

· 病例报告 ·

肾移植术后布鲁菌病病例报告并文献复习

费爽,陈浩,孙黎,黄正楷,王子杰,韩志坚,陶俊,居小兵,顾民,谭若芸*

南京医科大学第一附属医院泌尿外科,江苏 南京 210029

[关键词] 肾移植;布鲁菌病;机会性感染;抗生素

[中图分类号] R516.7

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2023)03-442-03

doi:10.7655/NYDXBNS20230323

布鲁菌病是由布鲁氏杆菌引起的人畜共患病。布鲁氏杆菌按照宿主动物的不同可分为羊布鲁氏杆菌、牛布鲁氏杆菌、猪布鲁氏杆菌、犬布鲁氏杆菌、绵羊布鲁氏杆菌、鼠布鲁氏杆菌6个种,约20个生物型,其中前4种均对人类有致病能力,但毒力不同^[1]。布鲁氏杆菌属于革兰氏阴性菌,有潜伏周期长、传染性强、传染源广、危害性大、致死率高的特点。布鲁菌病主要经皮肤、黏膜、消化道、呼吸道等传播。

肾移植受者因长期服用免疫抑制剂而处于免疫抑制状态,因此肾移植受者感染布鲁氏杆菌后进展较快,但临床症状不明显,易导致病情延误。肾移植术后感染布鲁氏杆菌的病例报道并不多见^[2],南京医科大学第一附属医院近期收治1例肾移植术后布鲁菌病患者,经规范抗感染治疗后恢复良好。现对该病例进行总结分析,并归纳总结相关文献,从而更全面地认识布鲁菌病。

1 病例资料

患者,男性,37岁,出生并生长于江苏省连云港市,因“肾移植术后6年余,反复发热1月余”入院。患者因“尿毒症”于2016年4月21日在南京医科大学第一附属医院行同种异体肾移植术。术后长期服用“他克莫司、西罗莫司、吗替麦考酚酯、甲泼尼龙”抗排斥治疗。患者2022年4月15日开始出现发热,体温多于下午2点开始升高,波动于37.5~

38.0℃,伴头晕头痛,2022年4月24日当地医院查胸部CT未见异常,移植肾超声未见异常,未予处理。2022年5月5日血常规示白细胞计数 11.84×10^9 个/L,中性粒细胞计数 8.04×10^9 个/L,C反应蛋白阴性,当地医院未处理。2022年5月16日患者至门诊就诊,遂拟“肾移植状态、发热待查”收住院治疗。既往有“高血压病”病史7年余,现口服“络活喜”;家中长期养殖羊群,近期有给母羊接生史。其余个人史、家族史无特殊。

入院体检:体温37.2℃,血压138/100 mmHg,心率93次/min,神清,精神可,两肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心律齐,未闻及杂音;移植肾触诊界限清,硬度中等。辅助检查:胸部CT未见异常。白细胞计数 11.84×10^9 个/L,中性粒细胞计数 8.04×10^9 个/L;丙氨酸氨基转移酶34.4 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶35.5 U/L,总胆红素27.0 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素7.9 $\mu\text{mol/L}$,肌酐79.9 $\mu\text{mol/L}$ 。C反应蛋白1.84 mg/L,降钙素原0.022 9 ng/mL,白介素6 0.002 ng/mL。IgG 9.22 g/L,IgA 2.37 g/L,IgM 3.31 g/L,补体C3 0.951 g/L,补体C4 0.150 g/L。甲型流感病毒、乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、肺炎支原体、人鼻病毒核酸均阴性;巨细胞病毒DNA、EB病毒DNA、1-3- β -D-葡聚糖检测、曲霉菌实验均阴性。血培养示羊布鲁氏杆菌;布鲁氏杆菌血清学检测示阳性。

诊疗经过:患者入院后,完善血培养及感染指标检查,初步血培养结果回报布鲁氏杆菌某些属种,遂追问接触史,近期有羊群接触史,最终血培养结果提示羊布鲁氏杆菌,布鲁氏杆菌血清学检测阳性,至此布鲁菌病诊断明确。遂予利福平+多西环素+莫西沙星抗感染治疗,暂停口服抗排斥药,予静脉甲泼尼龙抗排斥治疗,同时予保肝治疗。治疗过

[基金项目] 国家自然科学基金(82270790,82070769,81770751)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tanruoyun112@vip.sina.com

程中患者未再出现发热,肝功能稳定,血清肌酐进行性升高,考虑免疫抑制强度不够,遂加用他克莫司,随后血清肌酐逐渐下降至正常,改为口服免疫抑制剂及抗感染药物。出院随访至今,患者肝肾功能稳定,复查血培养阴性,未再出现发热等症状。

2 讨论

布鲁菌病是由布鲁氏杆菌属的细菌侵入机体,引起的人畜共患病,是《中华人民共和国传染病防治法》规定报告的乙类传染病,可威胁生命健康,造成极大的社会经济损失。其主要通过与感染动物(羊、猪、牛)的直接接触、接触被感染动物排泄物或分泌物污染的环境、食用未彻底消毒的乳制品和肉制品、呼吸道吸入等方式传播,也有少数人传播的报道^[3-4]。该患者家中长期养殖羊群,近期有给母羊接生史,可解释此次布鲁氏杆菌感染的来源。

布鲁菌病的诊断标准包括流行病学接触史,临床症状及体征,并排除其他疑似疾病,实验室检查病原分离、血培养或凝集试验具备3项之一阳性^[5]。其中流行病学接触史尤为重要,临床医师及微生物工作者均应重视^[6]。由于该患者居住地并非布鲁菌病高发区,采集病史时忽略了相关病史的询问,待初步血培养结果回报后追问病史才明确其接触史,提示针对肾移植受者出现的发热,需加强流行病学接触史的询问。布鲁菌病的症状和体征不具有特异性,最突出的表现为发热,部分患者可出现典型的波状热,少部分患者仅表现为低热,有时发热是部分患者的唯一表现,出现波状热有利于临床医生诊断与识别。肾移植受者长期服用免疫抑制剂,尤其是糖皮质激素,可能掩盖上述症状,极易导致漏诊。

器官移植受者由于免疫功能低下,易发生布鲁氏杆菌感染,Rabiei等^[7]回顾了14例感染布鲁菌病的器官移植受者,其中50.0%为肾脏移植,28.5%为肝脏移植,14.2%为造血干细胞移植。42.8%的患者在移植后早期出现布鲁菌病,而57.1%的病例为晚发型疾病,提示移植术后各时间段均可能发生布鲁氏杆菌感染。布鲁氏杆菌感染可发生于全身各器官系统。Bhasin等^[8]报道1例布鲁菌病继发的血栓性血小板减少性紫癜。姜敏等^[9]报道糖尿病合并细菌性肝脓肿与布鲁菌病1例,患者主诉发热、双下肢疼痛,因对布鲁菌病认识不足而误诊为糖尿病周围神经病变。李瑞利等^[10]分析了19例布鲁菌病的磁共振成像,其中17例累及骨骼系统,2例中枢神经系统受累。神经布鲁菌病在布鲁菌病中相当罕见,临

床表现千变万化,以脑膜脑炎、脊髓炎、脊髓病、蛛网膜下腔出血和精神症状为特征^[11]。高维梁等^[12]报道布鲁氏杆菌感染性心内膜炎1例以及牟晓映^[13]报道二尖瓣成形术后布鲁氏杆菌感染1例,指出布鲁氏杆菌可引起心肌炎、心包炎、主动脉根部脓肿和心内膜炎等心血管系统感染,是布鲁菌病最常见的致死原因。该患者在肾移植术6年后感染布鲁氏杆菌,属于晚发型感染,未发现有其他感染灶,考虑为单纯血行感染。

布鲁菌病需多种药物联合、足量、足疗程治疗,过早停药可能导致疾病复发或者细菌耐药。联合治疗方案中的利福平、莫西沙星、多西环素等均具有肝毒性,并且利福平还是强效的细胞色素P450 3A4酶诱导剂,而肾移植受者本身口服药物较多,部分药物需经肝脏代谢,因此需要密切监测肝功能及免疫抑制剂浓度,避免发生药物性肝损害以及免疫抑制剂剂量不足。

肾移植受者布鲁菌病治疗过程中,需在维持最低免疫抑制强度、避免发生排斥反应的基础上,尽可能撤减免疫抑制剂,以期提高自身抗感染能力,所以需要在治疗过程中频繁监测肾功能及免疫功能,力求寻找平衡点。该患者在早期感染源尚不明确时停用口服抗排斥药物,予静脉甲泼尼龙替代,期间监测肾功能及免疫功能,发现血肌酐升高,考虑可能存在免疫抑制强度不足,及时加回他克莫司及西罗莫司,将他克莫司浓度维持在4~6 ng/mL,西罗莫司浓度维持在3~4 ng/mL,患者血清肌酐随即下降并维持稳定。

综上所述,肾移植受者因长期处于免疫抑制状态,极易发生感染,因此建议肾移植受者远离携菌动物。同时肾移植受者感染布鲁氏杆菌的临床表现不明显,接诊时应详细询问流行病学接触史。出现发热等症状,尽早进行血培养等病原学检查。一旦确诊应当及时治疗,用药需联合、足量、足疗程,治疗过程中应密切监测肝肾功能、免疫功能及免疫抑制剂浓度。

[参考文献]

- [1] ZHENG R, XIE S, LU X, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:5712920
- [2] ABED A H, ALMAGHRABI R S, IMRAN N. First case of *Brucella pneumonia* in a lung transplant patient: case report and review of the literature[J]. *Cureus*, 2020, 12(6):

e8733

[3] PALANDUZ A, PALANDUZ S, GÜLER K, et al. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk[J]. *Int J Infect Dis*, 2000, 4(1):55-56

[4] DOGANAY M, AYGEN B, ESEL D. Brucellosis due to blood transfusion [J]. *J Hosp Infect*, 2001, 49(2): 151-152

[5] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(12):705-710

[6] 金菲, 张晓慧, 夏文颖, 等. 34例布鲁菌病患者临床与实验室特征回顾分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(11):1663-1665

[7] RABIEI M M, IMANZADE F, HATAMI F, et al. Brucellosis in transplant recipients: a systematic review [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(4): 13604

[8] BHASIN A, SINGAL R K, CHAUDHARY D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with brucella infection [J]. *J Assoc Physicians India*, 2021, 69(10): 11-12

[9] 姜敏, 谢松松, 张鹏飞, 等. 糖尿病合并细菌性肝脓肿与布鲁菌病一例[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2019, 13(1):85-88

[10] 李瑞利, 宋文艳, 李宏军. 19例布鲁氏菌病的MRI诊断及特点分析[J]. *北京医学*, 2019, 41(6):479-483

[11] YOUSIF B, NELSON J. Neurobrucellosis—a rare complication of renal transplantation [J]. *Am J Nephrol*, 2001, 21(1):66-68

[12] 高维梁, 白茹雄, 李晓东, 等. 布鲁氏菌感染性心内膜炎1例并文献复习[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(1): 136-138

[13] 牟晓映. 二尖瓣成形术后布鲁氏杆菌感染1例[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(10):160-161

[收稿日期] 2022-11-24
(本文编辑:陈汐敏)

(上接第441页)

Everolimus effectively blocks pulmonary metastases from meningioma[J]. *Neuro-oncology*, 2015, 17(9):1301-1302

[12] WELLER M, ROTH P, SAHM F, et al. Durable control of metastatic AKT1-mutant WHO Grade 1 meningothelial meningioma by the AKT Inhibitor, AZD5363 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(3): 1-4

[13] DAS A, ALSHAREEF M, MARTINEZ SANTOS J L, et al. Evaluating anti-tumor activity of palbociclib plus radiation in anaplastic and radiation-induced meningiomas: pre-clinical investigations [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(11):2017-2025

[收稿日期] 2022-11-10
(本文编辑:陈汐敏)