

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20193781

· 论 著 ·

## 全身播散性偶发分枝杆菌病 1 例报告并文献复习

罗丽莎, 罗百灵, 唐 薇, 邓双林子, 胡新月, 牛瑞超, 胡成平, 冯俊涛

(中南大学湘雅医院呼吸内科 国家呼吸疾病临床学研究中心核心单位, 湖南 长沙 410008)

**[摘要]** **目的** 探讨偶发分枝杆菌引起全身播散性感染的临床特点, 以提高诊断率及对该病的认识。**方法** 报告全身播散性偶发分枝杆菌感染 1 例, 并结合相关文献进行分析。**结果** 患者全身多系统累及(包括肺部、淋巴结、皮肤、关节), 淋巴结组织培养偶发分枝杆菌阳性, 给予克拉霉素 + 左氧氟沙星 + 利奈唑胺治疗, 病情缓解。**结论** 偶发分枝杆菌引起全身播散性感染罕见, 其机制可能与患者存在 GATA2 的缺乏和 IFN- $\gamma$  自身抗体有关, 确诊主要依靠病理学及微生物学检查, 但阳性率偏低, 诊断困难。

**[关键词]** 非结核分枝杆菌; 播散性非结核分枝杆菌病; 偶发分枝杆菌; 播散性感染

**[中图分类号]** R378.91

## Systemic disseminated *Mycobacterium fortuitum* infection: one case report and literature review

LUO Li-sha, LUO Bai-ling, TANG Wei, DENG Shuang-linzi, HU Xin-yue, NIU Rui-chao, HU Cheng-ping, FENG Jun-tao (Department of Respiratory Disease, Key Department of National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical characteristics of systemic disseminated infection caused by *Mycobacterium fortuitum* (*M. fortuitum*), and improve the diagnostic rate and understanding of the disease. **Methods** One case of systemic disseminated *M. fortuitum* infection was reported, and analyzed in combination with relevant literatures. **Results** Patient was with multiple systemic involvement (including lung, lymph node, skin, joint), lymph node tissue culture was positive for *M. fortuitum*, patient was given clarithromycin + levofloxacin + linezolid for treatment, disease was remitted. **Conclusion** Systemic disseminated *M. fortuitum* infection is rare, and patient with GATA2 deletion and IFN- $\gamma$  autoantibody may be a potential mechanism, diagnosis is mainly based on pathological morphology and microbiological detection, but positive rate is low, diagnosis is difficult.

**[Key words]** nontuberculosis *Mycobacteria*; disseminated nontuberculous mycobacterial disease; *Mycobacterium fortuitum*; disseminated infection

非结核分枝杆菌(nontuberculous *Mycobacterium*, NTM)在土壤、水、尘土等自然环境中广泛存在, 可导致肺部感染、淋巴结炎、皮肤和软组织感染等。一般为单发, 少数可以多发或多个系统被累及, 凡全身有 2 处以上的病灶或血液中发现该菌者称为播散性非结核分枝杆菌病(disseminated nontuberculous mycobacterial disease, DNTMD)<sup>[1]</sup>。DNTMD

罕见, 且根据国内外报道, DNTMD 主要为机会感染, 多见于有明显免疫缺陷者, 如艾滋病晚期、毛细细胞性白血病、服用免疫抑制剂等患者, 也有极少数健康人反复感染 NTM, 出现以呼吸系统为主的症状<sup>[2]</sup>。根据 Runyon 分类法, 偶发分枝杆菌属于非结核分枝杆菌分类中的 IV 组, 即快速生长分枝杆菌, 接种在培养基上 3~5 d 内有肉眼可见的菌落, 多数

[收稿日期] 2018-04-03

[作者简介] 罗丽莎(1992-), 女(汉族), 湖南省衡阳市人, 硕士研究生, 主要从事结核病及哮喘研究。

[通信作者] 冯俊涛 E-mail: jtfeng1976@hotmail.com

在 1 周内即生长旺盛。在一般情况下,此类细菌可从尘埃、土壤、水或正常人的唾液、痰中分离出来,其致病力弱,为条件致病菌,只有当局部或全身抵抗力降低时,存在于机体内外的分枝杆菌才可繁殖致病。主要通过破损皮肤处或创口感染人体,经过数周后形成局限性硬结、溃疡、脓肿。目前,国内关于播散性偶发分枝杆菌病的报道甚少<sup>[3-4]</sup>,而健康人患播散性偶发分枝杆菌病更是罕见。本文报道 1 例累及多系统的健康成年人播散性偶发分枝杆菌感染,并复习文献以提高对该病的认识,为治疗及预后的评估提供参考。

## 1 病历资料

患者女性,25 岁,学生,因“反复颈部淋巴结大 5 个月,发热 4 个月”于 2017 年 11 月 23 日入院。患者既往身体健康,于 2017 年 6 月 20 日无明显诱因出现右颌下淋巴结大,约 0.5 cm×0.5 cm 大小,后逐渐变大约 1 cm×1 cm,无明显压痛。7 月 9 日开始反复出现发热,体温升高时颈部淋巴结肿大明显,出现双踝关节皮下结节伴踝关节肿痛,曾于外院行右颌下淋巴结活检,考虑淋巴结慢性肉芽肿性炎,组织培养未见阳性结果。肺部 CT 提示,右肺上叶尖段密度增高影,右肺门、纵隔多发肿大淋巴结,考虑肺结核。8 月 10 日开始抗结核治疗(异烟肼+利福平),用药后有恶心感及皮疹加重倾向,8 月 15 日左右停用。停药后仍有反复高热,咳嗽、咳痰,就诊于外院,CT 仍提示多发淋巴结及肺部病变,淋巴结活检示化脓性坏死性淋巴结炎,未见真菌,特殊染色 PAS 及 D-PAS 未见特殊病原菌。外周血马尔尼菲蓝状菌载量分子检测  $6.17 \times 10^3$  copies/mL,当地医院疑诊“播散性马尔尼菲青霉菌病”。11 月 6 日开始使用两性霉素 B 抗真菌治疗,后体温逐渐正常,颈部淋巴结缩小,11 月 20 日开始口服伊曲康唑口服液抗真菌治疗,发热有缓解,但右颈部淋巴结大仍未缓解。

体格检查:体温 36.6℃,脉搏 105 次/分,呼吸 18 次/分,血压 111/78 mmHg。右颈部淋巴结可触及多个淋巴结大,较大者 1.5 cm×1 cm,有轻压痛,质地中等,与周围组织无明显黏连。双侧踝关节可见皮下结节,局部皮温升高,红肿疼痛,头面部可见

多数绿豆大小红色丘疹、水肿性红斑,躯干、四肢散在分布黄豆大小红斑,部分呈靶形。

检查结果:血常规白细胞计数  $19.4 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 100 g/L,血小板计数  $474 \times 10^{12}/L$ ,中性粒细胞百分比 73.3%。C 反应蛋白(CRP) 27.82 mg/L,血沉(ESR) 78 mm/h。结核抗体 IgG 阳性,T 细胞斑点试验(T-SPOT):阴性;G 试验:阴性,GM 试验:0.568(阳性>0.5);免疫全套:补体 C4 0.42 g/L,免疫球蛋白 G 31.97 g/L。狼疮全套、ASO、RF、ANA 谱、血管炎三项、ANCA 阴性。痰抗酸染色:阴性。浅表淋巴结彩超:右侧颈部、腋窝、腹股沟区多发低回声团,左侧腋窝、腹股沟区多发低回声团,考虑肿大淋巴结。CT:右肺门肿块灶并纵隔、右肺门及右颈部多发淋巴结大(见图 1)。PET-CT:考虑右肺癌并右肺内、右侧肺门、纵隔、右侧锁骨上窝、右侧颈部及肝门区多发淋巴结转移(见图 2)。支气管镜检查提示呈现支气管炎改变。EBUS-TBNA 未见恶性细胞,抗酸染色阴性,PAS 染色阴性。淋巴结活检组织病理:淋巴结肉芽肿性炎,免疫组化提示 CK(-)、CD68(+),形态上考虑淋巴结结核可能性大,抗酸染色未找到阳性菌。皮肤活检病理:皮肤浅深层血管周围灶状中性粒细胞、淋巴细胞浸润,皮下脂肪小叶间隔血管周围中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及淋巴细胞结节状浸润,红细胞外溢。PAS 阴性,免疫组化:全 T 细胞(+),全 B 细胞(-)。IgG、IgA、IgM、C3、C1q 均阴性。

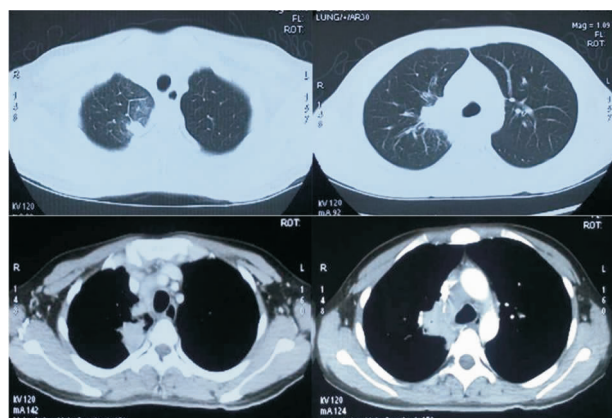
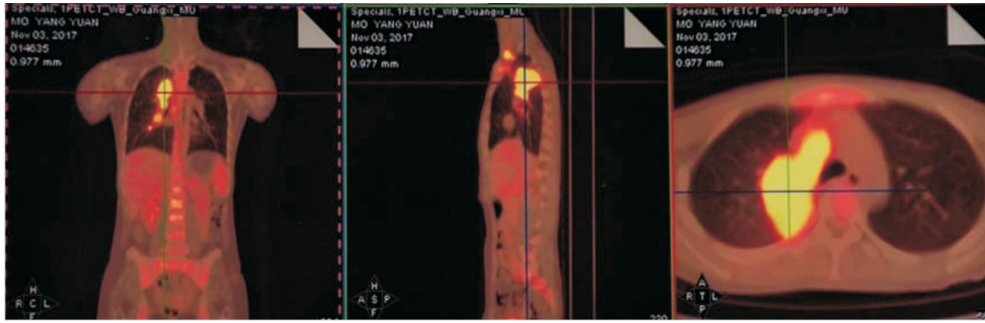


图 1 全身播散性偶发分枝杆菌病患者肺部 CT 影像图  
Figure 1 Pulmonary CT image of patients with systemic disseminated *M. fortuitum* disease



右肺多发葡萄糖代谢增高结节

图 2 全身播散性偶发分枝杆菌病患者 PET-CT 影像图

Figure 2 PET-CT image of patients with systemic disseminated *M. fortuitum* disease

患者入院后血常规提示白细胞明显增高,再次出现发热、皮损,颈部淋巴结大加剧,予头孢西丁+多西环素抗感染,效果不佳,2017 年 11 月 28 日再次行淋巴结活检,2017 年 12 月 6 日培养结果:速生型结核分枝杆菌,暂未具体分型,改克拉霉素+左氧氟沙星+利奈唑胺抗感染,12 月 7 日患者皮疹消退,12 月 9 日培养结果示偶发型分枝杆菌,继续原方案,2017 年 12 月 14 日开始体温正常,病情稳定。出院诊断:偶发型分枝杆菌感染(肺部、淋巴结、皮肤、关节)。诊断依据:患者有肺部、淋巴结、皮肤、关节病变,淋巴结可见典型肉芽肿性病变,且组织培养为偶发型分枝杆菌阳性,抗非结核分枝杆菌治疗有效。

2018 年 3 月 11 日胸部 CT 提示,右肺上叶软组织密度灶较前明显缩小,测量数值为 2.8 cm × 2.5 cm × 5.7 cm (2018 年 2 月 1 日病灶大小为 3.4 cm × 3.9 cm × 8.2 cm)。ERS 14 mm/h,血小板 327 × 10<sup>12</sup>/L,白细胞计数 8.95 × 10<sup>9</sup>/L,血红蛋白 134 g/L。

## 2 讨论

2.1 概述 近年来,NTM 病的发病率及患病率在一些国家及地区呈增加趋势<sup>[5]</sup>。我国历次结核病流行病学调查资料显示,NTM 分离率从 1990 年的 4.9% 升至 2000 年的 11.1%,2010 年为 22.9%,反映出我国 NTM 呈上升态势<sup>[6]</sup>。大多数 DNTMD 患者合并有基础疾病,如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染,服用免疫抑制剂等。引起播散性病变的主要菌种有鸟-胞内分枝杆菌复合菌组、脓肿分枝杆菌、嗜血分枝杆菌等,次要菌种有偶发分枝杆菌、蟾分枝杆菌、龟分枝杆菌、海分枝杆菌等。DNTMD 最常

见的症状为不明原因、持续性或间歇性发热,多有进行性的体重减轻、夜间盗汗,胃肠道症状有轻度腹痛甚至持续性腹痛,不易缓解的腹泻和消化不良等;不少患者可有腹部压痛及肝脾大等体征,部分患者可有皮下多发性结节或脓肿。

2.2 发病机制 目前研究认为,宿主的免疫缺陷是导致 NTM 发病的主要机制。CD4<sup>+</sup> T 细胞等介导的免疫反应和迟发型变态反应,通过分泌 IFN-γ、IL-12 等细胞因子,介导中性粒细胞及巨噬细胞杀灭 NTM。HIV 感染者体内 CD4<sup>+</sup> T 细胞减少,容易发生机会感染,可发展为 DNTMD。而健康人发生 DNTMD 则与 IFN-γ/IL-12 合成及反应通路中某些基因突变有关,其中 GATA2 的缺乏和 IFN-γ 自身抗体的存在导致机体 IL-12、IFN-γ 不足,是导致健康成人 DNTMD 发生的主要原因<sup>[2,7]</sup>。

2.3 病理变化 DNTMD 可侵犯全身脏器,最常受累的器官是肝、淋巴结、肺、胃肠道,骨髓、心和肾也可累及。其中淋巴结病的病理早期以淋巴细胞、类上皮细胞、朗格汉斯细胞为主的肉芽肿为特征,后期累及的淋巴结黏连成串、肿大、质韧,可形成纤维化、钙化,也可迅速干酪样坏死及软化、破溃形成慢性窦道。皮肤病变最易侵犯真皮和皮下脂肪组织,病变早期为急性炎症反应和渗出,病理改变包括渗出、增生和坏死性病变,随后可见硬结、脓肿和窦道形成。新旧病灶常在同一病例交替存在,其主要病理表现为肉芽肿性病变和非特异性慢性化脓性炎症。本例患者淋巴结活检可见典型肉芽肿性炎症,皮肤活检以血管周围中性粒细胞、淋巴细胞浸润为主,提示皮肤急性期炎症反应<sup>[8]</sup>。

2.4 诊断 DNTMD 诊断主要参照 2012 年《非结核分枝杆菌病诊断与处理指南》中的标准:具有相关的临床症状,经相关检查发现有肺或肺外组织与器

官病变,血培养 NTM 阳性,和(或)骨髓、肝、胸腔内或腹腔内淋巴结穿刺物培养 NTM 阳性。该例患者有肺部、淋巴结、皮肤、关节病变,淋巴结可见典型肉芽肿性病变,且组织培养为偶发型分枝杆菌,故诊断明确。

NTM 肺病的肺部 CT 表现以实变、空洞、纤维索条影为最常见,而偶发分枝杆菌常出现以一侧或两侧肺实变影为主的改变<sup>[9]</sup>。研究显示,采用荧光定量 PCR 检测病变组织中的分枝杆菌,对结核/非结核分枝杆菌分类有效,阳性率高于特殊染色(抗酸、金胺 O 染色),为临床诊治提供可靠依据<sup>[10]</sup>。此外,T-SPOT 通过酶联免疫斑点检测法,检测外周血肽类抗原 6 ku 早期分泌靶向抗原(early secreting antigen target 6, ESAT-6)和 10 ku 培养滤过蛋白(culture filtrate protein 10, CFP-10)刺激后释放干扰素的 T 细胞,有助于早期鉴别结核分枝杆菌与多数 NTM 感染。ESAT-6 与 CFP-10 均位于结核分枝杆菌上称为 region of difference(RD1)的特定基因组区域,而 RD1 存在于结核分枝杆菌复合群中,以及极少数非结核分枝杆菌属中(如海分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌等),感染以上分枝杆菌者可导致 T-SPOT 试验阳性。而在卡介苗及大多数 NTM 中,不存在 RD1,检测结果为阴性。因此,研究认为,T-SPOT 法对于结核分枝杆菌与 NTM 感染的早期鉴别诊断,尤其是肺部分枝杆菌感染病例中,诊断灵敏度、特异度高,具有优良的鉴别诊断价值<sup>[11]</sup>。

体内抗 IFN- $\gamma$  自身抗体浓度的测定以及 GATA2 序列的检测可以进一步明确患者是否存在 IFN- $\gamma$ /IL-12 合成与反应通路异常而导致其宿主易感性提高<sup>[12]</sup>,但目前国内无商品化的试剂盒,费用昂贵,存在局限性。

本例患者外院检查血液中马尔尼菲蓝状菌载量较高,但组织或血液培养均无阳性结果,多次淋巴结活检未见确诊依据,外院予抗真菌治疗体温下降过程为一过性,其余临床特征如颈部淋巴结、皮损、血常规、影像学等均无改善。入院后淋巴结活检组织培养结果为偶发分枝杆菌,即停用抗真菌治疗。临床观察 3 个月,针对偶发分枝杆菌治疗效果显著,故排除马尔尼菲蓝状菌感染。

**2.5 治疗及预后** 目前,尚无特效治疗 NTM 肺病的化学药物和标准的化学治疗方案,且多数 NTM 对抗结核药物耐药。根据 2007 年美国胸科学会和美国传染病学会的建议,倾向于应用大环内酯类抗生素,联合抗结核药治疗<sup>[13]</sup>。2012 年《非结核分枝

杆菌病诊断与治疗专家共识》中主张尽可能根据药敏试验结果及用药史,选择 5~6 种药物联合治疗,强化期 6~12 个月,巩固期 12~18 个月,在 NTM 培养结果转阴后继续治疗 12 个月以上。偶发分枝杆菌皮肤、软组织和骨病的推荐治疗方案:根据体外药敏试验结果,至少采用 2 种敏感药物,如喹诺酮类、利福平或利福布汀和克拉霉素或阿米卡星,疗程至少 4 个月,骨病患者的疗程至少 6 个月,对于病灶广泛、脓肿形成及药物疗效不佳者,可采用外科清创术或异物清除处理。偶发分枝杆菌肺病的推荐治疗方案:克拉霉素加 1 种敏感药物,疗程至痰培养结果阴转后 12 个月。与缓慢生长的分枝杆菌的治疗不同,快速生长分枝杆菌对一线抗结核药物具有耐药性,但易受其他多种抗菌药物(如大环内酯类、喹诺酮类、头孢菌素、四环素类、磺胺甲噁唑等)的影响。研究<sup>[14]</sup>发现,一些偶发型分枝杆菌菌株主要对喹诺酮类敏感,对大环内酯类耐药。其机制可能是,大多数分离的偶发分枝杆菌含有一个 rRNA 甲基化酶基因,称为 *erm*<sup>[15]</sup>,当其被激活时,能使细菌对大环内酯类药物产生耐药<sup>[16-17]</sup>。尽管 *erm* 基因诱导产生大环内酯耐药的潜在机制并不明确,但是提醒临床医生在应用大环内酯类药物治疗严重偶发分枝杆菌感染时注意其耐药性<sup>[18]</sup>,需要对单个菌株进行体外药敏试验,为患者选择合适的治疗方案。

结合偶发型分枝杆菌的感染特点,在治疗时需注意以下几个重要问题。首先,避免采用单一药物治疗严重感染,因为细菌存在通过目标突变获得耐药的可能性或者诱导性耐药机制(如外排泵的甲基化酶)的存在。推荐联合使用大环内酯类药物或者喹诺酮类药物,外加注射用抗菌药物(阿米卡星对速生型分枝杆菌效果一致,而头孢西丁和亚胺培南抗菌活性较低)。对于少量细菌引起的毛囊炎、皮肤及软组织轻度感染,可采用单药治疗<sup>[19]</sup>。其次,在植入人工异物(如人工瓣膜、起搏器、矫形假体、导尿管等)的情况下,需要在感染控制之后移除异物<sup>[19]</sup>。第三,抗感染治疗的时间取决于感染的性质。对于严重的骨感染,建议至少 6 个月以上的治疗,轻度感染可以在短时间内治疗成功<sup>[20]</sup>。

对于部分存在 IFN- $\gamma$  自身抗体或其他免疫疾病的 DNTMD 患者,国外有应用免疫调节、利妥昔单抗、IFN- $\gamma$ 、静注免疫球蛋白、血浆置换、环磷酰胺等治疗方式的病例<sup>[12]</sup>。即使做了很多有益探索,但目前 DNTMD 预后仍较差,病死率较高。本例患者予克拉霉素 + 左氧氟沙星 + 利奈唑胺治疗,1 周

左右体温恢复正常,皮疹消退,白细胞较前下降。3个月后患者病情稳定,复查肺部CT提示肺部结节缩小,血常规正常。

## [参考文献]

- [1] McCarthy KD, Cain KP, Winthrop KL, et al. Nontuberculous mycobacterial disease in patients with HIV in Southeast Asia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(9): 981 - 988.
- [2] Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(8): 968 - 980.
- [3] 吴武佳,李庆华,马晓光,等.从血液中分离出一株偶发分枝杆菌[J].*临床肺科杂志*,2015,20(4):752-754.
- [4] 侯晓娜,苏跃新,胡月芬,等.偶发分枝杆菌败血症一例[J].*中华检验医学杂志*,1994,17(5):315.
- [5] Thomson RM. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections[J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(10): 1576 - 1583.
- [6] 王宇.全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编[M].北京:军事医学科学出版社,2011.
- [7] Chan ED, Bai X, Kartalija M, et al. Host immune response to rapidly growing mycobacteria, an emerging cause of chronic lung disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 43(4): 387 - 393.
- [8] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会.非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J].*中华结核和呼吸杂志*,2012,35(8):572-580.
- [9] 贺伟,潘纪成,周新华.非结核分枝杆菌肺病的影像学表现[J].*中华结核和呼吸杂志*,2004,27(8):553-556.
- [10] 王旭洲,谢飞来,郑智勇.荧光定量PCR检测结核/非结核分枝杆菌在肉芽肿病理诊断中的应用[J].*临床与实验病理学杂志*,2013,29(8):884-887.
- [11] 姚雨濛,潘珏,高晓东,等.T细胞斑点试验对活动性结核与非结核分枝杆菌感染的鉴别诊断价值[J].*中华医院感染学杂志*,2017,27(12):2683-2685.
- [12] Valour F, Perpoint T, Sénéchal A, et al. Interferon- $\gamma$  autoantibodies as predisposing factor for nontuberculous Mycobacterial infection[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(6): 1124 - 1126.
- [13] Griffith DE, Aksamit T, Brownelliott BA, et al. An official

ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(4): 367 - 416.

- [14] van Ingen J, Ferro BE, Hoefsloot W, et al. Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV-negative patients: the evidence[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013, 11(10): 1065 - 1077.
- [15] National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardia*, and other aerobic *Actinomycetes*; Approved standard. M24-A, 2003[EB/OL]. (2013-04)[2018-03]. <http://demo.next-lab.ir/Organization/Documents/CLSI-Standards/CLSI-M24-A.aspx>.
- [16] Nash KA, Zhang Y, Brown-Elliott BA, et al. Molecular basis of intrinsic macrolide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium fortuitum*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(2): 170 - 177.
- [17] Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies[J]. *BMJ*, 2013, 346: f1235.
- [18] Phadke VK, Hirsh DS, Goswami ND. Patient report and review of rapidly growing Mycobacterial infection after cardiac device implantation[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(3): 389 - 395.
- [19] Esteban J, Ortiz-Pérez A. Current treatment of atypical mycobacteriosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(17): 2787 - 2799.
- [20] De Groot MA, Huitt G. Infections due to rapidly growing *Mycobacteria*[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(12): 1756 - 1763.

(本文编辑:周鹏程、左双燕)

**本文引用格式:**罗丽莎,罗百灵,唐薇,等.全身播散性偶发分枝杆菌病1例报告并文献复习[J].*中国感染控制杂志*,2019,18(2):158-162. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20193781.

**Cite this article as:** LUO Li-sha, LUO Bai-ling, TANG Wei, et al. Systemic disseminated *Mycobacterium fortuitum* infection: one case report and literature review[J]. *Chin J Infect Control*, 2019, 18(2):158-162. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20193781.