

# 嗜中性白血球缺乏性腸炎：病例報告

陳瑞灝

新光吳火獅紀念醫院 胃腸肝膽科

## 摘要

嗜中性白血球缺乏性腸炎(neutropenic enterocolitis, NEC)，好發於血液惡性腫瘤（例如血癌、淋巴癌、多發性骨髓瘤、再生不良性貧血、骨髓再生不良症候群）或免疫低下及白血球過低的病人（例如AIDS、骨髓移植、各種器官移植，以及各種實質性惡性腫瘤接受化學治療的病人），發生率約為上述疾病住院者的5至6%。若病人併發腸穿孔及敗血症，則死亡率達一半以上。化學治療是導致黏膜受損的直接原因，腸道受血癌細胞侵襲及浸潤可能是NEC的另一原因，所以NEC有時可以發生在化學治療啟動之前。本病最常侵犯迴腸及盲腸，但是也可能侵犯小腸及大腸的其他部位，電腦斷層是目前診斷本疾病最佳的的工具。治療方面以保守治療為主，病人必須空腹禁食，適量輸液，使用廣效抗生素，這些抗生素必須能夠涵蓋大腸桿菌、綠膿桿菌及腸球菌，例如合併使用ceftazidime及cefepime，有時還須加上metronidazole治療厭氧菌。若中性白血球少於 $500/10^3/uL$ 時，應使用白血球生長激素(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)。手術治療只限於腸穿孔，無法控制的腸出血或腸壞死。本文報告一位中年男性，罹患糖尿病多年，但血糖控制不佳，2022年7月發現右肺小細胞癌因此入院化療，使用減必治(etoposide)口服藥及克莫抗癌(cisplatin)靜脈注射，化療之後第十二天，因右下腹痛作電腦斷層發現迴腸末端、盲腸及上行結腸腫脹，再加上絕對嗜中性白血球(absolute neutrophilic count, ANC)低到 $200/10^3/uL$ ，因此診斷為NEC，因為即早使用廣效抗生素及白血球生長激素，病情迅速好轉。

**關鍵詞：**嗜中性白血球缺乏性腸炎(neutropenic enterocolitis)  
小細胞癌(small cell carcinoma)  
化學治療(chemotherapy)

## 前言

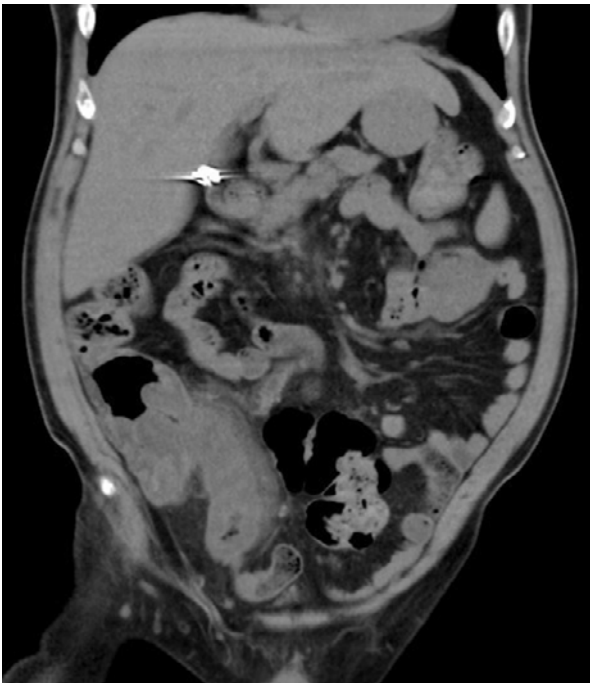
嗜中性白血球缺乏性腸炎(neutropenic enterocolitis, NEC)是一種可能致命的腸道感染症，病人以白血球過低、發燒及腹痛作為臨床表現，大部分發生在血液惡性腫瘤或免疫低下及白血球過低的化學治療的病人<sup>1</sup>，最常侵犯腸

道的迴盲部，然而小腸或大腸的其他部位也可能被侵犯<sup>2,3</sup>。電腦斷層是目前診斷本疾病最佳的的工具<sup>3</sup>。病人的治療以內科療法為主<sup>4</sup>，但是若有腸穿孔或無法控制的出血，則必須手術治療<sup>5</sup>。本文將報告一位肺部小細胞癌的病人，接受化學治療後的第十二天發生NEC，成功以內科治療，並且回顧過去的文獻資料。

## 病史及診察資料

病人蔡先生，男性 64 歲，糖尿病有 12 年的歷史，職業為殯葬業者，作息及三餐均不正常，即使已經使用 ozempic 及注射胰島素，糖尿病仍然控制不佳，HbA1C 最近三年都在 8.5 到 10 之間。2022 年 6 月 17 日因嘔吐及嚴重腹痛被送往板橋亞東醫院急診室，電腦斷層掃描顯示右肺腫瘤，故轉往本院胸腔外科就醫，病人除了上述症狀也有運動性呼吸困難。入院後接受超音波導引下胸部腫瘤切片，病理組織顯示為小細胞癌 (small cell carcinoma)，特殊免疫生化染色顯示 synaptophysin 及 TTF1 陽性。電腦斷層掃描及正子掃描顯示為 Stage T4N2M0, IIIB。病人於 7 月 14 日開始化療，藥物為減必治 (etoposide, vepesid 50 毫克) 口服每天四顆共 200 毫克，總共口服五天，同時使用克莫抗癌注射劑靜脈注射 (cisplatin, kemoplat) 127.4 毫克。

病人化療之後一直噁心想吐並於 2022 年 7 月 26 日因右下腹明顯壓痛至胃腸肝膽科門診就診，因疑似闌尾炎或憩室炎，轉急診作電腦斷層掃描 (圖一) 顯示迴腸末段、盲腸及上行結腸均呈現腸壁水腫，且腸壁周圍也有脂肪浸潤，



圖一：箭頭顯示盲腸及上行結腸的腸壁肥厚腫脹

少量腹水，但闌尾正常，白血球只有  $1700/10^3/uL$ ，絕對嗜中性白血球 (absolute neutrophilic count, ANC)  $680/10^3/uL$ ，同日在急診室作了血液細菌培養，結果為陰性。急診使用厄他可注射劑一公克靜脈注射 (ertapenem 1gm iv)。隔天住院後，白血球只剩  $1300/10^3/uL$ ，ANC  $200/10^3/uL$ ，入院診斷為 NEC。入院後在感染科建議下，另外加上革菌素靜脈注射 (cefepime) 及甲硝唑 (metronidazole) 靜脈注射，並且因 ANC 小於  $500/10^3/uL$ ，加入惠爾血添皮下注射 (Filgrastim 300mcg SC qd x 4 天)，它是一種白血球生長激素 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)，7 月 30 日白血球回升至  $5600/10^3/uL$ ，ANC 回升至  $3270/10^3/uL$ ，病人腹痛逐漸改善，並於 8 月 3 日出院，住院期間體溫最高沒有超過  $37.5^{\circ}C$ 。

## 討論

嗜中性白血球缺乏性腸炎 (NEC)，另一名稱叫 typhlitis (希臘文的 cecum 就是 typhlon)，是一種好發於免疫功能低下的嚴重疾病。由於本病最常侵犯迴腸及盲腸，又被稱為 ileocecal syndrome<sup>2</sup>。但是本病也可能侵犯小腸及大腸的其他部位<sup>3</sup>，因此 NEC 是比較能讓大家接受的名稱。盲腸之所以是 NEC 最常侵犯的部位可能和它的易擴張性及血液供應較差有關<sup>2</sup>。根據文獻統計，NEC 若只侵襲盲腸只有佔 28%，而 75% 的病人有更廣泛的大腸侵犯，66% 的病人有小腸的侵襲<sup>2</sup>。

前已知 NEC 好發於血液惡性腫瘤 (例如血癌、淋巴癌、多發性骨髓瘤、再生不良性貧血、骨髓再生不良症候群) 或免疫低下及白血球過低的病人 (例如 AIDS、骨髓移植、各種器官移植、以及各種實質性惡性腫瘤接受化學治療的病人)<sup>1</sup>，發生率約為上述疾病住院者的 5 至 6%<sup>5,6</sup>，若病人併發腸穿孔及敗血症，則死亡率達一半以上<sup>5</sup>。

發病機轉：免疫低下及白血球過低的病人若有黏膜受損，容易導致細菌從腸道黏膜受損處入侵，而化學治療便是導致黏膜受損的直接原因<sup>4,5</sup>。腸道受血癌細胞侵襲及浸潤可能

是 NEC 的另一原因，所以 NEC 有時可以發生在化學治療啟動之前<sup>7</sup>。NEC 經常發生在化學治療後第三週（平均十七天）<sup>2</sup>，尤其是病人接受首次化療。那些化學治療的藥物較容易引起 NEC？最先被報告導致 NEC 的化療藥物是紫杉醇 (taxane)，隨後各種化療藥物也被發現與 NEC 有關，例如阿糖胞苷 (cytosine arabinoside, Ara-C)、健澤注射液 (gemcitabine)、敏克瘤 (vincristine, doxorubicin 俗稱小紅莓)、癌德星 (cyclophosphamide)、5- 氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、唐黴素注射液 (daunorubicin)。另外器官移植時所使用的免疫抑制劑也被提及與此病相關<sup>8</sup>。

電腦斷層是目前診斷本疾病最佳的的工具<sup>3</sup>，它可以與闌尾炎作鑑別診斷，它更可以顯示腸壁的腫脹程度，腸壁的厚度（當腸壁厚度 > 4mm 且腸子腫脹時，被視為診斷 NEC 的標準），電腦斷層也可以顯示腸壁內是否有空氣存在 (pneumatosis)，腸壁是否出血以及腸壁是否有血癌或淋巴癌細胞浸潤。當腸壁出血或癌細胞浸潤時，腸壁呈現出偏心性增厚 (eccentric thickening)；而 NEC 時腸壁比較是廣泛性增厚。

NEC 的組織病理學呈現出腸壁出血與壞死、黏膜潰瘍、黏膜下水腫及充血<sup>8</sup>。由於是白血球低下，發炎細胞的浸潤並不明顯，但是可以發現細菌或黴菌。細胞凋亡體 (Apoptotic bodies) 不明顯，藉此可以分辨移植抗宿主疾病 (GVHS)，睦體康 / 山喜多 (mycophenolate mofetil) 引致的傷害或免疫節點免疫療法 (immune checkpoint inhibitor) 所致的大腸炎。

診斷 NEC 的標準包括下列幾點<sup>2</sup>：1. ANC, 小於  $500/10^3/uL$  2. 腸壁厚度大於 4mm (以超音波或電腦斷層的影像為準，但電腦斷層優於超音波) 3. 發燒（但是很少數的病人可能不發燒或低體溫）<sup>2</sup>。下最後診斷前必須排除困難梭狀桿菌感染、闌尾炎或移植對抗宿主疾病 (GVHD)。本病人由於及早治療，使用抗生素及白血球生長激素得當，四天內就迅速好轉，也沒有任何腹瀉的症狀，因此並未作困難梭狀桿菌的測試。

治療方面以保守治療為主<sup>4</sup>，病人必須空腹禁食，適量輸液，使用廣效抗生素，這些抗生素必須能夠涵蓋大腸桿菌、綠膿桿菌及腸球菌，例如合併使用 ceftazidime 及革菌素靜脈注射 cefpime，有時還須加上甲硝唑 (metronidazole) 治療厭氧菌。若是經過 72 至 96 小時的廣效抗生素治療仍然無法改善病情，必須加上抗黴菌藥物<sup>2</sup>。若中性白血球少於  $500/10^3/uL$  時，應使用白血球生長激素<sup>2,9</sup>。內科治療必須持續至症狀改善且 ANC 大於  $1000/10^3/uL$ <sup>2</sup>，後續的化學治療最好延遲至病人症狀完全緩解，化療的處方也必須作修正。手術治療只限於腸穿孔或無法控制的腸出血（即使已經矯正了血小板過低及凝血功能失調，出血仍然不停）或腸壞死<sup>10,11,12</sup>。

## 結 論

從本病歷報告及文獻回顧，可以知道化學治療之後的病患，若出現腹痛及白血球下降，尤其是首次化療之後出現右下腹痛合併 ANC 小於  $500/10^3/uL$  時，必須把 NEC 列為優先考量的診斷，儘快安排腹部電腦斷層掃描，祈能早期診斷早期治療，例如本病人在右下腹痛的兩天內就迅速得到正確診斷，施以廣效抗生素及白血球生長激素，治療四天後白血球上升且腹痛緩解，八天後症狀完全消失而且出院。內科的保守治療對於 NEC 大部分有效，手術治療只限於腸穿孔，無法控制的腸出血（即使已經矯正了血小板過低及凝血功能失調，出血仍然不停）或腸壞死。

## 參考文獻

1. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22(1):44-7.
2. Neshor L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2013;56(5):711-7.
3. Frick MP, Maile CW, Crass JR, Goldberg ME, Delaney JP. Computed tomography of neutropenic colitis. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143(4):763-5.
4. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27(3):415-22.
5. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, Barie PS. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10(3):307-14.

6. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005;75(1):1-13.
7. Ahsan N, Sun CC, Di John D. Acute ileotyphlitis as presenting manifestation of acute myelogenous leukemia. *Am J Clin Pathol* 1988;89(3):407-9.
8. Xia R, Zhang X. Neutropenic enterocolitis: A clinicopathological review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2019;10(3):36-41.
9. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8-32
10. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH Jr, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990;65(4):1041-7.
11. Bavaro MF. Neutropenic enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4(4):297-301.
12. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD . Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23(1):42-7.

## Neutropenic Enterocolitis- Report of A Case and Literature Review

Chen Jui-Hao

*Division of gastroenterology, Department of internal medicine,  
ShinKon Wu-Ho-Su Memorial Hospital*

Neutropenic colitis (NEC) is usually reported in patients with hematologic malignancies such as leukemia, lymphoma, multiple myeloma, aplastic anemia, and myelodysplastic syndromes, as well as other immunosuppressive causes such as AIDS, therapy for solid tumors, and organ transplant. The incidence of NE is about 5-6% in hospitalized adults. The reported mortality also varies with rates as high as 50% in bowel perforation. Chemotherapy can induce intestinal mucosal injury together with neutropenia and the immunocompromised state of the afflicted patients. Intestinal leukemic infiltration is another potential factor in the pathogenesis of NE, which may explain the presence of acute myelogenous leukemia presenting as NEC before the onset of chemotherapy. The cecum is always affected by NEC and very often extends to the ileum and other parts of small bowel and colon. CT scan is the most useful diagnostic tool. Conservative management consists of bowel rest, aggressive fluid resuscitation, and broad-spectrum antibiotics. The antibiotics must covers E.Coli, pseudomonas, enterococcus and anaerobic bacteria. Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF) is suggested if granulocyte is less than 500/cumm. The indications for surgery in NEC are evidence of intraperitoneal bowel perforation, uncontrolled bleeding or bowel necrosis. We presented a middle-aged male who had diabetes mellitus for many years. The DM control was poor. He was admitted to our hospital for small cell cancer of right lung in July 2022. Chemotherapy was performed with etoposide and cisplatin. Right lower abdominal pain was complained at 12th day after chemotherapy. Initially appendicitis or diverticulitis of colon was suspected, but computerized tomography of abdomen revealed bowel wall thickening in the cecum, ascending colon and terminal ileum. Complete blood count showed neutropenia with absolute neutrophilic count less than 500 /10<sup>3</sup>/uL. Neutropenic enterocolitis was impressed. After use of ertapenum, cefpime, metronidazole and granulocyte colony stimulating fator, he recoverd uneventfully 8 days later.