

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.12.021

病例报告

蓝氏贾第鞭毛虫合并 EB 病毒相关性 噬血细胞综合征 1 例

王毓 张乐萍 吴珺 左英熹

(北京大学人民医院儿科, 北京 100044)

患儿, 女, 8岁, 因“腹泻 18 d, 发热、腹痛伴呕吐 8 d”入院。患儿入院前 18 d 出现腹泻, 为大量稀水样便, 1 次/d, 有恶臭, 无粘液、脓血及黑便; 入院前 8 d 出现发热, 4 次/d, 热峰 40℃, 无畏寒寒战, 伴间断上腹隐痛, 持续数秒后自行缓解, 并出现恶心、呕吐, 6~8 次/d, 非喷射性, 量中, 为胃内容物, 无咖啡色样物质及酸臭味, 大便次数及性状同前。发病前曾于印度旅游 1 周。体查: 生命体征平稳, 全身浅表淋巴结无肿大, 心肺未见明显异常; 腹部软、平坦, 无肠型、蠕动波, 腹壁静脉无曲张, 腹壁柔软, 无压痛, 腹肌无紧张, 无反跳痛, Murphy 征阴性, 肝肋下 2 cm, 脾肋下 1 cm, 质地中等, 无压痛, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常, 3~4 次/min, 无气过水声; 神经系统体查无异常。血常规示白细胞 $3.39 \times 10^9/L$ (降低), 中性粒细胞绝对值 $2.34 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞绝对值 0, 血红蛋白 113 g/L, 血小板 $54 \times 10^9/L$ (降低)。生化检查示谷丙转氨酶 135 U/L (升高), 谷草转氨酶 445 U/L (升高), 乳酸脱氢酶 1470 U/L (升高), α -羟丁酸脱氢酶 1134 U/L (升高), 甘油三酯 2.51 mmol/L (升高)。凝血分析示纤维蛋白原 0.98 g/L (降低), D-二聚体 6545 ng/mL (升高)。粪便常规结果正常, 未见虫卵。血清铁蛋白 >2000 ng/mL (正常值: 30~400 ng/mL)。EBV-DNA 拷贝数: $4.26 \times 10^4/mL$ 。腹部 B 超示肝脾肿大。骨髓涂片可见吞噬细胞 (图 1)。家族性嗜血细胞综合征基因 (PFR1、UNC13D、STX11、STXBP2) 结果阴性。NK 细胞活性 16.67% (正常值: 31.54%~41.58%)。可溶

性 CD25 36657.4 pg/mL (正常值 <6400 pg/mL)。确定诊断: EB 病毒相关性噬血细胞综合征 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)。按照 HLH-2004 方案化疗并给予其他相关对症支持治疗, 患儿病情逐渐平稳, 治疗第 2 周时复查 EBV-DNA 拷贝数降至正常范围, 铁蛋白、转氨酶较前降低, 但仍高于正常; 化疗第 4 周起患儿血红蛋白进行性降低, 且大便 2~3 次/d, 不成形, 粪便常规检查曾示潜血阳性 1 次, 并间断出现不明原因发热, 结合发病前有印度旅游史, 再次行粪便检查, 结果可见蓝氏贾第鞭毛虫包囊 (图 2)。最终诊断: 蓝氏贾第鞭毛虫合并 EB 病毒相关性 HLH, 每日予口服甲硝唑 30 mg/kg 治疗, 并停用环孢素及依托泊甙化疗, 逐渐减停地塞米松。治疗 1 周后患儿未再发热, 大便次数及性状逐渐恢复正常, 粪便常规正常, 血红蛋白、转氨酶及铁蛋白逐渐恢复正常水平。

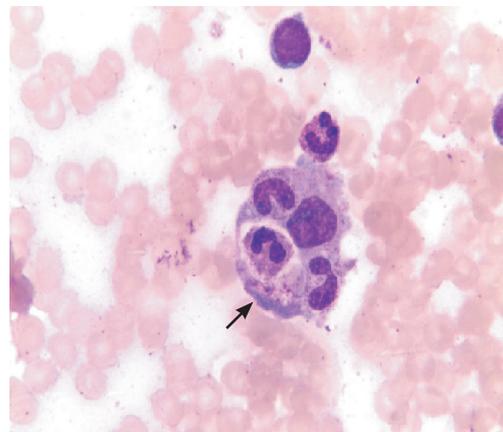


图 1 患儿骨髓涂片 ($\times 40$) 箭头所示为镜下所见吞噬现象。

[收稿日期] 2014-05-29; [接受日期] 2014-08-12

[基金项目] 北京大学人民医院研究与发展基金资助课题 (RDC 2013-01)。

[作者简介] 王毓, 女, 硕士研究生。



图2 患儿粪便常规结果(×40) 箭头所示为镜下所见蓝氏贾第鞭毛虫包裹。

讨论: HLH是由多种致病因素引起的淋巴细胞和组织细胞过度增殖,并分泌大量炎症因子,从而引起全身高炎症反应的一组临床综合征,诊断主要依据国际组织细胞协会颁布的HLH-2004指南^[1]。HLH分为原发性和继发性,原发性HLH也叫家族性HLH,有明显的家族遗传倾向;继发性HLH常继发于感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等,感染相关性HLH是最常见的继发性HLH,而疱疹病毒尤其是EB病毒是其中最主要的诱因,其他病原菌如细菌、真菌及寄生虫等也能引起HLH。有文献显示杜氏利什曼原虫是继EB病毒后第二位最常见的感染诱因^[2]。但目前国内外文献尚无蓝氏贾第鞭毛虫合并EB病毒相关HLH的报道。

蓝氏贾第鞭毛虫病是由蓝氏贾第鞭毛虫引起的一种原虫病,病原体多寄生于人体小肠上部,腹泻为主要症状。大部分的贾第虫感染者能自愈,但部分患者会发生长期或反复感染,主要见于儿童和免疫功能受损人群^[3-4]。在贾第虫感染过程中,宿主的特异性免疫反应和非特异性免疫反应均会产生强烈反应,在非特异性免疫反应中, Li等^[5]发现肥大细胞通过其分泌的各种细胞因子在早期快速控制贾第虫感染方面具有重要的作用。包括TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-12在内的多种细胞因子具有体外抑制杀伤贾第虫的作用^[5]。另一些细胞因子则可以通过激活巨噬细胞间接发挥杀伤贾第虫的作用^[6];而特异性免疫反应中有研究发现T细胞缺陷小鼠不能控制贾第虫感染并且特异性缺失CD4⁺T细胞可以导致慢性贾第虫感染,说明细胞免疫在抗贾第虫感染中也起着重要的作用^[7]。

继发性HLH的治疗一直都是人们争议的话题,但目前普遍认为EB病毒相关性HLH尽早应用HLH-2004方案治疗可取得较好疗效;对于原虫如疟原虫、杜氏利什曼原虫等感染继发HLH主要通过抗病原菌治疗。而本例患儿确定为EB病毒相关性HLH后按HLH-2004方案化疗,化疗过程中EBV-DNA拷贝数降至正常范围,但病情未得到完全控制;再次行粪便常规发现蓝氏贾第鞭毛虫,并逐渐停用原有化疗方案而采用甲硝唑抗贾第虫治疗,取得良好的疗效,与之前原虫相关性HLH的治疗原则相同。

总结本病的诊治过程,体会如下:(1)筛查继发性HLH病因时,除了考虑常见病原如EB病毒、巨细胞病毒等之外,尚应结合患儿居住史、旅游史及当地流行病原菌,行相关病原学检查明确病因,对症治疗。(2)当治疗疗效不佳或临床表现有任何疑问时,一定要仔细复习病史,重复送检相关化验检查以减少误诊。(3)对于原虫等感染相关性HLH主要采用抗病原菌治疗,当病原菌清除后,HLH表现也随之消失。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 605-611.
- [3] Kucik CJ, Martin GL, Sortor BV. Common intestinal parasites[J]. *Am Fam Physician*, 2004, 69(5): 1161-1168.
- [4] Stark D, Barratt JL, van Hal S, et al. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22(4): 634-650.
- [5] Li E, Zhao A, Shea-Donohue T, et al. Mast cell-mediated changes in smooth muscle contractility during mouse giardiasis[J]. *Infect Immun*, 2007, 75(9): 4514-4518.
- [6] Belosevic M, Daniels CW. Phagocytosis of *Giardia lamblia* trophozoites by cytokine-activated macrophages[J]. *Clin Exp Immunol*, 1992, 87(2): 304-309.
- [7] Singer SM, Nash TE. T-cell-dependent control of acute *Giardia lamblia* infections in mice[J]. *Infect Immun*, 2000, 68(1): 170-175.

(本文编辑: 万静)