

An Easily Forgotten Disease in a Malaria-Eliminating Country: A Report of an Imported Case

Bruno Man-Hon Cheung^{1*}, Wen-Hung Lee², Chieh-Jen Wu³, Pau-Tien Chen⁴, Kuo-Kuan Chang⁵

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Tainan Municipal Hospital, Tainan

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Tainan Municipal Hospital, Tainan

³Department of Clinical Laboratory, Tainan Municipal Hospital, Tainan

⁴Department of Medical Emergency, Tainan Municipal Hospital, Tainan

⁵Office of Superintendent, Tainan Municipal Hospital, Taiwan

Email: *mhcheung2005@gmail.com

Received: Oct. 19th, 2011; revised: Nov. 24th, 2011; accepted: Nov. 27th, 2011.

Abstract: In countries where malaria is endemic, malaria is easily considered in the differential diagnosis for a patient presenting with fever. However, the diagnosis of malaria is easily forgotten in malaria-free or malaria-eliminating countries. Herein, we report an imported case of *Plasmodium falciparum* infection. When the patient was febrile, a thick blood film examination revealed signet-ring form and earphone-like trophozoites in erythrocytes. After treatment with intravenous Artesunate, the patient recovered one week later. We learn that high clinical suspicion and correct diagnosis may lead to rapid recovery from *Plasmodium falciparum* infection. With the increase of international traveling, we should keep the diagnosis of malaria in mind if a foreigner from an endemic area develops fever, in order to prevent the disease spreading.

Keywords: Malaria; *Plasmodium falciparum*; Imported; Artemisinin

疟疾根除国家易被遗忘的传染病：一个热带疟境外移入病例报告

张文瀚^{1*}, 李文宏², 吴介仁³, 陈宝田⁴, 张国宽⁵

¹台南市立医院内科部感染科, 台南

²台南市立医院内科部新陈代谢科, 台南

³台南市立医院临床检验部, 台南

⁴台南市立医院急诊部, 台南

⁵台南市立医院院长室, 台南

Email: *mengyanqiu@hotmail.com

收稿日期: 2011年10月19日; 修回日期: 2011年11月24日; 录用日期: 2011年11月27日

摘要: 在疟疾盛行国家, 因发烧而求诊的病人, 疟疾可能不是主诊断, 但在疟疾根除国家地区, 因考虑必须及时治疗的败血症, 疟疾很容易被忘记。我们报告一个境外移入的热带疟病例, 在病人寒颤、发烧时作厚层血片检查, 很清楚看到呈现耳机状及指环状的疟原虫在红血球里面, 经投与青蒿素类 Artesunate 药物静脉注射治疗, 一周后病人顺利康复。因此, 我们了解到, 对来自疫区的外籍旅客或曾在疫区逗留的本国居民, 如因发烧求诊, 应将疟疾列入可能原因之一, 以免增加疾病扩散的风险。

关键词: 疟疾; 热带疟; 境外移入; 青蒿素类

1. 引言

疟疾盛行于撒哈拉沙漠以南的非洲国家、印

度、大洋洲、中南美洲、及东南亚等国家地区, 经由蚊子传播^[1-3]。感染人类的疟原虫共有五种: 热带疟原虫 *Plasmodium falciparum*、间日疟原虫 *Plasmodium vivax*、卵形疟原虫 *Plasmodium ovale*、三日疟原虫 *P*

*通讯作者。

lasmodium malariae、及弥猴疟原虫 *Plasmodium knowlesi*^[4-6]，其中以热带疟最为严重，较易引发重症及致死，且对传统疟疾治疗药物的抗药性愈来愈高^[7,8]。在疟疾根除国家地区，旅游者发烧求诊时，疟疾确诊的机率约 4%左右，因考虑必须及时治疗的败血症及其它更高机率的传染病，疟疾很容易被忘记^[4,9]。

2. 病例报告

一名 29 岁印度尼西亚籍男性飞机机械工程师，因公司业务派赴台湾，于 2011 年 4 月 18 日抵达，拟逗留一个月。翌日因寒颤、发烧、头痛、呕心、呕吐一次、及全身酸痛无力，到医院急诊室求诊，当时血压为 122/82 mmHg、体温 38.5°C、脉搏每分钟 98 次、呼吸频率每分钟 18 次、身体理学检查无异状、胸部 X 光及尿液常规检查为正常，因来自印度尼西亚，疑为登革热，予以留观，挂蚊帐，并通报疾管局。4 月 20 日傍晚，接获疾管局通知，登革热检验为阴性结果，因高烧不退，转住院诊查，同时投与静脉注射 Ceftriaxone 合并口服 Doxycycline 治疗。4 月 21 日晨会诊感染科，发现除了发烧及巩膜黄疸外，实验室检查显示血小板偏低，CRP 偏高，及肝功能轻微异常(表 1)，而腹部超音波检查并无肝脾肿大，因来自印度尼西亚，怀疑是疟疾作祟，嘱咐急检厚层血片检查，上午 10 时回报是阴性结果。感染科医师再次比对个案

临床情况及实验室各项检查资料，认为疟疾仍需复检方可排除，嘱咐于寒颤发烧时再作一次厚层血片检查，下午 2 时，病人高烧发作，血片检查果真发现疟原虫(图 1)，依血片检查疟原虫的形态，诊断为热带疟，随即通报疾管局，领用疟疾治疗药物 Artesunate 以静脉注射投与，三日后退烧，一周后血片疟原虫廓清，期间病人无任何副作用，于 4 月 30 日康复出院(图 2)。并于 5 月 26 日追踪，病人自诉无任何不适，血片检查无疟原虫之发现。而病人亦于 7 月 06 日返回印度尼西亚。

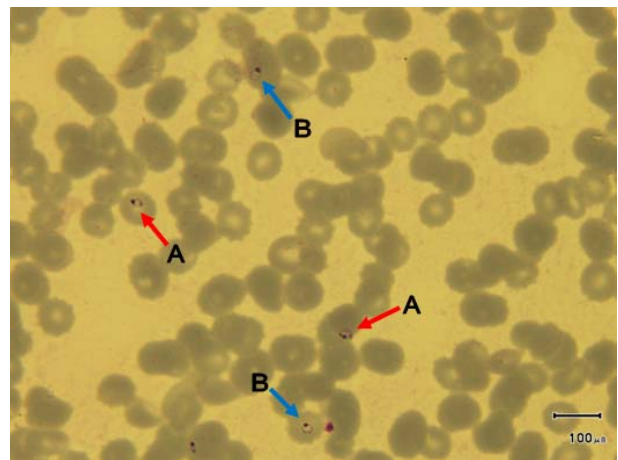


Figure 1. Liu's stain of thick blood film microscopy revealed A. earphone-like and B. signet-ring form trophozoites in erythrocytes
图 1. 厚层血片显示 A. 耳机型及 B. 指环状疟原虫在红细胞内

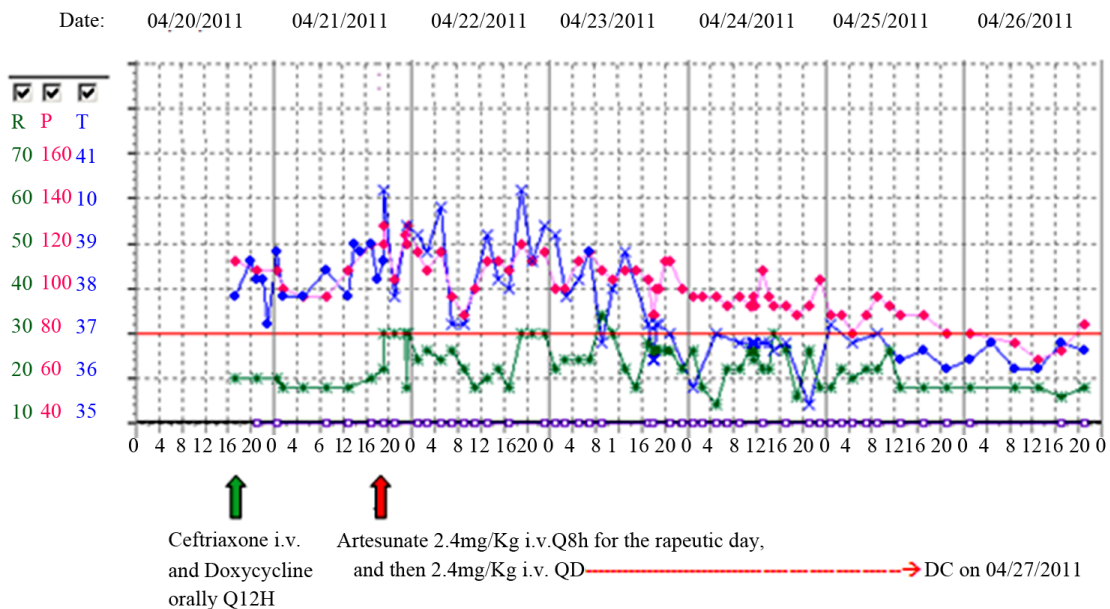


Figure 2. The vital sign sheet and antibiotic treatment course of the patient
图 2. 病人住院体温脉搏图及 Artesunate 静脉注射治疗过程

Table 1. The patient's laboratory findings during hospitalization
表 1. 病人住院之实验室检查结果

检验项目	急诊室		住院病房					正常参考值
	第一天	第二天	第三天	第四天	第六天	第八天	第十天	
血红素	16.2		15.2	13	12.6	12.2		12.3 - 18.3 gm/dl
红血球沉降率	46.5		43.3	37.3	36.1	35.2		39% - 54%
红血球体积	85		83	82	81	81		80 - 90 fl
红血球	547		523	452	446	436		420 - 620*10 ⁴ /ul
白血球	6450		5440	8430	9360	8550		4000 - 11000/ul
血小板	5.3		1.9	2.0	9.6	18.7		12.0 - 40.0*10 ⁴ /ul
C 反应蛋白	7.0							<0.3 mg/dl
肝功能 AST	77		117		70		39	10 - 35 U/L
肝功能 ALT	91		117		90		82	0 - 40 U/L
肌酸酐	1.3							0.6 - 1.5 mg/dl
血清钠离子	134							137 - 149 mEq/l
血清钾离子	3.22							3.6 - 5.0 mEq/l
总胆红素		5.66	5.80		6.67		2.52	0.2 - 1.0 mg/dl
直接胆红素		4.07	4.64		5.54		1.96	0.1 - 0.5 mg/dl
血液细菌培养					无细菌分离			
尿液细菌培养					无细菌分离			

3. 讨论

在 2009 年全球仍然有 106 个国家或地区遭受疟疾肆虐，造成 2 亿 2500 万人感染，约七十八万人因而死亡，85%是五岁以下儿童，非洲占 2009 年全球疟疾死亡数 91%^[2,3]。本个案为印度尼西亚爪哇省(Java)居民，该地并非疟疾疫区，当告知感染疟疾时，他相信是赴台湾前在印度尼西亚巴布亚省(Provinces of Papua Indonesia)接受七天职前训练时感染，该地是疟疾疫区之一，热带疟占 60%，间日疟占 40%^[2]，同时他告诉我们，在登机前一天已有类流感的症状，曾在印度尼西亚当地医院就诊，并作过厚层血片检查，未发现疟原虫，故如期来台湾。如果我们在第二次血片检查前知道这个讯息，可能不会再检查血片，也许会因此错过诊断。热带疟在厚层血片检查较常见到耳机型及指环状的疟原虫 trophozoites，很少见到生殖母体 gametocyte^[10]，且容易并发重症^[1-4]，本个案因雷同的血片检查(图 1)，和出现黄疸及肝功能异常，推断为热带疟，之后经我国疾病管制局确认。

依文献报导，在疟疾盛行区的病人，虽然血片检查发现疟原虫，仍需小心可能合并有登革热 Dengue fever、肝炎 Hepatitis、肠道热 Enteric fever、钩端螺旋

体病 Leptospirosis、立克次氏体疾病 Rickettsial diseases、败血症 Sepsis、睡眠虫病、或黄热病等^[9,11-15]。本个案临床症状类似流感、登革热、或肠道热，若以急诊室的检验结果，很容易被误导为败血症或立克次氏体疾病，因此在住院当日，投与静脉注射 Ceftriaxone 合并口服 Doxycycline，如果未能及时诊断出疟疾，病人将无法顺利解厄。Leggat 强调具国际旅游史的病人，一旦有发烧、贫血、黄疸、脾肿大应首先考虑疟疾感染^[15]，但在台湾的境外移入案例，多以发烧、冒汗、和血小板低下，很难看到贫血和脾肿大^[16-19]，可能因多数个案都是急性期患者，尚未发展到贫血和脾肿大，即被诊断出来，本个案在诊断后的数天已见血红素有逐渐下降的表现(表 1)。

近年来热带疟对传统治疗的奎宁类药物抗药性愈来愈高，Artemisinin 衍生物 Artesunate 以副作用较少及方便投与成为首选，但建议采合并 mefloquine 治疗，可确保成功的治疗效果^[1,2,7,8,20-22]。本个案在诊断为疟疾后，仅投与单一 Artesunate 治疗，第三天完全退烧，个案自诉感觉良好，无任何副作用，七日后完全康复，血片检查再无疟原虫之发现，一个月后的追踪，同样未再发现疟原虫，单一药物能够如此顺利成功治疗，可能是因为在疾病初始期(一周内)即予以诊

断及治疗，感染的疟原虫尚未繁殖出众多的数量。

1965年世界卫生组织宣布台湾为疟疾根除区^[2,23,24]，每年仍约有确诊病例20~30例，皆为境外移入，但台湾本土主要传播疟疾的矮小疟蚊 *Anopheles minimus*，在北台湾及南部的关庙地区仍可见到牠的痕迹^[8]。在台湾曾有介入感染(introduced infection)和当地新染(indigenous infection)^[8,16-18]、及诱导感染(induced infection)^[25]案例的报告。我们再取个案在急诊检验室剩余的血液样本作厚层血片检查，亦可发现疟原虫，表示急诊照护医师在当时若想到疟疾，个案便可提前两天确诊。幸而个案仍算是及时诊断及治疗，无机会造成诱导感染(induced infection)，经过三个月观察，亦未发现本土居民有介入感染或当地新染的案例。

4. 结论

全球迄今仍然有106个国家或地区遭受疟疾肆虐，在国际交通频繁的情况下，对来自疫区的外籍旅客或曾在疫区逗留的本国居民，如有寒颤、发烧、类流感症状、并有血小板偏低、或黄疸，应将疟疾列入可能原因之一。厚层血片检查成本不高，且在短时间内即可知道结果，在病人寒颤发烧期，加作这项检查并不会耽误其它鉴别检查或治疗的进行。对高度怀疑为疟疾的病人，至少要有三次阴性厚层血片检查，方可排除。但是，一旦忘记疟疾的可能性，就可能带来疾病在本土散播的危机。

参考文献 (References)

[1] G. L. Mandell, J. E. Bennett and R. Dolin. Principles and practice of infectious disease (6th edition). Churchill Livingstone: Elsevier, 2005: 3122-3126.
 [2] WHO publications: World malaria report 2010. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564106/en/index.html>
 [3] Centers for Disease Control, (Taiwan), 2011. <http://www.cdc.gov.tw/lp.asp?ctNode=2622&CtUnit=1508&BaseDSD=7&mp=1&nowPage=5&pagesize=15/142211124971.ppt>
 [4] Centers for Disease Control and Prevention, USA, 2011. <http://www.cdc.gov/malaria/disease>
 [5] B. Singh, L. K. Sung, A. Matusop, *et al.* A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. Lancet, 2004, 363(9363): 1017-1024.

[6] M. Figtree, R. Lee, L. Bain, *et al.* Plasmodium knowlesi in human, Indonesian Borneo. Emerging Infectious Diseases, 2010, 16(4): 672-674.
 [7] Centers for Disease Control and Prevention, USA, 2011. http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/diagnosis.html
 [8] Centers for Disease Control (Taiwan). Guideline for malaria chemoprophylaxis and treatment, 2010. <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=21932&ctNode=2077&mp=5>
 [9] V. Lo Re III, S. J. Gluckman. Fever in the returned traveler. The American Academy of Family Physicians, 2003, 68(7): 1343-1350.
 [10] L. S. Garcia. Malaria. Clinical Laboratory Medicine, 2010, 30(1): 93-129.
 [11] G. Dorsey, M. Gandhi, J. H. Oyugi and P. J. Rosenthal. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria. Archives of Internal Medicine, 2000, 160(16): 2505-2510.
 [12] J. A. Martin, D. B. Mak. Changing faces: A review of infectious disease screening of refugees by the Migrant Health Unit, Western Australia in 2003 and 2004, The Medical Journal of Australia, 2006, 185(11-12): 607-610.
 [13] V. Johnston, J. M. Stockley, D. Dockrell, *et al.* Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: Recommendations for investigation and initial management. Journal of Infection, 2009, 59(1): 1-18.
 [14] E. Bottieau, J. Clerinx, W. Schrooten, *et al.* Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. Archives of Internal Medicine, 2006, 166(15): 1642-1648.
 [15] P. A. Leggat. Assessment of febrile illness in the returned traveller. Australian Family Physician, 2007, 36(5): 328-333.
 [16] H. C. Chung, J. T. Wang, H. Y. Sun, *et al.* Clinical experience of 17 cases of imported malaria at a Taiwan university hospital, 1999-2005. Journal of Microbiology Immunology and Infection, 2007, 40(3): 209-215.
 [17] C. H. Chuang. Current status of malaria in Taiwan from 1966 to 1990. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 1991, 7(5): 233-242.
 [18] J. S. Tang, C. L. Chen, W. C. Ko and C. C. Chuang. Imported malaria in southern Taiwan from 1991 to 2002: A single hospital's experience. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2003, 19(8): 398-405.
 [19] H. C. Chung, J. T. Wang, H. Y. Sun, *et al.* Clinical experience of 17 cases of imported malaria at a Taiwan university hospital, 1999-2005. Journal of Microbiology Immunology and Infection, 2007, 40(3): 209-215.
 [20] C. T. Fang, S. C. Chang, H. L. Chang, *et al.* Imported malaria: Successful treatment of 31 patients in the era of chloroquine resistance. Journal of the Formosan Medical Association, 1999, 98(10): 683-687.
 [21] World Health Organization: Guidelines for the treatment of Malaria, second edition, 2006. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.htm/>
 [22] A. Dondorp, F. Nosten, K. Stepniewska, *et al.* Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: A random trial. Lancet, 2005, 366: 717-725.
 [23] K. Yip. Malaria eradication: The Taiwan experience. Parasitology, 2000, 121(1-2): 117-126.
 [24] C. T. Fang, H. L. Chang and W. C. Hsieh. Malaria eradication on islands. Lancet, 2001, 357(9255): 560.
 [25] K. T. Chen, C. J. Chen, P. Y. Chang and D. L. Morse. A nosocomial outbreak of malaria associated with contaminated catheters and contrast medium of a computed tomographic scanner. Infection Control and Hospital Epidemiology, 1999, 20(1): 22-25.