DOI:10.16016/j.1000-5404.201602051

免疫功能正常的肺奴卡菌病3例临床分析

王 杰[1],王德生[2],黄华萍[1],李 羲[1] (570102 海口,海南医学院附属医院呼吸内科,海南医学院呼吸病研究所[1];570311 海口,海南省农垦总院神经内科[2])

[**摘要**] **目的** 探讨免疫功能正常的肺奴卡菌病的临床特点,以提高对该病的认识和诊治水平。**方法** 报告3例免疫功能正常的肺奴卡菌病的临床资料并进行临床分析。**结果** 3例免疫功能正常的肺奴卡菌病患者均为农民。临床表现为慢性病程、发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难、体形消瘦、精神疲惫等。实验室检查示中性粒细胞数升高、乳酸脱氢酶升高、血沉增快、血清白蛋白减少、T淋巴细胞亚群正常。胸部CT表现无特异性。2例依据痰中查见奴卡菌,1例依据肺组织病理确诊。明确诊断后均给予复方磺胺甲噁唑联合其他抗生素治疗,治疗有效。**结论** 免疫功能正常的肺奴卡菌病呈慢性肺部感染性疾病表现,不易血行播散,T淋巴细胞亚群正常,临床上易被误诊为肺结核等感染性疾病,病原学及病理诊断可以帮助诊断,治疗方案为复方磺胺甲噁唑联合其他抗生素。

[**关键词**] 奴卡菌;肺奴卡菌病;免疫功能正常;复方磺胺甲噁唑
[**中图法分类号**] R519.1; R563.1; R978.21 [**文献标志码**] A

Pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients: report of 3 cases

Wang Jie[1], Wang Desheng[2], Huang Huaping[1], Li Xi[1] ([1]Department of Respiratory Diseases, Respiratory Disease Institute of Hainan Medical College, Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan Province, 570102; [2]Department of Neurology, Hainan Provincial Nongken General Hospital, Haikou, Hainan Province, 570031, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characteristics of pulmonary nocardiosis in the immunocompetent patients so as to improve the awareness, diagnosis and treatment of this disease. **Methods** The clinical data of 3 immunocompetent patients suffering from pulmonary nocardiosis were collected and analyzed, and the related literatures were reviewed. **Results** All the 3 subjected immunocompetent patients of pulmonary nocardiosis were farmers. Their clinical manifestations were fever, cough, sputum, dyspnea, thin figure, fatigue, and so on. Abnormal laboratory findings included risen neutrophils and lactic dehydrogenase, accelerated erythrocyte sedimentation rate, and reduced albumin in the serum, but normal T lymphocyte subsets. Chest CT findings were nonspecific. Pulmonary nocardiosis was confirmed by positive nocardiosis in sputum in 2 cases and pathological examination in 1 case. All patients were treated by oral trimethoprim-sulfamethoxazole (SMZco) combined with other antibiotics, and obvious efficiency was observed in all 3 patients. **Conclusion** Pulmonary nocardiosis is manifested as a chronic pulmonary infectious disease in the immunocompetent patients, with rare hematogenous and normal T lymphocyte subsets. It is usually misdiagnosed as pulmonary tuberculosis or other bacterial infection. Pathogenic and pathological examinations are helpful for diagnosis. The treatment regimen is oral SMZco combined with other antibiotics.

[**Key words**] nocardia; pulmonary nocardiosis; immunocompetence; trimethoprim-sulfamethoxazole

Corresponding author: Li Xi, E-mail: lixi13699@163.com

[**通信作者**] 李 羲,E-mail:lixi13699@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160322.1459.006.html(2016-03-22)

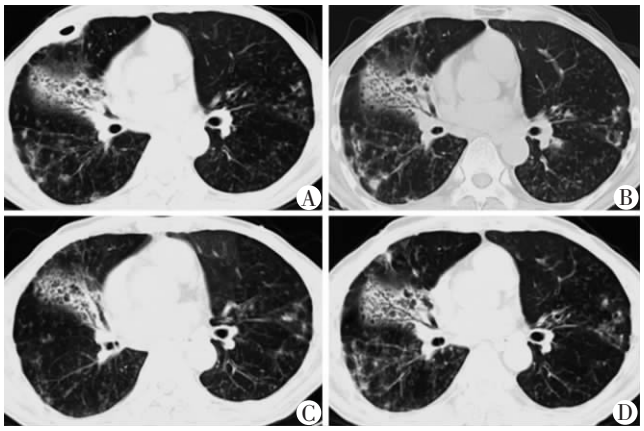
肺奴卡菌病(pulmonary nocardiosis,PN)是由奴卡菌侵犯人体引起肺部化脓性或肉芽肿性疾病,发病率相对较低,不为临床医师熟悉,容易被误诊。有关于PN的回顾性研究发现,免疫功能缺陷及肺部基础疾病的患者约占85%,免疫功能正常患者约占15%,可见免疫功能正常者发生PN少见[1]。现将我院呼吸内科收治的3例免疫功能正常的PN患者的临床资料进行分析,以提高对本病的认识和诊治水平。

1 临床资料

病例1:男性,59岁,海南省乐东县农民,反复咳嗽、咳痰、发热8年余。患者8年前无诱因出现咳嗽、咯黄白色黏痰,伴低热。2005年当地诊断肺结核,规范抗结核治疗1年,未复查即停药,后病情反复。2008年当地诊断肺脓肿,于三亚农垦医院治疗好转。2010年咳嗽、咳痰加重,于我院胸部CT考虑肺结核,抗结核治疗3个月后复查见新发病灶。2012年3月13日症状再发首次入住我科,诊断弥漫性泛细支气管炎,红霉素治疗4周症状无改善,5月31日复查胸部CT肺部病灶同前,纵隔淋巴结肿大(图1A),考虑结节病可能,予以强的松片30 mg,1次/d,第3天出现发热且咳痰增多,抗感染治疗后好转,建议经皮穿刺肺活检协助诊断,但患者拒绝。2012年6月再次发病住我科,诊断间质性肺疾病、Ⅰ型呼吸衰竭,仍拒绝肺活检。随后患者于广州某大学附属医院行经皮肺活检见慢性纤维化病灶,内见小脓肿,给予哌拉西林/舒巴坦抗感染后好转。2013年再次发病,当地诊断肺结核,规范抗结核治疗1年。期间多次当地抗感染治疗。

2014年4月24日再次发病伴活动后气促入住我科。查体:生命征平稳。神清消瘦,慢性病容,呼吸稍促。口唇发绀。双肺呼吸音粗,双中下肺爆裂音,左肺干啰音。辅助检查:血气分析:pH 7.396,$p(CO_2)$ 6.85 kPa,$p(O_2)$ 9.43 kPa,实际碱(AB)30.8 mmol/L。血常规:白细胞(WBC)13.77×10^9/L,血红蛋白(HGB)130 g/L,中性粒细胞百分比71.4%。中毒颗粒3%。血沉(ESR)73 mm/h。白蛋白(ALB) 33.0 g/L。C反应蛋白(C-RP)68.06 mg/L。痰涂片:可见链球菌、革兰阳性杆菌、球菌,未见真菌、抗酸杆菌。胸部CT示慢性支气管炎合并弥漫性肺气肿,支气管多发扩张征象,肺间质部分纤维化(图1B),大致同前;继发肺动脉高压,心脏狭小;双肺多发感染灶,部分病灶范围较前增大,部分病灶范围较前减小;右肺中叶实变,同前;双侧胸膜增厚粘连征象,较前未见变化。肺功能:重度限制性通气功能障碍。诊断:①结节病? ②肺部感染;③慢性肺源性心脏病,予以头孢哌酮/舒巴坦抗感染。之后痰培养:弱抗酸染色(±),疑似奴卡菌;G试验正常;结核菌素试验(PPD)阴性;T淋巴细胞亚群正常。5月6日行经皮穿刺肺活检,病理结果显示:镜下见少许肺组织及炎性渗出物,肺泡上皮未见明显异型,肺泡间隔纤维增生,未见结节病改变;另见少量纤维结缔及神经组织。诊断肺奴卡菌病。改美罗培南联合左氧氟沙星,病情好转后予复方磺胺甲噁唑(SMZco)1.92 g,4次/d,消化道副反应明显,3 d后改用阿米卡星,6 d后调为SMZco 1.44 g,4次/d,病情好转,继续口服SMZco。6月3日门诊查胸部CT病灶明显吸收(图1C)。

2014年11月10日患者病情加重再入我科。查体大致同前。痰涂片:白细胞包裹放线菌,弱抗酸染色(+),呈星状生长,疑似奴卡菌。胸部CT较前进展(图1D)。予美罗培南及SMZco 1.92 g,4次/d,患者消化道副反应明显,无法耐受,改用美满霉素0.1 g,2次/d,同样不耐受,调成SMZco 1.44 g,4次/d。查胸部CT示肺动脉增宽,余大致同前。心脏彩超结果显示:左、右室舒张功能减低。三尖瓣轻度返流,肺动脉收缩压(PASP)25 mmHg。查T淋巴细胞亚群、补体,结果正常。补充诊断:①慢性肺源性心脏病,肺心功能代偿期。病情无改善,考虑耐药,加用阿米卡星,因经济无法承受,而后换为阿莫西林/克拉维酸钾、左氧氟沙星及SMZco。患者经济条件非常差,无法坚持住院治疗。

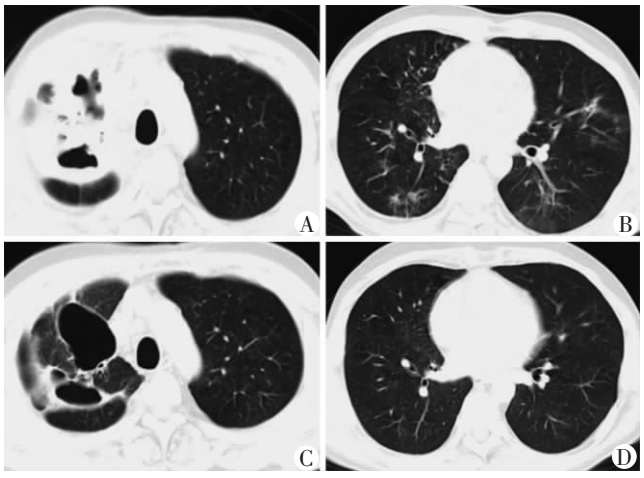


A:治疗前;B:治疗中;C、D:分别为治疗后A、B相应部位

图1 免疫功能正常的肺奴卡菌病患者胸部CT表现(病例1)

病例2:男性,52岁,海南省昌江县农民。反复咳嗽、咳痰半年。患者半年出现咳嗽、咯黄白色黏痰,伴低热,在当地抗感染好转后反复出现。2015年3月7日再次发作入住我科,伴气短、胸痛、乏力。半年体质量减轻3 kg。患者既往有痛风史2年,吸烟20年。查体:生命

征平稳。贫血貌。气管右偏。右上肺叩诊浊音,双肺呼吸音粗,未闻及干、湿性啰音。双足、踝外侧、右中指关节数个痛风石,部分融合,局部红肿,有触痛。辅助检查:血气分析:pH 7.491,$p(CO_2)$4.42 kPa,$p(O_2)$10.91 kPa,AB 24.8 mmol/L。血常规:WBC 10.84×10^9/L,红细胞(RBC)2.60×10^{12}/L,HGB 95 g/L,中性粒细胞比例84%,中毒颗粒4%。血生化:尿酸(UA)474.3 μmol/L,ALB 23.9 g/L,C-RP 69.08 mg/L。ESR 160 mm/h。降钙素原、传染病筛查、肿瘤标记物5项检查正常。胸部CT示右肺、左肺可见散在斑片渗出影,右肺中叶可见沿支气管渗出影,右肺上叶实变,可见支气管充气影,内见低密度影及虫蚀样空洞,纵隔淋巴结肿大(图2A、B)。诊断为双肺感染。予以哌拉西林/他唑巴坦及阿奇霉素抗感染2 d,后改为亚胺培南/西司他汀。痰涂片:可见革兰阴性杆菌、革兰阴性球菌及链球菌,未见真菌及抗酸杆菌。痰培养无致病菌生长。PPD阴性。T淋巴细胞亚群正常。贫血相关检查诊断缺铁性贫血。支气管镜检查:右肺上叶后段肉芽肿,支气管黏膜炎症改变。刷片及灌洗液细胞学见大量中性粒细胞,未查见恶性肿瘤细胞。细菌学刷片及培养未见异常。活检病理见干酪样坏死物及少量上皮样细胞及多核巨细胞,病变倾向(右肺上叶)肉芽肿性炎,PAS染色示真菌。病理科、检验科及寄生虫、微生物教研室会诊,最终诊断肺奴卡菌病。予以SMZco 1.44 g,4次/d,治疗后病情好转继续服药。5月25日返院复查胸部CT示双肺内多发炎性病灶较前片明显吸收;右肺侧少量胸腔积液,较前吸收(图2C、D)。继续给予SMZco,门诊随访。

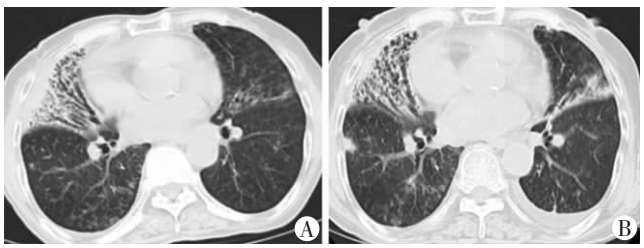


A:治疗前CT示右上叶空洞及坏死病灶;B:治疗前CT示双肺下叶基底段多发斑片渗出病灶;C、D:分别为治疗后A、B相应部位病灶较治疗前明显吸收

图2 免疫功能正常的肺奴卡菌病患者胸部CT表现(病例2)

病例3:女性,80岁,海南省昌江县农民。反复咳嗽、咳痰4年。患者4年前咳嗽、咳大量黄痰,在当地诊断支气管扩张并肺部感染,予以抗感染后好转。2013年6月再发伴右胸痛,活动后气促及发热(体温达38 ℃),当地诊断双肺感染及右侧胸腔积液,予以头孢哌酮/舒巴坦治疗2 d无好转。7月12日首次入住我科,胸部CT示双肺弥漫分布粟粒样结节,肺动脉高压;右肺中叶、左肺下叶下舌段多发支气管扩张并感染;右侧胸腔少量积液;右侧胸膜增厚、粘连;纵隔淋巴结肿大(图3A)。患者既往有高血压病史多年。诊断:①双侧支气管扩张并感染;②Ⅰ型呼吸衰竭;③慢性乙型肝炎病毒携带;④多发性腔隙性脑梗死;⑤结节性甲状腺肿。给予哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、阿奇霉素抗感染后病情好转。期间多次当地抗感染治疗。

2015年6月10日发病在当地抗感染无改善,再次入住我科。查体:生命征平稳。消瘦,慢性病容;双肺叩诊清音,呼吸音弱,双中下肺爆裂音。辅助检查:血气分析:pH 7.463,$p(CO_2)$5.78 kPa,$p(O_2)$7.77 kPa,AB 30.4 mmol/L。血常规:WBC 13.74×10^9/L,RBC 4.28×10^{12}/L,中性粒细胞比例85.3%,中毒颗粒4%。血生化:ALB 25.87 g/L,C-RP 80.7 mg/L。ESR 64 mm/h。痰涂片:可见革兰阳性杆菌、链球菌,未见真菌及抗酸杆菌。痰培养无致病菌生长。血培养72 h无需氧及厌氧菌生长。诊断:①双侧支气管扩张;②支气管肺炎;③Ⅰ型呼吸衰竭。予以亚胺培南抗感染好转后改哌拉西林/他唑巴坦及左氧氟沙星。复查胸部CT示肺动脉高压,纵隔淋巴结肿大,右肺中叶支气管充气影、双轨征,双肺见多发颗粒状结节影、树芽征(图3B)。考虑:①弥漫性泛细支气管炎?②肺奴卡菌病?③肺结核?完善相关检查,并建议细菌室查找奴卡菌。鼻窦CT示双侧上颌窦炎,T淋巴细胞亚群正常,PPD阴性,痰涂片未见抗酸杆菌,痰培养示奴卡菌生长。诊断为肺奴卡菌病,给予SMZco 1.44 g,4次/d治疗,患者消化道副反应明显,无法耐受,拒绝继续治疗,自动出院。而后间断在当地医院应用抗感染治疗。



A:治疗前;B:治疗后

图3 免疫功能正常的肺奴卡菌病患者胸部CT表现(病例3)

2 讨论

1888 年 Edmond Norcard 报道首例奴卡菌病(nocardiosis),此病是由奴卡菌引起的一种肺部急性、亚急性或慢性感染性疾病,该病临床较少见,临床特点无特异性,诊断困难,误诊率高[2-3]。

奴卡菌是革兰阳性棒状需氧菌,具有弱抗酸性,属放线菌一种,菌丝呈分枝状,普遍存于泥土、空气、草丛和腐败植物中。奴卡菌非人体定植菌,通过呼吸道、皮肤或消化道侵入人体致病[4]。肺是最常见感染部位,吸入菌丝片段可引起 PN,占 70% ~80%[2]。本组 3 例患者均为农民,与其易接触致病菌有关,可见农民为免疫功能正常的 PN 易感人群。

PN 多发生于免疫功能缺陷患者。近年来,随着免疫抑制剂、糖皮质激素应用增多,器官移植、肿瘤化疗开展广泛,免疫缺陷病发病率增加,PN 发病率逐年上升[4]。但本组 3 例均为免疫功能正常者,且目前我科尚未诊治过免疫功能缺陷的 PN 患者。

PN 本质是化脓性炎症,可出现组织坏死伴脓肿形成,可形成炎性肉芽肿,内见大量中性粒细胞、浆细胞、组织细胞浸润,表现为支气管肺炎、肺实变、坏死性肺炎伴空洞形成。奴卡菌可通过血液播散转移到脑、肾、脾等器官形成化脓性病灶,在肺局部播散可引起胸膜、心包及纵隔炎,侵犯胸壁可形成瘘管。与文献[5]相符,3 例患者均表现为支气管肺炎和胸膜炎,2 例有坏死性肺炎伴空洞形成。不同的是本组患者均无转移性化脓灶,可见免疫功能正常患者感染奴卡菌不易血行播散。

PN 可急性发病,也可慢性发病,主要表现为发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难、体质量减轻、食欲下降。与文献[6]相同,本组 3 例患者均有上述表现。与文献不同的是,本组 3 例患者均为慢性病程,且有体形消瘦、慢性病容、精神疲惫等慢性病表现,可见免疫功能正常的 PN 为慢性病变。

Matulionyte 等[7]发现,PN 患者中性粒细胞增加、乳酸脱氢酶升高、血沉增快、血清白蛋白减少、$CD4^+$ T 细胞减少。本组 3 例免疫功能正常的 PN 患者实验室检查结果与上述报道基本一致,不同的是 T 淋巴细胞亚群正常。

PN 的胸部影像学无特异性,表现为:①孤立或多发结节;②点状或斑片状渗出性病灶;③肺实变;④磨玻璃样间质渗出;⑤炎性空洞;⑥肿块;⑦胸膜下浸润性病灶及胸膜渗出[8-9]。上述的 1 项或几项多并存于 1 例患者肺部影像学表现中。本组 3 例患者胸部影像学特点与报道无差异,且无特异性,无法依其与肺部其他疾病鉴别。

人体的血液、脓液、痰、支气管镜下刷检及肺泡灌洗液、胸水、组织标本[1]中查见奴卡菌即可确诊 PN。病例 1 及病例 3 确诊依据为痰液中查出奴卡菌。组织病理学检查也可诊断奴卡菌病,其组织病理示组织液化坏死,伴脓肿形成,常有肉芽肿形成,多核巨细胞为主,少有巨噬细胞和淋巴细胞,病原学检测可见奴卡菌[5]。病例 1 肺组织病理为慢性化脓性炎症,病例 2 为肉芽肿性炎,结合临床表现、影像学特征方确诊此病。可见,无论患者是否存在免疫功能缺陷,确诊均依赖病原学和组织病理学检查。

PN 的治疗药物包括磺胺类、青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、氨基糖甙类、碳青霉烯类、利奈唑胺等[10]。在药敏结果前建议经验性使用 SMZco、阿米卡星、头孢曲松或亚胺培南三药联合治疗,而后参照药敏结果选用有效药物联合治疗,尤其在疾病初期、病情危重、存在播散的情况下,更要联合治疗[11]。本组 3 例患者均给予 SMZco 联合其他药物治疗,病情均改善。奴卡菌感染有复发的趋向,其治疗需足疗程。免疫功能正常的局限性奴卡菌感染者,建议使用 3 个月;若存在免疫抑制,建议治疗 6 个月;免疫功能正常的播散性或中毒性感染者,建议使用 6 个月;若存在免疫抑制,建议治疗 12 个月;还要注意足量,特别是 SMZco,每日 4 ~8 片,分 4 次口服[12]。本组 3 例患者中仅 1 例能够做到足量、足程规范治疗,疗效显著;另外 2 例疗效差。肺奴卡菌感染的预后与感染的范围和宿主免疫抑制的程度有关[6]。这说明规范治疗是决定免疫功能正常的 PN 患者疗效的重要因素。

可见,免疫功能正常的 PN 患者临床并非少见,农民为易患人群,多呈慢性肺部感染性疾病表现,不易伴随其他部位感染病灶,T 淋巴细胞亚群正常,影像学表现无特异性,临床上易被误诊为肺结核等慢性肺部感染性疾病。因此,对农民患者,若其肺部感染病程大于 2 个月,经规范治疗影像学表现上病灶吸收不明显,且病情反复者,需注意本病。此时,应尽可能地获得病原学及病理诊断。对于诊断明确的病例,结合病情按规范使用 SMZco 联合其他抗生素治疗。

分析本组 3 例患者的诊治经过,存在如下问题。①由于对 PN 认识不足,导致诊治延误。病例 1 明确诊断前病史长达 8 年,确诊后患者已出现呼吸衰竭及

肺动脉高压表现,严重影响疗效及预后。②奴卡菌并非常见致病菌,检验人员不一定能识别分离此菌,影响临床诊断。③确诊前均使用抗生素治疗,确诊后由于经济、药物副作用等原因,很难做到足量、足程规范治疗,影响治疗效果,且易诱发耐药。④我院未开展奴卡菌分型及药敏检查,因此一旦出现疗效不佳,便只能盲目应对。⑤此病需长期门诊及电话随访,以提高治愈率,但由于患者认识能力的局限,使得随访工作难以进行。

在临床工作中,为避免上述问题,需注意以下几个问题。①对于慢性肺部感染性疾病,应尽早行病原学及病理检查,尽早确诊。②医生遇到临床特征高度怀疑 PN 的患者,要及时与检验人员沟通,减少漏诊率。③帮助患者克服经济、药物副作用等方面的障碍,尽量达到规范治疗。④提高病原学诊断技术,从而提高诊治水平。⑤坚持门诊及电话随访,提高治疗效果。

参考文献:

[1] Beaman B L, Burnside J, Edwards B, *et al*. Nocardial infections in the United States, 1972 – 1974[J]. J Infect Dis, 1976, 134(3): 286 – 289.

[2] Martinez R, Reyes S, Menendez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2008, 14(3): 219 – 227. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3282f85dd3

[3] 刘学花, 李玲. 肺奴卡菌病最新诊治进展[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(6): 461 – 464. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.06.015

[4] Yu X, Han F, Wu J, *et al*. Nocardia infection in kidney transplant recipients: case report and analysis of 66 published cases[J]. Transpl Infect Dis, 2011, 13(4): 385 – 391. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00607.x

[5] Moore T A, Newstead M W, Strieter R M, *et al*. Bacterial clearance and survival are dependent on CXC chemokine receptor-2 ligands in a murine model of pulmonary Nocardia asteroides infection[J]. J Immunol, 2000, 164(2): 908 – 915. DOI: 10.4049/jimmunol.164.2.908

[6] 圣朝军, 张杜超, 徐雅萍, 等. 肺奴卡菌感染 2 例报道并文献复习[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(10): 1008 – 1011. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2014.10.006

[7] Matulionyte R, Rohner P, Uckay I, *et al*. Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(8): 807 – 812. DOI: 10.1136/jcp.2004.016923

[8] Hakim H, Rao N N, Faull R J, *et al*. Nocardiosis presenting as a lung mass in a kidney transplant recipient[J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(Suppl 1): 6 – 9. DOI: 10.1111/nep.12420

[9] Blackmon K N, Ravenel J G, Gomez J M, *et al*. Pulmonary nocardiosis: computed tomography features at diagnosis[J]. J Thorac Imaging, 2011, 26(3): 224 – 229. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3181f45dd5

[10] Yang M, Xu M, Wei W, *et al*. Clinical findings of 40 patients with nocardiosis: A retrospective analysis in a tertiary hospital[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(1): 25 – 30. DOI: 10.3892/etm.2014.1715

[11] Larruskain J, Idigoras P, Marimon J M, *et al*. Susceptibility of 186 Nocardia sp. isolates to 20 antimicrobial agents[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 2995 – 2998. DOI: 10.1128/AAC.01279-10

[12] Tremblay J, Thibert L, Alarie I, *et al*. Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988 – 2008[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(5): 690 – 696. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03306.x

(**收稿**:2016-02-18;**修回**:2016-03-11)

(编辑 王 红)