

盖尔森基兴诺卡菌致肺部感染病例1例

刘艳红*, 韦晓山*, 苏远*, 杨卫兵#

华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科, 湖北 武汉

收稿日期: 2024年4月7日; 录用日期: 2024年5月1日; 发布日期: 2024年5月8日

摘要

盖尔森基兴诺卡菌(*Nocardia cyriacigeorgica*)感染是一种临床患者中相对罕见的肺诺卡菌病。一般来说, 诺卡菌病多发生于免疫缺陷患者中。本文报道了一名16岁免疫功能正常的男性患者, 因间断胸痛半月, 咳嗽咳痰8天入院, 通过支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)送检宏基因组二代测序(metagenomics Next-Generation Sequencing, mNGS)鉴定出盖尔森基兴诺卡菌感染, 采用口服复方磺胺甲噁唑片联用利奈唑胺片控制感染的病例, 进一步提高临床对该病的认识。

关键词

诺卡菌, 肺部感染, 宏基因组二代测序, 病例报告

A Case of Pulmonary Infection Caused by *Nocardia cyriacigeorgica*

Yanhong Liu*, Xiaoshan Wei*, Yuan Su*, Weibing Yang#

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Apr. 7th, 2024; accepted: May 1st, 2024; published: May 8th, 2024

Abstract

Infection with *Nocardia cyriacigeorgica* is a relatively rare pulmonary disease in clinical patients. Generally speaking, Nocardia is more common in immunocompromised patients. This article reports a 16-year-old male patient with normal immune function who was admitted to the hospital due to intermittent chest pain for half a month and coughing and sputum for 8 days. Through me-

*共一作者。

#通讯作者。

tagenomic Next-Generation Sequencing of bronchoalveolar lavage fluid, *Nocardia cyriacigeorgica* infection was identified. The infection was controlled using oral TMP-SMX combined with linezolid tablets, further enhancing clinical awareness of the disease.

Keywords

Nocardia, Pulmonary Infection, Metagenomics Next-Generation Sequencing, Case Report

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

诺卡菌属于革兰阳性需氧菌, 抗酸染色弱阳性, 广泛存在于世界各地的土壤和水中[1]。诺卡菌是一种条件性致病菌, 当机体免疫功能下降时, 可以引起皮肤及肺部的化脓性炎症, 严重者可通过血流播散导致播散性感染及中枢神经系统感染[2]。诺卡菌作为一种机会性致病菌, 多见于免疫功能低下者, 如自身免疫性疾病、恶性肿瘤、器官移植患者中[3] [4] [5]。肺诺卡菌病的诊断主要通过临床标本培养、BALF-mNGS 及组织病理学检查确诊[6]。本文报道诺卡菌感染免疫功能正常人群 1 例, 并回顾文献, 进一步提高临床对该病的认识。

2. 病例资料

2.1. 病史

患者男, 16 岁, 学生, 因“间断胸痛半月, 咳嗽咳痰 8 天”于 2023 年 9 月 23 日入院。患者半月前无明显诱因出现右侧胸痛, 于深呼吸、改变体位时加重, 无畏寒发热, 无胸闷气促, 无恶心呕吐等不适, 于院外治疗无明显好转。8 天前出现咳嗽、咳白痰, 伴发热, 无畏寒, 最高体温 37.5℃, 于院外予以抗感染(具体不详)治疗后上述症状缓解不明显。患者精神、睡眠尚可, 大小便正常, 体重未见明显改变。患者既往体健, 无慢性呼吸系统疾病、自身免疫性疾病、免疫抑制剂药物使用病史等。无手术外伤史。

2.2. 入院查体

体温 36.6℃, 脉搏 101 次/分, 呼吸 21 次/分, 血压 118/66 mmHg, 血氧饱和度 96%, 神志清楚, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 双肺呼吸音低, 右下肺可闻及少许湿罗音, 心音正常, 心率 101 次/分, 心律整齐, 无杂音, 腹部平软, 全腹无压痛、反跳痛及肌紧张, 腹部包块未触及, 肝脾未触及, 肾脏未触及。生理反射存在, 病理反射未引出。双下肢无水肿, 四肢肌力及肌张力正常。

2.3. 实验室检查及其他辅助检查

血常规: 白细胞 $8.89 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 135 g/L、血小板 $344 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $7.16 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞占比 80.50%; 血生化: 丙氨酸氨基转移酶 29 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶 19 U/L、白蛋白 36.9 g/L、尿素氮 5.5 mmol/L、肌酐 77.7 $\mu\text{mol/L}$; 血沉 74 mm/h; CRP: 113.72 mg/L; 心电图: 窦性心律不齐; 胸部 CT (2023 年 9 月 22 日): 双肺多发斑片及模糊磨玻璃影, 右肺上叶团片状实变并空洞形成; 痰细菌培养阴性; 未查见抗酸杆菌和真菌。

2.4. 诊疗经过

入院予以哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g q8h 联用依替米星 300 mg qd 静脉滴注, 辅以解痉祛痰处理, 患者胸痛、咳嗽未见明显好转。支气管镜显示: 右上叶支气管黏膜充血, 右上叶尖段开口呈缝隙性狭窄(见图 1); 支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)送检宏基因组二代测序(metagenomics Next-Generation Sequencing, mNGS), 结果为: 盖尔森基兴诺卡菌(*Nocardia cyriacigeorgica*) (见图 2)。患者病情较稳定, 带药出院, 方案为: 复方磺胺甲噁唑片【0.48 g (甲氧苄啶 TMP 0.4 g-磺胺甲噁唑 SMX 0.08 g)】, 两片 tid, 联用利奈唑胺片 600 mg bid。2023 年 10 月 22 日(治疗 1 月后)及 2023 年 11 月 20 日(治疗 2 月后)复查影像学, 病灶较前明显吸收(见图 3), 患者咳嗽、胸痛症状较前明显缓解。

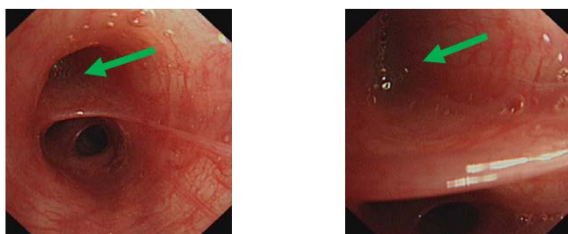


Figure 1. Narrow lumen of the right upper blade tip opening (indicated by green arrow)
图 1. 右上叶尖段开口(绿色箭头所指)管腔狭窄

类型	属		种		相对丰度
	名称	检出序列数	名称	检出序列数	
G ⁺	诺卡菌属 <i>Nocardia</i>	10	盖尔森基兴诺卡菌 <i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	8	0.68%

Figure 2. mNGS results of bronchoscopic alveolar lavage fluid
图 2. 支气管镜肺泡灌洗液 mNGS 结果

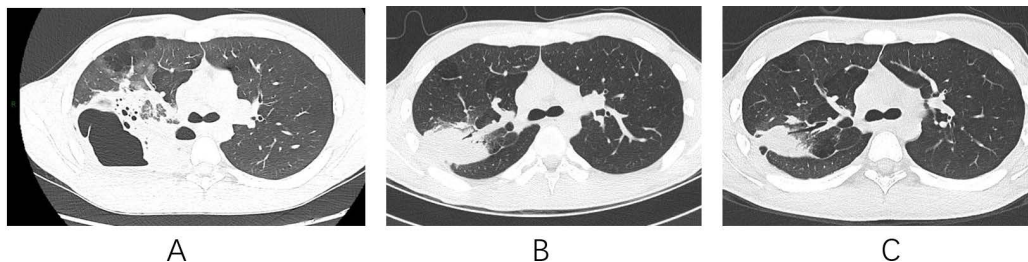


Figure 3. Chest CT images of patients before treatment (A), 1 month after treatment (B), and 2 months after treatment (C)
图 3. 患者治疗前(A)、治疗 1 月后(B)以及治疗 2 月后(C)胸部 CT 影像

3. 讨论

诺卡氏菌是一种腐生型细菌, 广泛存在于土壤、海水、淡水、尘埃中, 1888 年首次于牛身上分离出 [1]。目前已报道 100 多种, 其中 50 余种具有致病性 [7], 对人体致病的主要包括星形诺卡菌、鼻疽诺卡菌、巴西诺卡菌等 [8]。经鉴定, 本研究为 1 例盖尔森基兴诺卡菌所致肺部感染患者, 盖尔森基兴诺卡菌 (*Nocardia cyriacigeorgica*) 是近年来从星形诺卡菌中划分出来的一种临床上比较常见的相关致病菌, 于 2001 年首次从慢性支气管炎患者中分离出, 是诺卡菌中重要的致病菌之一 [9] [10]。

诺卡氏菌是一种机会性致病菌, 当机体免疫力下降, 抵抗力降低时, 经呼吸道与皮肤软组织侵入致病, 以肺部感染最为常见, 其次为皮肤软组织感染, 在部分免疫功能低下人群中, 可由肺部或软组织等

原发病灶经血行播散导致全身系统感染包括中枢神经系统感染[2]。一旦出现播散性感染, 病死率可达20%~30%, 而累及中枢神经系统的病死率高达50% [11]。诺卡菌病常发生于免疫功能严重受损人群, 如系统性红斑狼疮、艾滋病感染、器官移植、长期使用激素等诱发因素[3] [4] [5] [12]。近年来, 也有报道肺诺卡菌病发生在免疫功能正常人群中, 主要有肺部基础疾病, 如支气管扩张、COPD等[3] [13] [14]。本病例发生于免疫功能正常且既往没有肺部基础疾病的青少年男性患者中, 患者也没有如前所述的任何其他诱发因素。

诺卡菌肺炎无特异性症状, 可表现为咳嗽、咳痰、胸痛、气喘, 偶有咯血、发热、消瘦、全身不适等[15]。影像学表现多样化, 包括渗出、实变、坏死空洞及小叶中心结节, 偶尔见铺路石征, 上述改变可同时存在[16], 本报道中患者肺部CT表现为肺部实变、空洞形成、支气管扩张、纵隔淋巴结肿大, 与周丽娟等[15]的报道类似。既往有研究报道空洞形成仅发生在免疫功能低下组, 尤其是器官移植患者, 支气管扩张在免疫功能正常组中更常见[17]。由于诺卡菌的临床表现、影像学无特殊性, 容易与普通细菌感染、肺结核或者非结核分枝杆菌感染、肺真菌感染等相混淆, 从而误诊、漏诊, 延误患者的最佳治疗时机。

肺诺卡菌病的诊断主要通过临床标本培养、BALF-mNGS及组织病理学检查确诊[6]。临床标本取材来于痰液、肺泡灌洗液, 实验室检测方法主要包括革兰染色、弱抗酸染色、常规培养等手段。但诺卡菌对培养基要求较高, 生长缓慢, 在某些情况下需要数周才能形成菌落, 且阳性率不高[18] [19]。mNGS相较于传统培养法, 在病毒、细菌检测方面, 灵敏度更高, 费时更短, 可以快速、准确地鉴定病原微生物[20]。组织病理学检查需创伤性操作获取标本, 实验室处理也非常关键。本病例患者入院行痰培养结果阴性, 通过BALF-mNGS检测很快确诊病原体及分型, 并开始针对性治疗。

肺诺卡菌病治疗首选TMP-SMX [21], 此外诺卡菌对利奈唑胺、阿米卡星及亚胺培南等药物敏感性也较高[7] [22] [23]。已报道的盖尔森基兴诺卡菌菌株通常对磺胺类药物、利奈唑胺、广谱头孢菌素、阿米卡星、亚胺培南敏感, 但对青霉素、克拉霉素和环丙沙星耐药[21]。肺诺卡菌病治疗推荐TMP-SMX初始治疗剂量为15 mg/kg/d (以甲氧苄啶计算), 口服给药, 2~4次/d, 治疗3~4周后减量至10 mg/kg/d, 2~4次/d, 疗程3~6月, 免疫功能正常者3个月, 免疫抑制者6个月[24]。由于最近磺胺类药物耐药率一直在增加, 而对利奈唑胺和阿米卡星的敏感性较高, 建议联合治疗[7]。据报道, 利奈唑胺对所有诺卡菌均敏感, 且能够穿透血脑屏障, 治疗效果显著[25]。本例患者经BALF-mNGS确诊为肺诺卡菌病后, 接受复方磺胺甲噁唑和利奈唑胺联合治疗2月后影像学表现明显好转, 为临床早期诊治盖尔森基兴诺卡菌肺部感染提供支持依据。

基金项目

2022年国家自然科学基金资助项目(82100111), 项目名称: GTF2IcircFNDC3B 复合体通过抑制STAT1-IFN- γ 正反馈环促进恶性胸腔积液形成的机制研究, 韦晓山。

参考文献

- [1] 张媛, 张媛媛, 李振军, 等. 诺卡氏菌研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2012, 28(6): 628-634.
- [2] Yetmar, Z.A., Khodadadi, R.B., Chesdachi, S., et al. (2023) Mortality after Nocardiosis: Risk Factors and Evaluation of Disseminated Infection. *Open Forum Infectious Diseases*, **10**, Ofad409. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad409>
- [3] Martínez Tomás, R., Menéndez Villanueva, R., Reyes Calzada, S., et al. (2007) Pulmonary Nocardiosis: Risk Factors and Outcomes. *Respirology*, **12**, 394-400. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01078.x>
- [4] Wang, H.-L., Seo, Y.-H., Lasala, P.R., et al. (2014) Nocardiosis in 132 Patients with Cancer: Microbiological and Clinical Analyses. *American Journal of Clinical Pathology*, **142**, 513-523. <https://doi.org/10.1309/AJCPW84AFTUWMHYU>
- [5] Majeed, A., Beatty, N., Iftikhar, A., et al. (2018) A 20-Year Experience with Nocardiosis in Solid Organ Transplant

- (SOT) Recipients in the Southwestern United States: A Single-Center Study. *Transplant Infectious Disease*, **20**, E12904. <https://doi.org/10.1111/tid.12904>
- [6] 吕天富, 陶莉莉, 朱滢, 等. 诺卡菌病 28 例临床分析[J]. 右江医学, 2023, 51(9): 805-814.
- [7] Wang, H., Zhu, Y., Cui, Q., *et al.* (2022) Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles of the *Nocardia* Species in China, 2009 to 2021. *Microbiology Spectrum*, **10**, E0156021. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01560-21>
- [8] Shahapur, P.R., Peerapur, B.V., Shahapur, R.P., *et al.* (2014) Lymphocutaneous Nocardiosis Caused by *Nocardia Otitidiscaviarum*: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, **5**, 197-201. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.127328>
- [9] Huang, L., Chen, X., Xu, H., *et al.* (2019) Clinical Features, Identification, Antimicrobial Resistance Patterns of *Nocardia* Species in China: 2009-2017. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **94**, 165-172. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.007>
- [10] Yassin, A.F., Rainey, F.A. and Steiner, U. (2001) *Nocardia cyriacigeorgici* sp. nov. *The International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **51**, 1419-1423. <https://doi.org/10.1099/00207713-51-4-1419>
- [11] 刘俊枫, 周伟, 高鹏, 等. 甘肃省 10 例诺卡菌病患者的临床特征[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(7): 661-667.
- [12] 高佳男, 张梦, 常静侠. 诺卡菌病 34 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(3): 301-306.
- [13] Wilson, J.W. (2012) Nocardiosis: Updates and Clinical Overview. *Mayo Clinic Proceedings*, **87**, 403-407. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.016>
- [14] Maggioroli, C., Di Pierro, I., Manta, C., *et al.* (2015) *Nocardia* and Lungs in COPD: Beyond Immuno-Deficiencies. *COPD*, **12**, 315-319. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.933951>
- [15] 周丽娟, 邱玉英, 曹孟淑, 等. 基于宏基因组二代测序诊断的肺诺卡菌病临床分析[J]. 东南国防医药, 2023, 25(2): 122-128.
- [16] 李娟, 刘前军, 王开金. 以双肺多发空洞为主要表现的圣堂诺卡菌感染 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 92-94.
- [17] Steinbrink, J., Leavens, J., Kauffman, C.A., *et al.* (2018) Manifestations and Outcomes of *Nocardia* Infections: Comparison of Immunocompromised and Nonimmunocompromised Adult Patients. *Medicine (Baltimore)*, **97**, E12436. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012436>
- [18] Traxler, R.M., Bell, M.E., Lasker, B., *et al.* (2022) Updated Review on *Nocardia* Species: 2006-2021. *Clinical Microbiology Reviews*, **35**, e0002721. <https://doi.org/10.1128/cmr.00027-21>
- [19] 夏玉朝, 杨萱, 班立芳, 等. 10 例奴卡菌感染病例的临床特点及治疗[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(5): 453-457.
- [20] Han, D., Li, Z., Li, R., *et al.* (2019) MNGS in Clinical Microbiology Laboratories: On the Road to Maturity. *Critical Reviews in Microbiology*, **45**, 668-685. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1681933>
- [21] Margalit, I., Lebeaux, D., Tishler, O., *et al.* (2021) How Do I Manage Nocardiosis? *Clinical Microbiology and Infection*, **27**, 550-558. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.019>
- [22] Hamdi, A.M., Fida, M., Deml, S.M., *et al.* (2020) Retrospective Analysis of Antimicrobial Susceptibility Profiles of *Nocardia* Species from a Tertiary Hospital and Reference Laboratory, 2011 to 2017. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **64**, e01868-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01868-19>
- [23] Hershko, Y., Levytskyi, K., Rannon, E., *et al.* (2023) Phenotypic and Genotypic Analysis of Antimicrobial Resistance in *Nocardia* Species. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **78**, 2306-2314. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad236>
- [24] Wallace, R.J., Septimus, E.J., Williams, T.W., *et al.* (1982) Use of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Treatment of Infections Due to *Nocardia*. *Reviews of Infectious Diseases*, **4**, 315-325. <https://doi.org/10.1093/clinids/4.2.315>
- [25] Davidson, N., Grigg, M.J., McGuinness, S.L., *et al.* (2020) Safety and Outcomes of Linezolid Use for Nocardiosis. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, Ofaa090. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa090>