·病例报告·

肺豚鼠耳炎诺卡菌病1例

杨 柳[1],马迎民[2*]
(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科,北京 100043)

【关键词】 肺诺卡菌病;豚鼠耳炎诺卡菌;临床特征;诊断
【中图分类号】 R563.9 【文献标识码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.166

1 临床资料

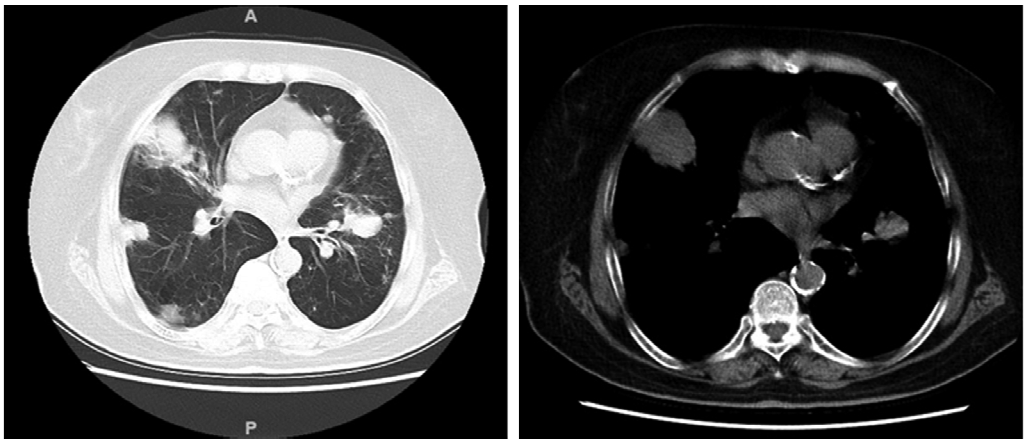
患者,女,73岁,因间断性咳嗽、咯痰、喘息40余年,加重3年,发热20 d于2015年11月19日入住北京朝阳医院呼吸内科。曾于外院诊断慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)和支气管哮喘,平素规律吸入沙美特罗/氟替卡松(salmeterol/fluticasone)和沙丁胺醇(salbutamol),喘息加重时吸入噻托溴铵(tiotropium bromide)。20 d前受凉后出现发热,体温最高38.5℃,咯嗽、咯痰、喘息加重,咳黄痰。17 d前于当地医院静脉输注左氧氟沙星(levofloxacin)、哌拉西林/舒巴坦(piperacillin and sulbactam)3 d后体温正常。13 d前出现高热,体温最高40.0℃,喘息加重,黄痰增多,抗生素调整为美罗培南(meropenem)、异帕米星(isepamicin),患者仍有发热,体温在38.5℃~39.0℃间波动,遂入我院。既往史:丙型病毒性肝炎、高血压、糖尿病,血糖控制不佳。入院查体:神志清,精神差,呼吸稍促,口唇无发绀,桶状胸,双肺呼吸音粗,双肺可及干湿啰音;心率98次/min,心律齐,未及病理性杂音;腹软,无压痛、反跳痛;双下肢凹陷性水肿。入院化验结果如下。血常规:白细胞(white blood cell,WBC)21.5×10^9/L,中性粒细胞百分比85.8%。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)60 mm/h,C反应蛋白(C reactive protein,CRP)69 mg/L,降钙素原(procalcitonin,PCT)0.10 μg/L。肝肾功能:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)18.0 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)18.0 U/L,血清白蛋白(albumin,Alb)26.0 g/L,空腹血糖9.62 mmol/L,钾3.03 mmol/L,钠125.9 mmol/L,氯82.4 mmol/L,血肌酐(serum creatinine,SCr)45.0 μmol/L。抗核抗体谱:抗核抗体(antinuclear antibody,ANA)核点+浆颗粒1∶100,余阴性;抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies,ANCA)阴性。3-β-D葡聚糖检测(G试验)、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM试验)阴性。痰培养初为阴性。多次血培养阴性。胸部CT(2015年11月30日):双肺胸膜下可见多发团块状或结节样致密影并可见沿支气管血管束走行的多发粟粒灶,右肺上叶、左舌叶支气管囊柱状扩张,支气管壁增厚(图1)。入院初步诊断:肺部阴影、肺炎、COPD急性加重、支气管哮喘、慢性肺源性心脏病、心功能不全、高血压2级(高危组)、2型糖尿病。先后给予万古霉素(vancomycin)联合莫西沙星(moxifloxacin)、利奈唑胺(linezolid)、头孢哌酮/舒巴坦(cefoperazone/sulbactam)联合莫西沙星、亚胺培南/西司他丁钠(imipenem/cilastatin sodium)联合米诺环素(minocycline)、头孢哌酮/舒巴坦联合米诺环素抗感染治疗,患者体温仍有反复,咳嗽、咯黄白痰。胸部CT(2015年12月11日):考虑肺内炎性感染性病变较前部分吸收,右肺中叶实性结节内可见空洞形成(图2)。建议行CT引导下肺穿刺进一步明确阴影性质,患者拒绝。由于广谱抗生素治疗效果不佳,同时ANA水平升高,不能除外自身免疫性疾病,在患者拒绝有创检查的情况下,尝试糖皮质激素治疗,患者症状无缓解。痰涂片(2015年12月22日):革兰染色阳性分枝杆菌(图3)、改良抗酸阳性分枝杆菌(图4),核酸测序鉴定为豚鼠耳炎诺卡菌。治疗方案调整为复方磺胺甲噁唑(compound sulfamethoxazole)及替加环素(tigecycline)抗感染,治疗2 d后患者体温逐渐下降至正常,咳嗽、咯痰喘息较前好转。2015年12月31日患者出院,门诊随访复查胸部CT较前改善。

2 讨 论

诺卡菌属(Nocardia)是革兰阳性、需氧丝状菌,寄生于土壤、腐物中,经呼吸道或皮肤伤口侵入人体。利用表型和分子学方法,诺卡菌属已被鉴定出50余种[1],主要包括星状诺卡菌(约85%)、巴西诺卡菌等。豚鼠耳炎诺卡菌(*N. concava*)报道率较低,可能是其致病力低下、土壤中分布不广泛或病例漏报的缘故[2]。

诺卡菌属可引起各种感染性疾病,包括肺部、皮肤感染和中枢神经系统,发病部位以肺部最常见。诺卡菌病常发生于免疫功能低下者,如肿瘤、获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS)、器官移植、长期服用糖皮质激素者,也可发生于免疫功能正常者,多见于慢性肺疾病患者,如COPD、支气管哮喘、支气管扩张、囊性纤维化等。国外有报道提出慢性气道阻塞是肺诺卡菌病的一

收稿日期:2016-03-10;修回日期:2016-05-27
通信作者:马迎民,E-mail:ma.yingmin@163.com



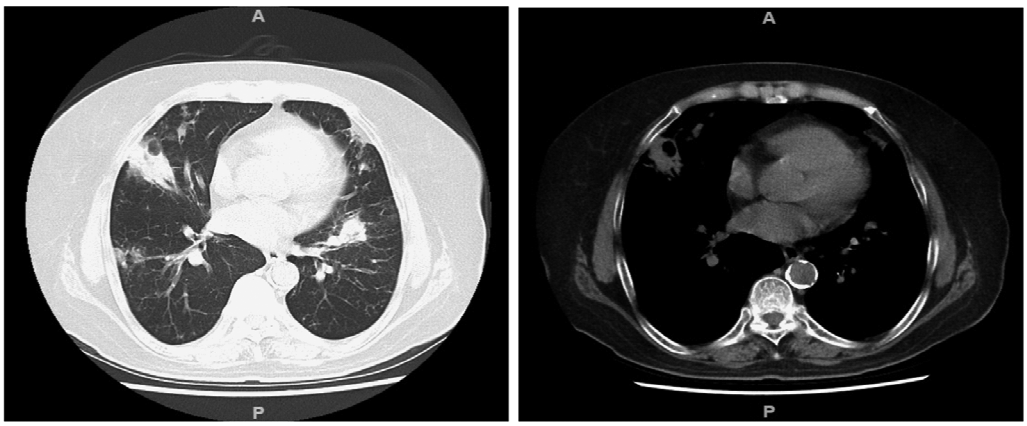
A B

图1 胸部CT(2015-11-30)

Figure 1 Chest CT(2015-11-30)

Multiple mass or nodular dense shadow and millet lesions surrounding bronchovascular bundle in subpleural area of double lung fields.

A: lung window; B: mediastinal window



A B

图2 胸部CT(2015-12-11)

Figure 2 Chest CT(2015-12-11)

The infection-associated inflammation is partially alleviated, and a cavity is seen in the solid nodule of the middle lobe of right lung.

A: lung window; B: mediastinal window

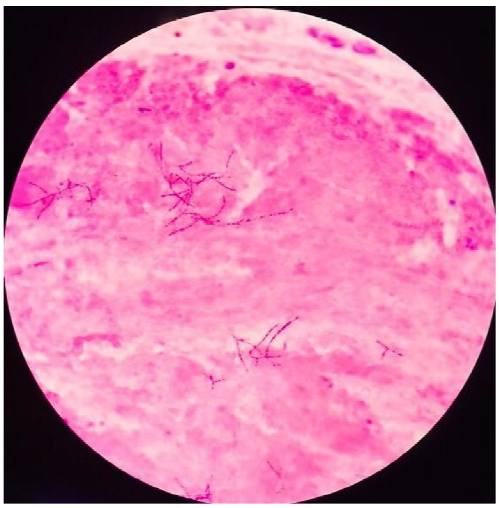


图3 痰涂片(革兰染色阳性分枝杆菌)

Figure 3 Sputum smear(Gram-positive mycobacteria)

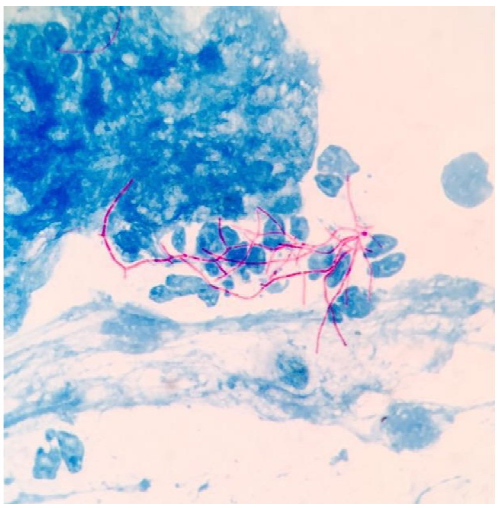


图4 痰涂片(改良抗酸染色阳性分枝杆菌)

Figure 4 Sputum smear(intensified Kinyoun-positive mycobacteria)

项危险因素[3]。本例患者高龄、低蛋白血症、糖尿病史、血糖控制欠佳,存在免疫功能减弱,且合并 COPD、支气管哮喘,均可促成患者感染此菌。

诺卡菌病的病理改变为化脓性(偶为肉芽肿性)变化,典型的损害是一种液化坏死伴有脓肿形成。肺诺卡菌病临床表现缺乏特异性,咳嗽、咯黄痰、发热最常见,还可表现为胸痛、胸腔积液、气急[4]。肺部影像学表现多样,可出现空洞、实变、浸润性阴影、胸腔积液等。免疫功能低下者与免疫功能正常者其影像学改变并无特别差异,但空洞病变似乎在免疫功能低下患者中更易形成[5]。本例患者确诊肺豚鼠耳炎诺卡菌病,胸部 CT 可见多发结节团块样致密影、空洞,与文献报道的其他类型诺卡菌肺部感染影像学表现基本一致。

诺卡菌病诊断主要依据诺卡菌属的分离与鉴定,痰、胸水、脓液、肺泡灌洗液均可作为细菌标本。虽然诺卡菌可通过血循环播散至脑、脾、肾等器官,但菌血症很少见,血培养常为阴性[6]。血管如中央静脉导管内异物,是目前唯一可确定的诺卡菌菌血症的危险因素[7]。该菌生长缓慢,一般要求培养4周,通常实验室培养时间为48 h,漏检率高。直接革兰染色可提供快速诊断,有助于启动经验治疗[1]。肺诺卡菌病易误诊为肺结核,用改良抗酸染色(1%硫酸)可区分诺卡菌属和分枝杆菌属。诺卡菌可能与其他条件致病菌并存,其鉴定与药敏实验在临床诊断和治疗上不可或缺[8]。本例患者早期痰培养及涂片中未见诺卡菌,可能因为培养时间短。未及时行 CT 引导下肺穿刺,使得标本单一,造成诺卡菌检出概率降低,最终通过痰培养及 16S rDNA 序列测序确定为豚鼠耳炎诺卡菌。

诺卡菌属的抗菌药物敏感性因种类不同而异[9],因此确定诺卡菌属种类对选择适当的抗生素很重要[10]。豚鼠耳炎诺卡菌与其他种类的诺卡菌不同之处在于它能水解黄嘌呤和次黄嘌呤,通常对 β-内酰胺类抗生素[包括广谱头孢菌素(cephalosporin)、阿莫西林(amoxicillin)、阿莫西林/克拉维酸(amoxicillin/clavulanic acid)、亚胺培南]耐药,而对阿米卡星、氟喹诺酮类、磺胺类药物敏感[1]。药敏结果回报之前的经验抗菌治疗中,对病情严重患者建议采用复方磺胺甲噁唑、阿米卡星(amikacin)、头孢曲松(cefatriaxone)或亚胺培南3种药物联合治疗方案[11]。关于磺胺制剂的疗程,有文献报道推荐:对于局限的肺诺卡菌病,免疫功能正常,治疗6周;对于免疫抑制者,至少需治疗6个月;中枢神经系统播散者,应延长至12个月;AIDS 患者,则要求≥12个月;对于免疫抑制者,建议低剂量维持治疗[12]。

肺诺卡菌病发病率低,临床上易被误诊。急性和亚急性肺诺卡菌病较慢性肺诺卡菌病预后差[1],临床病情严重、有合并症、抗生素的延迟应用、误诊或延误诊断均可导致预后不佳。常规抗感染或抗结核治疗无效的患者,要考虑诺卡菌感染可能。对疑似病例要重视病原学检查,告知检验人员需寻找培养诺卡菌属。高度怀疑者,可予以磺胺类药物实验性治疗。早期诊断和治疗、疗程足够长均可改善患者预后。

【参考文献】

[1] Deepa R, Banu ST, Jayalakshmi G, *et al*. Pleuropulmonary nocardiosis due to *Nocardia otitidiscaviarum* in a debilitated host[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2016, 59(2): 240-242.

[2] Pelaez AI, Garcia-Suarez Mdel M, Manteca A, *et al*. A fatal case of *Nocardia otitidiscaviarum* pulmonary infection and brain abscess: taxonomic characterization by molecular techniques[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2009, 8: 11.

[3] Abdel-Rahman N, Izhakain S, Wasser WG, *et al*. Endobronchial enigma: a clinically rare presentation of *Nocardia beijingensis* in an immunocompetent patient[J]. Case Rep Pulmonol, 2015, 2015: 970548.

[4] Song XJ, Lu CZ, Gu J, *et al*. Retrospective analysis of 84 cases in literature regarding pulmonary nocardiosis during 1979-2011[J]. J Clin Pulm Med, 2013, 18(12): 2280-2282. [宋秀杰, 路聪哲, 顾 珏, 等. 84例肺诺卡菌病文献回顾性分析1979-2011[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(12): 2280-2282.]

[5] Yu HL, Zhou JY. Pulmonary nocardiosis: reports of 4 cases and review of the literature analyzing the imaging changes[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2011: 1-10. [俞慧丽, 周建英. 肺奴卡菌病4例并文献复习分析肺部影像学改变[D]. 杭州: 浙江大学, 2011: 1-10.]

[6] Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects[J]. Medicine (Baltimore), 2004, 83(5): 300-313.

[7] Al Akhrass F, Hachem R, Mohamed JA, *et al*. Central venous catheter-associated *Nocardia* bacteremia in cancer patients[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(9): 1651-1658.

[8] Shrestha S, Kanellis J, Korman T, *et al*. Different faces of *Nocardia* infection in renal transplant recipients[J]. Nephrology, 2016, 21(3): 254-260.

[9] Unde KB, Pathak S, Mccullum I Jr, *et al*. Antimicrobial-resistant nocardia isolates, United States, 1995-2004[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(12): 1445-1448.

[10] Hirayama T, Takazono T, Horai Y, *et al*. Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia concava* with a literature review[J]. Intern Med, 2016, 55(9): 1213-1217.

[11] Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(10): 4497-4501.

[12] Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, *et al*. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(2): 259-282.

(编辑:王彩霞)