

le-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis[J]. N Engl J Med, 2012, 366(9):799-807.

[10] PASSAMONTI F. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts[J]. Blood, 2014, 123(12):1833-1835.

[11] GUGLIELMELLI P. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT- II study[J]. Blood, 2014, 123(14):2157-2160.

(收稿日期:2019-02-24 修回日期:2019-05-12)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.17.055

1 例内脏利什曼病的病例报道并文献复习

黄本林,段 勇[△]

昆明医科大学第一附属医院检验科/云南省检验医学重点实验室/云南省实验诊断研究所,云南昆明 650032

关键词:利什曼病; 杜利小体; 骨髓穿刺; 马尔尼菲青霉菌; 组织胞浆菌病

中图法分类号:R446.1 **文献标志码:**C **文章编号:**1672-9455(2019)17-2587-02

内脏利什曼病也称黑热病,是我国主要的利什曼病类型,由杜氏利什曼原虫和婴儿利什曼原虫感染所引起的全身性疾病。随着我国卫生防疫工作的大力推进,近年来利什曼病发病率已显著降低,发病率较高的地区如新疆维吾尔自治区、甘肃省、四川省等流行区依然有部分病例报道。云南省作为非流行区域,此种病例更是较为罕见,本文将本院诊断的 1 例内脏利什曼病报道分析如下,旨在为同行们提供借鉴经验。

1 临床资料

患者,女,36 岁,因“反复发热,皮肤黄染伴恶心、腹胀 2 个月”于 2018 年 12 月入住本院消化内科。患者诉 2018 年 10 月因淋雨受凉后出现发热,最高体温 40℃,伴恶心、腹胀、乏力,全身皮肤黏膜、双眼巩膜黄染等不适。查体:全身皮肤黏膜、双眼巩膜中度黄染,腹膨隆,肝脏触诊不满意,脾脏轻度肿大,实验室检查:天门冬氨酸氨基转移酶为 138.6 IU/L,丙氨酸氨基转移酶为 169.6 IU/L,总胆红素为 155.8 μmol/L,直接胆红素为 140.0 μmol/L,间接胆红素为 15.8 μmol/L,白细胞计数为 1.64×10⁹/L,红细胞计数为 2.76×10¹²/L,血红蛋白为 70.0 g/L,血小板计数为 38×10⁹/L;抗核抗体:ANA 阳性(1:80),SmD1 阳性,U1-RNP 阳性;腹部 CT 提示脾脏增大,肝硬化,门静脉增宽。考虑诊断为:(1)原发性胆汁淤积性肝硬化失代偿期;(2)巨脾及全血细胞减少,予“保肝、激素”等治疗后缓解出院。后因病情复发于 2019 年 1 月至本院风湿免疫科就诊,查体:皮肤黏膜黄染,双上肢皮肤片状瘀斑,脾脏高度肿大;实验室检查:白细胞 0.89×10⁹/L,红细胞计数 2.65×10¹²/L,血红蛋白 68.0 g/L,血小板计数 14×10⁹/L。实验室检查:抗双链 DNA 抗体(dsDNA) 19 IU/mL,抗心磷脂总抗体

29.25 RU/mL,抗心磷脂 IgM 抗体(PL-IgM) 15.42 U/mL,免疫球蛋白 G(IgG) 47.5 g/L,补体 C3 0.44 g/L,补体 C4 0.09 g/L,类风湿因子(RF)-IgA 51.25 RU/mL,RF-IgM 367.66 RU/mL,RF-IgG 21.29 RU/mL。初步诊断为:系统性红斑狼疮,血液系统受累;慢加急性肝衰竭,给予激素(甲泼尼龙)、抗感染、升白细胞等治疗。出院后病情控制欠佳,多次复发伴鼻腔出血,发热寒战,于 2019 年 1 月再次急诊入院,查血小板计数为 10×10⁹/L,仔细询问病史得知该患者长期居住在山西省阳泉市,考虑可能是感染性疾病,遂行骨髓穿刺检查,镜下查见椭圆形利-杜小体(图 1)。根据可疑流行病学史、临床表现及病原学检查结果,诊断为黑热病。立即转至云南省传染病院进一步治疗,给予“锑剂联合两性霉素 B”治疗 6 d 后,发热、恶心等症状好转,实验室检查:白细胞计数为 3.15×10⁹/L,红细胞计数为 4.65×10¹²/L,血红蛋白为 70.0 g/L,血小板计数为 15×10⁹/L,继续给予血小板输注、抗感染等治疗。治疗第 16 天患者出现鼻腔、消化道出血,血小板计数为 2×10⁹/L,抢救无效死亡。

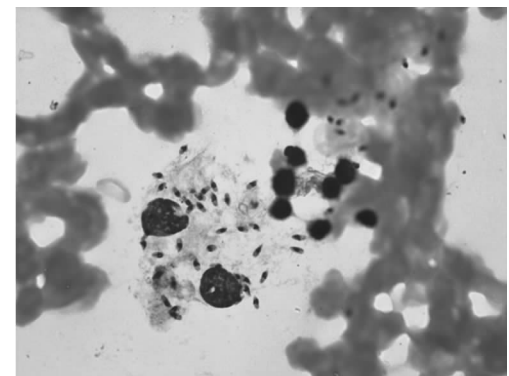


图 1 利-杜小体瑞氏-姬姆萨染色(×1 000)

[△] 通信作者, E-mail: duanyong7@139.com。

2 讨 论

利什曼病是一种主要通过雌性白蛉叮咬传播的人畜共患疾病,当白蛉叮咬人体时,前鞭毛体随即入侵人体巨噬细胞,形成无鞭毛体后在细胞内复制,然后无鞭毛体不断入侵新的巨噬细胞。我国以内脏利什曼病为主,临床特征性表现为持续不规则发热、脾肿大,晚发患者中,常出现全血细胞减少、肝肿大、高丙种球蛋白血症和体重减轻等症状。

在过去 10 年中,全球内脏利什曼病发病率大幅度下降:从 2012 年的 20~40 万例下降到 2017 年的 5~9 万例^[1]。2015 年我国发病率更是维持在较低水平,为 0.037 2/10 万。但是,临床病例锐减也导致该病容易被忽视,特别是在临床症状和体征方面,容易与肝硬化、自身免疫系统疾病相混淆;在病原体形态学方面,与组织胞浆菌、马尔尼菲青霉菌等鉴别存在一定难度。如果得不到及时治疗,该疾病通常在 2 年内因继发性感染或严重贫血而致命^[2]。该病例病程中出现不规则发热、黄疸、脾大,全血细胞减少等症状,继发感染的风险大,病情极为危重。最终因血小板严重减低,大出血抢救无效死亡,不排除外系脾脏功能亢进及锑剂耐药等可能。抗 dsDNA 抗体阳性是该病例被误诊为系统性红斑狼疮的关键因素,对临床诊断造成了严重干扰。国外学者^[3]研究表明,利什曼原虫感染确实会导致自身免疫相关指标异常,其中最常见特征是 ANA(88%)和 RF(63%)效价升高,其他如 C3、C4 下降、免疫球蛋白升高等表现也较容易出现。

因此,如何快速明确诊断黑热病在临床实践中尤为重要。在《GB15986-1995 中华人民共和国国家标准:黑热病诊断标准及处理原则》的基础上^[4],国内感染病专家们根据中国的病原学分布、流行病学特点,结合临床实践与国际诊治进展制定了《中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识》,以提高我国利什曼病的临床诊治水平^[5]。指南明确提出穿刺液镜检是内脏利什曼病最可靠的确诊方法,通过瑞士-吉姆萨染色可见细胞质呈淡蓝色,细胞核和动基体呈紫色的无鞭毛体。其中脾脏穿刺液诊断价值最高(特异度和敏感度均>90%),其次为骨髓(敏感度 53%~86%)和淋巴结(敏感度 53%~65%)^[6]。其中骨髓穿刺在临床实践中有较良好的适用性。其他如基于 rK39 抗原的快速特异性抗体试验、PCR、乳胶凝集试验、反转录酶

环介导的等温扩增等新方法新技术也逐渐在临床实践中开展^[7-10]。故目前国际上内脏利什曼病在具有典型临床表现的基础上辅助血清学证据也能确诊^[6]。

综上所述,在临床实践中应该提高对黑热病的认识,不明原因发热、全血细胞减少等均为骨髓穿刺检查适应证,临床诊疗存在困难时,应早期行骨髓穿刺辅助诊断,减少不必要的漏诊及误诊。

参考文献

- [1] ALVAR J, VELEZ I D, BERN C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence[J]. PLoS One, 2012, 7: e35671.
- [2] BURZA S, CROFT S L, BOELAERT M, et al. Leishmaniasis[J]. Lancet, 2018, 392(10151): 951-970.
- [3] Evangelos Liberopoulos, Anastazia Kei, Fotini Apostolou. Autoimmune manifestations in patients with visceral leishmaniasis[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2013, 46: 302-305.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 黑热病诊断标准及处理原则: GB15986-1995[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1995.
- [5] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 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.
- [6] WHO. Control of the leishmaniases[M]. Geneva: World Health Organization, 2010: 57.
- [7] DA SILVA M R, STEWART J M, COSTA C H. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis[J]. Am J Trop Med Hyg, 2005, 72: 811-814.
- [8] BOELAERT M, VERDONCK K, MENTEN J, et al. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 6: CD009135.
- [9] BHATTACHARYA T, BOWES D E, EL-SAFI S, et al. Significantly lower anti-leishmania IgG responses in Sudanese versus Indian visceral leishmaniasis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8: e2675.
- [10] ADAMS E R, SCHOONE G J, AGEED A F, et al. Development of a reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for the sensitive detection of Leishmania parasites in clinical samples[J]. Am J Trop Med Hyg, 2010, 82: 591-596.