

• 病例解读 •

如何诊治继发性肺结核合并肺奴卡菌病



樊涛¹, 张宇², 戴仲秋³, 陈雪融⁴

1. 四川大学华西医院中西医结合科(成都 610041)
2. 成都市中西医结合医院呼吸科(成都 610100)
3. 四川大学华西医院实验医学科(成都 610041)
4. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科(成都 610041)

【摘要】 该文报道了一例患有痛风、糖尿病等多种疾病的高龄男性患者,院外诊断涂阳敏感肺结核并给予抗结核治疗,但呼吸困难症状加重、肺部影像学未改善。多学科讨论认为患者系免疫受损宿主,不排除合并细菌、真菌及特殊病原体感染,因此选择敏感抗生素治疗并合用奥司他韦和磺胺覆盖病毒及卡氏孢子菌、奴卡菌等病原体。痰菌延长培养发现皮疽奴卡菌生长,证实患者系肺结核合并肺奴卡菌病,经上述治疗患者呼吸衰竭好转。

【关键词】 肺奴卡菌病; 奴卡菌; 肺结核; 免疫受损; 磺胺

1 病例介绍

患者,男,77岁。因“反复咳嗽、咳痰、呼吸困难4个月”于2018年6月4日入院。入院前4个月患者“受凉”后出现咳嗽、咳黄色黏痰,伴活动时呼吸困难,无畏寒、发热、胸闷、胸痛、咯血、腹痛、腹泻,于外院就诊,胸部CT检查提示“双肺部分间质纤维化,双肺多叶段支气管扩张,双侧胸膜增厚粘连”,痰涂片查见抗酸杆菌,痰培养提示鲍曼不动杆菌、霍氏肠杆菌、光滑念珠菌。诊断为“双肺继发性肺结核、结核性胸膜炎?结核性支气管扩张、肺真菌病?”给予异烟肼、利福喷丁、乙胺丁醇、左氧氟沙星(HL2ELfx方案)抗结核治疗及美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦、伏立康唑等抗细菌、真菌感染,患者仍诉咳嗽、咳黄白色黏痰,伴呼吸困难、精神食欲差,无胸痛、咯血、腹痛、腹泻。遂就诊于四川大学华西医院。

患者10年前诊断“2型糖尿病”,长期服用阿卡波糖控制血糖。2年前发现“高血压病”,最高收缩压180 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),口服厄贝沙坦降压。有20年“痛风”病史,未正规治疗。患者吸烟30年,20支/d,戒烟10年。

体格检查:体温36.1℃,脉搏116次/min,呼吸20次/min,血压132/82 mm Hg。神清,急性病容,全身浅表淋巴结不大。心腹部体格检查未见异

常。双肺呼吸音清,双肺均可闻及湿啰音,右肺明显。双下肢中度凹陷性水肿。

院外辅助检查:2018年5月2日胸部CT(图1a~1c):双肺见斑片、条索、网状及蜂窝状影,感染可能性大,结核待排,双侧胸腔少量积液。2018年5月13日痰涂片示抗酸杆菌(+),空腹血糖7.97 mmol/L。

入院后辅助检查:血常规:红细胞计数 $3.3 \times 10^{12}/L$,血红蛋白92 g/L,白细胞计数 $3.65 \times 10^9/L$,中性粒细胞79.9%。生化:白蛋白27.4 g/L,天门冬氨酸氨基转移酶49 U/L,尿酸513.0 $\mu\text{mol}/L$ 。血气分析:pH值7.343,氧分压58.2 mm Hg,二氧化碳分压45.7 mm Hg。糖化血红蛋白6.1%。尿钠素1 284 pg/mL。C反应蛋白116 mg/L,降钙素原1.71 ng/mL。免疫全套:CD3细胞亚群47.30%,CD4细胞亚群15.80%,CD8细胞亚群27.30%,CD4/CD8比值0.58,抗核抗体1:100胞浆型,余抗体为阴性,免疫球蛋白G、免疫球蛋白A、免疫球蛋白M、免疫球蛋白E结果正常。凝血因子VIII、IX未见明显异常。G试验、GM试验均阴性。痰结核分枝杆菌基因扩增检测(TB-DNA)阳性。结核分枝杆菌耐药基因检测(线性探针法):利福平、异烟肼、链霉素、乙胺丁醇均敏感。多次痰涂片未查见抗酸杆菌。痰培养:阴沟肠杆菌生长,培养6周末见分枝杆菌生长。6月29日复查头胸部CT(图1d~1f):双肺多发实变,斑片影,结节及索条网格影,右肺上叶厚壁空洞,双肺支气管扩张,考虑感染性病变:结核?纵隔右移,

DOI: 10.7507/1002-0179.201807110

基金项目:四川省科技厅国际合作项目(2014HH0003)

通信作者:陈雪融, Email: 384481688@qq.com

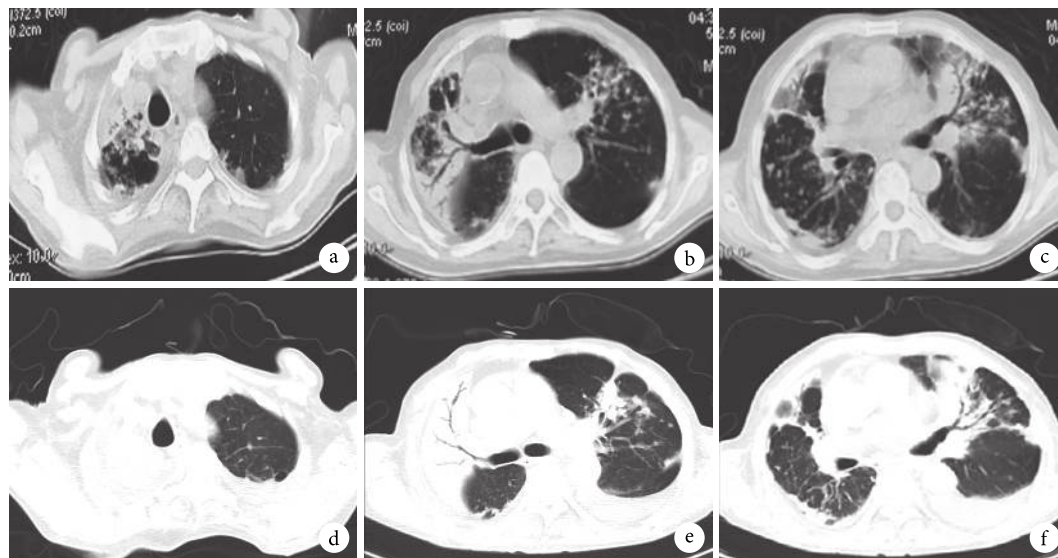


图 1 患者胸部 CT 像

a~c. 2018 年 5 月 2 日院外胸部 CT 像, 可见双肺多发实变、斑片影, 结节及索条网格影, 右肺上叶厚壁空洞, 双肺支气管扩张;
d~f. 2018 年 6 月 29 日复查胸部 CT 像, 可见双肺病灶较前增多

心脏饱满, 肺动脉干增粗, 心包少量积液或增厚, 双侧胸腔少量积液。脑萎缩, 脑白质脱髓鞘改变, 双侧脑室前后角间质性水肿可能, 中线结构未见偏移。

2 专家意见

2.1 胸部影像学的改变提示什么?

白红利教授(四川大学华西医院影像医学科): 患者胸部 CT 检查最初提示双肺多发斑片、空洞、结节影以及支气管扩张, 首先考虑结核病。抗结核治疗后患者双上肺、右下肺实变均有增加, 并出现双侧胸腔积液, 且变化较快。故单纯用结核病难以解释, 应考虑合并细菌、真菌以及特殊病原体感染。

2.2 如何处理患者的呼吸困难?

陈雪融教授(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科): 结合易患因素(糖尿病)、症状、胸部 CT 多形性表现、细菌学结果可确诊为涂阳敏感肺结核。治疗方案 HL2ELfx, 即用左氧氟沙星替代链霉素, 是考虑患者高龄, 存在痛风、糖尿病等诸多临床情况后作出的个体化诊疗。目前的问题是经过 4 个月正规抗结核治疗, 为何患者呼吸困难加重, 肺部影像学未见好转? 考虑原因: ① 合并其他病原体感染如细菌、真菌、病毒及奴卡菌等特殊病原体。因患者为免疫抑制宿主, 贫血、白细胞低、营养不良。② 耐药结核? 考虑患者分子药物敏感性(药敏)试验提示一线抗结核药物敏感, 且抗结核治疗后痰抗酸杆菌涂片阴转, 此种可能难以成立。

③ 心功能不全患者重症感染可诱使心功能恶化, 且有冠状动脉粥样硬化性心脏病基础疾病, 尿钠素增高, 故应考虑。建议检测血病毒抗体、痰肺孢子 DNA、细菌真菌培养, 可使用无创呼吸机呼吸支持, 继续原方案抗结核治疗, 根据细菌药敏报告选择敏感抗生素治疗, 合用奥司他韦和磺胺覆盖病毒及卡氏孢子菌、奴卡菌等病原体, 控制入量, 适当利尿。作为结核专业的医生不时会遇到合并其他临床情况的患者, 应有大局观, 临床视野不能仅仅局限于结核病本身。

2.3 如何处理患者的代谢性疾病

李建薇教授(四川大学华西医院内分泌代谢科): 该患者有多年的糖尿病、痛风、高血压病史, 随着病程的延长, 患者出现了糖尿病视网膜病变、神经病变、慢性肾病等多种慢性并发症。值得注意的是, 通过回溯病史发现, 患者近年痛风性关节炎发作频繁, 治疗过程中累计使用糖皮质激素的时间较长、剂量较大。上述高危因素削弱患者免疫功能, 导致机会性感染, 应控制患者血糖到安全范围, 减少高血糖导致急性并发症的风险, 合理使用胰岛素, 减少感染机会, 避免慢性并发症的进行性加重。

2.4 如何处理该患者面临的感染性疾病

叶慧副教授(四川大学华西医院感染性疾病中心): 本例患者以咳嗽、咯痰、呼吸困难为主要表现, 影像学检查提示有多发的实变、斑片影及空洞形成, 经抗结核治疗病灶增加, 应注意排除非结核分枝杆菌、奴卡菌、隐球菌、曲霉菌等病原体感染

可能；结合患者白细胞低，头部 CT 提示可疑的颅内病灶，还应怀疑奴卡菌病可能。为了明确诊断，反复的病原学诊断尤为重要，需取痰液、支气管灌洗液、血液进行病原菌培养（延长培养时间），为了快速明确诊断，还可以结合分子生物学检测和特异性的血清学检查（如隐球菌抗原检测及曲霉菌半乳甘露聚检测等）。

3 本例患者实际诊治和管理

入院后予无创呼吸机辅助通气、哌拉西林/他唑巴坦抗感染抗感染、纠正心功能不全、维持电解质稳定、营养支持、纠正凝血功能障碍等治疗。7月13日检验科报告患者痰菌培养与鉴定（延长培养）：皮疽奴卡菌生长（图2）。诊断考虑：①双肺上中下继发性肺结核，涂（+）DNA（+）敏感（H，R，S，E）初治；②肺奴卡菌病；③细菌性肺炎；④呼吸衰竭；⑤糖尿病；⑥原发性高血压；⑦痛风；⑧营养不良。7月14日起予美罗培南抗感染，7月16日调整方案为异烟肼、乙胺丁醇、左氧氟沙星抗结核（因白细胞过少暂停用利福喷丁），并联合磺胺甲噁唑（2片，3次/d）治疗肺奴卡菌病。经上述治疗，目前患者呼吸衰竭好转。

4 讨论

本文报道的是一例少见的肺结核合并肺奴卡菌等混合感染的病例，诊治过程颇为曲折。奴卡菌病是奴卡菌属引起的局限或播散性化脓性感染和肉芽肿性病变，属于机会性感染，多见于免疫受损宿主^[1]。一项回顾性研究显示，50例奴卡菌感染病例中，仅有6例平素身体健康，其余44例大多数为免疫功能低下者、曾使用糖皮质激素或免疫抑制剂^[2]。

结核病在结核高负担的中国颇为常见，但奴卡

菌病较为罕见，近年发病有增加^[3]。本例患者长期罹患糖尿病、痛风等慢性疾病，曾较长时间使用糖皮质激素，营养状况不佳，属于免疫受损宿主，是机会性感染包括结核、奴卡菌感染的高危人群。另外，抗结核药物也可能导致白细胞下降，增加奴卡菌病发病的机会^[4]。对这类可疑病例应尽快进行痰或血液培养甚至病理学检查以增加检出率，对高危因素病例诊断的警惕性和及时的治疗是改善本病预后的关键。

糖尿病宿主的结核病临床表现已为人熟知：起病急，发热、盗汗等结核全身症状不常见，肺部病灶不典型但发展快。肺部奴卡菌病可呈急性、亚急性或慢性（3周以上）经过，以慢性多见^[5]。该病的症状、体征、影像学表现无特异性，诊断较为困难。研究发现，发热、咳嗽、咯痰是肺奴卡菌病最常见的症状，与常见肺部感染性疾病并无区别^[6]。肺奴卡菌病的胸部影像学表现多样，可以发现中等密度以上的小片状或大片状浸润性病变、实变、单个或多个结节阴影，经常有脓肿形成且伴空洞，偶形成厚壁空洞；也可有弥漫性结节灶、网状、粟粒样病变；肺门淋巴结常肿大，但很少形成钙化，通常无纤维化；胸膜受累时可有胸膜增厚、胸腔积液或液气胸等表现^[7]。对于免疫功能低下患者，由于可能同时存在多种病原体导致的机会性感染，与肺奴卡菌病的临床症状、影像学表现相互重叠，使诊断更为困难。PubMed上搜索可见新近尚有奴卡菌病与结核病复燃混淆的报道^[8]。因此，对于肺部的亚急性或慢性感染，如果经普通抗感染治疗或抗结核治疗无效时，应考虑本病的可能。本病例为免疫抑制宿主，结核病及奴卡菌病均可发生，最初痰抗酸杆菌涂片阳性也可以分别发生于两病；在影像学表现不具有诊断特异性的情况下，应考虑该患者是奴卡菌病误诊为结核病抑或两病并存。回溯病

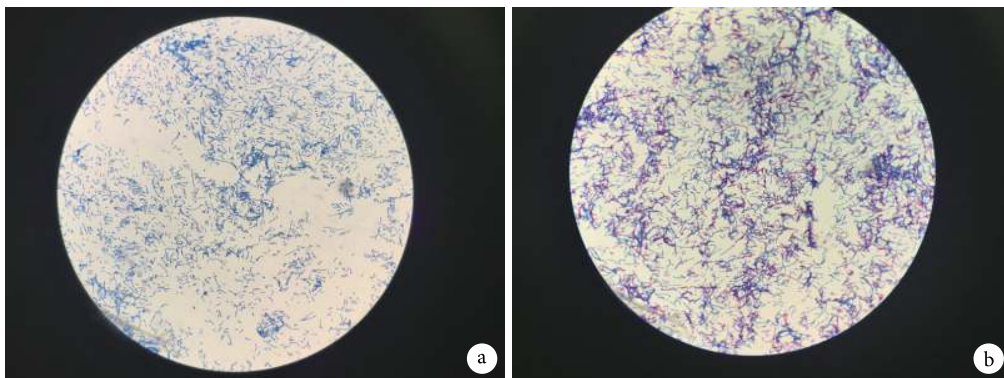


图2 患者痰培养标本（弱抗酸染色×1000）

a. 奴卡菌弱阳性；b. 奴卡菌强阳性

历发现,患者痰结核菌 DNA 阳性,抗结核治疗后痰抗酸菌涂片阴转,故肺结核诊断明确,应考虑结核病合并奴卡菌病。另患者痰细菌培养还有阴沟肠杆菌生长,还应诊断细菌性肺炎。

痰结核菌 DNA 检测的重要性在本例中毋庸置疑,及时的分子药敏结果也帮助临床医生判断了结核病类型、坚定了对抗结核方案的信心。奴卡菌的检测也有别于普通细菌之处。由于奴卡菌生长缓慢、培养周期较长,为避免漏诊,应对可疑病例标本培养的时间尽可能延长,至少 4 周^[9]。相对于传统细菌培养方法,聚合酶链反应、16S rDNA 测序或质谱分析均可快速、精确地鉴定出奴卡菌株,大大缩短诊断周期^[10]。

本病例的抗结核、抗细菌治疗均按照药敏结果选用,奴卡菌病选用磺胺治疗。肺奴卡菌病的首选药物是磺胺嘧啶(6~10 g/d,分 4 次口服,病情控制后可减量至 4 g/d,疗程至少 3~6 个月,必要时可延长至 1 年)。还可选用复方磺胺甲噁唑[甲氧苄胺嘧啶 10~20 mg/(kg·d)、磺胺甲噁唑 50~100 mg/(kg·d),分 2 次口服]。磺胺过敏或有禁忌的病例可以使用米诺环素(100~200 mg,2 次/d)^[11]。选药后需特别注意监测多种抗微生物药物作用下的不良反应:肝肾损害、胃肠道反应、骨髓抑制等。

参考文献

- 1 Kandi V. Human nocardia infections: a review of pulmonary nocardiosis. *Cureus*, 2015, 7(8): e304.
- 2 贾练,刘丹,梁宗安,等.肺奴卡菌病的临床特征与诊治分析. *西部医学*, 2016, 28(1): 40-44.
- 3 方春晓,孙博,季颖群,等.肺奴卡菌病并脓胸一例及文献复习. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(2): 197-198.
- 4 Boubaker K, Gargah T, Abderrahim E, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection following kidney transplantation. *Biomed Res Int*, 2013, 5: 347103.
- 5 Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis*, 1996, 22(6): 891-903.
- 6 Li S, Song XY, Zhao YY, et al. Clinical analysis of pulmonary nocardiosis in patients with autoimmune disease. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39): e1561.
- 7 Aliye A, Jacobo K, Tan-Lucien H, et al. Pulmonary Nocardiosis after lung transplantation CT findings in 7 patients and review of the literature. *J Thorax Imaging*, 2007, 22(2): 143-148.
- 8 Khadka P, Basnet RB, Rijal BP, et al. Pulmonary nocardiosis masquerading renaissance of tuberculosis in an immunocompetent host: a case report from Nepal. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 488.
- 9 Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(10): 4497-4501.
- 10 Liu C, Feng M, Zhu J, et al. Severe pneumonia due to *Nocardia otitidiscaviarum* identified by mass spectroscopy in a cotton farmer: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(13): e6526.

收稿日期: 2018-07-20 修回日期: 2018-08-03

本文编辑: 孙艳梅