

· 论著 ·

免疫抑制宿主肺皮疽奴卡菌病一例并文献复习*

丁 剑^{1,2} 吴 峰^{1,3} 林 涛^{1,3} 孟 闯³ 周 俊^{1,3,*}

1.扬州大学附属医院呼吸与危重症医学科(江苏 扬州 225009)

2.扬州大学医学院(江苏 扬州 225000)

3.扬州大学(江苏 扬州 225000)

【摘要】目的 提高对皮疽奴卡菌肺炎的临床表现、影像学特点、诊断、治疗及预后的认识和诊治水平。方法 回顾性分析扬州大学附属医院2020年10月收治入院1例皮疽奴卡菌肺炎的临床资料，并复习相关文献。结果 41岁男性，有肾病综合征，主要表现为咳嗽、咯血，胸部CT示双肺多发结节伴有空洞，实验室检查结果显示白细胞数及中性粒细胞增高，血培养结果示皮疽奴卡菌，予以复方磺胺甲噁唑为基础的联合治疗，患者病情好转。结论 皮疽奴卡菌肺炎在临床上较少见，大多发生于免疫缺陷的人群，临床资料及影像学无特异性，诊断有一定难度，主要依靠病原学检测，治疗上应予以给予复方磺胺甲噁唑为基础的联合治疗。

【关键词】皮疽奴卡菌；肺炎；诊断；预后

【中图分类号】R563.1

【文献标识码】A

【基金项目】2023年扬州市级计划社会发展项目(YZ2023098，项目主持人：周俊)；江苏省人兽共患病学重点实验室开放性课题(R2202 项目主持人：周俊)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.5.002

Immunocompromised Host Pneumonia in an Nephrotic Syndrome Patient: a Case Report*

DING Jian^{1,2}, WU Feng^{1,3}, LIN Tao^{1,3}, MENG Chuang³, ZHOU Jun^{1,3,*}

1.Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

2.Yangzhou University Medical College, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

3.Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Abstract: *Objective* To improve the understanding of clinical features, imaging features, treatment and prognosis of Nocardia farcinica pneumonia and the level of diagnosis and treatment. *Methods* The case of Nocardia farcinica pneumonia admitted to Yangzhou University Affiliated Hospital in October 2020 was analyzed retrospectively and discussed in combination with the relevant literature. *Results* A 41-year-old man with nephrotic syndrome patient was referred to us for evaluation of cough hemoptysis and multiple nodules with cavities in both lungs. The laboratory examination results showed increased leucocyte and neutrophils count, and blood culture results showed Nocardia Farcinica, and the patient was treated with compound trimethoprim-sulfamethoxazole based combination therapy. Then the patient's condition was improved gradually. *Conclusions* Nocardia Farcinica Pneumonia is not common in clinical practice and mostly occurs in people with immunodeficiency. Pulmonary Nocardiosis is without specific clinical and radiological feature and is difficult to diagnose. The definite diagnosis can be provided by bacteriology Examination. Medications such as sulfamethoxazole may be required.

Keywords: Nocardia Farcinica; Pneumonia; Diagnosis; Prognosis

皮疽奴卡菌又称为鼻疽奴卡菌(*Nocardia farcinica*)，隶属于奴卡菌属放线菌目的奴卡菌科，奴卡菌是在1988年被*Nocardia*分离到^[1]，其中共有100多种菌属，其中主要有4种菌属容易感染人类和动物，分别为星形奴卡菌(*N. cardia asteroides*)、豚鼠奴卡菌(*N. caviae*)、巴西奴卡菌(*N. brasiliensis*)和皮疽奴卡菌(*N. Arcinica*)，其中皮疽奴卡菌最为少见。皮疽奴卡菌病是由皮疽奴卡菌感染导致的，容易侵犯人的多个脏器感染，其中肺部最为常见^[2]，一般发生在免疫低下的人群，包括COPD^[3]、系统性红斑狼疮^[4]、使用激素或者免疫抑制剂的人群^[5]、真菌感染的人群^[6]，但偶也发生在免疫力正常的人中。现报道2020年10月扬州大学附属医院呼吸与危重症医学科收治的1例免疫力低下的皮疽奴卡菌肺炎病例，对其临床资料进行回顾性分析并进行相关的文献复习，以提高对皮疽奴卡菌肺炎的认识和诊治水平。

1 病例资料

1.1 临床资料 患者，男性，41岁，因“咳嗽咳痰3天”于2020年10月08日入院扬州大学附属医院，患者3天前无明显诱因下出现咳嗽、咳痰，伴咯血，为痰中带血丝，伴全身乏力。既往诊断“肾病综合征、膜性肾病”8月余，口服甲泼尼龙片治疗；有“高血压病”8月余，口服缬沙坦胶囊治疗，血压控制尚可。入

院查体：T 36℃ P 96次/分，BP 124/80mmHg，R 16次/分，神志清，精神一般，自主体位，发育正常，营养中等，全身浅表淋巴结未及肿大，口唇不绀，双肺呼吸音粗，心率96次/分，律齐，心音正常，未闻及病理性杂音，腹软，无压痛及反跳痛，双下肢不肿。门诊胸部CT(2020年10月08日,图1)提示：两肺多发结节或肿块，部分伴空洞，转移瘤可能性大，右肺上叶不除外原发病灶，右侧胸膜结节，右侧肺门增大。入院诊断为双肺多发阴影待查、肾病综合征，膜性肾病、高血压病，入院后查血常规：白细胞9.68*10⁹/L，中性粒细胞比例95%，HGB 117g/L，C反应蛋白：118.43mg/L，降钙素原：0.93ng/mL，凝血功能五项：凝血酶原时间国际标准化比值：1.26、纤维蛋白原：9.010g/L、D-二聚体：1.39mg/L；N端脑钠肽前体：354.00pg/mL；肝肾功能：总蛋白：50.2g/L、白蛋白：26.9g/L、尿素：13.33mmol/L、肌酐：117.3μmol/L、钠：129.5mmol/L、氯：97.7mmol/L；血气分析：血气酸碱度：7.46、氧分压：68mmHg、碳酸氢盐浓度：25.6mmol/L、氧饱和度：94%；血传(2020-10-09)：乙型肝炎e抗体：1.94S/CO；血沉：107mm/h；隐球菌荚膜抗原检测阴性；G实验、GM实验均阴性。三次痰找抗酸杆菌阴性，TB-SPOT阴性。入院后给予美罗培南1.0 q8h联合利奈唑胺0.6 q12h抗感染治疗，血培养5天后显示有皮疽奴卡菌生长，染色呈弱抗酸阳性，对左

【第一作者】丁 剑，男，副主任医师，主要研究方向：感染性疾病。E-mail: boydingjian@163.com

【通讯作者】周 俊，女，主任医师，主要研究方向：呼吸与危重症医学科。E-mail:20590647@qq.com

氧氟沙星、头孢曲松、亚胺培南西司他汀、美罗培南、复方磺胺甲噁唑敏感,对庆大霉素、妥布霉素、红霉素耐药。根据药敏改用口服复方磺胺甲噁唑0.96 q6h联合头孢曲松2.0 qd持续治疗,10天后复查胸部CT提示部分吸收(见图2),2周后复查胸部CT有所吸收(见图3),2月后复出胸部CT提示病灶明显吸收(见图4A~图4C)。

2 讨论

通过对既往文献复习,奴卡菌是一种属于革兰阳性、弱抗酸性需氧菌,属于放线菌属,微生物学上需与结核、真菌相鉴别,其广泛存在于自然界中,属于条件致病菌,引起人类感染的主要是星形奴卡菌^[2],皮疽奴卡菌最为少见。奴卡菌感染常见的主要发生部位包括肺部、中枢系统、皮肤组织等,其中肺部最为常见,约一半的肺奴卡菌感染发生在免疫力低下的人群中,包括恶性肿瘤、HIV、真菌感染、系统性红斑狼疮等,其中结构性肺病(COPD^[7]、支气管扩张^[8]、肺纤维化^[9])是肺奴卡菌感染的常见危险因素。

奴卡菌肺炎在临床上无明显特异性,主要表现为咳嗽、咳痰、发热,时有咯血、胸闷、气喘、胸痛等症状,影像学上可表现多发结节、空洞、实变影^[10],甚至出现胸腔积液,蔓延至胸膜形成脓胸,但这些征象在肺癌、结核、其他类型的肺炎中也可以见到^[11]。国外有文献报道表现为空洞的肺奴卡菌病约占20-80%^[12-13],本病例中影像学主要表现为两肺多发结节,伴有空洞、坏死,与文献一致。

皮疽奴卡菌是奴卡菌中毒力最强的一种类型,容易导致血流播散,容易转移到中枢神经系统^[14]。因其临床特点及影像学无明显特异性,故早期诊断有一定困难,死亡率高,其诊断主要依赖病原学结果,送检标本包括血液、组织、胸腔积液、脓液等,该菌生长缓慢,在37℃需氧培养皿上培养4-7天才可见菌落生长,最长达2-6周,故容易漏诊。因此若发现弱抗酸染色阳性、革兰氏染色阳性的细长、弯曲、呈串珠样的分枝状菌丝,需怀疑奴卡菌感染,应延长标本的培养时间并加以鉴定^[15]。

目前对于奴卡菌病的治疗一线首选磺胺类药物,但是其耐药率逐渐升高^[16],Uhde等人的一项回顾性研究结果提示共765株奴卡菌对磺胺甲噁唑和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率高达50%左右,其中利奈唑胺是唯一的对奴卡菌100%敏感的一种抗生素^[17]。皮疽奴卡菌感染的耐药率更高,不仅对磺胺类药物耐药率较高^[18],且对多数β-内酰胺类药物也耐药^[19]。对于治疗效果不好的皮疽奴卡菌感染,指南推出利奈唑胺是一种很好的选择药物。由于目前没有统一的奴卡菌药敏实验方法和实验室缺乏有效的检测手段,故本病例中未作药敏监测,根据《热病》指南选用复方甲氧苄啶-磺胺甲噁唑联合头孢曲松抗感染治疗,症状明显改善,影像学明显吸收,出院后继续口服复方甲氧苄啶-磺胺甲噁唑治疗。

综上所述,奴卡菌属于条件致病菌,一般发生在免疫缺陷的人群,对于免疫功能正常的人群缺乏大样本的研究^[20]。肺奴卡菌病的临床表现缺乏特异性,影像学亦无明显特异性,诊断主要依靠病原学,对于临床上抗感染治疗无效疑似肺奴卡菌感染,应警惕奴卡菌感染,并延长病原学的培养时间。

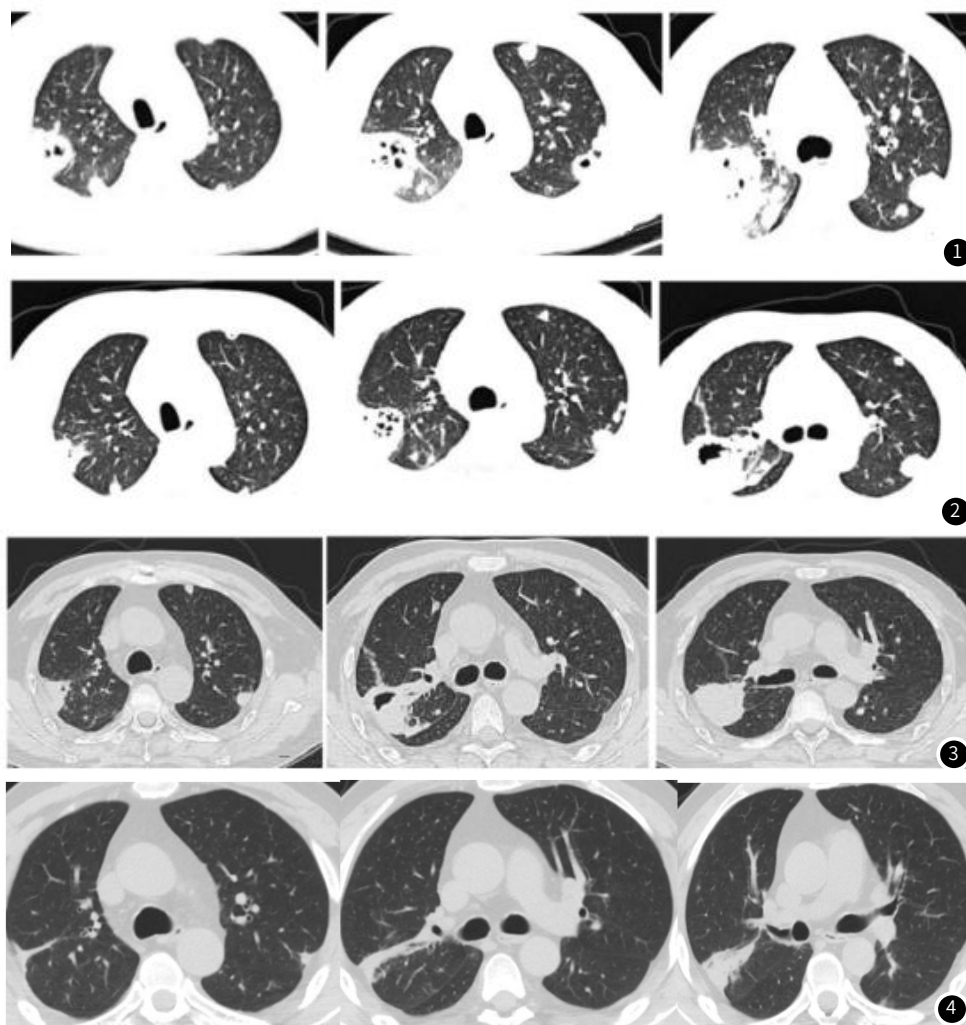


图1 两肺见大小不等的结节影,部分结节内见空洞,最大约7.5*6.2*7.5cm,周围见斑片状密度影,边缘模糊。**图2** 右肺上叶结节影周围斑片模糊影可见吸收,两肺内结节见缩小,部分为新增,右侧胸膜处结节影稍小。**图3** 2周后复出右肺上叶空洞明显缩小,两肺结节部分缩小,部分结节内小空洞缩小。**图4A~图4C** 2周后复出右肺上叶空洞明显缩小,两份结节部分缩小。

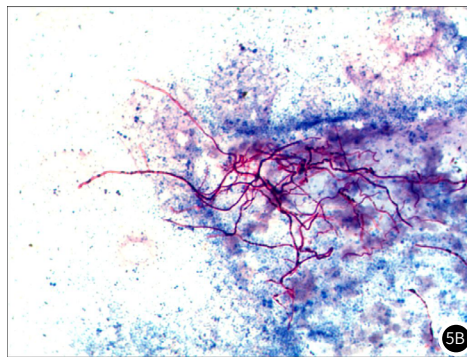


图5A 显示巧克力培养基上可见白色、凸起的粗糙菌落；图5B 涂片弱抗酸染色阳性，可见细丝状分枝，菌丝呈90°生长。

参考文献

- [1] 黄元平, 赵艳飞, 林杉, 等. 肺诺卡菌病合并皮肤诺卡菌病1例并文献复习[J]. 吉林医学, 2016, 37(6): 1566-1567.
- [2] 刘学花, 李玲. 肺诺卡菌病最新诊治进展[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(6): 461-464.
- [3] 王晓玲, 方凯, 吴嘉雯, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并奴卡菌感染三例临床及影像学分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(20): 2594-2599.
- [4] 赵嘉英, 唐福林. 系统性红斑狼疮合并播散性鼻疽奴卡菌感染一例报告[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2008, 2(4): 312-313.
- [5] 朱勤, 金钦阳, 郑素洁, 等. 激素和(或)免疫抑制剂致免疫功能受损合并奴卡菌病8例[J]. 浙江医学, 2020, 42(3): 273-276.
- [6] 王澎, 杨健, 徐英春. 新型隐球菌合并鼻疽奴卡菌皮肤感染1例报道[J]. 中国真菌学杂志, 2015, 6(6): 365-367.
- [7] Coussement J, Lebeaux D, van Delden C, et al. Nocardia infection in solid organ transplant recipients: a multicenter european case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2016; 63(3): 338-345.
- [8] Michael H Woodworth, Jennifer L Saullo, Paul M Lantos, et al. Increasing nocardia incidence associated with bronchiectasis at a tertiary care center[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(3): 347-354.
- [9] Rodriguez-Nava V, Durupt S, Chyderiotis S, et al. A French multicentric study and review of pulmonary Nocardia spp. in cystic fibrosis patients[J]. Med Microbiol Immunol, 2015, 204(4): 493-504.
- [10] Lianmin Bao, Heping Lin, Ling Dong, et al. Imaging findings of pulmonary nocardiosis mimicking bronchiectasis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(3): 278-280.
- [11] Rhofir Y, Zahraoui R, Tiress N, et al. Pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients: about 2 cases[J]. Pan Afr Med J, 2017, 27: 149

- [12] Mehrian P, Esfandiari E, Karimi MA, et al. Computed tomography features of pulmonary nocardiosis in immunocompromised and immunocompetent patients[J]. Pol J Radiol. 2015; 80: 13-17.
- [13] Sato H, Okada F, Mori T, et al. High-resolution computed tomography findings in patients with pulmonary nocardiosis[J]. Acad Radiol. 2016, 23(3): 290-296.
- [14] 陈玉, 杨强, 畅怡, 等. 皮疽奴卡菌肺部感染3例报道并文献复习[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(10): 744-748.
- [15] 王育英, 曹敬荣, 张丽丽, 等. 肺鼻疽奴卡菌病并发多发性脓肿的病原学鉴定与临床分析[J]. 中华实验和临床感染杂志(电子版), 2016, 10(5): 639-642.
- [16] Uhde KB, Pathak S, McCullum I Jr, et al. 1995-2004年美国抗生素耐药的奴卡菌[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 151.
- [17] Uhde KB, Pathak S, McCullum I Jr, et al. 1995-2004年美国抗生素耐药的奴卡菌[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 151.
- [18] Tremblay L, Thibert I, Alarie, et al. Nocardiosis in quebec, Canada, 1988-2008[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(5): 690-696.
- [19] Yanwen Jiang, Aiben Huang, Qihong Fang. Disseminated nocardiosis caused by Nocardia otitidiscaviarum in an immunocompetent host: A case report and literature review[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 3339-3346.
- [20] Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, et al. Manifestations and outcomes of nocardia infections: comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients[J]. Medicine (Baltimore) . 2018, 97(40): e12436.

(收稿日期: 2024-01-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)

(上接第3页)

病者，应考虑高效性血液透析或血浆置换^[18]。稳定期需定个体化治疗方案，远期控制目标是将血氨降至80μmol/L以下，保持代谢环境稳定，减少持续高血氨对神经系统的长期损害，并满足患者发育所需的营养需求^[1]。药物和饮食反应不佳者，考虑肝移植治疗^[19]。本例患儿在药物控制不佳情况下行肝移植手术，之后在未限制饮食状态下也未见高氨血症发作，生活及学习质量明显改善。

本文通过临床和遗传学研究，发现了1个OTC新变异c.612_614del，确诊了一例OTCD患儿，为OTCD确诊和遗传咨询提供了遗传学标记物，同时为临床和实验室特征的科学认识积累了资料，对本病诊治具有一定参考价值。

参考文献

- [1] 陈哲晖, 董慧, 黄新文, 等. 尿素循环障碍的三级防控专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10): 725-730.
- [2] Sen K, Anderson A, Whitehead M T, et al. Review of multi-modal imaging in urea cycle disorders: the old, the new, the borrowed, and the blue[J]. Frontiers in Neurology, 2021, 12: 632307.
- [3] Hertzog A, Selvanathan A, Halligan R, et al. A serendipitous journey to a promoter variant: The c. - 106C > A variant and its role in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency[J]. JIMD Reports, 2022, 63(4): 271-275.
- [4] 王海军, 王琪, 李东晓, 等. 迟发型鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症8例临床表现及OTC基因分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(5): 360-364.
- [5] Shao Y, Jiang M, Lin Y, et al. Clinical and mutation analysis of 24 Chinese patients with ornithine transcarbamylase deficiency[J]. Clinical Genetics, 2017, 92(3): 318-322.
- [6] Ricciuti F C, Gelehrter T D, Rosenberg L E. X-chromosome inactivation in human liver: confirmation of X-linkage of ornithine transcarbamylase. [J]. American Journal of Human Genetics, 1976, 28(4): 332-338.
- [7] Lindgren V, de Martinville B, Horwich A L, et al. Human ornithine transcarbamylase locus mapped to band Xp21.1 near the duchenne muscular dystrophy locus[J]. Science, 1984, 226(4675): 698-700.

- [8] Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, et al. X-inactivation pattern in the liver of a manifesting female with ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency[J]. Clinical Genetics, 1998, 54(4): 349-353.
- [9] 楚晓云, 孙祚瑞, 颜崇兵, 等. 新生儿尿素循环障碍5例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(4): 266-271.
- [10] Peng M Z, Li X Z, Mei H F, et al. Clinical and biochemical characteristics of patients with ornithine transcarbamylase deficiency[J]. Clinical Biochemistry, 2020, 84: 63-72.
- [11] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics, 2015, 17(5): 405-424.
- [12] Mukhtar A, Dabbous H, El Sayed R, et al. A novel mutation of the ornithine transcarbamylase gene leading to fatal hyperammonemia in a liver transplant recipient: adult LDLT from asymptomatic donor with OTCD[J]. American Journal of Transplantation, 2013, 13(4): 1084-1087.
- [13] 袁远宏, 张慧, 肖政辉, 等. 同卵双胞胎迟发型鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症病例分析并文献复习[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(7): 7-10.
- [14] Summar M L, Dobbelaere D, Brusilow S, et al. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonemic episodes[J]. Acta Paediatrica, 2008, 97(10): 1420-1425.
- [15] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision[J]. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2019, 42(6): 1192-1230.
- [16] 杨江涛, 曹伟宏, 田国力, 等. 气相色谱-质谱联用技术尿液多种有机酸检测专家共识[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(8): 1-5.
- [17] Takanashi J, Ichi, Barkovich A J, Cheng S F, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders[J]. American Society of Neuroradiology, 2003, 24(6): 1184-1187.
- [18] 孔元原, 韩连书, 杨艳玲, 等. 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症诊治专家共识[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(5): 539-547.
- [19] 周光鹏, 朱志军, 孙丽莹, 等. 活体肝移植治疗鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症3例报告及文献复习[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(6): 824-826.

(收稿日期: 2024-03-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)