

## · 论著 ·

## 儿童黑热病误诊为噬血细胞综合征 2 例原因分析

赵雅男, 王 丽, 李晓雷

(河北省儿童医院 血液肿瘤科, 河北 石家庄 050031)

**摘要:** **目的** 总结分析黑热病的临床特点及诊断要点, 减少误诊误治。 **方法** 回顾分析就诊于我院的 2 例黑热病患儿误诊为噬血细胞综合征的临床诊疗经过。 **结果** 2 例患儿均因发热、肝脾大就诊于我院, 完善相关检查考虑噬血细胞综合征, 给予激素治疗效果欠佳。进一步完善检查, 1 例骨髓涂片可见大量利什曼原虫; 另 1 例查病原微生物高通量基因检测示婴儿利什曼原虫, 查重组抗原 rk39 免疫层析试验阳性, 确诊为黑热病。给予锑剂治疗, 体温正常、肝脾缩小, 复查血常规、凝血四项均正常。 **结论** 对临床接诊以发热、肝脾增大、全血细胞减少为主要表现的患者, 应详细询问流行病学资料, 尽早行黑热病相关病原学检查, 以减少误诊误治。

**关键词:** 利什曼病, 内脏; 误诊; 噬血细胞综合征

**中图分类号:** R531.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2023)08-0722-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1004-583X.2023.08.008

## Analysis of 2 children with kala-azar misdiagnosed as hemophagocytic syndrome

Zhao Yanan, Wang Li, Li Xiaolei

Department of Hematology and Oncology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Wang Li, Email: jiahuzhang201230@163.com

**ABSTRACT:** **Objective** To summarize the clinical characteristics and diagnostic key points of kala-azar, thus reducing misdiagnosis and mistreatment. **Methods** The clinical diagnosis and treatment processes of 2 children with kala-azar who were misdiagnosed as hemophagocytic syndrome in our hospital were reviewed. **Results** Two children with kala-azar who were misdiagnosed as hemophagocytic syndrome were admitted due to fever, liver and spleen enlargement, and hemophagocytic syndrome was considered after the improvement of relevant examinations. They were poorly responsive to hormone therapy. The bone marrow smear of 1 case showed a large amount of Leishmania. The other case was confirmed as leishmania infantile by high-throughput sequencing of pathogenic microorganism and dot immunogold chromatographic assay for positive recombinant antigen rk39. Antimony treatment was successful, presenting a normal body temperature, liver and spleen shrinkage, and normal blood routine testing and coagulation testing of four indexes. **Conclusion** For patients with fever, enlargement of liver and spleen and pancytopenia, detailed epidemiological information should be inquired and pathogen examination related to kala-azar should be conducted as soon as possible to reduce misdiagnosis and mistreatment.

**KEY WORDS:** leishmaniasis, visceral; misdiagnosis; hemophagocytic syndrome

黑热病又称内脏利什曼病,是由亲内脏的杜氏利什曼原虫寄生于人体巨噬细胞内所致的地方性慢性传染病,该病由白蛉叮咬人体传播<sup>[1]</sup>。传染源是患者和病犬,临床主要表现为高热、肝脾大及血细胞减少。各年龄均可发病,以儿童最为常见。在我国主要分布于新疆、甘肃、内蒙古、四川、陕西和山西等地<sup>[2]</sup>。人体感染该病后若得不到及时有效的治疗,90%以上的患者2年内将因合并感染其他疾病等而死亡,因此危害较严重。本研究对就诊于我院的2例黑热病患者误诊为噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)进行回顾性分析,现报告如下。

## 1 临床资料

病例1,男,2岁,主因发热半月余于2021年7月23日入院,半月前患儿无明显诱因出现发热,热峰2~3次/d,体温最高39.0℃,病初臀部出现皮疹,为红色斑丘疹,部分皮疹呈风团样,伴痒感,有轻压痛,自行给予“软膏”涂抹,皮疹转为暗红色斑块,无破溃,病程中无寒战、抽搐,无鼻塞、流涕,饮食欠佳,无恶心、呕吐,未诉腹痛,无腹胀,就诊于当地医院考虑“上呼吸道感染”,给予“连花清瘟颗粒、阿奇霉素、奥司他韦颗粒、小儿消积止咳口服液”等药物口服治疗5d,效果欠佳,后就诊于我院门诊给予“干扰素鼻喷雾剂”治疗3d,仍有间断发热,为进一步诊治入院。自发病以来患儿精神、饮食欠佳,大小便正常。入院时查体:意识清楚,反应欠佳,面色、口唇无发绀,咽

通信作者:王丽,Email: jiahuzhang201230@163.com

稍充血,扁桃体 I°肿大,心肺听诊未见异常,肝肋下 1 cm,脾肋下 1.5 cm,质韧,移动性浊音阴性。实验室检查:血常规:白细胞 $6.2 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 99 g/L、血小板 $114 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞百分数 68.2%、中性粒细胞百分数 21.8%、C-反应蛋白 1.39 mg/L;降钙素原定量测定 $0.15 \mu g/L$ ;EB 病毒 PCR 检测(血) $2.813E+03$  copy/ml。考虑 EB 病毒感染,给予阿昔洛韦抗病毒,仍有间断发热,且患儿脾脏进行性增大。入院第 10 天,查体脾肋下 6 cm,质韧,肝脏无明显变化。复查血常规、C 反应蛋白:白细胞 $2.7 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞数绝对值 $0.92 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 97 g/L、血小板 $108 \times 10^9/L$ 、C-反应蛋白 6.90 mg/L;降钙素原定量测定 $0.65 \mu g/L$ ;铁蛋白 $1552.3 \mu g/L$ ;血脂:甘油三酯 2.14 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇 0.60 mmol/L、载脂蛋白 A1 0.83 g/L、余项正常;心肌酶、肝肾功能及凝血四项:均正常;胸片:支气管炎;骨髓涂片:三系增生骨髓象,可见吞噬细胞;可溶性 CD25 1968 U/ml;NK 细胞活性 23.62% ( $\geq 15.11\%$ )。CD107a 激发试验:NK 细胞脱颗粒功能可能存在异常。诊断:①EB 病毒感染;②HPS? 给予阿昔洛韦抗病毒、头孢他啶及去甲万古霉素联合抗感染及激素治疗,仍有间断发热,进一步查病原微生物基因检测:提示婴儿利什曼原虫及 EB 病毒感染, rk39 蛋白阳性,修正诊断:①黑热病;②EB 病毒感染。给予葡萄糖酸锑钠治疗(每个疗程总量 200 mg/kg,分 6 次,每日 1 次,共计 2 个疗程),同时加用地塞米松抗炎,经治疗患儿体温正常,肝脾逐渐回缩,病情好转出院,随诊病情无复发。

病例 2,女,1 岁,主因腹胀半年余,发现脾大 1 d,转氨酶升高半天于 2021 年 8 月 1 日入院。半年余前患儿无明显诱因出现腹胀,无恶心、呕吐,体温正常,无腹痛、腹泻,无皮疹,无皮肤黄染,家长未予重视。1 d 前因腹胀就诊于当地医院,查血常规大致正常;腹部超声:脾大(长径 100 mm,厚约 30 mm)、脾旁低回声(考虑副脾),建议上级医院治疗。遂就诊我院门诊,查肝功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)371 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)467 U/L、谷氨酰转氨酶(GGT)46 U/L、总胆汁酸(TBA) $10.0 \mu mol/L$ 、总胆红素(TBil)  $7.7 \mu mol/L$ 、直接胆红素(DBil)  $4.3 \mu mol/L$ 、肾功能、心肌酶、血清蛋白大致正常,为进一步治疗,以“脾大、肝功能异常”收入院。自发病以来患儿精神尚可,饮食欠佳,大小便正常。入院时查体:意识清楚,精神反应可,周身皮肤未见黄染、皮

疹及出血点,浅表淋巴结未触及肿大,心肺听诊未见异常,腹部膨隆,触软,压之无异常哭闹,脾肋下 5 cm,质硬,边钝,肝肋下 2 cm,质软,边锐。实验室检查:血常规:白细胞 $5.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分数 23.2%、淋巴细胞百分数 68.8%、红细胞 $4.50 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 101 g/L、血小板 $150 \times 10^9/L$ 、C-反应蛋白 5.65 mg/L、白细胞形态:未见明显异常、红细胞形态:中心淡染区扩大;血小板形态:未见明显异常;血沉 21 mm/h;凝血四项、血脂、铁蛋白大致正常。EBV、CMV 及单纯疱疹病毒 I 型 II 型 PCR:阴性;PPD 及 TSPOT:阴性;血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析:无显著异常;尿液有机酸分析:显示 4-羟基苯乳酸及 4-羟基苯丙酮酸增高,可能继发于肝功能损伤,暂不支持遗传代谢性疾病;自身免疫性肝病抗体:抗核抗体(ANA):1:160,余阴性;全腹部 CT:脾大,肝脏格林森鞘稍增宽,部分肠管壁增厚;入院后给予甘草酸单铵半胱氨酸、复合辅酶保肝治疗。入院第 7 天患儿出现间断发热,热峰 2~3 次,最高体温 39.0 °C,无咳嗽、流涕,大小便正常,给予清热解毒治疗效果欠佳。复查血常规:白细胞 $4.3 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞数绝对值 $1.59 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 75 g/L、血小板 $16 \times 10^9/L$ 、C-反应蛋白 12.60 mg/L;血清蛋白:白蛋白 27.4 g/L;凝血四项:凝血酶原时间 14.2 s、国际标准化比值 1.26、凝血酶时间 23.3 s、活化部分凝血活酶时间 29.6 s、纤维蛋白原 0.86 g/L;铁蛋白 382.8  $\mu g/L$ ;血脂:甘油三酯 2.07 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇 0.24 mmol/L。患儿发热、伴肝脾肿大、血常规两系细胞减低,甘油三酯、铁蛋白高于正常,纤维蛋白原减低,HPS 不能除外,建议进一步查噬血基因、可溶性 CD25、NK 细胞活性及细胞因子家属拒绝,治疗上给予地塞米松、丙球抑制异常免疫反应,输注血小板、人血白蛋白对症治疗。并行骨髓穿刺检查,结果回报:片中可见大量原虫,多在巨噬细胞内或散在于细胞外,成椭圆形,胞浆粉红色,细胞核较大,圆形,呈紫红色,核旁可见动基体;查杜氏利什曼原虫 IgG 抗体阳性。追问病史:患儿家中养狗,近 1 年有多次山西旅行史,修正诊断:内脏利什曼病,给予葡萄糖酸锑钠治疗(总量 200 mg/kg,分 6 次,每日 1 次,共 6 d),经治疗患儿体温正常,复查血常规、凝血四项、肝功能大致正常,复查骨髓穿刺未见利什曼原虫,准予出院,间隔半月后再次给予葡萄糖酸锑钠治疗,剂量同前,复查骨穿未见异常,后定期复诊病情无反复。

## 2 讨论

HPS 又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的严重炎症反应综合征<sup>[3]</sup>。根据触发因素不同, 被分为“原发性”和“继发性”两大类。目前公认 HPS 诊断标准是由国际组织细胞协会修订的 HLH-2004 诊断标准<sup>[4]</sup>, 符合以下两条标准中任何一条时可以诊断 HPS, 即 (1) 分子诊断符合 HLH: 在目前已知的 HLH 相关致病基因, 如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3β1、MAGT1、CD27 等发现病理性突变。(2) 符合以下 8 条指标中的 5 条: ①发热: 体温 > 38.5 °C, 持续 > 7 d; ②脾大; ③血细胞减少 (累及外周血两系或三系): 血红蛋白 < 90 g/L, 血小板 < 100 × 10<sup>9</sup>/L, 中性粒细胞 < 1.0 × 10<sup>9</sup>/L 且非骨髓造血功能减低所致; ④高三酰甘油血症和 (或) 低纤维蛋白原血症: 三酰甘油 > 3 mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差, 纤维蛋白原 < 1.5 g/L 或低于同年龄的 3 个标准差; ⑤在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞; ⑥血清铁蛋白升高: 铁蛋白 ≥ 500 μg/L; ⑦ NK 细胞活性降低或缺如; ⑧可溶性白细胞介素-2 受体 (sCD25) 升高。本文 2 例患儿均有发热、脾大, 查血常规、血脂、凝血四项及铁蛋白提示异常, 虽未达到 HPS 诊断标准, 但随着病情进展有发展为 HPS 的可能, 遂我科积极给予激素等对症治疗, 效果不佳, 进一步检查确诊为黑热病。

黑热病是由杜氏利什曼原虫感染引起, 通过白蛉传播的慢性地方性传染病, 分为人源型 (平原型)、犬源型 (山丘型) 及自然疫源性型 (荒漠型) 三大类, 前两型的传染源主要为人类和犬, 后一型主要为野生动物如野鼠、野犬等<sup>[5]</sup>。全球每年 150 万 ~ 200 万新发病例<sup>[6]</sup>。在我国主要分布于四川、甘肃、山西、新疆及内蒙古等地。本病发病无明显季节性, 不同地区发病年龄有所不同, 人类普遍易感, 多见于 3 岁以下幼儿<sup>[7]</sup>。黑热病潜伏期长短不一, 一般为 3 ~ 6 个月<sup>[8]</sup>, 临床主要表现为长期规则发热、贫血、肝脾肿大, 尤以脾大为主, 常合并呼吸道等感染、血三系降低, 出现各种并发症如 HPS、肝功能损害等<sup>[9]</sup>。黑热病的诊断包括流行病学史、临床表现、实验室检查, 确诊主要依靠病原学及免疫学检测, 在肝、脾、淋巴结及骨髓中见到利杜小体, 其中骨髓穿刺涂片是最常见的检查方法。但是由于骨髓穿刺术为有创检

查, 多数家长接受困难, 骨髓取材不良多次未找到利杜小体, 故可用有较高特异度和灵敏度的 rk39 免疫层析试纸条, 该试纸条对黑热病表现症的检出率高, 同骨髓检查相比, rk39 试纸条法具有简便、快速、特异度与灵敏度高等优点, 值得在临床上推广应用<sup>[10-11]</sup>。

在我国, 葡萄糖酸锑钠是治疗黑热病的首选药物<sup>[6]</sup>, 锑剂在体内进入细胞穿过吞噬溶酶体膜在活性作用位点被还原成活性更强的三价锑剂, 选择性的抑制利什曼原虫的糖酵解及脂肪酸氧化作用, 疗效显著, 复发较少。治疗总量为 180 mg/kg, 病程较短、病情较轻总量分 6 次, 每日 1 次, 连续 6 d 为 1 疗程; 病程长, 症状重者总量分 6 次, 每周 2 次, 3 周为 1 疗程。疗效欠佳者行第 2 个疗程。由于治疗不规范, 我国出现锑剂耐药较多。国外主要采用两性霉素 B 治疗, 故对于锑剂治疗无效的患儿可使用该药。国内袁传杰, 袁传杰和朱渝<sup>[12]</sup>报道显示两性霉素 B 脂质体作为儿童耐锑剂黑热病的治疗药物, 疗效肯定, 不良反应小, 安全可靠。

患儿误诊原因分析: ①黑热病与 HPS 临床表现有相似之处, 均有发热、贫血、肝脾肿大、全血细胞减少等表现, 由于临床医生对其认识不全面, 极易误诊<sup>[13]</sup>, 罗泽民等<sup>[14]</sup>报道, 临床上黑热病误诊率达 84.2%。本文 2 例患儿以发热、脾大为主要表现, 查血脂、凝血四项及铁蛋白均有异常, 表现同 HPS, 且例 1 骨髓涂片可见吞噬细胞, 从而造成误诊。②临床医生对黑热病认识不足: 黑热病发病率低, 临床较少见, 且我省为黑热病低风险区, 该病早期表现无特异性, 故临床医师常考虑常见病、多发病, 因对黑热病知识掌握较少, 未考虑本病。③未能重视流行病学资料: 例 2 患儿家中养狗, 近 1 年有多次山西旅行史, 临床医生未能重视, 造成未能及时甄别。

对于防范误诊的措施: ①提高临床医师对黑热病的认识: 对发热、肝脾大、全血细胞减少患者, 需注意鉴别黑热病可能。②重视患者流行病学资料: 对长期不规则发热、肝脾大患者, 注意询问是否来自黑热病疫区以及是否有犬等宠物喂养史。③尽早完善病原学检查, 如骨髓穿刺、病原微生物基因检测, 有条件的医院应及时行重组抗原 rk39 特异性检测。④注意鉴别诊断: 对考虑 HPS 患者治疗效果欠佳, 需警惕黑热病继发 HPS 可能。

总之, 临床医师接诊以发热、肝脾增大、全血细胞减少为主要表现者, 应详细询问流行病学资料, 尽早行相关病原学检查, 以减少误诊误治。

参考文献:

- [1] 赵荣荣, 李敏, 邓永东, 等. 内脏利什曼病患者 46 例流行病学及临床特征分析[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(6): 366-369.
- [2] 李素华, 高丽君, 张雅兰, 等. 河南省 1 例输入性内脏利什曼病的实验室诊断[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2019, 31(4): 456-458, 封 3.
- [3] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(20): 1492-1499.
- [4] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [5] 何芳. 儿童黑热病 46 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(3): 191-194.
- [6] 《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.
- [7] 李小丽, 王非, 王磊, 等. 成人与儿童内脏利什曼病临床特点的对比分析[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(3): 354-358.
- [8] Giorgia T, Lucia L, Lisa S, et al. Complex investigation of a pediatric haematological case: Haemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis and Epstein-Barr (EBV) co-infection[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(12): 2672.
- [9] 张新刚, 朱天伟, 张蕾, 等. 儿童黑热病合并血流感染一例并文献复习[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(4): 285-288.
- [10] 张富南, 肖宁, 陈漪澜, 等. rk39 免疫层析试纸条检测黑热病效果分析[J]. 中国热带医学, 2008, 8(5): 710-711.
- [11] 陈曦阳, 杨柳莹, 赵仪, 等. 探讨骨髓检查和 rK39 试纸条方法对临床黑热病表现症患者检测效果[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(11): 1252-1253.
- [12] 袁传杰, 朱渝. 两性霉素 B 脂质体治疗儿童耐锑剂黑热病 1 例并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(4): 307-310.
- [13] 银玲, 邓蓉, 李欢. 黑热病伴继发性噬血细胞综合征一例[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(6): 414-415.
- [14] 罗泽民, 陈丽洁, 陈昌辉, 等. 小儿黑热病 19 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(22): 1715-1717.

收稿日期: 2021-12-28 编辑: 张卫国