

· 病例报告 ·

北京地区输入性人粒细胞无形体病患者一例

王鹤¹ 胡岚¹ 方媚¹ 栗绍刚² 王超¹ 齐文杰¹

【摘要】目的 探讨人粒细胞无形体病(HGA)的临床特征、实验室检查及治疗方法。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京友谊医院感染内科2020年11月收治的1例输入性HGA患者的临床资料及诊疗过程。**结果** 患者系一名考古学家,长期于野外作业,入院前从青海都兰古墓考古回京,随后出现发热、口渴、血尿、尿潴留同时伴有白细胞、血小板计数进行性下降,于外院治疗效果不佳转至本院,血二代测序(NGS)结果为阴性,骨髓涂片可见粒细胞包涵体,高度可疑HGA,及时给予米诺环素1天余体温正常,2周后症状消失出院,出院2周后患者再次出发考古并于四川当地门诊复查血液各项指标均正常,未再出现发热。**结论** HGA病情进展迅速,严重者可引起多脏器损害,甚至死亡,而引起一过性尿潴留较为罕见,本病例首次报告HGA并发尿潴留症状,但HGA与尿潴留是否直接相关有待进一步研究。同时野外作业是HGA的高危因素。NGS对HGA诊断价值有限,及时行血涂片或骨髓涂片,以及经验性治疗是挽救生命的关键。

【关键词】 人粒细胞无形体病; 嗜吞噬细胞无形体; 尿潴留; 发热待查

A case report of imported human granulocytic anaplasmosis in Beijing Wang He¹, Hu Lan¹, Fang Mei¹, Li Shaogang², Wang Chao¹, Qi Wenjie¹. ¹Department of Infection Medicine; ²Beijing Tropical Medicine Research Institute, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Li Shaogang, Email: yylsg@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical features, laboratory indexes, and treatment of human granulocytic anaplasmosis (HGA). **Methods** Data of a patient with imported HGA admitted to the Department of Infectious Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University in November 2020 was reviewed. **Results** The patient was an archaeologist who worked in the field for a long time. Before admission, he returned to Beijing from the ancient tomb of Dulan, Qinghai. He subsequently developed fever, thirst, hematuria, and urinary retention, accompanied by a progressive decline in white blood cell and platelet counts. The treatment effect in the other hospital was poor, he was transferred to our hospital. The next-generation sequencing (NGS) of blood was negative. The bone marrow smear showed granulocyte inclusion bodies and highly suspicious HGA. Minocycline was given in time for one day and the body temperature returned normal. After two weeks, the symptoms disappeared and the patient was discharged. During the archaeology, he took re-examination in the local outpatient clinic in Sichuan, all blood indicators were normal, and fever did not reappear. **Conclusions** HGA progresses rapidly. For severe cases, it can cause multiple organ damage and even death. This case is the first to report HGA complicating urinary retention. However, whether HGA is directly related to urinary retention needs further study. At the same time, field work is a high risk factor for HGA. NGS was of limited value in the diagnosis of HGA, and timely blood smear or bone marrow smear and empirical treatment are the

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.01.009

基金项目: 首都卫生发展科研专项(No. 首发2016-3-2023)

作者单位: 100050 北京, 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科¹, 首都医科大学附属北京友谊医院北京热带医学研究所热带病防治研究北京市重点实验室²

通信作者: 栗绍刚, Email: yylsg@126.com

keys to saving lives.

【Key words】 Human granulocytic anaplasmosis; Anaplasma phagocytophilum; Urinary retention; Fever unknown origin

人粒细胞无形体病(human granulocytic anaplasmosis, HGA)是一种以蜱为传播媒介引发的人畜共患病,主要是由嗜吞噬细胞无形体(anaplasma phagocytophilum, AP)侵入人体中性粒细胞引起的,后发现山羊无形体(anaplasma capra, AC)也感染人体,但病例较少。HGA主要临床表现为发热,伴白细胞、血小板减少和多脏器功能受损,是一种自然疫源性疾[1-2]。自1994年美国报告首例HGA病例以来[3],美国每年报告病例约600~800人[4]。2006年我国在安徽省发现HGA病例,其他部分省份也有疑似病例报道,同时2006年我国在世界范围内首次证实了HGA存在人传人现象[5]。本文通过描述首都医科大学附属北京友谊感染内科2020年11月11日收治的1例发热伴有血尿、尿潴留、一过性意识丧失为主要症状,血白细胞和血小板进行性下降的HGA患者的诊疗过程,为HGA的临床诊治提供借鉴。

一、病例资料

(一)病史与体格检查

患者,男性、63岁,考古学家,长期野外作业,发病前有过青海考古工作史,58年前诊断肺结核已愈,29年前因胃穿孔行修补术,此次主因“发热4 d”入院。患者4天前劳累后出现发热,体温最高41.7℃,呈现稽留高热,以夜间为著,伴畏寒寒战,伴头晕,全身乏力,腹泻3次、为灰褐色不成形便,一过性肉眼血尿,后逐渐出现排尿费力,自服布洛芬后体温降至正常。入院2天前体温升至39℃时伴一过性意识丧失,遂就诊于北京某三甲医院急诊,外周血白细胞(white blood cell, WBC)计数: $10.34 \times 10^9/L$ 、血小板(platelet, PLT)计数: $14 \times 10^9/L$ 、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP): 174.9 mg/L, 新型冠状病毒核酸(-), 胸部CT及头颅CT均未见异常,诊断为“发热”,予左氧氟沙星和赖氨匹林等治疗,疗效不佳。入院1天前转入本院急诊,查WBC: $5.29 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比(percentage of neutrophils, N%): 81.1%, 血红蛋白(hemoglobin, HGB): 137 g/L, CRP: 192.28 mg/L、PLT: $13 \times 10^9/L$, 生化指标: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT): 46 U/L, 白蛋白(albumin, ALB): 28.5 g/L, 直接胆红素(direct bilirubin, DBil): 26.45 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素(indirect bilirubin, IBil): 11.53 $\mu\text{mol/L}$, 血钠(Na^+): 131.50 mmol/L, 血钾(K^+): 3.09 mmol/L, 降钙素原(procalcitonin, PCT): 28.67 ng/ml。诊断为“发热待查”,予亚胺培南西司他丁钠抗感染、补液对症治疗

后,体温高峰仍未下降,为进一步诊治收入本科室。患者自发病来体重无变化。

体格检查: 体温: 37.9℃, 脉搏: 94次/min, 呼吸: 20次/min, 血压: 125/80 mmHg (1 mmHg = 0.133kPa)。神志清,精神弱,结膜充血,巩膜似轻度黄染,左侧前臂内侧散在淤点,保留导尿状态,引流出大量血性尿液,余全身查体未见异常。

(二)入院后辅助检查

1. 实验室检查: 血常规: WBC: $2.66 \times 10^9/L$, GR%: 66.1%, PLT: $57 \times 10^9/L$, CRP: 105.74 mg/L, HGB: 141 g/L, 凝血酶原活动度76.80%, 抗凝血酶III: 55.8%, 纤维蛋白原: 5.64 g/L, 纤维蛋白(原)降解产物: 12.90 mg/L, D-二聚体: 5.70 mg/L, 内毒素、肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌、流感病毒(咽拭子)、疟原虫检测、流行性出血热抗体、肥达-外斐反应、布鲁杆菌虎红实验、抗-莱姆病检测、登革病毒抗体、杜氏利什曼原虫抗体、钩端螺旋体抗体、呼吸道九联检(嗜肺军团菌、肺炎支原体、Q热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒和副流感病毒1、2和3型)、病毒七项(柯萨奇病毒抗体、EB病毒抗体、巨细胞病毒抗体、单纯疱疹I型、II型病毒抗体、腺病毒7、11抗体)、巨细胞病毒核酸、EB病毒核酸、人类免疫缺陷病毒抗体、梅毒螺旋体抗体、乙型肝炎病毒表面抗体、丙型肝炎病毒抗体、结核感染T细胞斑点试验、结核菌素试验、抗结核抗体、G实验、痰、尿、便标本涂片镜下观察结核分枝杆菌和真菌、痰、尿真菌培养、甲状腺功能、抗核抗体谱、免疫印迹法、抗-中性粒细胞胞浆谱、抗-心磷脂、抗-环瓜氨酸肽、RF、抗链“O”、免疫球蛋白+补体、抗-人球蛋白等均正常, T.B淋巴细胞亚群分析: CD3^+ T细胞: 38.38%, CD4^+ T细胞: 21.91%, CD8^+ T细胞: 16.31%, $\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ T细胞: 6.58%, CD19^+ T细胞: 49.28%。尿常规: RBC: 503个/ μL , WBC: 248个/ μL , 血清铁蛋白: 739.00 ng/ml。红细胞沉降率: 20 mm/1 h。全血肌钙蛋白T: 0.084 ng/ml。

2. 二代测序(next-generation sequencing, NGS)(血液)结果未见细菌、病毒和真菌等序列。

3. 超声检查: 颈部、腋窝及腹股沟淋巴结超声: 右腋窝多发淋巴结, 双侧腹股沟区多发淋巴结(结构清晰)。超声心动图未见异常。

4. 多排螺旋CT结果: 胸部CT: ①双侧胸膜局部增厚; ②心包少量积液; 升主动脉增宽。腹盆腔CT: ①左肾多发

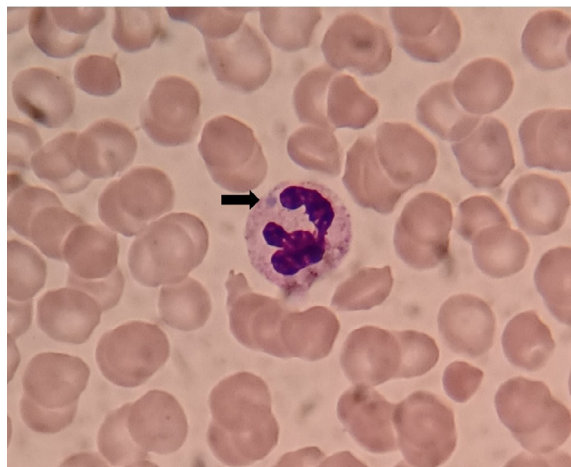
囊性病变;②肝脏多发囊肿;③前列腺增大密度不均。

二、诊疗经过与病情演变

入院诊断:发热待查、血小板减少待查、心肌损伤、凝血功能异常、低钾血症、低钠血症、低蛋白血症、心包少量积液、左肾多发囊性病变、肝脏多发囊肿、前列腺增大、胃穿孔修补术后。患者入本院时经验性给予拉氧头孢联合阿昔洛韦进行抗炎、抗病毒治疗,还原型谷胱甘肽保肝、加用盐酸小檗胺片以提升外周白血细胞以及血小板计数等对症治疗。入院后患者仍持续高热($39\sim 41\text{ }^{\circ}\text{C}$),以夜间为著,症状缓解不佳。

患者入院后,因血常规中白细胞和血小板下降明显,伴有明显心肌、肝脏等靶器官损害,考虑病情较为凶险,有长期野外工作史,且目前其他病原学检查无任何有效结果,多种影像学检查未发现病灶部位,目前发热原因仍不明确,因此第一时间与患者家属沟通后,行骨髓穿刺检查。在骨髓涂片后,请本院热带病研究所栗绍刚主任技师读片,发现可疑中性粒细胞内包涵体(见图1),高度拟诊HGA,目前认为镜下可见中性粒细胞胞内的包涵体是HGA的有力证据,可作形态学诊断,同时结合患者有明显的白细胞下降、血小板下降的HGA典型表现,以及脓毒症多脏器损伤的表现,病情进展迅速等特点,结合患者的长期野外考古工作特殊性,临床上高度疑诊为HGA。

即刻给予经验性米诺环素100 mg、2次/d口服,患者用药次日午后体温首次下降至正常水平,此后未再出现发热。在体温正常3天后停用拉氧头孢及阿昔洛韦,单用米诺环素。1周后间断夹闭尿管,试验性拔除尿管后,患者仍诉排尿困难,无法完成排尿,热毛巾湿敷,流动水诱导等均无效,膀胱叩诊为耻骨联合上三到四横指,急查残余尿超



注:箭头所示中性粒细胞胞浆中可见蓝色深染包涵体,高度怀疑为嗜吞噬细胞无形体感染

图1 患者骨髓涂片(瑞-吉染色、 $\times 1\,000$)

声可达400 ml以上,再次保留导尿,完善头颅、腰椎核磁、泌尿系超声等均未见明显异常,前列腺核磁提示:前列腺增生,左侧精囊腺炎可能大,遂请泌尿外科会诊:诊断前列腺增生,患者总前列腺特异抗原(total prostate specific antigen, TPSA)为26.27 ng/ml,轻度升高,结合病史及影像结果,考虑良性疾病引起TPSA水平增高可能性大,建议3个月后复查,必要时行前列腺组织活检明确诊断,余无特殊。结合泌尿外科会诊意见后再次嘱患者继续口服米诺环素,患者体温持续正常,在口服米诺环素2周时,再次拔出尿管后患者可自行排尿,无任何不适症状。出院前复查WBC: $5.59 \times 10^9/\text{L}$, HGB: 142 g/L, PLT: $202 \times 10^9/\text{L}$, CRP: 6.09 mg/L, ALT: 98 U/L, AST: 64.4 U/L, DBil: 8.18 $\mu\text{mol/L}$, IBil: 4.78 $\mu\text{mol/L}$; K^+ : 4.02 mmol/L, Na^+ : 140.2 mmol/L。

出院后患者再次赴四川考古,于武警四川省总队医院复查血常规提示:WBC: $5.14 \times 10^9/\text{L}$, HGB: 142 g/L, PLT: $163 \times 10^9/\text{L}$,生化指标均正常。随访未再诉任何不适,且自行排尿无异常。

讨论 无形体科无形体属(*Anaplasmas*)立克次体是一种革兰阴性胞内寄生生物,属于立克次体目的分支^[6],主要侵染人类及动物粒细胞、单核细胞、红细胞以及血小板,是一种威胁人类健康的自然疫源性疾病^[7],无形体可通过与粒细胞表面的岩藻糖基化和唾液酸化糖基化折叠蛋白结合而侵染中性粒细胞^[8]。其进入到细胞胞浆中,以包涵体形式进行繁殖。目前已确认的种有嗜吞噬细胞无形体、山羊无形体、绵羊无形体(*Anaplasma ovis*)和边缘无形体(*Anaplasma marginale*)、中央无形体(*Anaplasma centrale*)、牛无形体(*Anaplasma bovis*)、血小板无形体(*Anaplasma platys*)等。前两种可以感染人体,后5种无形体主要感染牛、羊等哺乳动物^[9]。临床以AP最为常见,近来也发现了新的基因变异个体,但变异个体的致病性尚无定论^[10-11]。现已证实我国无形体病主要传播媒介是全沟硬蜱^[12],蜱叮咬为重要途径,患者可在一次叮咬中感染多种疾病,据报道多达1/3的巴贝虫病合并HGA,更多患者可合并莱姆病,合并感染的发病率取决于多种因素,尤其是地理位置^[2, 13-14]。美国一项报告指出HGA在当地病死率为0.3%,住院率为31%。住院率和病死率均随着年龄增加而升高^[15]。我国无形体病则表现为重症趋势,全身炎症反应综合征发生率为45.8%,多脏器功能不全发生率30.1%,病死率高达26.5%^[16]。

AP在侵入人体后可进入中性粒细胞胞浆内并繁殖传播,其临床表现多样。该病潜伏期为7~14 d,多急性起病,可出现 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上高热,伴有白细胞、血小板减少^[10],可伴周身不适、肌痛、消化道或呼吸道症状,少数患者可

有淋巴结肿大,重症则出现凝血功能紊乱或多脏器功能衰竭^[17]。本例患者除上述表现外,还出现一过性尿潴留,相对罕见,尚未见类似报告,仅有HGA患者在出现脑梗后,表现为大小便异常的个案报道^[18]。本例患者既往有前列腺增生,有可能存在发热导致乏力而排尿不畅,但在患者体温控制后仍有尿潴留表现,在给予足疗程治疗后尿潴留才得以完全改善,亦佐证尿潴留可能与HGA相关。HGA导致尿潴留机制目前尚不清楚,有待进一步研究。

HGA诊断十分困难。立克次体在胞内寄生,通过培养检出几乎不可行,而通过血清学诊断的阳性率也仅10%~15%^[19]。HGA只存在一过性菌血症,血液标本核酸拷贝数极低,张丽娟^[20]研究发现即使应用最敏感的分子生物学方法的阳性检出率也极低。因此本病例NGS结果为阴性与之吻合。栗绍刚主任技师充分结合临床并通过精确骨髓读片,在形态学上快速诊断,为后续治疗争取宝贵时间,随后经验性治疗有效也明确了该诊断。表明临床高度怀疑无形体病时,形态学检查可能会优于实验室培养、血清学、分子生物学等检查,且NGS结果为阴性的情况下,必要的经验性治疗亦很关键。

HGA治疗主要包括抗感染,对症支持治疗,并发症治疗以及糖皮质激素的应用。因HGA易于重症化且进展迅速,一旦疑诊或确诊应尽早足量使用有效药物。四环素类为其首选药物,有研究证实早期接受四环素类药物的大部分患者可在24~48 h退热^[21],这与本例患者使用药物1天后体温正常一致。多西环素的最佳疗程并无确切定论,建议用至热退后3 d以上,一般总疗程在7~10 d即可,部分特殊患者建议为14 d。此外利福平对于AP也有很高活性,同时一些研究也表明氟喹诺酮类药物在体外对于HGA亦有效。但通常不建议使用磺胺类、青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类药物^[22]。糖皮质激素的应用尚存在争议。国外有文献报道HGA患者应用糖皮质激素后可能会加重病情,并增加传染性,但对中毒症状明显或发生脏器功能衰竭的患者可考虑小剂量、短疗程使用,一般不超过5 d^[21]。

综上,HGA在市区相对少见,需仔细询问患者流行病学史,但是否存在蜱虫叮咬并非绝对,很多人不能回忆起^[23],随着交通工具的发展,越来越多的野外作业及户外旅行逐渐增多,出现不明原因的白细胞、血小板下降时除考虑病毒感染外,也要考虑HGA,医务工作者须对这类少见但易误诊且病死率相对较高的疾病予以重视。目前认为四环素类抗菌药物属于特效药物,对于不能使用或者无法购置药物时,可使用利福平或氟喹诺酮药物,疗效也较好。在我国绝大部分HGA患者临床症状重,及时精准治疗往往预后较好。此外,尿潴留是否与HGA有关,尚需进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Dumler JS. Anaplasma and Ehrlichia infection [J]. Ann NY Acad Sci,2005,1063(1):361-373.
- [2] 张宏泽,尹家祥. 中国人粒细胞无形体病流行现状及其影响因素[J]. 中国人兽共患病学报,2018,34(5):478-481.
- [3] 陶律延,梁张,宝福凯. 中国人粒细胞无形体病的研究进展[J]. 中国热带医学,2017,17(2): 193-197.
- [4] Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, et al. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease[J]. J Clin Microbiol,1994,32(3):589-595.
- [5] 中华人民共和国卫生部办公厅. 人粒细胞无形体病预防控制技术指南(试行)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2010,4(3):350-365.
- [6] 赵清,逯军,潘翔. 人感染立克次体致病研究现状[J]. 中国热带医学,2020,20(6):583-588.
- [7] Naimi WA, Green RS, Cockburn CL, et al. Differential susceptibility of male versus female laboratory mice to anaplasma phagocytophilum infection[J]. Trop Med Infect Dis,2018,3(3):78.
- [8] 孙荣同,高海娥,王明义,等. 人粒细胞无形体病的实验室诊断进展[J]. 中华传染病杂志,2012,30(1):58-59.
- [9] 汤丽,高子厚,杜春红. 无形体属立克次体宿主动物和传播媒介的研究进展[J]. 中国热带医学,2017,17(8):838-841, 845.
- [10] Tate CM, Howerth EW, Mead DG, et al. Anaplasmaodocoilei sp. Nov. (family Anaplasmataceae) from white-tailed deer (Odocoileusvirginianus)[J]. Ticks Tick Borne Dis,2013,4(1-2):110-119.
- [11] Zobia R, Anfossi AG, Visco S, et al. Cell tropism and molecular epidemiology of Anaplasma platys-like strain in cats[J]. Ticks Tick Borne Dis,2015,6(3):272-280.
- [12] 张文娟,杜春红,高子厚. 人粒细胞无形体宿主动物和媒介流行病学研究进展[J]. 实用预防医学,2015,22(7):892-895.
- [13] Mareedu N, Schotthoefer AM, Tompkins J, et al. Risk factors for severe infection, hospitalization, and prolonged antimicrobial therapy in patients with babesiosis[J]. Am J Trop Med Hyg,2017,97(4): 1218.
- [14] Diuk-Wasser MA, Vannier E, Krause PJ, et al. Coinfection by ixodestick-borne pathogens: ecological, epidemiological, and clinical consequences[J]. Trends Parasitol,2016,32(1):30-42.
- [15] Dahlgren FS, Heitman KN, Drexler NA, et al. Human granulocytic anaplasmosis in the United States from 2008 to 2012: a summary of national surveillance data[J]. Am J Trop Med Hyg,2015,93(1):66-72.
- [16] Li H, Zhou Y, Wang W, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with human granulocytic anaplasmosis in China[J]. Int J Infect Dis,2011,15(12):e859-e866.
- [17] 刘增加,郑龙,张爱勤,等. 人粒细胞无形体病临床流行病学与防治研究现状[J]. 中华卫生杀虫药械,2018,24(5):417-422.
- [18] Won KS, Choon-Mee K, Dong-Min K, et al. Manifestation of anaplasmosis as cerebral infarction: a case report[J]. BMC Infect Dis,2018,18(1):409.
- [19] 陈施华,王峰,孙乐,等. 中国大陆人群嗜吞噬细胞无形体血清阳性

- 率的Meta分析[J]. 昆明医科大学学报,2020,41(4): 31-38.
- [20] 张丽娟. 我国人畜共患无形体病防治面临的挑战--诊断与经验治疗[J]. 热带病与寄生虫学,2016,14(1):1-2, 31.
- [21] Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis[J]. Ann NY Acad Sci,2006,1078(10):236-247.
- [22] 叶翩, 揭盛华. 人粒细胞无形体病的治疗进展[J]. 医药导报,2010,29(4):456-460.
- [23] 王鹤, 齐文杰. 北京地区人巴贝虫感染者一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(6):519-523.
- (收稿日期: 2021-02-27)
(本文编辑: 孙荣华)

王鹤, 胡岚, 方媚, 等. 北京地区输入性人粒细胞无形体病患者一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2022,16(1):60-64.