



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

骨髓血涂片镜检诊断人粒细胞无形体病1例报告

赵浩宏, 谷培云, 方媚, 王超, 栗绍刚, 齐文杰

引用本文:

赵浩宏,谷培云,方媚,王超,栗绍刚,齐文杰. 骨髓血涂片镜检诊断人粒细胞无形体病1例报告[J]. 中国临床医学, 2022, 29(2): 293–296.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20211658>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

地西他滨治疗孤立性髓系肉瘤1例报告

Decitabine in the treatment of solitary myeloid sarcoma: a case report

中国临床医学. 2018, 25(5): 846–848 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180534>

以发热伴腰痛为主诉的慢性肾脏病合并布氏菌感染1例报告

Fever and backache as chief complaint of chronic kidney disease complicated with Brucella infection :a case report

中国临床医学. 2019, 26(6): 959–962 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191482>

纵隔上皮样肉瘤样血管内皮细胞瘤1例报告

Mediastinum epithelioid sarcoma-like haemangioendothelioma: a case report

中国临床医学. 2018, 25(5): 852–854 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171181>

甲磺酸伊马替尼致间质性肺炎1例报告

Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: case report

中国临床医学. 2018, 25(1): 154–156 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170756>

豚鼠耳炎诺卡菌多部位感染致死1例报告

Multiple sites infection of nocardia otitidiscaviarum: a death case report

中国临床医学. 2020, 27(3): 531–533 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191865>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20211658

· 病例报告 ·

骨髓血涂片镜检诊断人粒细胞无形体病 1 例报告



赵浩宏, 谷培云, 方 媚, 王 超*, 栗绍刚, 齐文杰
首都医科大学附属北京友谊医院感染科, 北京 100035

引用本文 赵浩宏, 谷培云, 方 媚, 等. 骨髓血涂片镜检诊断人粒细胞无形体病 1 例报告 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(2): 293-296. ZHAO H H, GU P Y, FANG M, et al. Human granulocytic anaplasmosis diagnosed by bone marrow blood smear microscopy: a case report [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(2): 293-296.

[关键词] 感染; 粒细胞无形体; 骨髓血涂片

[中图分类号] R 734.2 [文献标志码] B

Human granulocytic anaplasmosis diagnosed by bone marrow blood smear microscopy: a case report

ZHAO Hao-hong, GU Pei-yun, FANG Mei, WANG Chao*, LI Shao-gang, QI Wen-jie

Department of Infection, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China

[Key Words] infection; human granulocytic anaplasmosis; bone marrow blood smear

人 粒 细 胞 无 形 体 病 (human granulocytic anaplasmosis, HGA) 是由嗜吞噬细胞无形体 (anaplasma phagocytophilum, 曾称为人粒细胞埃立克体, human granulocytic ehrlichiae) 侵入人末梢血粒细胞引一种以发热, 伴白细胞、血小板减少和多脏器功能损害为主要临床表现的疾病。1994 年, 第 1 例被定义为人粒细胞无形体感染的患者确诊于美国明尼苏达州, 我国于 2006 年在安徽省首次发现无形体感染患者, 且可能发生了院内感染^[1]。立克次体是一种原核细胞微生物, 常寄生在细胞内, 其分类包括普氏立克次体、恙虫病立克次体、无形体、全孢菌科等多种, 其中恙虫病立克次体、无形体立克次体相对多见。本文通过介绍 1 例以发热、血小板数量减少为主要临床表现, 通过骨髓血涂片临床确诊 HGA 患者诊疗过程及体会。

1 一般资料

1.1 患者资料 患者男性、63 岁, 主因发热 7 d

入院, 患者劳累后出现发热, 最高体温 41.7℃; 伴畏寒、寒战、全身乏力、头晕、腹泻、一过性意识丧失症状。自行在家服用布洛芬后体温可降至正常并持续 2 d, 后体温再次升高, 外院检查提示白细胞及 C 反应蛋白 (CRP) 升高, 血小板减少 ($14 \times 10^9/L$), 先后给予左氧氟沙星、亚胺培南抗感染后, 效果不佳。患者既往体健, 为考古学家, 长期在野外潮湿环境中工作, 发病前曾在青海地区一个古墓地工作, 不排除蜱虫叮咬史, 有鸽子接触史。

入院查体: 皮肤巩膜轻度黄染, 全身淋巴结未触及, 皮肤无出血点, 循环、呼吸、消化及神经系统查体无明显异常。

辅助检查: 白细胞计数 $5.29 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 81.1%, 血小板计数 $13 \times 10^9/L$ 、C 反应蛋白 192.28 mg/L, 谷氨酸转氨酶 (ALT) 98 U/L, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 64.4 U/L, 血分片: 中性杆状核粒细胞 30.0%。

[收稿日期] 2021-07-20 [接受日期] 2021-09-21

[基金项目] 首都卫生发展科研专项项目 (2020-2-2027), 北京市临床重点专科建设项目. Supported by Capital Health Development Scientific Research Special Project (2020-2-2027), Beijing Key Clinical Specialty Construction Project.

[作者简介] 赵浩宏, 硕士生. E-mail: zhaohaohong566@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 010-63134411, E-mail: chaowang30@163.com

1.2 检测结果

1.2.1 微生物学检查结果 (1) 血布氏干菌琥红实验: 阴性, 血培养未见阳性病原学结果; (2) 艾滋病病毒抗体, 梅毒螺旋体抗体, 血乙型肝炎表面抗原、抗体检测, 血丙型肝炎抗体均为阴性; (3) 血登革热病毒抗体 (IgG、IgM)、血流行性出血热抗体 (IgG、IgM)、血柯萨奇 B 组病毒 IgM、腺病毒 IgM、EB 病毒抗体 (IgM、IgG), 巨细胞病毒核酸定量均为阴性; (4) 真菌方面: 外周血 β -1,3-D- 葡聚糖试验实验、GM 试验均为阴性; (4) 寄生虫相关检测: 疟原虫检测: 阴性; (5) 少见特殊病原体检测: 血支原体抗体、血衣原体抗体、血莱姆病 IgG、端螺旋体 IgG、抗结核抗体、血结核感染 T 淋巴细胞检测结果均为阴性。

1.2.2 血风湿免疫检测 血抗核抗体谱、抗可溶性抗原抗体、抗中性粒细胞抗体、类风湿因子、免疫球蛋白、补体检测均未见异常。血流式细胞 T 细胞、B 淋巴细胞亚群: $CD3^+$ 38.38%, $CD4^+$ 21.91%, $CD8^+$ 16.31%, $CD19^+$ 48.28%; $CD16^+$ $CD56$ 6.58, 血清铁蛋白 739.0 ng/mL。

1.2.3 影像学方面 头颅、胸部、腹部盆腔、脊柱 CT 均为见明显异常。

2 诊疗经过

入院后予拉氧头孢钠抗细菌感染、奥美拉唑抑制胃酸、还原性谷胱甘肽保肝、补液、降温等对症治疗。入院第 1 天由于血小板计数 ($14 \times 10^9/L$) 处于危急值状态, 给予 1 个/次治疗量血小板输注。2020 年 11 月 12 日骨髓细胞血涂片内可见桑葚状包涵体 (图 1), 考虑人粒细胞无形体感染。患者还进行了外周血二代基因测序检测出黄曲霉, 其序列数 1 列, 且基因组覆盖率为 0.005 2%, β -1,3-D- 葡聚糖试验、GM 试验均为阴性, 故暂不考虑合并真菌感染。口服米诺环素 100 mg bid 针对性抗感染, 后患者体温逐渐恢复正常, 炎症指标及血小板持续好转。出院时患者白细胞计数 $5.59 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 36.7%、血小板计数 $202 \times 10^9/L$ 、C 反应蛋白 6.09 mg/L, 中性杆状核粒细胞 30.0%, ALT 98 U/L, AST 64.4 U/L, 住院总时长 11 d。出

院后 1 个月后随访患者的未再出现发热等不适, 白细胞、血小板、肝肾功能均处于正常范围。

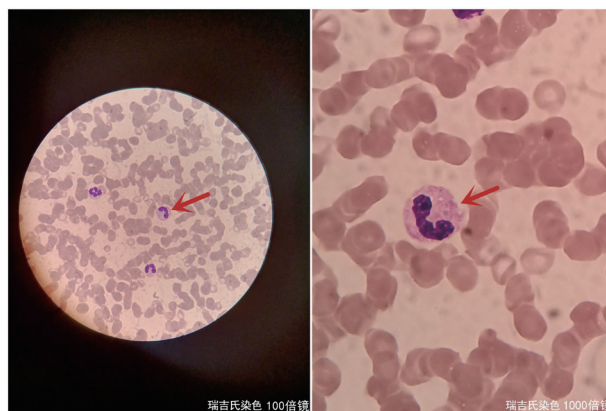


图 1 骨髓血涂片可见粒细胞胞质内桑葚样包涵体

箭头标注为包涵体。Original magnification: $\times 100$ (左图), $\times 1000$ (右图)。

3 讨论

本例患者此次主因发热入院, 实验室检测提示感染指标升高, 血小板明显下降, 经验性给予抗生素治疗后, 患者症状未见明显改善, 后骨髓血涂片提示粒细胞内有桑葚状包涵体存在。结合患者发病前工作环境, 故临床诊断为人粒细胞无形体病, 患者符合人粒细胞无形体病诊疗方案 (试行) 中诊断标准, 即 (1) 可疑的流行病学史: 该患者职业为考古学家, 长期在野外潮湿环境中工作; (2) 临床表现: 急性起病, 主要症状为发热 (多为持续性高热, 可高达 $40^\circ C$ 以上)、全身不适、乏力、头痛、肌肉酸痛, 以及恶心、呕吐、厌食、腹泻等, 伴有皮肤瘀斑、出血, 伴多脏器损伤、弥漫性血管内凝血等; (3) 实验室检测结果: 血常规及生化检查显示, 外周血象白细胞、血小板降低, 严重者呈进行性减少, 异型淋巴细胞增多。ALT 和 AST 升高。骨髓血涂片镜检中性粒细胞内可见桑葚状包涵体。患者外周血二代基因测序未提示立克次体感染。可能与二代基因测序的本身技术有一定关系, 二代基因测序虽然能无差别检测出样本中所有核酸序列, 但前提是病原的核酸要从细胞内释放出来。无形体属于细胞内感染, 虽然处理样本前会给予破细胞处理, 但目前运用的一些方式无论是物理还是化学方法其效果均欠佳^[2]; 患者从发

病到最后确诊时间较短,处于早期感染时体内的无形体含量较少,这些因素可能导致二代基因测序未检出。

无形体是一种立克次体,通常通过蜱虫叮咬后进入哺乳动物性的血液中,侵犯粒细胞并在细胞质中繁殖,形成一个或多个细胞团,外形似桑葚胚样,马、犬、人等哺乳动物是主要感染对象,多流行于夏季及阴暗潮湿的山区,感染患者中男性多于女性,儿童患病较少,但也再呈逐年递增趋势,潜伏期1~2周,大约1/3患者需要住院治疗^[3-6]。

人粒细胞无形体感染的致病机制尚不明确,目前主流观点认为无形体立克次体进入细胞后,促进了巨噬细胞活化,产生大量细胞因子(IL-12等),导致了炎症风暴或打破了人体免疫系统平衡^[7]。

无形体传播方式主要是蜱虫的咬伤、或输血相关型,但也不能完全排除人传人的可能性^[1,8],经胎盘传播是新生儿最可能的传播途径。流行地区:近些年以美洲、欧洲国家报道较多,而在亚洲地区仅中国、台湾、日本、韩国少量报道^[4,5,9-12]。

无形体检测方法包括无形体体外培养、核酸序列测定、血清免疫学实验、血涂片粒细胞胞质中的桑葚样菌团结构^[13]。各地区其诊断标准不尽相同,美国疾控中心认为标本中获得无形体的核酸序列作为诊断金标准,标本选择更推荐感染期第1周内的血浆,检测的阳性率更高;欧洲疾控中心认为吞噬细胞抗原是诊断粒细胞无形体感染的血清学金标准,其标本采集常选在感染后的第1周、第2~4周,无形体抗体检测结果大于正常值4倍具有急性感染意义^[3],样本建议在THP-1和HL-60两种细胞培养基培养,获得阳性率更高^[14]。临床中在面对一个高度怀疑无形体感染的患者,急性期无论是培养、免疫学及核酸测定阳性率都较低且时间周期长,一般推荐血涂片结果作为药物使用的依据较为合理,避免延误治疗^[15-16]。面对1例在首次就诊时以上4种检测方法均为阴性且高度怀疑无形体感染的患者,推荐4周后进行第2次血清学实验室检查^[11]。

无形体病的感染后典型临床症状以发热、头痛、肌痛、血小板减少较多见,皮疹、腹泻及神经症状较为罕见^[10]。在免疫力低下、基础疾病较多

和老年患者常无明显典型症状,常导致患者延迟治疗,进而引发急性肾损伤、心肌炎、弥漫性血管内凝血等多器官功能衰竭^[17]。通常需要和新型布尼亚病毒、恙虫病、巴贝西虫病等相鉴别,均通过蜱虫叮咬进行传播,且感染后临床表现相似,主要鉴别点:恙虫病与粒细胞无形体病是最为相似的,主要原因是两种病原均为立克次体,单从临床表现无法区别,常以变形杆菌凝集试验阳性作为诊断恙虫病依据;新型布尼亚病毒起病急、血小板计数下降迅速,主要诊断主要通过检测新型布尼亚病毒抗体及病毒核酸序列;巴贝西虫病其主要特点是通过一些鸟类及哺乳动物传播,其诊断为在显微镜下可观察到红细胞内发现多个环形体,而无色素沉淀或直接在红细胞内观察到原虫。

无形体感染治疗及预后:国际公认的治疗药物为四环素衍生物,多西环素、强力霉素、米诺环素,具体用药时间尚不明确。有报道^[3]显示,在接受药物治疗7~10 d时,患者的感染完全消失。成人患者一般预后比较好,全因病死率0.5%~1%,其中血清铁蛋白、IL-12与疾病严重程度成正相关,可作为预后的一个评估指标^[18]。针对儿童感染的远期预后目前还未有明确结论^[6]。目前还未有针对无形体的人类疫苗,针对接触蜱虫高风险的人群,预防应用四环素类药物减少发病的成效尚未明确^[15]。

人无形体病的病原学确诊仍然是一个难点,目前临床上常规检测应用的血清学检测、核酸检测、mNGS检测等方法阳性率均较低,血涂片、骨髓涂片有赖于经验丰富的实验室人员发现其中的包涵体。本例患者是结合可疑的流行病学史、临床表现、及骨髓血涂片找到包涵体而作为临床诊断依据。临床医生应掌握该病的临床特点,尽量做到临床诊断,疑似该病时应尽早给予患者四环素类药物试验性的治疗,如果试验性治疗有效可考虑临床诊断该病。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] ZHANG L, LIU Y, NI D, et al. Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis in China[J].

- JAMA, 2008, 300(19):2263-2270.
- [2] GU W, MILLER S, CHIU C Y. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14:319-338.
- [3] BAKKEN J S, DUMLER J S. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1078:236-247.
- [4] EDGINTON S, GUAN T H, EVANS G, et al. Human granulocytic anaplasmosis acquired from a blacklegged tick in Ontario[J]. *CMAJ*, 2018, 190(12):E363-E366.
- [5] POKORN M, ZUPANC T A, STRLE F. Pediatric human granulocytic anaplasmosis is rare in Europe[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(3):358-359.
- [6] SCHOTTHOEFER A M, HALL M C, VITTALA S, et al. Clinical presentation and outcomes of children with human granulocytic anaplasmosis[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7(2):e9-e15.
- [7] DUMLER J S, BARAT N C, BARAT C E, et al. Human granulocytic anaplasmosis and macrophage activation [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(2):199-204.
- [8] KRAUSE P J, WORMSER G P. Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis?[J]. *JAMA*, 2008, 300(19):2308-2309.
- [9] YI J, KIM K H, KO M K, et al. Human granulocytic anaplasmosis as a cause of febrile illness in Korea since at least 2006[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 96(4):777-782.
- [10] WORMSER G P. Accuracy of diagnosis of human granulocytic anaplasmosis in China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(10):1728-1731.
- [11] HANSMANN Y, JAULHAC B, KIEFFER P, et al. Value of PCR, serology, and blood smears for human granulocytic anaplasmosis diagnosis, France[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(5):996-998.
- [12] TSAI K H, CHUNG L H, CHIEN C H, et al. Human granulocytic anaplasmosis in Kinmen, an offshore island of Taiwan[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(9):e0007728.
- [13] WORMSER G P, AGUERO-ROSENFELD M E, COX M E, et al. Differences and similarities between culture-confirmed human granulocytic anaplasmosis and early lyme disease[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(3):954-958.
- [14] OHASHI N, GAOWA, WURITU, et al. Human granulocytic anaplasmosis, Japan[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(2):289-292.
- [15] SANCHEZ E, VANNIER E, WORMSER G P, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: a review[J]. *JAMA*, 2016, 315(16):1767-1777.
- [16] CHOI S, CHO Y U, KIM S H. Morulae in neutrophils: a diagnostic clue for human granulocytic anaplasmosis [J]. *IDCases*, 2019, 15:e00506.
- [17] ZHUO M, CALEV H, SAUNDERS S J, et al. Acute kidney injury associated with human granulocytic anaplasmosis: a case report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(5):696-699.
- [18] BAKKEN J S, DUMLER J S. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1078:236-247.

[本文编辑] 王 迪