

恙虫病合并噬血细胞综合征 1 例报告

刘鑫梅 常伟 肖颖

武汉科技大学附属普仁医院血液内科,湖北武汉 430081

关键词 恙虫病;多器官损害

中图分类号 R513.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240321

恙虫病是由恙虫病立克次体引起的一种急性发热性疾病^[1]。国内主要发生在东南沿海各省及西南地区^[2],湖北省2009~2020年累计报告恙虫病病例364例^[3]。恙螨多生活在温暖、潮湿的野外,夏秋季易流行。经常于野外作业的群体及常在户外玩耍的孩童均为恙虫病高危人群^[4]。其临床表现多样,无特异性,诊断难度较大;多数患者被恙虫叮咬后,其在皮肤局部繁殖导致皮肤坏死,形成无痛性、特征性的黑色焦痂具有临床诊断价值,但常发生于患者的隐秘部位,难以发现^[5]。恙螨幼虫叮咬后,局部繁殖进入血流,产生立克次体血症及毒血症,导致广泛性血管炎及血管周围炎,重者出现多器官损害^[6]。死亡原因主要包括脓毒血症、急性呼吸衰竭、消化道出血、多器官功能衰竭等^[7]。噬血细胞综合征是一种危及生命的侵袭性免疫过度活化综合征,多与肿瘤、病毒、免疫及遗传等因素有关^[8]。临床表现有发热、脾大、血细胞减少、噬血现象等,对治疗反应差、死亡率高、生存期短。本文现报道1例恙虫病合并噬血细胞综合征的病例。

患者女,75岁,因“发热2d”于2021年12月12日在武汉市普仁医院就诊。患者2d前出现头晕,随后出现发热、寒战,但未测体温,无咳嗽、咳痰、心慌、胸闷、胸痛,无腹痛、腹泻,无尿频、尿急、尿痛,无关节肿痛等不适。既往史:自诉有冠心病,未服药;否认高血压、糖尿病等慢性病史,否认肝炎、结核等传染病史,否认手术、外伤、输血史,否认药物及食物过敏史,预防接种史不详。20多天前曾居住湖南娄底。体格检查:T 36.9℃,P 90次/min,R 18次/min,BP 135/75 mmHg,神志清楚,精神较差,查体合作。轻度贫血貌,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏;颜面部轻度水肿,皮肤巩膜轻度黄染,全身浅表未触及肿大淋巴结。双肺呼吸音清,可闻及散在湿啰音;心率90次/min,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,莫非征阴性。右侧腰部可见(0.7×0.5)cm黑痂。双下肢轻度水肿,活动感觉正常。查血常规:白细胞计数(WBC)4.11×10⁹/L,中性粒细胞百分比(NEUT%)51.6%,中性粒细胞计数(NEUT)1.65×10⁹/L,淋巴细胞百分比(LYM%)31%,单核细胞百分比(MONO%)18.2%,嗜酸性粒细胞百分比(EO%)0,嗜碱性粒细胞百分比(BASO%)0.6%,血红蛋白(HGB)109.00 g/L,血小板计数(PLT)38×10⁹/L。肝功能:丙氨酸

氨基转移酶(alanine transaminase,ALT)42.2 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)66.9 U/L;肾功能肌酐(creatinine,CREA)67.4 μmol/L,尿常规尿潜血3+。予以头孢噻肟抗感染1g,每12h静脉滴注1次,仍间断高热,每日1次高峰,体温最高39℃,可药物退热降至正常,退热后精神状态差;次日腹部CT示:左侧输尿管上段结石,左肾积水。转泌尿外科行输尿管支架置入术,换用亚胺培南西司他汀抗感染1g,每6h静脉滴注1次,患者仍反复发热,每日1次发热高峰。2021年12月15日查尿常规:尿镜检白细胞36/μL,尿镜检红细胞2890/μL;因彩超示膀胱残余尿增多,予以导尿+留置尿管。次日开始出现胸闷喘气不适,加用万古霉素+氟康唑后体温仍未控制,最高可达39.9℃。12月17日查血常规:WBC 9.06×10⁹/L,NEUT% 80.90%,NEUT 7.32×10⁹/L,LYM% 7.3%,MONO% 10.70%,EO% 0,BASO% 1.1%,HGB 98.00 g/L,PLT 33.00×10⁹/L;肝功能ALT 77.1 U/L,AST 84.9 U/L,白蛋白(albumin,ALB)32.6 g/L,肾功能CREA 75.15 μmol/L,尿常规无潜血,B型利钠肽原(pro-brain natriuretic peptide,proBNP)3114.00 pg/mL,铁蛋白4683.00 ng/mL,胸部CT示:双肺感染性病变、双肺下叶节段性肺不张、双侧少量胸腔积液;腹部彩超示:脾稍大(厚4.1cm);继续对症支持治疗。患者仍反复发热,12月19日出现3次体温高峰,最高为38.8℃,伴腹泻,大便5~6次/d,再次加用氟康唑,并于调节肠道菌群治疗。12月20日患者外周血第二代基因测序(next-generation sequencing,NGS)示:恙虫病东方体,予多西环素0.1g,2次/d口服,同时将抗生素改为亚胺培南西司他汀1g,每6h 1次+替加环素0.5g,每12h 1次,并加用糖皮质激素(地塞米松5 mg/d)治疗;次日起未再发热。骨髓活检报告:继发性贫血伴巨核细胞轻度成熟不良,可见噬血现象;骨髓细胞学报告:粒系统增生伴毒性改变,易见噬血现象。骨髓流式免疫分型:未见明显异常细胞;CD107a激发试验:自然杀伤(NK)细胞7.66%,提示脱颗粒功能异常;细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte,CTL)7.3%,脱颗粒功能正常,EB病毒DNA(EBV DNA)<500拷贝/mL,NK细胞活性正常18.14%;sCD25升高43976 pg/mL。12月25日复查血常规:WBC 13.35×10⁹/L,NEUT 67%,NEUT 8.95×10⁹/L,LYM 13.2%,MONO 19.7%,EO 0,BASO 0.1%,HGB 114.00 g/L,

PLT $96.00 \times 10^9/L$; 肝功能 ALT 52.0 U/L, AST 61.2 U/L, ALB 39.5 g/L; 肾功能 CREA 76.2 $\mu\text{mol/L}$; 电解质钾 5.39 mmol/L, 钠 129.1 mmol/L, 氯 96.6 mmol/L; 凝血功能 D 二聚体 1.89 $\mu\text{g/mL}$, 部分活化凝血活酶(activated partial thromboplastin time, APTT) 38.60 s, 凝血酶时间(thrombintime, TT) 21.20 s, 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) 1.44 g/L; 铁蛋白 $> 1650.00 \text{ ng/mL}$ 。患者发热、脾大、贫血、血小板减少、铁蛋白升高、sCD25 显著升高、低纤维蛋白原血症、骨髓可见噬血现象, 符合噬血细胞综合征, 考虑恙虫病感染诱发, 控制感染后噬血现象逐渐缓解。1月5日患者出院, 单用多西环素治疗 5 d(0.1 g, 2次/d 口服), 体温正常, 精神、体力、饮食良好。1周后门诊复查血常规、肝肾功能正常, 铁蛋白 634.40 ng/mL 。2021年12月20日右侧腰部可见一处(0.7×0.5) cm 黑痂, 予多西环素治疗 4 d, 2021年12月23日见黑痂变小为(0.5×0.3) cm; 半个月后体格检查可见黑痂明显变小(0.2×0.2) cm, 见图 1。



2021年12月20日



2021年12月23日



2022年1月11日

图1 皮肤黑痂演变

讨论 近年来恙虫病不典型病例增加, 部分患者无典型临床表现, 极易误诊。恙病患者被恙虫叮咬后常形成无痛、无瘙痒的小焦痂或溃疡, 直径多在 4~10 mm; 对不明原因发热者, 应询问是否有野外作业或游玩史, 并查体有无焦痂及溃疡。目前诊断恙虫病多依靠典型的临床表现, 暂缺乏快速有效的特异性检测方法: ①斑点免疫测定法和酶联免疫吸附法敏感度高, 特异性强, 但易受温度 and 环境影响; ②外斐试验耗资小, 但敏感度和特异性较差; ③分子生物学聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)、NGS 测序敏感度和特异性高, 且 NGS 可较快速准确识别恙虫病, 但价格昂贵。目前, 恙虫病的主要治疗包括病原学治疗及脏器功能支持治疗^[9]。有研究证实, 对于恙虫病的治疗, 抗生素多西环素是其中的重要环节^[10]。恙虫病原体累积于器官的程度与

感染进程密切相关, 早期正确使用抗生素可以显著降低并发症及死亡率^[11], 一旦确诊, 应尽早使用多西环素; 当出现多器官损害时, 应在给予多西环素的基础上, 积极予以脏器对症支持治疗。

本例患者急性起病, 以发热为主要表现, 体温不能控制, 常规培养未找到病原学依据, 高等级抗菌药物治疗效果差, 病情迅速恶化, 且出现多器官系统损害, 查外周血 NGS 检查提示恙虫病东方体感染, 使用特效药物多西环素后患者体温迅速稳定, 炎性指标持续下降。确定病原体后再次追问病史, 患者有田园生活史, 当地有散发恙虫病病例, 且查体右侧腰部有一恙虫病典型黑痂, 并轻度脾脏肿大。该病潜伏期约为 4~21 d, 患者 11 月初出现黑痂, 12 月 10 日出现发热等症状, 超出常规潜伏期表现, 但使用多西环素后病情迅速好转, 临床、实验室检查及治疗转归支持恙虫病感染。

对于不明原因发热的患者, 若出现多器官损害表现, 尤其有野外作业史, 无论是否出现特征性焦痂, 均应考虑恙虫病的可能。若经济条件允许应尽早完善 NGS 测序以明确诊断并及时治疗; 而对于不能 NGS 测序者, 可诊断性应用多西环素, 治疗后 48 h 内体温下降, 即治疗有效^[12]。临床应当加强对恙虫病认识, 仔细询问病史并查体, 做到早期正确的诊断和治疗, 避免延误病情。

参考文献

- Taylor AJ, Paris DH, Newton PN, et al. Newton. A Systematic review of mortality from untreated scrub typhus (Orientia tsutsugamushi) [J]. PLOS Negl Trop Dis, 2015, 14(9): 37-71.
- 张萌, 罗红玉. 湖北恙虫病三例[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(6): 347-349.
- 杨瑞, 谢艳琼, 刘力, 等. 湖北省 2009-2020 年恙虫病报告病例流行病学特征分析[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2022, 33(4): 543-547.
- 王淑敏, 于长中, 左芝浩, 等. 恙虫病合并中枢神经系统感染四例报道并文献复习[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(10): 903-909.
- 周海娟, 徐晓, 徐勇. 老年巨幼细胞性贫血合并恙虫病 1 例并文献复习[J]. 世医学信息文摘(连续型电子期刊), 2023, 23(7): 122-124.
- Lin MM, Huang AR, Zheng X, et al. Misdiagnosis of scrub typhus complicated by hemophagocytic syndrome. [J]. BMC pediatrics, 2019, 19(1): 102.
- Peter JV, Sudarsan TI, Prakash JA, et al. Severe scrub typhus infection: Clinical features diagnostic challenges and management [J]. World J Crit Care Med, 2015, 4(3): 244-250.
- 刘薇, 张梦, 徐欣, 等. 细胞因子对继发性噬血细胞综合征和重型肝炎合并感染具有早期鉴别意义 [J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(1): 24-27, 49.
- 张素玮, 曾丽萍, 麦碧莹, 等. 妊娠中期重症恙虫病 1 例并文献复习 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(2): 173-174.
- 薛琳, 矫捷, 王惠桓, 等. 莫西沙星与多西环素治疗恙虫病疗效比较 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(9): 921-922.
- 元洲, 李晓晨, 谢敏, 等. 恙虫病一例 [J]. 临床内科杂志, 2016, 33(4): 261-262.
- Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(12): 2457-2462.

(2023-11-23 收稿 2024-04-25 修回)