失、贫血、体重下降及腹泻等,肌肉层受累最常表现为梗阻,而浆膜层最罕见,常常引起腹腔积液。儿童和青少年有时还可表现为生长发育迟缓、闭经等。EGE 最常见的症状为腹痛(94.2%),其次为腹泻(61.7%)、恶心(56.1%)、呕吐(51.5%)和腹腔积液(28.3%) [7] [8]。本例患者有恶心、呕吐、体重下降、腹水等临床表现,考虑诊断为嗜酸性粒细胞胃肠炎混合型(黏膜型和浆膜型)。

3.4. 诊断

EGE 目前仍沿用 Talley 提出的诊断标准: 1) 存在胃肠道症状和体征; 2) 活检病理显示胃肠道有一个或一个以上部位的嗜酸性粒细胞浸润; 3) 除外寄生虫感染和胃肠道以外嗜酸粒细胞增多的疾病,如结缔组织病、特发性嗜酸粒细胞增多症、Crohn 病、淋巴瘤等[9]。临床上因缺乏特异的临床表现、临床医生对该疾病认识不足及缺乏严格统一的诊断标准等原因,导致 EGE 的诊断率较低,有研究表明,从症状出现到诊断 EGE 平均需要 3.6 年,有 38.2% 的患者漏诊[10],患者因常出现非特异性症状,44.3% 的患者在确诊 EGE 前被诊断为另一种胃肠道疾病。本例患者因入院时有较明显的胃肠道症状,且外周血嗜酸性粒细胞明显升高让我们高度怀疑 EGE,但多项研究均表明有相当一部分患者的外周血嗜酸性粒细胞并不会升高,因此外周血嗜酸性粒细胞升高并非诊断 EGE 的必要条件,在临床上当遇到患者有消化道症状不能用其他疾病解释或 CT 等影像学检查提示胃肠壁水肿局部或普遍增厚、腹腔积液等时,可完善内镜检查并取活检进一步明确,内镜下行病理活检是诊断 EGE 的重要手段,在没有已知的嗜酸性粒细胞增多相关原因的情况下,粘膜活检病理嗜酸性粒细胞 $\geq 30/HPF$ [11]即可考虑诊断 EGE。在 Cheek Hui [3]等人的研究中,嗜酸性粒细胞胃肠炎患者在胃肠镜下表现为正常粘膜外观的比例高达 92.2%,同样的,在 Wong [12]和 Pesek RD [10]等人的研究中也得出了类似的观察结果,可能是由于嗜酸性细胞浸润的斑块性和局限于上皮下层的浸润,内镜下外观可表现为红斑、溃疡、结节和黏膜脆性[10],但比例均较低。因此,如果仅对内镜下粘膜外观异常的患者进行活检,那么 EGE 的漏诊率将大幅升高,因此当临床医生高度怀疑 EGE 时,无论内镜下外观如何,都应对胃肠粘膜进行多点活检以提高诊断率。近年也有学者认为可以通过血清生物标志物对 EGE 进行诊断,但 Dellon [13]和 Ishihara S [14]的研究表明目前没有发现有血清生物标志物对嗜酸性胃肠道疾病患者的诊断或活动监测足够敏感。在本病例中,患者有腹胀、纳差、恶心、

消瘦等胃肠道症状，外周血嗜酸性粒细胞明显升高，既往无疫水接触史，且粪便未查见虫卵，考虑寄生虫感染可能性小，完善骨髓活检、骨髓基因检测后基本可排除肿瘤可能，在高度怀疑 EGE 的情况下，胃镜检查时多点取活检，结果提示多处黏膜大量嗜酸性粒细胞浸润，结合腹部 CT 等其他检查结果基本明确诊断。

3.5. 治疗

EGE 的治疗尚未达成共识，目前类固醇治疗和消除饮食是主要的治疗手段，大多数新诊断的 EGE 患者对全身性的类固醇治疗有效，个别患者停药后复发，但长期类固醇治疗可能引起隐匿性寄生虫、病毒、结核等疾病的爆发，且全身性类固醇可能与多种不良的长期副作用有关[3] [15] [16]，对 EGE 患者来说，全身性类固醇治疗的副作用风险可能超过其带来的益处，Pinetomde Chambrun [17]等人发现在所有嗜酸性粒细胞胃肠炎患者中，几乎一半(42%)患者会自发缓解，因此临床医生可能会犹豫是否需要每一个诊断 EGE 的患者进行全身性类固醇的治疗。基于过敏测试[18] [19]或去除 6 种常见食物组的消除饮食[20]有 70%至 80%的高成功率，然而，饮食疗法尚未能在成人中进行大规模研究及开展，主要原因是人们的依从性较差和限制饮食会导致生活质量下降等。一些新的治疗手段也被用于 EGE 的治疗，如：白三烯抑制剂、免疫调节剂、抗组胺药和肥大细胞稳定剂，炎性细胞因子(IgE 和 IL-5)的单克隆抗体的生物疗法也是新兴的治疗手段，研究表明，奥马珠单抗可有效减少 EGIDs 中外周血嗜酸性粒细胞增多，并表明 IgE 介导的过程在 EGIDs 中嗜酸性粒细胞炎症的产生中起主要作用，也就是说，抗 IgE 治疗，无论是单独使用还是与其他拮抗剂联合使用，都可能是 EGIDs 的有效治疗方法[20] [21] [22] [23] [24]。我们在考虑诊断 EGE 后初始予以孟鲁司特钠单药进行治疗，4 天后复查血常规嗜酸性粒细胞较入院时明显降低，且消化道症状也得到了一定的缓解，排除隐匿性寄生虫、病毒、结核等感染后联合口服醋酸泼尼松龙治疗，后期激素逐渐停药后单用孟鲁司特钠维持治疗，随访中，患者未诉有复发迹象，且半年内多次复查血常规均正常。

4. 总结

综上所述，嗜酸性粒细胞的病因和发病机制尚不十分清楚，外周血嗜酸性粒细胞升高是重要的线索，影像学检查提示胃肠壁水肿增厚也有一定的提示作用，当临床高度怀疑诊断 EGE 时可完善胃肠镜，并行病理检查进一步明确诊断，多点进行取材送检可降低漏诊率，类固醇和消除饮食法是各种治疗的基石，一些新兴的治疗手段也在研究和临床试验中。

参考文献

- [1] 丰艳, 燕善军. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎的诊断及治疗[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(4): 256-257.
- [2] Spergel, J.M., Book, W.M., Mays, E., et al. (2011) Variation in Prevalence, Diagnostic Criteria, and Initial Management Options for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in the United States. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **52**, 300-306. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181eb5a9f>
- [3] Hui, C.K. and Hui, N.K. (2018) A Prospective Study on the Prevalence, Extent of Disease and Outcome of Eosinophilic Gastroenteritis in Patients Presenting with Lower Abdominal Symptoms. *Gut and Liver*, **12**, 288-296. <https://doi.org/10.5009/gnl17056>
- [4] Ma, L., Zhang, L.W., et al. (2020) Eosinophilic Gastroenteritis with Multiple Serous Membrane Effusion as the First Sign: A Case Report and Literature Review. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1363-1364. <https://doi.org/10.1177/0300060520917274>
- [5] Spergel, J.M., Aceves, S.S., Kliewer, K., et al. (2018) New Developments in Patients with Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Presented at the CEGIR/TIGERS Symposium at the 2018 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Meeting. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.005>

- [6] Clayton, F., Fang, J.C., Gleich, G.J., *et al.* (2014) Eosinophilic Esophagitis in Adults Is Associated with IgG4 and Not Mediated by IgE. *Gastroenterology*, **147**, 602-609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.036>
- [7] 张彦军, 袁得峰, 张正聪, 等. 嗜酸性细胞性胃肠炎的临床特征与诊治分析[J]. 甘肃医药, 2016, 35(7): 523-525.
- [8] 许慧莹, 李月红, 庄震. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎一例报道并文献复习[J]. 中国全科医学, 2018, 21(24): 3005-3009.
- [9] Talley, N.J. (2008) Gut Eosinophilic in Food Allergy and Systemic and Autoimmune Diseases. *Gastroenterology Clinics of North America*, **37**, 307-332. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2008.02.008>
- [10] Chehade, M., Kamboj, A.P., Atkins, D. and Gehman, L.T. (2021) Diagnostic Delay in Patients with Eosinophilic Gastritis and/or Duodenitis: A Population-Based Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **9**, 2050-2059.e20. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.054>
- [11] Lwin, T., Melton, S.D. and Genta, R.M. (2011) Eosinophilic Gastritis: Histopathological Characterization and Quantification of the Normal Gastric Eosinophil Content. *Modern Pathology*, **24**, 556-563. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.221>
- [12] Wong, G.W., Lim, K.H., Wan, W.K., Low, S.C. and Kong, S.C. (2015) Eosinophilic Gastroenteritis: Clinical Profiles and Treatment Outcomes, a Retrospective Study of 18 Adult Patients in a Singapore Tertiary Hospital. *Medical Journal of Malaysia*, **70**, 232-237.
- [13] Dellon, E.S., Rusin, S., Gebhart, J.H., *et al.* (2015) Utility of a Noninvasive Serum Biomarker Panel for Diagnosis and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis: A Prospective Study. *American Journal of Gastroenterology*, **110**, 821-827. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.57>
- [14] Ishihara, S., Shoda, T., Ishimura, N., *et al.* (2017) Serum Biomarkers for the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis and Eosinophilic Gastroenteritis. *Internal Medicine*, **56**, 2819-2825. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8763-16>
- [15] Lucendo, A.J. and Arias, A. (2012) Eosinophilic Gastroenteritis: An Update. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **6**, 591-601. <https://doi.org/10.1586/egh.12.42>
- [16] Prussin, C. (2014) Eosinophilic Gastroenteritis and Related Eosinophilic Disorders. *Gastroenterology Clinics of North America*, **43**, 317-327. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.02.013>
- [17] Pineton de Chambrun, G., Gonzalez, F., Canva, J.Y., *et al.* (2011) Natural History of Eosinophilic Gastroenteritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 950-956.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.07.017>
- [18] Spergel, J.M., Andrews, T., Brown-Whitehorn, T.F., Beausoleil, J.L. and Liacouras, C.A. (2005) Treatment of Eosinophilic Esophagitis with Specific Food Elimination Diet Directed by a Combination of Skin Prick and Patch Tests. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **95**, 336-343. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61151-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61151-9)
- [19] Spergel, J.M., Beausoleil, J.L., Mascarenhas, M. and Liacouras, C.A. (2002) The Use of Skin Prick Tests and Patch Tests to Identify Causative Foods in Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **109**, 363-368. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121458>
- [20] Kagalwalla, A.F., Sentongo, T.A., Ritz, S., *et al.* (2006) Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **4**, 1097-1102. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.05.026>
- [21] Foroughi, S., Foster, B., Kim, N., *et al.* (2007) Anti-IgE Treatment of Eosinophil-Associated Gastrointestinal Disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **120**, 594-601. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.06.015>
- [22] Urek, M.C., Kujundzić, M., Banić, M., Urek, R., Veic, T.S. and Kardum, D. (2006) Leukotriene Receptor Antagonists As potential Steroid Sparing Agents in a Patient with Serosal Eosinophilic Gastroenteritis. *Gut*, **55**, 1363-1364. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.099465>
- [23] De Maeyer, N., Kochuyt, A.M., Van Moerkercke, W. and Hiele, M. (2011) Montelukast as a Treatment Modality for Eosinophilic Gastroenteritis. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, **74**, 570-575.
- [24] Sunkara, T., Rawla, P., Yarlagaadda, K.S. and Gaduputi, V. (2019) Eosinophilic Gastroenteritis: Diagnosis and Clinical Perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, **12**, 239-253. <https://doi.org/10.2147/CEG.S173130>