

· 临床病理讨论 ·

第 005 例——HIV 合并持续腹泻原因待查

杨滌 陈宝敏 赵红心

病例摘要

患者女, 54 岁, 主因持续腹泻 6 个月, 加重伴乏力 1 个月于 2007 年 6 月 4 日入院。患者入院前 6 个月(2006 年 12 月)开始无明显诱因腹泻, 为黄色稀便, 10 余次/d, 偶伴黏液脓血便, 无腹痛、腹胀、里急后重等。自服止泻药物, 但腹泻时轻时重。入院前 38 d(2007 年 4 月 28 日)住当地医院, 结肠镜提示: 溃疡性结肠炎? 横结肠息肉。曾予锡类散、激素等灌肠, 开始有效, 后效果差, 并予对症治疗, 腹泻无明显好转, 10 余天后出院, 住院期间 HIV 抗体初筛及确认试验阳性。入院前 1 个月(2007 年 5 月)腹泻加重, 乏力明显, 以“艾滋病, 腹泻原因待查”转入我院。患者自发病以来无发热、咳嗽、咳痰、胸闷、气短、盗汗等症状, 食欲差, 睡眠可, 近 2 月体重下降约 6 kg。

流行病学史: 1 年前因“贫血”有输血史, 否认卖血史及静脉吸毒史, 否认不洁性生活史, 否认不洁饮食史及疫水接触史。既往史: “高血压”病史 7 年, 一直口服降压 0 号, 血压控制平稳。“糖尿病”史 6 个月, 空腹血糖最高 12 mmol/L, 饮食控制, 未监测血糖。否认手术及外伤史, 否认食物及药物过敏史。

体格检查: 体温 36.9℃, 脉搏 80 次/min, 贫血貌, 皮肤巩膜无黄染, 浅表淋巴结不大, 心、肺查体无异常, 腹部: 脐周、下腹轻度压痛, 肠鸣音 4~6 次/min。

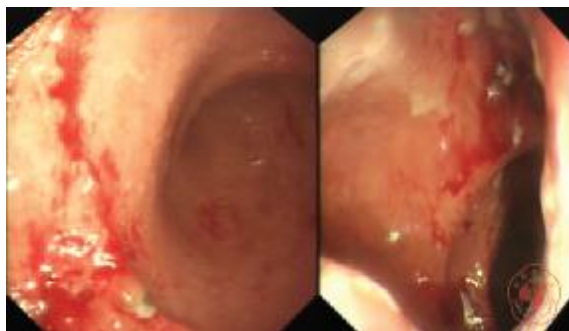
辅助检查: (1)血常规: WBC $5.2 \times 10^9/L$, HGB 77~60 g/L, PLT $255 \times 10^9/L$; 便常规(多次): 黏液血便, WBC 满视野, RBC 2~4/HP, 隐血(+); 便找原虫(多次): 见到溶组织阿米巴滋养体; 便涂片(多次): 未见抗酸杆菌及疑似酵母菌; 便培养: 阴性; CD4: 401~411 个/ μl ; HIV 并内脏利什曼原虫病(HIV-VL): 76 000 拷贝/ml; ESR 85 mm/h, CRP 86.8 mg/L; (2)结肠镜: 直肠、全结肠充血、水肿、增生、糜烂和大小不等溃疡, 覆白苔, 局部脓性分泌物附着, 易出血(图 1); (3)TORCH 系列: 均阴性; 甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒抗体、HBsAg 均阴性; 蛋白电泳: 白蛋白 42.7%, α_1 球蛋白 6.8%, α_2 球蛋白 10.7%, 球蛋白 10.7%, γ 球蛋白 29.1%; 肝功能: TP 58.8 g/L, ALB 17~27.0 g/L, CHE 1660~2876 U/L, 余正常; 胸片: 无异常; B 超: 肝囊肿, 脂肪肝倾向, 脾厚(4.0 cm)。

结肠病理: 其中 6 块黏膜表面溃疡形成, 2 块组织内可见陷窝脓肿、余 5 块黏膜表面大致正常, 腺体排列尚规整, 间质中大量淋巴细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润, 未见真菌菌丝及包涵体, 未见阿米巴滋养体。特殊染色: 抗酸染色

作者单位: 100011 北京市, 北京地坛医院

通讯作者: 杨滌 Email: yadio@sohu.com

(-), GMS(-), 免疫组织化学: CMV(-), CMV-pp65(-) (见图2~4)。



乙状结肠溃疡伴出血 直肠溃疡伴出血

图1

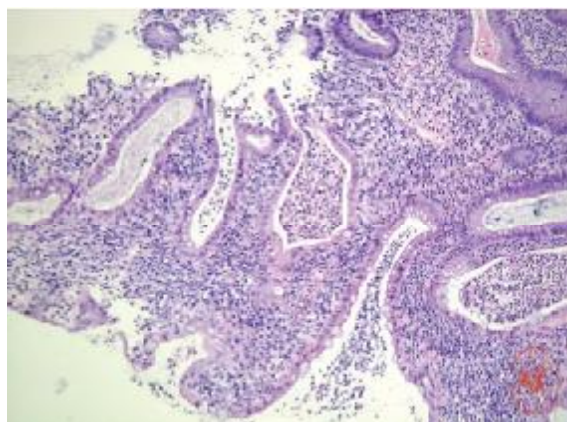


图2 结肠活检: 隐窝脓肿和间质中多量炎细胞浸润 (HE 染色, 200 ×)

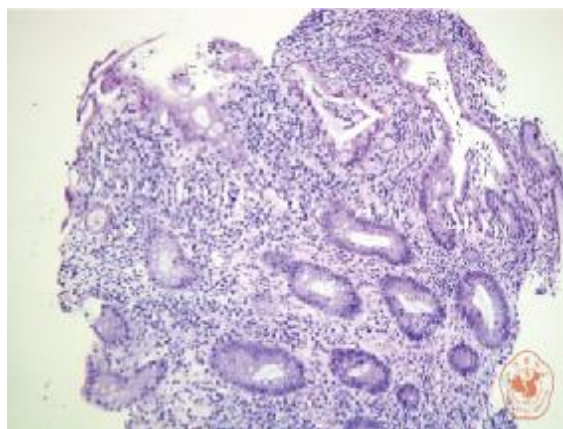


图3 结肠活检: 表面上皮坏死和间质中多量炎细胞浸润 (HE 染色, 200 ×)

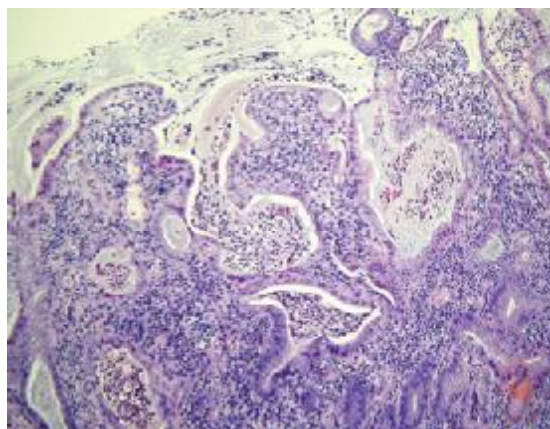


图4 结肠活检: 表面上皮附有黏液样渗出物, 隐窝脓肿和间质中多量炎细胞浸润 (HE 染色, 200 ×)

入院诊断: HIV 感染, 肠阿米巴病, 溃疡性结肠炎?

治疗情况: 第1阶段: 替硝唑 0.8 g/12 h, 静脉滴注(6月6日~6月25日)共19 d; 左氧氟沙星 0.2 g/12 h, 静脉滴注(6月12日~7月17日)共35 d; 丙种球蛋白 10 g 1次/d, 静脉滴注(6月12日~6月14日)共3 d。病情无好转: 午后发热, 体温达 39℃, 可自行缓解; 腹痛、脐周及下腹压痛; 腹泻黄色稀水便, 偶带鲜血或果酱样便; 严重低蛋白血症、贫血、面部浮肿。第二阶段: 美沙拉嗪缓释片(5A-SA) 1.0 g, 4次/d, 口服(6月21日开始)(6月29日~7月11日自行停药); 温盐水 + 美沙拉嗪 + 地塞米松 + 锡类散灌肠(6月26日~6月29日, 因血便停用); 异烟肼, 利福平, 吡嗪酰胺, 乙胺丁醇试验性抗结核(6月29日开始); 支持治疗: 输血、铁剂, 胸腺五肽, 能量支持; 6月29日拟加用氢化可的松 100 mg, 2次/d, 静脉滴注, 患者拒绝。

出院前情况(2007年7月17日): 腹泻改善, 黄色软便, 6~7次/d(6月29

日、6月30日两次鲜血便),腹痛及腹部压痛消失,便常规:未见原虫,RBC 0~2/HP,WBC 1~3/HP,体温高峰下降(39℃下降至37.5℃),盗汗明显。

复诊情况(40 d后,8月31日):出院后大便正常,但近半月腹泻加重,6~7次/d,偶带血丝,抗结核药规律服用,自停5A-SA半月余,重度贫血,HGB 48 g/L;心悸,双下肢、颜面浮肿;便常规:果酱样,WBC、RBC满视野,OB(+);便培养:(-)。予输血支持治疗,2 d后患者自动出院。

临床讨论

主治医师杨涤:总结本病例特点如下:(1)中年女性,广西人,慢性腹泻,基础病:HIV感染;(2)腹泻:>10次/d,黄色稀水便为主,偶有鲜血便、果酱样便,午后发热,盗汗,腹痛:脐周、下腹,伴压痛、贫血、营养不良;(3)便常规:大量红、白细胞,溶组织阿米巴滋养体,血象正常,CD4计数低下,ESR快;结肠镜、结肠病理:符合哪种疾病?(4)单一抗阿米巴治疗,症状无缓解,抗溃疡性结肠炎+抗结核症状缓解,停用抗溃疡性结肠炎药物后复发。病例讨论目的:此患者的诊断?上述3种疾病的鉴别、诊断依据?

陈宝敏博士:(1)此患者2次CD4计数均>400/ μ l,故处于HIV无症状感染期;(2)慢性阿米巴肠病依据:腹泻半年余,每日10次左右,黄色稀水便为主,偶有鲜血便、果酱样便。结肠镜下可见黏膜溃疡,便中可找到溶组织阿米巴滋养体或包囊,诊断明确;(3)溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)诊断依据:临床表现:慢性腹泻史、便血、黏液便、腹痛等。纤维结肠镜:结肠黏膜呈连续性病灶,糜烂和大小不等溃疡,溃疡间无正常黏膜,覆白苔,局部脓性分泌物附着,易出血。活检:可见陷窝脓肿,是较特征性的组织学改变,间质中大量淋巴细胞,中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润。贫血;血沉增快;低蛋白血症。粪便检查:肉眼见有脓血或黏液,涂片镜检示有红细胞、白细胞及脓细胞。国外文献报道,统计3013例中有21例阿米巴原虫被彻底消灭后转变成溃疡性结肠炎,占0.7%^[1]。2004年国内阿米巴并发UC频率:146例阿米巴肠病患者中有33例是阿米巴肠病并发溃疡性结肠炎患者,其发生率高达22.60%^[2],我国较高,是值得引起同行关注的问题。近10多年来国内外大量临床和实验研究表明,感染因素在溃疡性结肠炎病因方面的作用越来越受到重视。可能是阿米巴诱发肠黏膜损伤,改变了通透性,使共生菌群等进入肠黏膜,从而激发一系列特异的免疫反应,诱发溃疡性结肠炎的发生及病情的反复;(4)HIV与阿米巴病的相关性如何?有研究将203例HIV阳性患者与140例HIV阴性者暴露于阿米巴原虫,结果发现HIV阳性患者没有比HIV阴性者更易感染阿米巴,即HIV-1感染不是感染阿米巴的危险因子^[3];(5)鉴别诊断:肠结核:可有腹痛和腹泻,多有活动性肺结核病史,因咽下含有结核分枝杆菌的痰液致病。除肠道症状外,还伴有低热、盗汗、纳差等毒血症症状,肠镜可发现病灶,活组织检查如发现典型的干酪样肉芽肿或郎格罕氏细胞即可明确诊断。抗结核治疗后症状可迅速缓解。血吸虫病:也可有慢性腹泻、腹痛,有到流行区与疫水接触史(广西为流行区),结肠镜下观察,均与溃疡性结肠炎、结肠癌、肠结核有颇多

相似之处,盲肠或乙状结肠黏膜活组织检查可找到虫卵。粪便可检出血吸虫卵或孵化毛蚴阳性。伪膜性肠炎:也表现腹泻腹痛,但发病前均有抗菌素使用史。肠镜检查可见到结肠黏膜附有伪膜,大便中难辨梭状芽孢杆菌的细胞毒素阳性即可确诊,停用抗菌素后症状可缓解。克隆病(Crohn氏病):以末端回肠及右半结肠多见。临床表现可酷似UC,但往往无血便,以腹痛、黏液便为多见,也可出现肠梗阻。病变呈节段性,病灶间的黏膜正常,纤维肠镜检查可明确诊断。慢性细菌性痢疾:表现为慢性腹泻或黏液脓血便,但常有急性菌痢史。从粪便、盲肠拭子或结肠镜检查时所取得的渗出物进行培养,可分离出痢疾杆菌;(6)综合以上,认为腹泻原因除阿米巴肠病外,较倾向于溃疡性结肠炎,病情易反复,疗程宜长。

内镜室李坪医师:此患者结肠镜表现为多发溃疡,溃疡间肠黏膜基本正常,溃疡呈跳跃性,回盲部正常(图1)。UC一般表现为连续性的形态不规则的溃疡,而肠结核的好发部位在回盲部,可分为溃疡型、增殖型及混合型,早期局部充血、水肿,后期可见干酪样病灶、溃疡形成,或黏膜下层产生大量结核性肉芽组织和纤维增生,肠壁增厚变硬,致肠腔狭窄,此患者均不太符合。

病理科兰孟东博士:患者病理所见如前所述,主要以下几种疾病的鉴别:(1)肠阿米巴病:组织学表现为肠液化性坏死,组织坏死后迅速分解液化形成特殊性坏死,坏死组织内及交界处可见到阿米巴滋养体,烧瓶状溃疡形成,溃疡底部有纤维素及细胞碎屑覆盖,周围有数量不等的粒细胞形成分界,可见阿米巴滋养体,HE切片中呈灰蓝色,较巨噬细胞略大,有3~4个核;PAS染色(+)。艾滋病患者的阿米巴病:同性恋者发病率20%~30%。美国AIDS中,占1%~40%。除阿米巴结肠炎外,还可表现为阿米巴肝脓肿、肉芽肿性阿米巴脑炎、阿米巴角膜炎、皮肤阿米巴病。台湾报道HIV感染者对于侵袭性阿米巴病有较高的风险,表现为相对高频率的抗体滴度增高以及溶组织阿米巴在肠道的定植^[4]。而日本的研究表明,侵袭性阿米巴病在HIV感染者中并不常见,但在日本男性同性恋者中可以引起有症状的疾病^[5];(2)UC:表现为连续性病变,一般累及直肠及回盲部,黏膜充血水肿,大量淋巴细胞、浆细胞及中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润,溃疡浅,限于黏膜及黏膜下层;“陷窝脓肿”形成,小血管炎,血管壁呈纤维素样坏死,并可有纤维素血栓形成。无肉芽肿形成,病程长者,达10年以上,可有大量纤维组织增生,黏膜上皮异性增生,甚至癌变;(3)肠道巨细胞病毒(CMV)感染:CD4⁺ < 100/μl时易发生,在AIDS中发生率5%~10%,多累及结肠,食管至直肠各段均可;病理表现:黏膜糜烂,溃疡形成,血管炎,炎细胞浸润,巨细胞及包涵体;(4)肠道分枝杆菌感染:多累及回盲部,且多发生于小肠或直肠;病理:结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB):结核结节,干酪样坏死,抗酸杆菌(+);鸟分支杆菌复合群(*M. avium* complex, MAC):泡沫状组织细胞增生,可形成不典型肉芽肿,肥胖的组织细胞中含有短小杆状分枝杆菌。病变累及Peyer's patches和肠系膜淋巴结,可见肠黏膜糜烂。病理科之所以下“结肠慢性炎”的诊断,是因为患者的病理表现并未完全符合UC的诊断标准。

伦文辉博士: HIV 感染后, 腹泻常见, 临床较难鉴别诊断, 原因很多, 一般来讲与 CD4 计数相关, CD4 的计数水平可为临床提供线索。CD4 计数 $> 200/\mu\text{l}$ 时的腹泻可找原因, CD4 计数 $< 200/\mu\text{l}$ 时的腹泻较难找到原因, HIV 病毒本身也可引起腹泻。此患者 CD4 $> 400/\mu\text{l}$, 免疫功能尚可, 腹泻原因考虑: (1) 抗结核治疗似乎有效, 但目前无病原学证据, 病理学证据亦不充分; (2) 明确阿米巴感染存在, 结肠镜示慢性炎症, 非特异炎症也可能与感染有关, 有些潜在的感染, 哪怕是定植在肠道的, 也可能活动, 造成局部炎症, 一方面阿米巴存在, 另一方面引起非特异性肠炎, 虽然病理不完全支持, 但倾向性大。治疗应从 UC 与阿米巴腹泻着手, 溃疡性结肠炎治疗有效, 但停药后易复发, 应继续。

丁静秋教授: 目前 CD4 $> 400/\mu\text{l}$, 不支持艾滋病相关腹泻, 腹泻与艾滋病无关。从治疗过程看, 肠结核不考虑。大便检查可见吞噬红细胞的阿米巴滋养体, 故阿米巴肠病可确诊, 但为何结肠病理未发现病原体? 经过抗阿米巴治疗, 为何仍反复腹泻? 应该考虑溃疡性结肠炎: 首先临床症状符合, 脓血便, 甚至血便, 根据 2007 年 UC 的诊断标准, 可能性大; 其次抗 UC 治疗有效, 但患者反复停药, 影响疗效; 第三, 阿米巴感染后可能造成 UC 的形成。

徐克沂教授: 此病例讨论应解决两个问题: HIV 感染分期的诊断及治疗不成功的原因。首先, 患者是否已进入艾滋病期, 目前不清。艾滋病期的诊断有两个条件: HIV 感染伴 CD4 计数 $< 200/\mu\text{l}$ 或有 25 种指征性疾病。此患者基本上不支持艾滋病期。那么是否现在应进行抗 HIV 治疗? 个人认为目前是时机, 原因: (1) 自从有高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 以来, 机会性感染大大减少, 病死率降低; (2) HIV 可直接侵犯 CD4 的组织。

赵红心主任医师: 该患者腹泻已经超过半年, 在当地检查腹泻原因时发现 HIV 抗体阳性, 并明确诊断为 HIV 感染。为了进一步的诊断和治疗来到北京地坛医院。目前讨论的焦点有两个, 一是腹泻的原因, 二是该患者是否进入艾滋病期。首先是腹泻: 慢性腹泻是 HIV 感染者和患者中非常常见的问题^[6], 大约 90% HIV/AIDS 患者遭受腹泻的困扰^[7], 30% ~ 80% 是由于感染造成, 主要病因包括寄生虫、细菌、真菌、肠道病毒以及 HIV 病毒本身, 除感染外其他因素也可以造成腹泻如药物、免疫功能紊乱、营养不良等^[8,9]。15% ~ 50% 的病例, 常找不到原因。而不同病因引起的腹泻与 CD4⁺T 细胞计数有很大的相关性, 大多数腹泻出现在 CD4⁺T 细胞小于 $200/\mu\text{l}$ ^[10]。比如隐孢子虫性腹泻一般发生在 CD4 小于 $100/\mu\text{l}$ 的情况下, 而且以水样泻为主; CMV 引起的腹泻发生在 CD4 小于 $50/\mu\text{l}$ 的情况下^[11], 可以引起血水样便, 肠镜可以有浅表溃疡。胞内鸟分枝杆菌感染引起的腹泻肠镜特点为结节性病变。从该患者的临床表现、病原学检查首先证实的是阿米巴痢疾的存在, 虽然在肠道寄生虫性腹泻中隐孢子虫最常见^[12,13], 而且阿米巴也不是艾滋病的机会性感染, 但它是发展中国家比较常见的一种传染性疾病。所以在 HIV/AIDS 患者出现腹泻后不应该忽视阿米巴感染的可能性。当然 HIV/AIDS 患者也可以出现炎症性肠病如溃疡性结肠炎, 该患者在腹泻之初在当

地曾经考虑过该病,经过治疗有一定的缓解,虽然病理上支持比较少,但是患者经过抗阿米巴治疗后,大便中的阿米巴滋养体和包囊消失后仍表现为脓血便,使用柳氮磺吡啶类药物后血便减少,但是患者最后没有坚持,所以当患者复诊时症状再次加重。关于患者的下一步治疗与讨论的第二个问题联系在一起,虽然该患者CD4细胞一直在 $400/\mu\text{l}$ 以上,是否已经进入艾滋病期,是否应该考虑抗病毒治疗值得探讨。正像徐克沂教授所说的,艾滋病的诊断有两个主要的依据,一是即使患者没有出现任何的机会性感染,当患者CD4⁺T细胞低于 $200/\mu\text{l}$ 时即诊断为艾滋病,或者不论CD4细胞水平如何,只要患者出现了艾滋病指征性疾病时也诊断为艾滋病。根据我国中华医学会制定的艾滋病诊断标准,不明原因的腹泻超过1个月即可以诊断为艾滋病。该患者虽然有以上腹泻原因可以考虑,但是证据都不十分充分。那么是不是HIV病毒本身引起的,其实我们可以给患者进行抗HIV的治疗并且辅以治疗溃疡性结肠炎的药物来观察。

中医科王玉光博士:HIV合并慢性腹泻常见,临床用中药治疗不明原因腹泻已有多个成功病例。中医中药是否能解决HIV患者的一些问题,应进一步探索。

范小玲主任医师:患者有明确的病原学支持,且抗阿米巴的治疗有一定疗效,肠阿米巴病可确诊。2次查CD4均 $>400/\mu\text{l}$,但是否功能低下,尚不能确定。腹泻原因较为复杂,是否进入艾滋病期仍不能除外,可试用抗HIV治疗,可能会对治疗有所帮助,既往有类似成功病例。中西医结合治疗可以考虑。

丁静秋教授:作为内科医生,尤其是传染科医生,在临床可能会遇到艾滋病患者。如果有原因不明的腹泻、口腔溃疡、霉菌感染等,应想到HIV感染,不要漏诊。

参 考 文 献

- 1 郑芝田主编. 胃肠病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社. 2000. 772-774.
- 2 王慈养, 吴婷, 陈玉丽, 等. 阿米巴肠病引发溃疡性结肠炎的频率探讨. 中国人畜共患病杂志, 2004, 20: 458.
- 3 Morón P, Ramos F, Ramiro M, et al. Infection by human immunodeficiency virus-1 is not a risk factor for amebiasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2005, 73: 296-300.
- 4 Hung CC, Deng HY, Hsiao WH, et al. Invasive amebiasis as an emerging parasitic disease in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 409-415.
- 5 Mitarai S, Nagai H, Satoh K, et al. Amebiasis in Japanese homosexual men with human immunodeficiency virus infection. *Intern Med*, 2001, 40: 671-675.
- 6 Prasad KN, Nag VL, Dhole TN, et al. Identification of enteric pathogens in HIV-positive patients with diarrhoea in northern India. *J Health Popul Nutr*, 2000, 18: 23-26.
- 7 Janoff EN, Smith PD. Prospectives on gastrointestinal infections in AIDS. *AIDS*, 1998, 17: 451-463.
- 8 Harries AD, Beeching NJ. Chronic diarrhea in adults in the tropics: a practical approach to management. *Trop Doct*, 1991, 21: 56-60.
- 9 Framm SR, Soave R. Agents of diarrhea. *Med Clin North Am*, 1997, 81: 427-447.
- 10 Blanshard C, Francis N, Gazzard BG, et al. Investigation of chronic diarrhoea in acquired immunodeficiency syndrome. A prospective study of 155 patients. *Gut*, 1996, 39: 824-832.
- 11 Meiselman MS, Cello JP, Margaretten W. Cytomegalovirus colitis. Report of the clinical, endoscopic, and pathologic findings in two patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Gastroenterology*, 1985, 88: 171-175.

- 12 Smith PD, Lane HC, Gill VJ, et al. Intestinal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med. 1988;108:328-333.
- 13 Loughton BE, Druckman DA, Vernon A, et al. Prevalence of enteric pathogens in homosexual men with and without acquired immunodeficiency syndrome. Gastroenterology. 1988;94:948-993.

(收稿日期: 2007-12-14)

(本文编辑: 王丹静)

杨涤, 陈宝敏, 赵红心. 第 005 例——HIV 合并持续腹泻原因待查[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008, 2(1): 81-87.