

一例通过mNGS揭示潜伏期可能达八年的内脏利什曼病

田仕君¹, 夏红², 杜阳¹, 贾蓓^{1*}

¹重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆

²重庆市大足区人民医院感染科, 重庆

收稿日期: 2025年5月3日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月4日

摘要

一名51岁、无基础病患者, 因发热2月伴白细胞减少和肝功能异常入院, 3次骨髓检查未发现病原体, 最终通过血液宏基因组测序技术(mNGS)检测到杜氏利什曼原虫和婴儿利什曼原虫。该患者八年前曾在尼日利亚生活。入院后给予两性霉素B脱氧胆酸盐治疗11天后体温正常, 疗程35天两性霉素B脱氧胆酸盐总剂量为1077 mg, 尽管在治疗期间出现了心脏轻度增大、持续性白细胞减少、贫血和肌酐升高等不良反应, 但他仍顺利完成了治疗, 随访9月无复发。

关键词

内脏利什曼病, 八年潜伏期, 宏基因组下一代测序

A Case of Visceral Leishmaniasis with Possible Eight-Year Incubation Period Revealed by Metagenomic Next-Generation Sequencing

Shijun Tian¹, Hong Xia², Yang Du¹, Bei Jia^{1*}

¹Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Infectious Diseases, The People's Hospital of Chongqing Dazhu County, Chongqing

Received: May 3rd, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 4th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 田仕君, 夏红, 杜阳, 贾蓓. 一例通过 mNGS 揭示潜伏期可能达八年的内脏利什曼病[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 52-56. DOI: 10.12677/acm.2025.1561697

Abstract

A fifty-one-year-old immunocompetent man presented with two-month fever, accompanied by leucopenia and abnormal liver biochemical parameters. Three bone marrow exams did not find parasites and eventually metagenomic next-generation sequencing (mNGS) on blood specimen revealed both *Leishmania donovani* and *Leishmania infantum*. He had been working in Nigeria eight years before. His temperature returned to normal after receiving an eleven-day of amphotericin B deoxycholate infusion, and treatment lasting for thirty-five days with a total dosage of 1077 mg. Although he had a cardiomegaly, persistently leucopenia, anemia, creatinine enhancement during treatment, he completed the course with a favorable outcome.

Keywords

Visceral Leishmaniasis, Eight-Year Incubation Period, Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

内脏利什曼病(VL)常因其非特异性症状和体征而被误诊,若未及时治疗,该病可能致命,诊断通常是在骨髓涂片中观察到特异性的利杜小体,病原体为杜氏利什曼原虫或婴儿利什曼原虫,在某些流行地区可能同时存在这两种病原体[1]。我们报告一例8年前曾在尼日利亚工作的免疫正常患者的内脏利什曼原虫病,通过mNGS技术明确诊断为杜氏利什曼原虫和婴儿利什曼原虫的混合感染。

2. 病情介绍

一名51岁的男性因发热2月伴乏力和多汗转入我院,他没有任何基础病,目前在贵州生活和工作,8年前曾在尼日利亚生活了1年半。入院前,查血常规白细胞计数为 $2.53 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞38%,淋巴细胞52%;丙氨酸转氨酶(ALT)为143 U/L,天门冬氨酸转氨酶(AST)为256 U/L。血培养和骨髓培养阴性,外院给予阿昔洛韦、头孢菌素类治疗,但发热持续;血液mNGS回示检测到杜氏利什曼原虫和婴儿利什曼原虫,立即给予五价葡萄糖酸锑钠(SSG)进行治疗,但治疗7天后患者体温再次升高,治疗继续2天体温仍然高热,遂转至我院。

入院时,患者的体温为 $39^\circ C$,其他情况可,全血细胞计数显示,白细胞计数为 $3.61 \times 10^9/L$,其中49%为嗜中性粒细胞,40%为淋巴细胞;血红蛋白水平为104 g/L,红细胞计数为 $3.86 \times 10^{12}/L$,血小板计数为 $193 \times 10^9/L$ 。降钙素原(PCT)水平为0.28 ng/mL,红细胞沉降率(ESR)为47 mm/h,铁蛋白(Ferritin)为8584 ng/mL(正常范围为30~400)。肝功能测试结果显示白蛋白为31 g/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)为100 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)为212 U/L。肾功能正常。厚薄血涂片疟疾检测、四组血培养结果均为阴性;艾滋病病毒测试结果为阴性,CD4⁺计数为336(正常范围561~1137),CD8⁺计数为1250(正常范围303~1003);两次骨髓检测未发现病原微生物;超声检查显示肝脏肿大,肝右叶直径为15.9 cm,脾脏为 15.6×5.0 cm,淋巴结未见明显肿大,患者的心肌酶水平正常;心电图(ECG)显示窦性心动过缓及异常T波,心脏彩超有心肌肥厚;血液mNGS回示仍然检测到杜氏利什曼原虫和婴儿利什曼原虫,序列数分别为2833和2251。

随即开始两性霉素 B 脱氧胆酸盐治疗,首日从 5 mg 剂量开始,随后根据患者的心电图、电解质和肌酐等指标调整药物剂量,随访患者的心电图和超声心动图无明显变化。经过 11 天输注后,患者的体温恢复至正常水平。第 21 天复查,血 mNGS 仍然检测到杜氏利什曼原虫和婴儿利什曼原虫,但序列数分别下降至 28 和 20,因此,继续使用了 14 天两性霉素 B 脱氧胆酸盐,总剂量达到 1077 mg,治疗持续至第 35 天。在出院前查血常规显示白细胞为 $2.53 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞占 36%;红细胞计数为 $3.75 \times 10^{12}/L$,血红蛋白水平为 110 g/L。铁蛋白水平为 1771 ng/mL。肝功能示白蛋白为 39 g/L,转氨酶水平正常。肾功能检查示肌酐为 111 $\mu\text{mol}/L$,尿酸为 534 $\mu\text{mol}/L$ 。心电图仅显示 T 波异常。患者在后续 9 个月的随访中没有复发。

3. 讨论

3.1. 关于基因分型

虽然本研究通过 mNGS 技术成功检测到杜氏利什曼原虫和婴儿利什曼原虫,但由于客观条件限制,未能进一步对原虫进行基因分型分析。基因分型对于明确混合感染的具体来源以及不同基因型对临床表现和治疗效果的影响具有重要意义。未来的研究中,我们计划对保存的样本进行更深入的基因分型分析,以期为内脏利什曼病的精准诊断和治疗提供更具针对性的依据。

3.2. 关于潜伏期的推测

该患者发热的诊断主要依靠病史询问和 mNGS 技术[2] [3]。他曾经在尼日利亚工作,这是一个位于非洲西部海岸的国家,据研究表明全球每年估计有 50,000 到 90,000 例 VL 病例,其中报告给 WHO 的不到 50%,尤其是在西非地区,如尼日利亚,上报病例数很少[4]。他在尼工作期间出现过发热,但诊断和治疗的细节不清楚,疟疾是该国更常见的发热疾病,而且有症状的 VL 通常不会自限性,需要特定药物的治疗。因此,他在此期间可能有无症状感染,大多数利什曼原虫感染是无症状的[5],而无症状的利什曼感染在免疫抑制状态下可能再激活[6] [7],我们发现该患者的 $CD4^+$ 计数轻度下降,这表明其免疫受损。当然,如果能够进行血清学检测其是否存在无症状携带更有利于明确诊断[8]。在中国的一些地方,如新疆、甘肃和四川省等,确实存在黑热病的地方流行病[9],但他过去八年并没有前往那些地方。此外,我们还尝试查阅了患者八年前在尼日利亚期间的既往就诊记录,但遗憾的是,由于时间久远和当地医疗记录保存不完善等原因,未能获取到相关的详细信息。同时,我们也考虑通过进行抗体检测来进一步支持潜伏期的推测,但由于患者已经接受了治疗,且距离感染时间较长,抗体检测结果的解读可能会受到一定影响,因此暂时无法实施。鉴于以上情况,在缺乏更多直接证据的情况下,我们提出此次 VL 发病潜伏期约为 8 年的观点仅作为一种可能性进行讨论,未来需要更多的研究和证据来进一步验证这一推测。mNGS 显示利什曼原虫的低丰度和序列数不高也可以在一定程度上解释较长的潜伏期,因为较低的虫负荷可能使机体的免疫系统在较长时间内能够相对有效地控制感染,患者无基础病,平时免疫状态总体正常,故一般情况较好。VL 的潜伏期通常为 6 个月,但也可以长达数年[1]。

3.3. 关于临床表现和治疗

临床上,该患者出现 VL 典型的非特异性表现包括发热、大汗、腹胀(由于肝脾肿大),尽管鉴定出两种利什曼原虫,但他的症状不严重,并未出现严重并发症,如噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;血液检查显示他的血小板水平正常,只有轻度贫血和白细胞减少,肝功能轻至中度异常;在接受两性霉素 B 脱氧胆酸盐治疗之前,患者肾功能正常,在接受治疗期间,肌酐水平仅略有升高,这可能与他的个体体质较好和低虫负荷有关。以往的病例报告显示混合感染可能会导致严重后果[10]-[12],但是原虫的数量可能

更多决定病情严重程度。他的炎症指标包括 PCT, ESR 和铁蛋白都有升高, 值得注意的是铁蛋白的显著升高, 这并不常见于发热性疾病, 临床上可以作为一个辅助诊断 VL 的相对特异性指标[13]。患者有轻度的心电图和心脏超声的异常, 可能与 SSG 的治疗有关。

利什曼病治疗方案的制定通常不需要虫种鉴定, 而是应该基于病情的严重程度、对药物的治疗反应和耐受性以及是否存在其他并发症。诊断明确后立刻给予患者 SSG 治疗一个疗程, 但在停止治疗后, 发热再次出现, 这是采用 SSG 治疗比较常见的情况[14]; 尝试了第二个疗程, 但效果不好。两性霉素 B 脱氧胆酸盐对利什曼原虫病具有显著疗效, 但通常伴随低钾、心肌毒性、肾毒性及其他不良反应。我们在治疗过程中通过调整剂量并及时处理不良反应, 该患者完成了为期 35 天的两性霉素 B 脱氧胆酸盐治疗, 随访也没有复发。尽管指南建议将脂质体两性霉素 B 作为一线药物, 但在经济不发达和药物获取困难的地区, 如何恰当使用两性霉素 B 脱氧胆酸盐仍然应该是传染病医生所需具备的能力。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Aronson, N., Herwaldt, B.L., Libman, M., Pearson, R., Lopez-Velez, R., Weina, P., *et al.* (2016) Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical Infectious Diseases*, **63**, e202-e264. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw670>
- [2] Sundar, S. and Singh, O.P. (2018) Molecular Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **22**, 443-457. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0343-y>
- [3] Zhang, X., Liu, Y., Zhang, M., Wang, Z., Feng, X., Yang, L., *et al.* (2022) Case Report: Diagnosis of Visceral Leishmaniasis Using Metagenomic Next-Generation Sequencing and Bone Marrow Smear. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 1095072. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1095072>
- [4] Kone, A.K., Niaré, D.S., Piarroux, M., Izri, A., Marty, P., Laurens, M.B., *et al.* (2019) Visceral Leishmaniasis in West Africa: Clinical Characteristics, Vectors, and Reservoirs. *Journal of Parasitology Research*, **2019**, Article ID: 9282690. <https://doi.org/10.1155/2019/9282690>
- [5] Pederiva, M.M.C., Santos, S.M.D., Rivarola, L.G.S., Guerreiro, V.J., Lopes, K.S., Lima Junior, M.S.D.C., *et al.* (2023) Asymptomatic *Leishmania* Infection in Humans: A Systematic Review. *Journal of Infection and Public Health*, **16**, 286-294. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.12.021>
- [6] Fletcher, K., Issa, R. and Lockwood, D.N.J. (2015) Visceral Leishmaniasis and Immunocompromise as a Risk Factor for the Development of Visceral Leishmaniasis: A Changing Pattern at the Hospital for Tropical Diseases, London. *PLOS ONE*, **10**, e0121418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121418>
- [7] van Griensven, J., Carrillo, E., López-Vélez, R., Lynen, L. and Moreno, J. (2014) Leishmaniasis in Immunosuppressed Individuals. *Clinical Microbiology and Infection*, **20**, 286-299. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12556>
- [8] Deni, A., De Pascali, A.M., Ortalli, M., Balducci, E., Provenzano, M., Ferrara, F., *et al.* (2024) Identification of Asymptomatic *Leishmania* Infection in Patients Undergoing Kidney Transplant Using Multiple Tests. *International Journal of Infectious Diseases*, **138**, 81-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.11.012>
- [9] Zheng, C., Wang, L., Li, Y. and Zhou, X. (2020) Visceral Leishmaniasis in Northwest China from 2004 to 2018: A Spatio-Temporal Analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, **9**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00782-4>
- [10] das Chagas, B.D., Pereira, T.M., Cantanhêde, L.M., da Silva, G.P., Boité, M.C., Pereira, L.D.O.R., *et al.* (2022) Inter-species and Intrastrain Interplay among *Leishmania* spp. Parasites. *Microorganisms*, **10**, Article 1883. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101883>
- [11] De Lima Celeste, J.L., Venuto Moura, A.P., França-Silva, J.C., Matos de Sousa, G., Oliveira Silva, S., Norma Melo, M., *et al.* (2017) Experimental Mixed Infection of *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* and *Leishmania* (*L.*) *infantum* in Hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Parasitology*, **144**, 1191-1202. <https://doi.org/10.1017/s0031182017000464>
- [12] Antoniou, M., Doulgerakis, C., Pratlong, F., Dedet, J.P. and Tselentis, Y. (2004) Short Report: Treatment Failure Due to Mixed Infection by Different Strains of the Parasite *Leishmania infantum*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **71**, 71-72. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2004.71.71>

-
- [13] Horrillo, L., Castro, A., Matía, B., Molina, L., García-Martínez, J., Jaqueti, J., *et al.* (2019) Clinical Aspects of Visceral Leishmaniasis Caused by *L. infantum* in Adults. Ten Years of Experience of the Largest Outbreak in Europe: What Have We Learned? *Parasites & Vectors*, **12**, Article No. 359. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3628-z>
- [14] Chhajed, R., Dahal, P., Singh-Phulgenda, S., Brack, M., Naylor, C., Sundar, S., *et al.* (2024) Estimating the Proportion of Relapse Following Treatment of Visceral Leishmaniasis: Meta-Analysis Using Infectious Diseases Data Observatory (IDDO) Systematic Review. *The Lancet Regional Health—Southeast Asia*, **22**, Article ID: 100317. <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2023.100317>