

· 综述 ·

儿童非结核分枝杆菌病的诊断和治疗进展

郑惠文 申阿东

【摘要】 非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacterium, NTM)病与结核病相比有相似的临床症状,且致病菌种繁多,鉴别诊断困难,增加了治疗的难度。作者就儿童 NTM 病的流行病学和临床症状,以及儿童 NTM 病的诊断和治疗方法进行了综述。

【关键词】 分枝杆菌,非典型性; 儿童; 诊断,鉴别; 治疗

The diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterium disease in children ZHENG Hui-wen, SHEN A-dong. Beijing Key Laboratory of Pediatric Respiratory Infection Diseases, Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, National Key Discipline of Pediatrics (Capital Medical University), Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: SHEN A-dong, Email: shenad18@126.com

【Abstract】 Compared with tuberculosis, nontuberculous mycobacterium (NTM) disease with various pathogenic bacteria infections has similar clinical symptoms, which increases the difficulties of differential diagnosis and treatment. In this study, the epidemiological features of NTM and clinical symptoms of NTM in children, as well as its diagnosis and treatment methods were reviewed.

【Key words】 Mycobacteria, atypical; Child; Diagnosis, differential; Treatment

非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacterium, NTM)是指除结核分枝杆菌复合群(*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC)和麻风分枝杆菌以外的所有分枝杆菌的总称。在儿童中,NTM 可引起颈部淋巴结炎、皮肤和软组织感染、肺部疾病,以及播散性感染^[1]。但关于 NTM 病的发病率或 NTM 分离率没有系统的报告,并且 NTM 病在儿童中的研究也较少。在结核病高发地区,以及对 NTM 病流行病学和临床研究较少的地区,NTM 病常被误诊为儿童肺结核,但两者的治疗方法有很大的区别。因此,本研究就儿童 NTM 病的流行病学、临床症状、诊断和治疗方法进行综述。

一、儿童 NTM 病的流行病学特征

关于 NTM 病在儿童发病率中的研究较少。澳大利亚

的一项研究表明,每年儿童 NTM 病的发病率约为 0.6/10 万~1.6/10 万^[2]。荷兰一项全国范围内的研究表明,每年儿童 NTM 病的发病率约为 0.77/10 万,其中 80% 的患儿发生在 5 岁以内^[3]。加拿大的一项研究估算,魁北克市儿童 NTM 病的发病率为 2.15/10 万^[4]。德国的一项前瞻性研究表明,儿童 NTM 病在 30 个月的时间内累积发病率为 3.3/10 万^[5]。在发达国家,儿童中最常见的 NTM 分离株为鸟-胞内分枝杆菌复合群(*Mycobacterium avium* complex, MAC),其次为玛尔摩分枝杆菌(*Mycobacterium malmoense*)、嗜血分枝杆菌(*Mycobacterium haemophilum*)和慢生黄分枝杆菌(*Mycobacterium lentiflavum*),但精确的顺序随着研究的时间和地点而变化^[3]。在资源匮乏地区,暂无统计由 NTM 引起发病率的数据。现有的 NTM 数据通常是在评价儿童肺结核负担时,从呼吸道标本中获得的。在乌干达,NTM 在儿童结核病患者痰标本和胃液中的分离率分别为 3.7% 和 4.6%^[6]。偶发分枝杆菌(*Mycobacterium fortuitum*)、苏尔加分枝杆菌(*Mycobacterium szulgai*)和戈登分枝杆菌(*Mycobacterium gordonae*)是最常见的 NTM 分离株^[6]。目前尚未见我国大样本量的 NTM 病流行病学调查资料,但我国结核病流行病学调查资料显示,NTM 分离率从 1990 年的 4.9% 上升至 2000 年的 11.1%,以及 2010 年的 22.9%^[7],反映出我国 NTM 病发病率呈明显上升趋势,但关于我国儿童 NTM 病发病率的研究未见报道。



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.021

基金项目:首都卫生发展科研专项(2020-1-2091)

作者单位:100045 国家儿童医学中心 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 教育部儿科重大疾病研究重点实验室 首都医科大学附属北京儿童医院 北京市儿科研究所 儿童呼吸道感染性疾病北京市重点实验室呼吸疾病研究室

通信作者:申阿东,Email:shenad18@126.com

二、儿童 NTM 病的临床特点和诊断原则

目前,最常见的儿童 NTM 病是儿童颈淋巴结炎,其次是皮肤和软组织感染,比较少见的是 NTM 病^[8]。NTM 病的诊断需要结合临床、影像学 and 微生物学综合评价。

1. 儿童 NTM 颈淋巴结炎:NTM 颈淋巴结炎是儿童中最常见的 NTM 病^[9]。与常见的双侧结核性淋巴结炎相比,NTM 性淋巴结炎常为单侧发生,全身症状、发热、体质量下降、不安、夜间盗汗很少见,并且常发生在儿童早期。3 岁以下儿童占 50%,5 岁以下儿童占 80%,平均诊断年龄为 2.5 岁左右^[5]。患者常有单侧淋巴结肿大的病史,通常累及颈静脉、腮腺或耳前、颌下腺和颈后三角淋巴结,采用抗生素治疗后,这些淋巴结仍持续数周至数月。如果不进行治疗,这些淋巴结肿大可能会自发消退,但通常会从无痛、血管增多的肿块(结节性淋巴结炎的 I 期)发展为液化引起的波动更大的肿块(II 期),随后受影响的淋巴结上常出现皮肤变色、皮肤变薄(III 期),导致瘘管形成(IV 期)^[10]。病原体通常是慢生分枝杆菌,主要是 MAC 和嗜血分枝杆菌^[10]。

儿童 NTM 淋巴结炎是一种少见病。通过分子生物学诊断方法检测淋巴结活检样本中 NTM 的敏感度高达 72%,比细菌培养更敏感(41%~80%)^[11]。对于难培养的 NTM 颈淋巴结炎病原如嗜血分枝杆菌,分子诊断尤为重要。比较细针抽吸和活检标本对诊断结果的影响,发现无论是采用 PCR 还是细菌培养,细针抽吸对 NTM 淋巴结炎的诊断效果更好^[12]。一些引起 NTM 淋巴结炎的病原如嗜血分枝杆菌在 30℃ 左右生长最佳。因此,建议在 30℃ 和 37℃ 的条件下培养从淋巴结中分离的细菌。

2. 儿童 NTM 皮肤和软组织感染:在免疫功能正常的儿童中,NTM 皮肤和软组织感染仅次于颈淋巴结炎。NTM 引起的大多数皮肤和软组织感染可表现为非特异性的丘疹、斑块、结节、毛囊炎、脓肿、蜂窝织炎、溃疡、脂膜炎或引流窦道。病变可为单发或多发,并可呈孢子状。皮肤损伤的表现形式与个体的免疫状态相关,健康个体感染后一般仅表现为局部的蜂窝织炎或脓肿,而免疫功能缺陷者则可出现播散性感染,且通常没有外伤^[13]。皮肤 NTM 感染的临床表现多种多样,不具特异性。当临床出现慢性、顽固的化脓性炎症或炎性结节,常规抗感染治疗无效时,应考虑 NTM 感染的可能。

皮肤 NTM 感染最典型的组织病理学特征是化脓性肉芽肿形成中央中性粒细胞脓肿,经常被周围淋巴细胞浸润所包围^[14]。常通过皮肤活检标本诊断 NTM 皮肤病。在这些活组织检查中,细菌培养和 PCR 的敏感度和特异度尚未得到系统的研究。对于皮肤活检标本,也建议在 30℃ 和 37℃ 下培养,特别是在结核病流行区检测嗜血分枝杆菌和海分枝杆菌。

3. 儿童 NTM 病:NTM 病的临床症状和影像学特点与肺结核没有区别,因此常被误诊为肺结核。由于 NTM 病在儿童中很少见,现有的关于 NTM 病临床症状的文献几乎全部是成人的,部分患者无明显症状;多数患者起病缓慢,表现为咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、气促、盗汗、低热、乏力、消瘦和萎靡不振等症状;并发基础肺部疾病的患者常表现为原有症状加重。根据胸部 CT 表现,NTM 病可以分为以下几种类型:(1)纤维空洞型;(2)结节支气管扩张型;(3)混合型;(4)不典型类型。然而,在没有肺部疾病倾向的健康儿童中很少发现 NTM 病^[15]。NTM 易感染囊性纤维病(cystic fibrosis, CF)患者,主要是鸟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌。事实上,NTM 在 CF 患者中的分离率在 3%~13%之间,随着年龄的增长而上升^[16]。

幼儿呼吸道样本的获得比成人和大龄儿童更困难,使 NTM 病的诊断很复杂。由于 NTM 可以在胃酸环境下生存,并且可以是正常共生菌群的一部分,因此不推荐使用胃液诊断 NTM 病。用于分离培养 NTM 的呼吸道样本应使用 1%N-乙酰-L-半胱氨酸-氢氧化钠去污,并离心浓缩。对于囊性纤维病患者或铜绿假单胞菌及相关细菌严重感染的患者,用 5%草酸进行二次处理可以提高分枝杆菌培养的敏感度。

4. 儿童 NTM 播散性疾病:患有播散性疾病的婴儿通常伴有发热、体质量减轻、腹泻、骨髓炎或关节炎、全身淋巴结炎、皮下脓肿或皮炎和肝脾肿大。播散性 NTM 病也可发生在获得性免疫缺陷患儿中(如接受器官或骨髓移植的患儿和实体瘤或白血病患儿的),但这些患儿也可能有局部(皮肤、骨关节或肺)或导管相关疾病表现。在感染 HIV 的儿童中,播散性 NTM 疾病也可作为免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)的一种表现。在开始抗病毒治疗的最初几个星期和几个月,需要考虑 NTM 相关的 IRIS。然而,在结核病流行地区,IRIS 的临床表现更可能是由 MTB 或卡介苗(BCG)引起的,而非 NTM^[10]。

为了诊断播散性 NTM 病,需要从血液、脑脊液、骨髓、心包和腹膜液中分离培养一种或多种分离株。有研究表明,血液和骨髓培养具有相似的敏感度(60%~80%)^[10]。自动培养系统可用于分枝杆菌的血液培养,各系统的敏感度相同,约为 80%。在无法使用自动化系统的情况下,最好在液体和固体培养基中同时培养裂解和离心的样品,单一培养类型会使敏感度降低 10%~15%^[17]。

三、儿童 NTM 病的治疗

1. 儿童 NTM 颈淋巴结炎:NTM 性淋巴结炎的治疗取决于疾病的阶段和严重程度。这些方法包括对轻度症状的保守治疗(即观察等待法)到手术完全切除受影响淋巴结。其中,手术是治疗的金标准,治愈率为 81%~100%^[9, 18-20]。

对于广泛性 MAC 淋巴结炎或手术治疗效果差的患者应考虑以大环内酯类药物为基础的治疗方案。常用克拉霉素($15\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 分 2 次服用)或阿奇霉素($10\sim 12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、利福平($350\text{ mg}/\text{m}^2$ 体表面积; 儿童化疗药物按身体表面积计算, 体质量 $<30\text{ kg}$ 时, 体表面积(m^2)= $0.035\times\text{体质量}(\text{kg})+0.1$; 体质量 $=30\text{ kg}$ 时, 身体表面积为 1.15 m^2 ; 体质量 $>30\text{ kg}$ 时, 体质量每增加 5 kg , 则体表面积增加 0.1 m^2)和乙胺丁醇($850\text{ mg}/\text{m}^2$ 体表面积)联合治疗的方法^[21]。抗生素的治疗周期是不确定的, 大多数研究报道应至少治疗 $8\sim 12$ 周^[22]。Lindeboom 等^[23]的研究显示, 治疗 12 周后 44% 的患者肿大的淋巴结消退, 未形成瘰管。

2. NTM 皮肤和软组织感染: 局部无并发症的 NTM 皮肤病的治疗包括一种大环内酯类药物(阿奇霉素或克拉霉素)联合一种氟喹诺酮类药物、四环素(多西环素)或甲氧苄氨嘧啶^[21]。如果发生脓肿, 必须进行手术引流。在患有局部皮肤病变的免疫功能健全的儿童中, 在症状消失后需继续使用 $1\sim 2$ 个月的抗生素, 总使用时间至少为 $3\sim 4$ 个月。对于并发溃疡、深层软组织感染或骨髓炎的广泛性皮肤病, 除了大环内酯类药物外, 可能需要通过阿米卡星和一种碳青霉烯类药物(如美罗培南、亚胺培南)进行静脉治疗^[21]。

3. NTM 病: 对于 NTM 病患者, 必须尽量减少药物相关的毒性, 避免长期接触广谱抗生素, 防止对多重耐药菌产生选择性压力^[22-23]。治疗方案取决于 NTM 的种类及药物的敏感性, 方案常包括多种药品, 疗程约为 $12\sim 18$ 个月。大环内酯类药物是治疗 NTM 病的核心药物。治疗脓肿分枝杆菌感染引起的肺炎, 除大环内酯类外, 还有阿米卡星(静脉注射, 雾化)、头孢西丁(静脉注射)和利奈唑胺(静脉注射, 口服)^[22-23]。指南建议在最后一次痰培养阴性后, 应该继续治疗 12 个月。

4. NTM 播散性疾病: 患有 MAC 播散性感染的 HIV 患儿, 治疗方案中应包括至少一种大环内酯类药物和乙胺丁醇。为了减少菌血症的发生和增加存活率, 通常在治疗初期加入利福布丁^[24-25]。如果药物敏感性试验结果显示对大环内酯类药物耐药, 应该用氨基糖苷类药物进行替代^[26]。临床结果改善后, 应该继续使用至少两种在治疗初期有效的药品进行治疗。患有其他类型免疫缺陷和孟德尔遗传的分枝杆菌病(mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)儿童感染播散性 NTM 病后, 抗生素的治疗方案与 HIV 患儿一致^[10]。造血干细胞移植已被用于严重的 MSMD 患儿, 并取得了不同程度的成功^[10]。

四、结论

与成人最常见的 NTM 病相反, $1\sim 5$ 岁免疫功能正常的儿童几乎只患有 NTM 淋巴结病。手术治疗中的完全切除是治疗的金标准。在切除不完全、波动性病变或不能进行手

术治疗的情况下, 应采用多种药物进行治疗。有局部危险因素的儿童(如囊性纤维化)可能表现为 NTM 病。多种药物的长期使用能够产生不良反应, 有时导致治疗中断, 更复杂的是产生耐药菌株, 尤其是对大环内酯类药物耐药的菌株。与成年患者一样, 播散性 NTM 感染通常只发生在免疫系统严重受损的个体中, 尤其是 CD4^+ T 淋巴细胞计数低于 50 个/ μl 的 HIV 患儿中。推荐的治疗方法是根据药物敏感性试验, 选择 ≥ 2 种抗生素。在治疗时应考虑药物间的相互作用, 同时为基础疾病和 NTM 病提供适当的治疗。

由于 NTM 与临床的相关性, 并且在儿童中的发病率不断增加, 因此迫切需要治疗 NTM 的指导方针, 尤其是存在慢性基础疾病的情况下。

参 考 文 献

- [1] Saxena S, Spink HP, Forn-Cuní G. Drug Resistance in Nontuberculous Mycobacteria: Mechanisms and Models. *Biology (Basel)*, 2021, 10(2): 96. doi:10.3390/biology10020096.
- [2] Tebruegge M, Pantazidou A, MacGregor D, et al. Nontuberculous Mycobacterial Disease in Children-Epidemiology, Diagnosis & Management at a Tertiary Center. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147513. doi:10.1371/journal.pone.0147513.
- [3] Haverkamp MH, Arend SM, Lindeboom JA, et al. Nontuberculous mycobacterial infection in children: a 2-year prospective surveillance study in the Netherlands. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(4): 450-456. doi:10.1086/422319.
- [4] Pham-Huy A, Robinson JL, Tapiéro B, et al. Current trends in nontuberculous mycobacteria infections in Canadian children: A pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) study. *Paediatr Child Health*, 2010, 15(5): 276-282. doi:10.1093/pch/15.5.276.
- [5] Reuss AM, Wiese-Posselt M, Weissmann B, et al. Incidence rate of nontuberculous mycobacterial disease in immunocompetent children: a prospective nationwide surveillance study in Germany. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(7): 642-644. doi:10.1097/INF.0b013e3181978e8e.
- [6] Asiimwe BB, Bagyenzi GB, Ssengooba W, et al. Species and genotypic diversity of non-tuberculous mycobacteria isolated from children investigated for pulmonary tuberculosis in rural Uganda. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 88. doi:10.1186/1471-2334-13-88.
- [7] 王宇. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编. 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 15-18.
- [8] Zimmermann P, Curtis N, Tebruegge M. Nontuberculous mycobacterial disease in childhood-update on diagnostic approaches and treatment. *J Infect*, 2017, 74 Suppl 1: S136-S142. doi:10.1016/S0163-4453(17)30204-9.
- [9] Loizos A, Soteriades ES, Pieridou D, et al. Lymphadenitis by non-tuberculous mycobacteria in children. *Pediatr Int*, 2018, 60(12): 1062-1067. doi:10.1111/ped.13708.
- [10] López-Varela E, García-Basteiro AL, Santiago B, et al. Nontuberculous mycobacteria in children: muddying the waters of tuberculosis diagnosis. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(3): 244-256. doi:10.1016/S2213-2600(15)00062-4.
- [11] Danielides V, Patrikakos G, Moerman M, et al. Diagnosis, management and surgical treatment of non-tuberculous mycobacterial head and neck infection in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2002, 64(4): 284-289. doi:10.1159/000064138.

- [12] Willemse SH, Oomens MAEM, De Lange J, et al. Diagnosing nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 112: 48-54. doi:10.1016/j.ijporl.2018.06.034.
- [13] Chung J, Ince D, Ford BA, et al. Cutaneous Infections Due to Nontuberculosis Mycobacterium: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(6): 867-878. doi:10.1007/s40257-018-0382-5.
- [14] Santa Cruz DJ, Strayer DS. The histologic spectrum of the cutaneous mycobacterioses. *Hum Pathol*, 1982, 13(5): 485-495. doi:10.1016/s0046-8177(82)80032-4.
- [15] Lu M, Saddi V, Britton PN, et al. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2019, 29: 42-52. doi:10.1016/j.prrv.2018.05.001.
- [16] Martiniano SL, Davidson RM, Nick JA. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis: Updates and the path forward. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(S48): S29-S36. doi:10.1002/ppul.23825.
- [17] Morgan MB, Reves RR, Wilson ML, et al. Comparison of BACTEC 12B vs solid media for the recovery of *Mycobacterium avium* complex from blood cultures in AIDS patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1997, 28(1): 45-48. doi:10.1016/s0732-8893(97)89159-6.
- [18] Schoenfeld N, Haas W, Richter E, et al. Recommendations of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the Diagnosis and Treatment of Non-tuberculous Mycobacterioses. *Pneumologie*, 2016, 70(4): 250-276. doi:10.1055/s-0041-111494.
- [19] Zimmermann P, Tebruegge M, Curtis N, et al. The management of non-tuberculous cervicofacial lymphadenitis in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2015, 71(1): 9-18. doi:10.1016/j.jinf.2015.02.010.
- [20] Torretta S, Gaffuri M, Ibba T, et al. Surgical treatment of non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children: Our experience and a narrative review. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 32: 2058738418806413. doi:10.1177/2058738418806413.
- [21] Meoli A, Deolmi M, Iannarella R, et al. Non-Tuberculous Mycobacterial Diseases in Children. *Pathogens*, 2020, 9(7): 553. doi:10.3390/pathogens9070553.
- [22] Andrew EC, Connell T, Robinson P, et al. Pulmonary Mycobacterium abscessus complex in children with cystic fibrosis: A practical management guideline. *J Paediatr Child Health*, 2019, 55(5): 502-511. doi:10.1111/jpc.14427.
- [23] Lindeboom JA. Conservative wait-and-see therapy versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(2): 180-184. doi:10.1093/cid/ciq070.
- [24] Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A Comparison of Two Regimens for the Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Bacteremia in AIDS: Rifabutin, Ethambutol, and Clarithromycin versus Rifampin, Ethambutol, Clofazimine, and Ciprofloxacin. *N Engl J Med*, 1996, 335: 377-383. doi:10.1056/NEJM199608083350602.
- [25] Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4: 557-565. doi:10.1016/S1473-3099(04)01130-2.
- [26] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(4): 367-416. doi:10.1164/rccm.200604-571ST.

(收稿日期:2021-06-08)

(本文编辑:郭萌)