

参与的欧洲 AH 登记组的 501 例资料再次证明这一点^[1], 病因尚不清楚, 约 50% 患者有原发疾病, 常见的是自身免疫性疾病、感染、恶性肿瘤、药物、妊娠等, 本组报道中 2 例患者男女各 1 例, 均无明显原发疾病。

与血友病 A 替代治疗后出现的 FⅧ抗体相似, AHA 患者的因子 FⅧ抗体一般都属于 IgG 抗体, 且通常是 IgG1 和 IgG4 混合型体, 以 IgG4 亚型为主, 结合于Ⅷ因子的 A2、A3 或 C2 区域^[2-3]。但在该抗体与因子Ⅷ的反应动力学方面, AHA 和血友病 A 患者之间有不同之处^[4]。多数血友病 A 患者的因子Ⅷ抑制物能够被额外的因子Ⅷ完全中和, 抑制物浓度和失活的因子Ⅷ数量呈线性关系 (I 型反应)。而多数 AHA 患者的因子Ⅷ抑制物不能使体外因子Ⅷ完全失活, 二者之间无线性关系 (II 型反应), 故在 AHA 患者有时 FⅧ抗体滴度非常高, 但体内仍残留 FⅧ:C, 即使再增加外源性 FⅧ也难使抗体饱和。

出血是临床最重要的表现, 多为自发性出血, 最常见的是皮肤软组织出血, 也可有内脏出血 (本组报道中 2 例患者均存在皮肤淤斑, 病例 2 在疾病后期出现腹腔出血), 病死率高达 22%, 因为临床少见, 如遇临床医师对本病认识不足, 则较易延误诊断。遇到自幼无出血病史的中老年患者, 突然出现异常出血, APTT 延长且不能被正常血浆纠正时应考虑本病。需进一步检测凝血因子活性及 FⅧ抗体滴度, FⅧ抗体的定量检测采用 Bethesda 法, 不同稀释度的患者血浆与正常血浆等量混合, 孵育 2 h, 测定残余Ⅷ因子的活性, 残余Ⅷ活性达 50% 时, 因子Ⅷ抑制物为 1 BU, 此时患者血浆稀释度的倒数即为因子Ⅷ抑制物的滴度。以 BU/mL 血浆表示, 2001 年国际血栓与止血学会规定以 5 BU 为界, 若抑制物滴度大于 5 BU, 为高滴度抑制物; 若抑制物滴度小于或等于 5 BU, 则为低滴度抑制物。本组报道中 2 例患者 FⅧ抑制物滴度分别为 1.8、4.5 BU。在确诊 AHA 后, 还应进一步寻找潜在的基础疾病。

AHA 治疗的原则主要是止血及清除抗体, 有明确原发疾病者还应积极治疗原发疾病。在控制出血上, 由于抗体对因子Ⅷ呈非完全性抑制, 输注Ⅷ因子止血的效果较差, 故止血的一线治疗包括重组Ⅷ因子及凝血酶原复合物, 在上述旁路治疗无法获得时才采用重组的或血浆源性 FⅧ浓缩剂, 低滴度的患者可以加大剂量输注 FⅧ^[5-6]。对于清除抗体的方法, 主要是免疫抑

制治疗, 一旦确立诊断, 所有 AHA 患者均应使用皮质类固醇药物或者皮质类固醇药物联合环磷酰胺清除自身抗体, 若一线治疗无效或有禁忌证, 可选用利妥昔单抗作为二线治疗, 不建议使用大剂量静脉丙种球蛋白清除自身抗体^[5-7]。

参考文献

- [1] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10: 622-631
- [2] Fulcher CA, de Graaf Mahoney S, Roberts JR, et al. Localization of human factor FⅧ inhibitor epitopes to two polypeptid fragments [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, 82(22): 7728-7732.
- [3] Fulcher CA, de graaf mahoney S, Zimmerman TS. FⅧ inhibitor IgG subclass and FⅧ polypeptide specificity determined by immunoblotting [J]. Blood, 1987, 69(5): 1475-1480.
- [4] 张之南. 血液病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1327.
- [5] Huth-Kuehne A, Baudo F, Collins PA, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A [J]. Haematologica, 2009, 94(4): 566-575.
- [6] Baudo F, Collins P, Huth-Kuehne A, et al. Management of bleeding in acquired Hemophilia A (AHA): results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. Blood, 2012, 120(1): 39-46.
- [7] Collins P, Bauda F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired Hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. Blood, 2012, 120(1): 47-55.

(收稿日期: 2014-12-18 修回日期: 2015-03-18)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.055

儿童神经型布氏杆菌病 1 例报道并文献复习

周治清¹, 颜小华^{1△}, 袁松松², 陈启文¹, 蔡 丹¹

(南昌大学第一附属医院: 1. 儿科; 2. 感染科, 南昌 330006)

[中图分类号] R516

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)14-2015-02

本院收治 1 例儿童神经型布氏杆菌病患儿, 现报道如下。

1 临床资料

患儿, 男, 13 岁, 江西永修县人, 因“反复发热 40 余天, 浅表淋巴结肿大 10 d, 精神异常 2 d”入院。患儿于 40 d 前无明显诱因下出现发热, 体温最高达 39.8℃, 热型不规则, 无畏寒、抽搐, 无咳嗽、咳痰, 无四肢关节疼痛, 至当地诊所给予抗感染

(具体不详)后热不退, 10 d 前家属发现患儿颈部、腋窝多个淋巴结肿大, 至永修县医院就诊, 给予阿莫西林克拉维酸钾静脉滴注抗感染治疗, 发热仍反复, 2 d 前出现精神症状, 表现为说胡话, 伴有头痛和恶心呕吐, 呕吐呈喷射性, 为进一步诊治来本院就诊。入院查体: 体温 39.1℃, 脉搏 120 次/min, 呼吸 30 次/min, 血压 108/62 mm Hg; 神志稍模糊, 咽稍红, 扁桃体 I

度肿大,全身浅表淋巴结肿大,尤以颈部、腋窝及腹股沟处淋巴结肿大明显,黄豆大小,质软,活动度可。心肺(一),肝未触及,脾肋下 2 cm,双上肢肌力 3 级,双下肢肌力 4 级,Babinski 征(一),颈强直,Kernig 征(+)。入院诊断:发热待查,脑炎?败血症?淋巴瘤?辅助检查,血常规:RBC $4.11 \times 10^{12}/L$,WBC $6.37 \times 10^9/L$,C 反应蛋白 9.27 mg/L;血生化:丙氨酸氨基转移酶 20 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 32 U/L,碱性磷酸酶(ALP) 150 U/L,血清肌酐 $42.2 \mu\text{mol}/L$,乳酸脱氢酶 402 U/L, α -羟丁酸脱氢酶 300 U/L,电解质正常;红细胞沉降率 8 mm/h;抗 EB 病毒 IgM(一);肺炎支原体抗体 IgM(一);结核分枝杆菌抗体(一);抗 O 128 IU/mL,类风湿因子小于 20 IU/mL;抗核抗体谱(一);肥达氏反应(一);脑脊液常规:正常;脑脊液生化:糖 1.45 mmol/L,蛋白 0.46 g/L,氯化物 103 mmol/L;心电图:窦性心动过速;脑电图、头颅 MRI、胸片:未见异常;腹部 B 超:脾长 15.5 cm,实质回声均匀;淋巴结彩超:双侧颈部、腋下、锁骨上窝、腹股沟多发低回声团,考虑为肿大淋巴结;腹股沟淋巴结活检病理:慢性炎症(肉芽肿性炎可能);骨髓细胞学:未见明显异常骨髓象;骨髓培养:培养出羊种布鲁菌;血培养:培养出马尔他布鲁菌;追问病史发病前接触过羊,结合病史和检查确诊为神经型布氏杆菌病,转本院传染科继续治疗,在传染科给予利福平和多西环素口服治疗 7 d 后体温下降至正常,无恶心呕吐,精神症状及头痛逐渐缓解,家属要求出院回当地医院继续治疗,随访 3 个月,体温正常,肿大淋巴结明显缩小,精神症状消失,暂无复发。

2 讨论

布氏杆菌病又称波浪热,是由布氏杆菌引起的人畜共患细菌性传染病,常见于接触患病的动物(羊、牛、犬等)和食用未经消毒和煮熟的乳制品,但也有经吃涮羊肉和被狗抓伤感染的报道^[1]。我国主要流行于内蒙、黑龙江、吉林和新疆等牧区,其他各省均有病例发生,在非牧区临床工作中极易误诊、漏诊。目前布氏杆菌的患病率 10/100 000^[2],多见于成人,青少年和儿童少见,14 岁以下的儿童仅占 13.2%^[3]。布氏杆菌可以侵犯全身的各个系统,表现为长期发热、多汗、乏力、关节疼痛、肝脾和淋巴结肿大^[4],本例中的患儿主要临床特点:(1)起病初以反复发热、淋巴结肿大为主要临床表现,病程中出现精神异常及头痛、恶心呕吐症状。(2)脾肋下 2 cm,全身浅表淋巴结肿大,肌力下降,颈强直,Kernig 征(+).(3)腹部 B 超:脾大。(4)骨髓培养、血培养均培养出布氏杆菌。(5)有羊接触史。(6)一般抗感染疗效欠佳,按布氏杆菌病治疗后痊愈。综合患儿的临床特点诊断为神经型布氏杆菌病。布氏杆菌病患者大概有 4%~13%会出现神经系统损伤而导致神经型布氏杆菌病^[5],常表现为脑膜炎、脑膜脑炎,还可表现为蛛网膜下腔出血、脑脓肿、脑梗死、单纯颅高压综合征、视神经乳头炎、精神行为异常、吉兰-巴雷综合征等^[6]。患者脑脊液生化早期类似于病毒性脑膜炎;到后期类似于结核性脑膜炎,氯化物和糖可以降低,神经影像学常无特异性。对于怀疑布氏杆菌病的患者都要进行相应的辅助检查,目前常用的有布氏杆菌血清凝集试验、补体结合试验、血培养、骨髓培养,有条件的地区可以采用 PCR 检测

布氏杆菌的 DNA^[7],其中骨髓培养的阳性率高于外周血培养,特别是病程中已经使用了抗菌药物和血清学阴性的患者,骨髓培养为推荐的诊断方法。

由于布氏杆菌为细胞内寄生菌,单一用药很难完全杀死细菌,推荐至少 2 种以上抗菌药物联合治疗,1986 年 WHO 的推荐指南建议采用多西环素联合利福平治疗 6 周,或者多西环素治疗 6 周联合链霉素 2~3 周治疗布氏杆菌病^[8]。神经型布氏杆菌病一般采用多西环素和利福平为基础用药,必要时联合链霉素或者喹诺酮类或者头孢曲松中的 1 种,三联用药至少 3 个月以减少复发。三联用药中需要注意的是,小于 8 岁的患儿和孕妇采用复方新诺明替代四环素类进行治疗^[9]。

综上所述,在非牧区由于非专业的临床医师对布氏杆菌病认识不够以及该病临床表现复杂,极易误诊误治,神经型布氏杆菌病是布氏杆菌病少见的并发症。临床医师要提高警惕,对于长期不明原因发热伴有神经系统症状常规抗感染治疗无效,同时排除了其他神经系统疾病的患者,要考虑神经型布氏杆菌病的可能。布氏杆菌血清凝集试验、血培养为简单、易行的方法,必要时行骨髓培养,从而减少临床误诊误治。

参考文献

- [1] 张国侠,岳少文,柴植人,等.特殊途径感染的布鲁氏菌病 3 例报告[J].中国地方病学杂志,2002,21(3):204.
- [2] Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis[J]. Lancet Infect Dis, 2006,6(2):91-99.
- [3] Andriopoulos P, Tsironi M, Deftereos SA, et al. Acute brucellosis: presentation, diagnosis, and treatment of 144 cases[J]. Int J Infect Dis, 2007,11(1):52-57.
- [4] 郑文艳,张专才,曲芬.20 例布氏杆菌病临床分析[J].传染病信息,2011,24(1):37-39.
- [5] Seidel G, Pardo CA, Newman-Toker D, et al. Neurobrucellosis presenting as leukoencephalopathy: the role of cytotoxic T lymphocytes[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127(9):e374-377.
- [6] 许莉,牛松涛.神经系统布氏杆菌病研究现状[J].中华神经科杂志,2009,42(10):706-708.
- [7] Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36 Suppl 1: S12-17.
- [8] Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. Medical progress: Brucellosis[J]. N Engl J Med, 2005, 352(22):2325-2336.
- [9] Budnik I, Fuchs I, Shelef I, et al. Case report: unusual presentations of pediatric neurobrucellosis[J]. Am J Trop Med Hyg, 2012, 86(2):258-260.

(收稿日期:2015-01-10 修回日期:2015-03-19)