

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195229

· 病例报告 ·

疑似全身播散性卡介苗病并多器官功能衰竭死亡 1 例及文献复习

Suspected systemic Bacillus Calmette-guerin disease and multiple organ failure: one death case and literature review

梁素桃(LIANG Su-tao)¹, 朱晨宇(ZHU Chen-yu)¹, 李智英(LI Zhi-ying)², 李素萍(LI Su-ping)¹

(中山大学附属第一医院 1. 儿科 ICU; 2. 儿科, 广东 广州 510080)

(1. Pediatric Intensive Care Unit; 2. Pediatric Department, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[关键词] 卡介苗; 接种反应; 全身播散性卡介苗病

[中图分类号] R186⁺.2 R52

卡介苗是一种用人工定向变异或从自然界中筛选所获得的毒力高度减弱的病原微生物(即减毒活疫苗),用于预防结核病。世界卫生组织(WHO)曾指出,接种卡介苗可以有效预防儿童结核性脑膜炎和粟粒性结核^[1]。其接种不良反应常见有脓肿、溃疡、瘢痕、局部淋巴结大^[2],严重者可出现全身播散性卡介苗病、骨髓炎、过敏性休克等。接种后出现全身播散性卡介苗病的病例较为罕见,据有关报道,其发生率占接种儿童的 0.06/百万~1.56/百万,致死率为 0.19/10 万~1.56/10 万^[3]。现介绍一例疑似全身播散性卡介苗病并发多器官功能衰竭死亡病例的临床表现及诊疗过程,并结合近十年国内有关该病死亡病例文献进行复习,加深对全身播散性卡介苗病的病因、诊治、疾病进展及致死因素的认识,为临床救治提供参考。

1 病历资料

1.1 病史 患儿,男,4 个月。系 G2P2,2018 年 6 月 21 日足月顺产,出生体重 3.6 kg,出生后 1 分钟 Apgar 评分为 10 分。6 月 22 日,于左上臂三角肌下缘接种卡介苗 0.1 mL(上海生物,批号:201608081)。8 月 16 日,发现左腋下肿物,按压无

哭闹,10 月 3 日于惠州市中心人民医院行肿物切除术,术后伤口未愈,于 10 月 28 日再次行脓肿切开引流,11 月 8 日起反复高热,最高 40℃,并全身紫色花斑纹。于 2018 年 11 月 11 日转入我院,先后予头孢哌酮钠/舒巴坦钠、美罗培南、氟康唑、万古霉素、利奈唑胺、异烟肼抗感染,及创口换药、异烟肼注射液湿敷后患儿循环改善,发热好转。11 月 16 日转胸科医院治疗,因肝脾大、血红蛋白及血小板进行性降低,未予抗结核感染治疗,11 月 20 日热峰升高、循环差、尿少,为进一步诊治,拟以“全身播散性卡介苗病,脓毒症”转回我科。

1.2 入院体格检查 全身皮肤及黏膜稍苍白,无紫绀、黄染,左侧腋窝淋巴结可扪及肿大淋巴结,与左胸壁包块融合。胸廓正常,左胸壁伤口敷料干燥清洁,可触及包块大小 5 cm×5 cm。见图 1。活动度差,无触痛。双下肺呼吸音清,心率 182 次/分,律齐,心音有力,腹软,肝肋下 7 cm,质软,边界清,脾肋下 7 cm,边界清,质软,肢端暖。四肢活动自如,无杵状指、趾,双下肢轻度水肿。四肢肌力 5 级,生理反射正常,病理反射未引出。

1.3 实验室及影像检查 2018 年 10 月惠州市中心人民医院术后病理检查结果为:肉芽肿性炎。PPD 试验:阴性。10 月送检静脉血 T-SPOT:阴性。

[收稿日期] 2019-03-29

[作者简介] 梁素桃(1995-),女(汉族),广西壮族自治区贵港市人,护士,主要从事儿童重症护理研究。

[通信作者] 李素萍 E-mail:lsping3398@163.com



图 1 患儿左腋下脓肿伤口照片

11 月胸科医院脓液涂片检查示分枝杆菌 4+。病理会诊:(左腋下肿物)肉芽肿性炎,伴小灶脓肿形成。本院 11 月 13 日 PPD 试验:阴性。胸部 CT:(1)左侧腋窝多发肿块并融合。(2)双侧胸壁脂肪密度增高,肌间隙积液,考虑炎症反应。(3)右侧腋窝多发淋巴结增大。(4)双侧肺门周围及双肺下叶炎症,双侧少量胸腔积液。11 月 15 日骨髓涂片:骨髓增生活跃,粒系比例正常,红系比例减低,见 2% 分类不明细胞。

入院后多次复查血常规,C 反应蛋白(CRP)最高值 255 mg/L,白细胞计数(WBC)15.38 × 10⁹/L,血红蛋白(Hb)最低值 48 g/L,血小板计数(PLT)最低值 24 × 10⁹/L。生化检查:血钾最高值 6.18 mmol/L,血尿素氮(BUN)15.1 mmol/L,肌酐(Cr)31 μmol/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)35 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)352 U/L,谷氨酰转氨酶(GGT)56 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)1 357 U/L;清蛋白(ALB)最低值 23 g/L,总胆红素(TBIL)167.3 μmol/L,直接胆红素(DBIL)113.4 μmol/L,间接胆红素(IBIL)53.9 μmol/L,总胆汁酸(TBA)149.4 μmol/L。凝血常规:PT 26.9 s,INR 值 2.48,APTT 78.6 s,Fbg 0.67 g/L。体液免疫五项:IgA:0.18 g/L(正常值 0.11~0.45 g/L),IgM:0.18 g/L(正常值 0.31~0.85 g/L),IgG:4.77 g/L(正常值 3.05~6.87 g/L),C3:0.41 g/L(正常值 0.62~1.8 g/L),C4:0.13 g/L(正常值 0.07~0.4 g/L)。细胞免疫组合:CD3+:49.3%(正常值 45%~79%),CD3+CD4+:32%(正常值 36%~61%),CD3+CD8+:16.9%(正常值 16%~34%),CD19+:47.0%(正常值 7%~18%),NK 细胞:2.3%(正常值 7%~18%)。脓液涂片检查示抗酸杆菌++++。血、分泌物培养阴性,血高通量测序:可检出牛结核分枝杆菌。

1.4 治疗经过 入院后患儿反复出现反应差、全身花斑纹,予液体复苏、先后予美罗培南、氟康唑、万古霉素抗感染,以及异烟肼、利福平抗结核及对症支持治疗,患儿循环改善,但腹胀逐渐加重,肝脾进行性大,渐出现肝功能不全、呼吸衰竭、急性肾损伤、高钾血症。复查胸腹 CT 提示:左侧腋窝区局部软组织缺损;左侧锁骨上、左侧腋窝、右侧腋窝、肠系膜及腹膜后、双侧腹股沟区多发肿大淋巴结;双肺炎症;肝、脾大,脾梗死;腹膜增厚,腹腔、盆腔大量积液。

经院内、院外多学科会诊后,告知家属患儿多器官功能衰竭,且预后极差。2018 年 11 月 30 日患儿死于以呼吸衰竭为主的多器官功能衰竭。死亡诊断:(1)全身播散性卡介苗病可能;(2)急性呼吸窘迫综合征,II 型呼吸衰竭;(3)腹腔间隔室综合征;(4)卡介苗接种后淋巴结炎;(5)脓毒症;(6)肺炎;(7)肝功能不全;(8)急性肾损伤(II 期);(9)电解质紊乱(高钾血症,低钾血症,低钙血症);(10)脾梗死;(11)急性造血功能停滞;(12)免疫缺陷病可能。

2 讨论

国内全身播散性卡介苗病死亡病例较为少见,近十年来在浙江、宁夏、山东、上海、广东各报道 1 例^[4-9]。该病常见病因有:(1)先天免疫缺陷病,如重症联合免疫缺陷(SCID)、慢性肉芽肿病(CGD)、和艾滋病(AIDS)等^[10];(2)近亲结婚^[8];(3)家族潜在免疫缺陷遗传,如:IFN-γR1、IFN-γR2、IL-12p40 和 IL-12Rβ1 基因的突变^[4](可经 IL-12/IFN-γ 通路功能和基因检测确诊^[11-12])。诊断标准:(1)除接种处外,全身至少有两处通过血、骨髓培养,或病理证实有结核杆菌感染;(2)患者有与分枝杆菌感染相一致的全身综合征,如高热不退、体重下降、贫血或死亡等^[13]。

本文病例高度怀疑全身播散性卡介苗病依据如下:(1)在未接触结核传染源情况下,常规接种卡介苗 2 个月,接种侧腋下脓肿迁延不愈,累及全身多脏器,并多发淋巴结大;(2)病灶可见肉芽肿性炎,脓液涂片检查示抗酸杆菌 4+,血高通量测序检出牛结核分枝杆菌;(3)免疫组合中 C3、CD4+、IgM、NK 细胞指标偏低;(4)Hb 和 PLT 进行性下降,反复高热,且热峰呈上升趋势,最终死于以呼吸衰竭为主的多器官功能衰竭。

由于全身播散性卡介苗病多见于联合免疫缺陷病及 IL-12-干扰素-γ 通路蛋白异常等免疫缺陷病,

而免疫缺陷病,会进一步影响 PPD 试验的结果。本案例中患儿反复 PPD 试验呈阴性及病程初期 T-SPOT 检查阴性,除考虑与其病情危重、一般情况差、机体免疫功能严重抑制有关之外,应高度警惕免疫缺陷病可能,国内外文献^[4, 11]中也曾对此有所报道,然而因家属因素而未能行相关基因检查。另一方面,患儿未曾进行病理组织活检,除了接种处脓液涂片检查示抗酸杆菌 4+,血液高通量测序捕捉到牛结核分枝杆菌外,在其他血培养、分泌物(痰液)培养、骨髓涂片中均未发现感染结核的证据,所以本例最终未能明确全身播散性卡介苗病诊断。

根据本文病例,再结合国内近十年其他地区 5 例^[5-9]死亡病例文献报道,可以发现,全身播散性卡介苗病病程初期,症状常见于接种侧腋下脓肿伴全身多处淋巴结大、上呼吸道感染症状、高热等,而对于免疫缺陷病患者,局部脓肿和淋巴结结核常为首发表现^[14],病程中期肿块充血,后期脓肿破溃伴脓液溢出^[15]。脓肿及感染症状迁延不愈,病程进展快,全身症状明显,疾病终末期往往伴有全身多器官功能受损,以呼吸衰竭症状较为明显,愈后差,病死率高。

研究^[16]表明,患儿在卡介苗病早期,联合使用异烟肼、利福平治疗,能有效防止病情进展。另外,早期摘除肿大淋巴结,切除脓肿形成的窦道,也可缩短病程,减少用药量^[15]。因此,早期预防和诊断至关重要。一旦发现病灶,应积极进行组织活检和培养快速确诊^[17]。

综上所述,若夫妻婚前就双方隐性或潜在免疫缺陷基因进行筛查,孕前进行咨询,孕后行产前筛查,新生儿接种前可额外进行免疫功能检查,就可以在源头上最大程度的避免全身播散性卡介苗病。另外,医务人员在为婴儿接种前,也应询问父母有无家族免疫缺陷病遗传史,是否为近亲结婚,孩子近期有无服用免疫抑制剂等,做好第二道防线。最后,由于全身播散性卡介苗病属于罕见病,需要广大医务人员提高对该病的认识,做到早期确诊和治疗,为患儿争取更多的治疗时间,这将对改善患儿预后,提高生存质量,降低病死率有积极意义。

[参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. BCG vaccine. WHO position paper[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2004, 79(4): 27-38.
- [2] 薛莉莎. 全身播散性卡介苗感染的研究现状(综述)[C]//浙江

省医学会结核病学分会,浙江省医学会结核病学分会第一届学术年会论文汇编. 浙江:浙江省科学技术协会, 2015:1.

- [3] 毛峥嵘,徐英含,董复明. 接种卡介苗后发生全身播散性结核病致死 1 例[J]. 法医学杂志, 2010, 26(2): 143-144.
- [4] 崔婉麟,姜红. 疑似全身播散性卡介苗感染 1 例报告[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(11): 879-880.
- [5] 李奕新,张国平,田建三. 细胞免疫缺陷致全身播散性卡介苗感染死亡 1 例[J]. 中国防痨杂志, 2008, 30(5): 490.
- [6] 李文山,路艳. 接种卡介苗引起全身播散感染和化脓性淋巴结炎死亡 1 例[J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(4): 377.
- [7] 孙永奇,徐鲁峰,崔可贵,等. 1 例接种卡介苗后出现全身播散性卡介苗感染并死亡的病例报告[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(5): 594-596.
- [8] 任亚萍,肖绍坦,陈红英,等. 全身播散性卡介苗感染死亡 1 例[J]. 上海预防医学, 2016, 28(3): 178-179.
- [9] 冯雪英,叶伟权,李朝晖,等. 接种卡介苗引起全身播散性结核病致死 1 例[J]. 广东医学, 2017, 38(3): 344.
- [10] 卢水华,李涛,席秀红. 播散性卡介苗病 23 例分析[J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(7): 417-421.
- [11] Sanal O, Turul T, De Boer T, et al. Presentation of interleukin-12/-23 receptor beta1 deficiency with various clinical symptoms of *Salmonella* infections[J]. J Clin Immunol, 2006, 26(1): 1-6.
- [12] Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2000, 11(4): 321-333.
- [13] Rezai MS, Khotaei G, Mamishi S, et al. Disseminated Bacillus Calmette-guerin infection after BCG vaccination[J]. J Tropi Peiatr, 2008, 54(6): 413-416.
- [14] 刘二勇,周林,赵顺英,等. 卡介苗接种效果和和不良反应[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(5): 347-349.
- [15] 李岱. 婴儿卡介苗病的诊断及外科治疗[J]. 吉林医学, 2012, 33(13): 2814-2815.
- [16] 刘旭晖. 早期卡介苗病的干预治疗探索[C]//中华医学会结核病学分会. 中华医学会结核病学分会 2011 年学术会议论文汇编. 北京:中华医学会结核病学分会, 2011:2.
- [17] 张晓,刘晓清,张丽帆,等. 多种诊断技术在全身播散性结核病诊治中的联合应用[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(4): 453-458, 519.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:梁素桃,朱晨宇,李智英,等. 疑似全身播散性卡介苗病并多器官功能衰竭死亡 1 例及文献复习[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(11): 1084-1086. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20195229.

Cite this article as: LIANG Su-tao, ZHU Chen-yu, LI Zhi-ying, et al. Suspected systemic Bacillus Calmette-guerin disease and multiple organ failure: one death case and literature review[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(11): 1084-1086. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20195229.