

·病例报告·

利什曼病继发噬血细胞综合征 1 例报道

熊新海¹, 黎佳¹, 丁小松¹, 纪从从¹, 石厚荣^{1,2}, 项明洁^{1,2}

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院无锡分院检验科, 江苏 无锡 214000; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科, 上海 200025)

[摘要] 利什曼病是利什曼原虫引起的感染, 不同种的利什曼原虫引起不同的临床综合征。噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)是一种多种因素介导的、免疫相关的全身炎性反应综合征。本文报道江苏无锡地区医院接诊的 1 例外院拟诊“不明原因发热、结缔组织病”而治疗无效的男性患者, 经临床表现分析、西部山区务工史问询, 予以病原学及基因检查, 最终确诊为利什曼病继发 HPS 患者。采用葡萄糖酸锑钠治疗利什曼病, 根据 HPS 治疗 1994 方案(HLH-94), 患者病情好转后出院。利什曼病继发 HPS 时, 病情发展快, 临幊上不常见, 容易漏诊。本次报道 1 例东部平原地区接诊的患者, 值得临幊工作者注意。

关键词: 利氏曼原虫病; 噬血综合征; 发热**中图分类号:**R735 **文献标志码:**B **文章编号:**1671-2870(2022)04-0524-03**DOI:**10.16150/j.1671-2870.2022.04.018

Leishmaniasis with secondary hemophagocytic syndrome: a case report XIONG Xinhai¹, LI Jia¹, DING Xiaosong¹, JI Congcong¹, SHI Hourong^{1,2}, XIANG Minjie^{1,2}. 1. Department of Laboratory, Wuxi Branch, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Jiangsu, Wuxi 214000, China; 2. Department of Laboratory, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] *Leishmaniasis* is an infection caused by *Leishmania*. Different species of *Leishmania* cause different clinical syndromes. Hemophagocytic syndrome (HPS) is an immune related systemic inflammatory response syndrome mediated by many factors. This paper reported that one male patient with “fever of unknown origin, connective tissue disease” who was not effectively treated and was admitted to the Wuxi District Hospital in Jiangsu Province. After the analysis of clinical manifestations and the inquiry of the working history in the western mountain area, the patient was finally diagnosed as HPS secondary to *Leishmaniasis* by etiological and genetic examination. The patient was treated with antimony sodium gluconate for *Leishmaniasis*, according to the 1994 scheme of hemophagocytic syndrome treatment (HLH-94), and was discharged after his condition improved. When HPS secondary to *Leishmaniasis*, the disease develops rapidly. It is not common, and is easy to miss diagnosis. This paper reports a case of a patient in the eastern plain area, which the doctors should pay more attention to in clinic.

Key words: *Leishmaniasis*; Hemophagocytic syndrome; Fever

利什曼病由利什曼属的单核细胞真核专性细胞内原虫引起, 主要影响宿主的网状内皮系统。不同种的利什曼原虫引起不同的临床综合征, 从自愈性皮肤溃疡到致命性的内脏疾病。本病临床表现缺乏特异性, 患者可表现为长期不规则发热伴寒战及肝脾肿大, 发热可持续数周, 脾脏可进行性肿大至巨脾^[1], 以及渐进性贫血、淋巴结肿大^[2], 患者面部、四肢和腹部的皮肤颜色可因粗糙色素沉着逐渐变暗, 也称之为 Kala^[3]。噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症, 是一种由多种因素介导的免疫相关的全身炎性反应综合征^[4], 可分为原发性和继发性 HPS。在继发性 HPS 的多种病因中, 感染是比较为

常见的原因之一。利什曼病在我国总体发病率低, 东部地区临幊罕见, 易漏诊或误诊, 笔者所在医院收治 1 例利什曼病继发 HPS 患者, 特报道如下, 供临幊诊治参考。

病例: 患者为 46 岁, 男性, 3 个月前在无明显诱因下发热, 体温最高 39.0 ℃, 并伴有畏寒和尿色加深。经激素和抗生素治疗后, 患者症状无明显改善。发病 2 个月后, 患者于安徽当地医院拟诊“不明原因发热、结缔组织病可能”住院治疗, 出院后仍发热伴寒战, 最高温度 39.0 ℃, 为进一步诊治, 患者入住本院治疗。

患者曾于山西务工, 有山区工作史。前 1 年的夏季患者出现双侧手臂及后背皮肤出现色素沉着变暗。入院查体, 体温 39.5 ℃, 脉搏 74 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 132/80 mmHg, 腹软, 全腹无压痛、反跳痛及肌紧张。入院检查结果显示, 白

细胞 $1.98 \times 10^9/L(\downarrow)$, 红细胞 $4.06 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 117 g/L , 血小板 $47 \times 10^9/L(\downarrow)$ 。肝功能检查示, 前白蛋白 $130\text{ mg/L}(\downarrow)$, 总蛋白 $56.4\text{ g/L}(\downarrow)$, 白蛋白 $28.8\text{ g/L}(\downarrow)$, 丙氨酸氨基转移酶 $361\text{ IU/L}(\uparrow)$, 天门冬氨酸氨基转移酶 $303\text{ IU/L}(\uparrow)$, γ -谷氨酰基转移酶 $302\text{ IU/L}(\uparrow)$, 碱性磷酸酶 $324\text{ IU/L}(\uparrow)$, 总胆红素 $24.65\text{ }{\mu}\text{mol/L}(\uparrow)$, 直接胆红素 $10.07\text{ }{\mu}\text{mol/L}(\uparrow)$ 。免疫检查示, 铁蛋白 $4231.0\text{ ng/mL}(\uparrow)$, 降钙素原 $2.68\text{ ng/mL}(\uparrow)$, β_2 微球蛋白 $4.42\text{ mg/L}(\uparrow)$ 。凝血功能检查示, 活化部分凝血活酶时间 $55\text{ s}(\uparrow)$, 凝血酶原时间 12.9 s , 纤维蛋白原 $4.41\text{ g/L}(\uparrow)$, 凝血酶时间 16.8 s , 纤维蛋白原降解产物 $20.06\text{ }{\mu}\text{g/mL}(\uparrow)$, D-二聚体 $5.30\text{ }{\mu}\text{g/mL}(\uparrow)$ 。PET-CT 检查示, 脾肿大伴 FDG 代谢弥漫性增加, 考虑感染性病变的继发性变化, 余未见 FDG 代谢明显异常增强。骨髓涂片提示, 骨髓增生低下, 粒红比例升高。粒系增生相对活跃, 红细胞、巨细胞二系均增生低下。骨髓细胞检查, 见利什曼原虫无鞭毛体及少量噬血组织细胞(见图 1)。骨髓 Nano-seq 病原体(DNA)宏基因组检测出婴儿利氏曼原虫。入院后完善各项检查, 结合骨髓细胞内存在利什曼原虫, 诊断“利什曼病伴 HPS 及肝损伤”。

给予患者葡萄糖酸锑钠治疗利什曼病, 根据 HPS 治疗 1994 方案(HLH-94)^[3]。经过 54 d 的治疗, 患者的病情好转, 体温恢复正常, 精神食欲尚可。患者要求出院, 回当地巩固治疗。

讨论:利什曼病仍是容易被忽视的传染病之一。利什曼病包括内脏型利什曼病、皮肤型利什曼病和黏膜型利什曼病。内脏利什曼病也称为“黑热病(Kala Azar)^[5]”。而感染利什曼原虫后所引起的免疫风暴可导致 HPS^[6], 患者临床表现包括发热、肝脾淋巴结肿大和全血细胞减少^[3]。利什曼病常见于热带或温带的国家和地区, 我国总体发病率低, 西部山丘地区发病较其余平原地区多见, 传播方式与利什曼原虫感染野生动物作为保虫宿主、白蛉作为中间传播媒介有关^[7], 我国其他地区的医疗机构和疾控机构的专业人士对该病了解较少, 易忽视对该病的诊治^[8]。利什曼病全年发生, 起病缓慢, 潜伏期为 10 d 至数年不等^[9]。利什曼病的临床诊断包括病原学检查(活检、PCR)和血清学诊断(直接凝集试验、rK39 抗原免疫层析试验等), 其中脾脏穿刺活检诊断价值最高(特异度和敏感度均高于 90%), 其次为骨髓和淋巴结穿刺活检^[10], 在活检组织中找到病原体就可作为诊断依据。

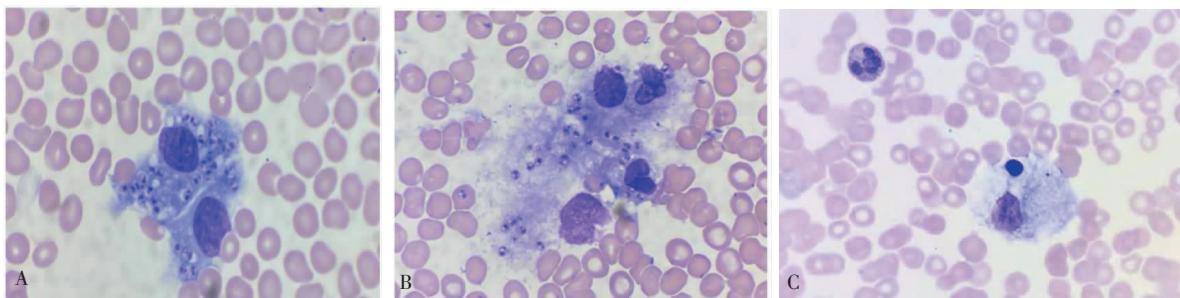
五价锑剂为利什曼病治疗中重要首选药物, 在发生耐药时则可更换使用两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质体^[1], 少数复发患者可选择增加药量或延长疗程及药物联合治疗。

HPS 的病因病理机制复杂, 可分为原发性和继发性。早期临床症状可能不典型, 病情进展快, 死亡率高^[9]。继发性 HPS 常继发于感染、风湿病及恶性肿瘤等引起淋巴组织、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖, 分泌大量炎症因子导致起致命的炎症状态。本例患者持续发热 3 个月余, 体温最高达 $39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 伴肝脾肿大, 外周血红细胞、白细胞和血小板均减少, 血清铁蛋白 4231 ng/mL , 骨髓可见噬血细胞, 根据 HPS-2004 诊断标准 8 条中, 该患者符合其中 5 条标准, 即发热、肝脾肿大、全血细胞减少、血清铁蛋白升高大于 1500 ng/mL 、骨髓细胞中见噬血现象^[12-14]。

本病例为利什曼病合并 HPS, 利什曼病临床不常见, 容易漏诊。患者继发 HPS 时, 病情发展加速, 病死率高。其诊断主要结合流行病史, 临床特征包括发热、皮肤粗糙变黑、脾大、全血减少等, 结合病原学检查可确诊。该患者的治疗成功主要在于在治疗原发病的同时控制免疫风暴。

参考文献

- [1] 宋瑞, 吕琳, 谭嘉禾, 等. 利什曼病合并噬血综合征 1 例[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(12):1942-1944.
Song R, Lv L, Tan JH, et al. Leishmaniasis complicated with hemophagocytic syndrome: a case report[J]. J Mod Med & Health, 2020, 36(12):1942-1944
- [2] 张鸿娟, 黄本林, 杨雪婷, 等. 1 例内脏利什曼病死亡病例诊治体会[J]. 检验医学, 2020, 35(10):1083-1086.
Zhang HJ, Huang BL, Yang XT. Diagnosis and treatment experience of 1 case of visceral leishmaniasis death [J]. Lab Med, 2020, 35(10):1083-1086.
- [3] 袁宏, 唐红, 张跃新. 中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(9):513-518.
Yuan H, Tang H, Zhang YX. Expert consensus on diagnosis and treatment of Leishmania sinensis infection in China[J]. Chin J Infect Med, 2017, 35(9):513-518.
- [4] 唐雪梅, 赵晓东. 噬血细胞综合征遗传特点与免疫发病机制[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(10):744-747.



A、B:网状组织细胞内可见许多杜氏利什曼原虫鞭毛体;C:噬血组织细胞。

图 1 杜氏利什曼原虫鞭毛体及噬血组织细胞($\times 1000$)

- Tang XM, Zhao XD. Genetic characteristics and immune pathogenesis of hemophagocytic syndrome[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics,2012,27(10):744-747.
- [5] 李红,赵亚楠,赵丽琴,等.山西省1例再发内脏利什曼病患者诊治体会[J].中华地方病学杂志,2019(3):247-248.
- Li H, Zhao YN, Zhao LQ, et al. Diagnosis and treatment experience of a patient with recurrent visceral leishmaniasis in Shanxi Province[J]. Chinese Journal of Endemiology,2019(3):247-248
- [6] Henter JI, M Aricò, Egeler R M, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Med Pediatr Oncol,1997,28(5):342-347.
- Henter J I, M Aricò, Egeler R M, et al. HLH-94: 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的治疗方案. 组织细胞学会 HLH 研究小组. 医学儿科杂志,1997,28(5):342-347.
- [7] 郑玉华,白永飞,帖萍,等.2010-2019年山西省人群内脏利什曼病流行特征分析[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2021,39(3):352-358.
- Zheng YH, Bai YF, Tie P, et al. Epidemiological characteristics of visceral leishmaniasis in shanxi population from 2010 to 2019[J]. Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases, 2021,39(3):352-358.
- [8] 管立人,高春花.利什曼病及其防治[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2018,36(4):418-424,428.
- Guan LR, Gao CH. Leishmaniasis and its control[J]. Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases, 2018,36(04):418-424+428.
- [9] 赵彤,刘永清,张健,等.1例输入性黑热病病例的调查[J].预防医学论坛,2020,26(1):74-75.
- Zhao T, Liu YQ, Zhang J, et al. Investigation of 1 case of imported kala-azar[J]. Prevent Med Tri,2020,26(1):74-75.
- [10] 凌攀,王晓凤,赵仪,等.2015-2019年四川省疾控黑热病病例流行特征分析[J].解放军预防医学杂志,2020,38(4):63-65.
- Ling P, Wang XF, Zhao Y, et al. Epidemiological characteristics of disease-controlled black fever cases in Sichuan Province, 2015-2019[J]. PLA Journal of Preventive Medicine,2020,38(4):63-65.
- [11] World Health Organization. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis [R]. Geneva, Switzerland, 2010.
- [12] 中华医学会儿科学分会血液学组.噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议[J].中华儿科杂志,2012,50(11):821-825.
- Hematology Group of Science Branch of Chinese Medical Association. Recommendations for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistioplasia[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2012, 50(11): 821-825.
- [13] 康艳.骨髓检查确诊黑热病3例[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(23):174,194.
- Kang Y. Bone marrow examination confirmed 3 cases of kala-azar[J]. Electronic Journal of Clinical Medical Literature,2020,7(23):174,194.
- [14] 叶梅,魏立.疑难黑热病诊治1例体会并文献复习[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(5):1,3.
- Ye M, Wei L. Diagnosis and treatment of difficult black fever in a case and literature review[J]. Electronic Journal of Clinical Medical Literature,2020,7(5):1,3.

(收稿日期:2022-01-20)

(本文编辑:褚敬申)