

• 案例分析 •

宏基因组二代测序诊断播散性鸟分枝杆菌感染 1 例^{*}

何诗音, 李岱容[△]

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400016)

[摘要] 鸟分枝杆菌是一种非结核分枝杆菌 (NTM), 常侵袭免疫功能受损的个体, 在影像学上与恶性病变相似, 从而造成误诊。鸟分枝杆菌能够抵御宿主巨噬细胞的吞噬, 导致播散性感染, 累及多个器官。宏基因组二代测序已成为一项识别罕见和疑难感染的关键诊断工具。该文报道 1 例患有肺结核病史 10 余年的 50 岁女性, 因背部疼痛和上腹疼痛而就诊。最初的 PET-CT 扫描提示肝脏和肺部恶性肿瘤、骨转移及淋巴结肿大, 然而活检病理显示为肉芽肿性炎症, 传统病原学检测未发现结核分枝杆菌的证据。随后对胸椎旁脓肿标本进行宏基因组二代测序 (mNGS) 检测确认存在鸟分枝杆菌, 从而确诊为播散性鸟分枝杆菌感染, 并排除结核分枝杆菌感染。该病例凸显了 mNGS 在诊断 NTM 感染方面的效用, 以及多学科方法对于避免误诊的重要性。

[关键词] 鸟分枝杆菌; 恶性肿瘤; 多学科会诊; 宏基因组二代测序; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.08.049

文章编号: 1009-5519(2025)08-2008-03

中图法分类号: R372

文献标识码: B

鸟分枝杆菌是非结核分枝杆菌 (NTM) 感染中的一种常见类型, 又统称鸟分枝杆菌复合体 (MAC)^[1]。其常见于免疫系统受损的个体, 如艾滋病患者或接受免疫抑制治疗患者^[2]。近年来, MAC 在全球范围内发病率呈上升趋势, 引发的 MAC 肺病治疗面临疗程长、易反复、易耐药等问题^[3]。MAC 作为一种慢生长分枝杆菌, 能够对抗宿主巨噬细胞的吞噬作用, 在免疫受损宿主中可能更倾向于播散性感染, 可感染人体多个器官, 包括肺部、肝脏和骨骼、淋巴结等^[4-5]。NTM 感染引起的体征和症状在临床和影像学上往往与结核分枝杆菌感染难以区分, 从而导致误诊^[6]。因此, 病原菌的检测已成为诊断的关键步骤。宏基因组二代测序 (mNGS) 技术可以直接从临床样本中提取 DNA 和 RNA 进行高通量测序, 从而在一次检测中全面检测各种病原体, 包括细菌、真菌、病毒和寄生虫。多个指南及共识推荐分子生物学技术尤其是 mNGS 作为一种重要的诊断方法, 特别是对新发、罕见和难治性传染病的诊断^[7-9]。本文回顾性分析 1 例先后被误诊为恶性肿瘤及结核杆菌感染, 最后通过 mNGS, 确诊为播散性鸟分枝杆菌感染患者的诊治过程, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 50 岁, 因“胸背部疼痛 3 个月”于 2023 年 5 月 26 日入住本院。患者 10 余年前患肺结核, 规律治疗 9 个月, 自诉已治愈, 其余无特殊疾病史。3 个月前患者受凉感冒后出现胸背部疼痛, 伴上腹部疼痛, 呈持续性胀痛, 无明显加重或缓解因素, 否认恶心、呕吐, 否认心悸、气促, 否认畏寒、发热、盗汗, 否认咳嗽咳痰, 否认头痛、头晕, 遂就诊于外院, 医嘱给予消炎、止痛等对症治疗, 期间行腹部 MRI 提示: 肝右

叶占位性病变, 增强扫描明显不均匀强化, 考虑胆管细胞癌并感染可能, 门静脉右前支受侵不排除, 门腔间隙淋巴结增大, 建议活检明确; 胸 8、10、12 椎体异常信号结节, 转移不排除。患者为求进一步诊治遂于 2023 年 2 月 20 日至本院肝胆外科就诊。入院后完善 PET/CT (图 1) 及胸部 CT (图 2) 及腹部彩超 (图 3) 后初步考虑诊断为肝恶性肿瘤、肺恶性肿瘤、全身多处骨转移、陈旧性肺结核, 故暂予以榄香烯 + 苦参抗肿瘤、头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗。为明确病灶性质, 于 2023 年 2 月 27 日局部麻醉下行超声引导下肝穿刺术, 2 月 28 日行 CT 定位下肝穿刺活检, 快速细胞病理诊断提示肉芽肿性炎症。肝穿刺活检示: 肝穿刺组织中见肉芽肿性炎症伴坏死, 建议做 TB-DNA 检测; 未找到癌细胞。结核分枝杆菌涂片、结核感染 T 细胞 (T-SPOT. TB) 检测及结核分枝杆菌 rpoB 基因及利福平耐药快速检测均无阳性发现, 分枝杆菌培养结果未回。经呼吸内科会诊后考虑诊断继发性肺结核、肝结核、骨结核, 遂于 2023 年 3 月 6 日开始以利福平 + 异烟肼 + 乙胺丁醇 + 吡嗪酰胺四联方案抗结核治疗, 并于呼吸科门诊规律随访。5 月胸部 CT 随访示, 肺部影像学改变较前无好转 (图 4), 胸 9~11 椎体骨质破坏范围较前增大。胸椎 MRI 示, 胸椎结核伴椎旁冷脓肿形成可能, 且患者自觉胸背部疼痛无好转, 考虑抗结核疗效欠佳。2023 年 5 月 26 日患者为求进一步诊治入住本院骨科就诊。感染科会诊结合穿刺组织病理示肉芽肿性炎症, 但肺穿刺组织分枝杆菌快速培养阳性、分枝杆菌罗氏培养阴性、结核分枝杆菌初步鉴定提示疑似 NTM, 故高度考虑患者为 NTM 感染。经全院多学科会诊后, 考虑进一步明确

^{*} 基金项目: 重庆医科大学第一临床学院研究生导师团队项目 (CYYY-DSTDXM-202408)。

[△] 通信作者, E-mail: lidairong@hospital.cqmu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250427.1820.028\(2025-04-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250427.1820.028(2025-04-28))

感染原因及治疗胸椎病变的需要,故于 2023 年 6 月 5 日行前后路联合胸椎病灶清除+植骨融合内固定术,并行经皮穿刺椎骨取活检术,骨化脓组织标本送检 mNGS。mNGS 结果示:鸟分枝杆菌序列数为 69,相对丰度为 47.9%,鉴定置信度 99.0%。最终考虑诊断为播散性鸟分支杆菌感染,治疗方案调整为阿米卡星 400

mg(静脉滴注,每周 3 次)+克拉霉素 500 mg(口服,每天 2 次)+乙胺丁醇 750 mg(每天 1 次)+利福平 450 mg(每天 1 次)四联抗感染治疗,3 个月后改为后 3 种药物三联抗感染治疗 1 年以上。患者于 2024 年 6 月 6 日在本院门诊随访,胸背痛及上腹痛较前明显缓解,CT 提示肺部病灶及胸椎周围软组织较前吸收。

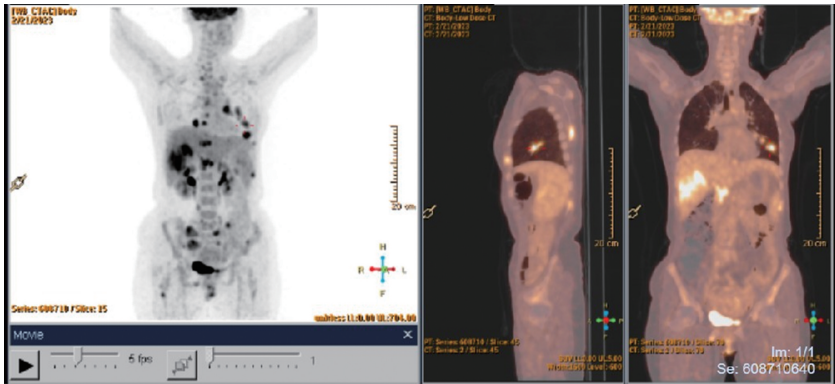


图 1 初诊 PET/CT 示多系统代谢活性增高病灶

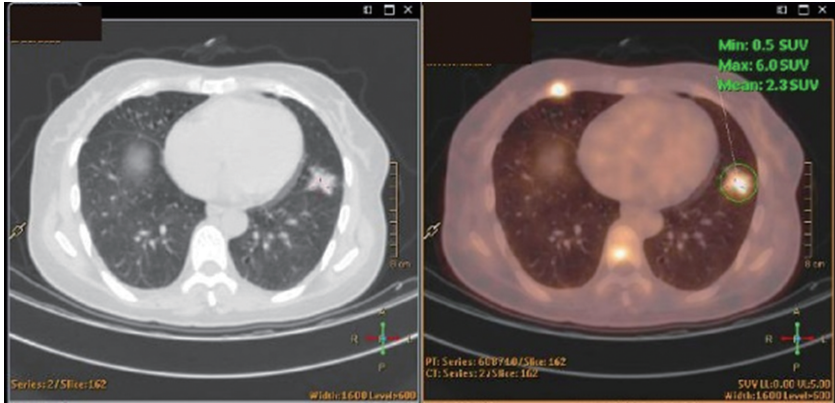


图 2 胸部增强 CT 肺示多发软组织密度结节,胸椎,肋骨转移病灶



图 3 腹部彩超图像

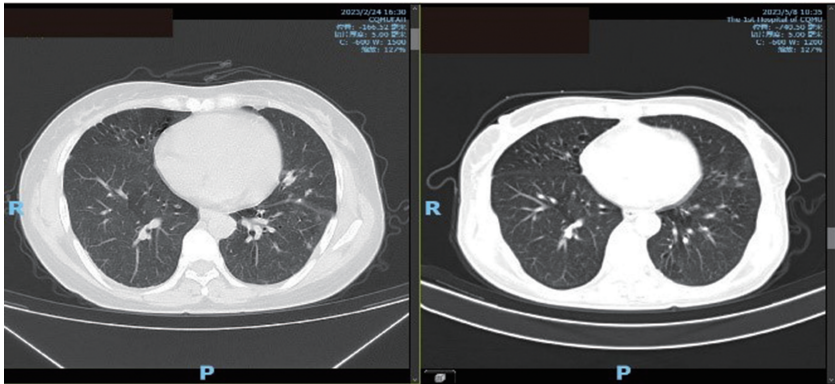


图 4 抗结核治疗 2 个月后胸部 CT(右)与初诊(左)影像对比

2 讨 论

鸟分枝杆菌感染表现出与结核分枝杆菌相似的典型的病理特征,肉芽肿性炎症。MAC 感染的临床表现和影像学缺乏特异性,容易造成漏诊、误诊^[10-11]。本病例的诊断过程中,影像学检查与恶性肿瘤转移相似,增加了误诊风险。原因在于:影像学检查如 PET/CT,通常利用放射性示踪剂(如 FDG 即氟代脱氧葡萄糖)来检测身体各部位的代谢活性。这种示踪剂会被身体中的活跃细胞,尤其是代谢率高的细胞所吸收^[12]。在 PET-CT 图像上,代谢活性增高的区域会显示为高亮区域。肉芽肿性炎症虽然不是恶性肿瘤,其内炎症细胞增殖、血管生成和组织修复等生理过程也可能导致代谢活性增高^[13],在影像学上,肉芽肿性炎症可能表现出与恶性肿瘤相似的特征,这使得仅凭影像学检查难以做出准确诊断。因此,为了明确诊断,通常需要进行更深入的病理检查和全面的临床评估。幸运的是,在本病例中,通过病理检查首先排除了恶性肿瘤的可能性,随后通过多学科专家的会诊,提出了结核感染的初步诊断。近年来,随着分子诊断技术的迅猛发展,特别是 mNGS 技术的应用,其允许直接从临床样本中提取 DNA 进行测序,而无需经过培养步骤,这对于传统上难以培养的病原体来说是一个巨大的进步^[14]。mNGS 技术能够同时检测样本中存在的所有微生物,这在诊断混合感染时尤为宝贵。这些分子诊断技术可以与传统的培养和表型测试相结合,以提供更全面的诊断信息^[14]。此外,随着技术的进步和成本的降低,分子诊断技术在 MAC 感染诊断中的应用将越来越广泛,有助于提高诊断的准确性和效率。有研究表明 mNGS 在疑难感染诊断时的检出率、灵敏度及特异度均高于传统细菌培养,且受抗生素使用影响小,是一种高效的补充及鉴别诊断手段^[9,15]。

中老年女性患者播散性鸟分枝杆菌感染,其影像学表现与恶性肿瘤转移相似,增加了诊断的复杂性。报告此病例的重要性在于强调了在影像学表现不典型时,需要结合病理学和分子生物学检测的重要作用,同时强调跨学科包括感染病专家、呼吸科医生、放射科医生、病理学家和微生物学家的协作在 MAC 感染管理中的重要性。该病例也警示临床医生需要从多个角度提高对 MAC 感染的认识。

综上所述,在面对不典型临床表现时,需要考虑 NTM 感染的可能性,并利用先进的诊断技术进行确诊。值得吸取的经验是,对于临床症状不典型且影像学难以与肿瘤和结核鉴别的患者,当传统病原学检测阴性但高度怀疑结核感染时,应及时利用多学科会诊的多元化诊疗思维优势,多次取病灶部位的标本送分子生物学检查,避免因传统病原学检查耗时长而延误诊断。

参考文献

[1] DALEY C L, WINTHROP K L. Mycobacterium avium complex: addressing gaps in diagnosis and management [J]. J Infect Dis, 2020, 222(Suppl 4): S199-S211.

[2] CRILLY N P, AYEYEH S K, KARAKOUSIS P C. The new frontier of host-directed therapies for mycobacterium avium complex[J]. Front Immunol, 2020, 11(1): 623119.

[3] KIM B G, JHUN B W, KIM H, et al. Treatment outcomes of mycobacterium avium complex pulmonary disease according to disease severity [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 1970.

[4] SUN X C, ZHANG T, SUN H L, et al. Disseminated nontuberculous mycobacterial infection with cryptic immunodeficiency mimicking malignancy: a case report [J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 452.

[5] HENKLE E, WINTHROP K L. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts [J]. Clin Chest Med, 2015, 36(1): 91-99.

[6] MAIGA M M O, SIDDIQUI S, DIALLO S, et al. Failure to recognize nontuberculous mycobacteria leads to misdiagnosis of chronic pulmonary tuberculosis [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36902.

[7] MATTHIJS G, SOUCHE E, ALDERS M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing [J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24(1): 2-5.

[8] TSANG H F, YU A C S, JIN N N, et al. The clinical application of metagenomic next-generation sequencing for detecting pathogens in bronchoalveolar lavage fluid: case reports and literature review [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2022, 22(5): 575-582.

[9] MIAO Q, MA Y Y, WANG Q Q, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl_2): S231-S240.

[10] CHEN R Y, DODD L E, LEE M, et al. PET/CT imaging correlates with treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(265): 265ra166.

[11] ECHEVERRIA G, RUEDA V, ESPINOZA W, et al. First case reports of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease in Ecuador: important lessons to learn [J]. Pathogens, 2023, 12(4): 507-509.

[12] CALDARELLA C, DE RISI M, MASSACCESI M, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma: current evidence and innovative applications [J]. Cancers, 2024, 16(10): 1905.

[13] GUO N, ZHU A, ZHAO M, et al. Solitary periaortic tuberculous granuloma mimicking neoplastic disease on 18 F-FDG PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(10): e640-e642.

[14] FILKINS L M, BRYSON A L, MILLER S A, et al. Navigating clinical utilization of Direct-from-Specimen metagenomic pathogen detection: clinical applications, limitations, and testing recommendations [J]. Clin Chem, 2020, 66(11): 1381-1395.

[15] XIE Y, DU J, JIN W, et al. Next generation sequencing for diagnosis of severe pneumonia: China, 2010 - 2018 [J]. J Infect, 2019, 78(2): 158-169.