

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.10.015

· 病例报告 ·

恶性血液病患者合并蜡样芽孢杆菌菌血症 1 例病例报告并文献回顾 *Bacillus cereus* bacteremia in patients with malignant hematopathy: one case report and literature review

徐春晖(XU Chun-hui)¹, 林竹(LIN Zhu)², 宿扬(SU Yang)¹, 田志颖(TIAN Zhi-ying)¹, 吕燕霞(LV Yan-xia)¹, 孙福军(SUN Fu-jun)¹, 林青松(LIN Qing-song)¹

(1 中国医学科学院血液病医院 血液学研究所, 天津 300020; 2 天津市第一中心医院, 天津 300192)

(1 Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China; 2 Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

[关键词] 血液病; 蜡样芽孢杆菌; 菌血症; 粒细胞缺乏

[中图分类号] R515.3 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2018)10-0932-03

蜡样芽孢杆菌是革兰阳性需氧芽孢杆菌, 广泛分布于自然环境并可长期存在于医院环境中^[1-2]。蜡样芽孢杆菌可引起不同程度的感染, 如食物中毒、局部感染、菌血症等。尽管血标本中芽孢杆菌的分离经常考虑为污染, 但蜡样芽孢杆菌对于血液病患者往往为血流感染的病原菌, 甚至可伴发严重的并发症, 即颅内感染, 病死率高达 42%^[3-4]。我国恶性血液病伴中性粒细胞缺乏患者中由该菌引起的菌血症并伴发神经系统症状的病例并不常见, 目前尚无报道。本文对某院一例恶性血液病患者在粒细胞缺乏期合并蜡样芽孢杆菌菌血症病例进行总结, 分析如下。

1 病历资料

1.1 病史 患者, 女, 15 岁, 2017 年 5 月确诊急性 T 淋巴细胞白血病, 予 VDLP 方案诱导化学治疗(化疗)达 CR, 流式残留病为阴性, 继续予 MAL(中剂量)方案、VMCP 方案巩固化疗。2017 年 9 月 27 日为进一步治疗入院, 伴继发糖尿病病史。

1.2 治疗经过 患者于 9 月 30 日开始接受 VICP 方案巩固化疗。在化疗第 11 天即 10 月 10 日胃痛伴呕吐, 全腹压痛肠鸣音弱, B 超见肠管积气, 考虑不完全性肠梗阻, 予禁食不禁药、灌肠等对症治疗。血常规分析: 白细胞计数(WBC) $0.03 \times 10^9/L$, 血

红蛋白(HGB) 102 g/L, 血小板(PLT) $59 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比(NEUT%) 无法计数。考虑患者正在接受化疗且处于粒细胞缺乏期, 给予伊曲康唑(口服)预防真菌感染, 给予头孢哌酮/他唑巴坦(2.25 g, q8h, 静脉滴注)预防肠道感染。

10 月 14 日灌肠后排黄色稀水便, 排气增多, 肠鸣音弱, 但患者体温 39℃, 粪隐血阳性, 全腹压痛, 伴低蛋白血症。鉴于该患者处于粒细胞缺乏期, 考虑肠道感染。10 月 15 日胸腹 CT: 左肺感染性病变, 胃壁水肿, 十二指肠壁稍增厚, 肝内低密度影。伊曲康唑口服依从性差, 故改为卡泊芬净静脉滴注抗真菌治疗, 更改头孢哌酮/他唑巴坦为美罗培南(1g, q8h, 静脉滴注)抗感染治疗, 并送检血培养标本。10 月 17 日患者体温 39.2℃ 且不缓解, 开始出现咳嗽咳痰, 排红色稀水便, 全腹压痛并伴有重度低蛋白血症。患者全身水肿, 伴有胸腔积液、心包积液及消化道水肿。血液检查结果: WBC $0.43 \times 10^9/L$, NEUT% $0.02 \times 10^9/L$, 血清清蛋白(ALB) 21.5 g/L, 总胆红素(TBIL) 97 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(DBIL) 30.4 $\mu\text{mol/L}$, 非结合胆红素(IBIL) 66.6 $\mu\text{mol/L}$ 。10 月 14 日及 17 日送检血培养回报结果均为蜡样芽孢杆菌(每次均为经静脉抽血送需氧、厌氧双瓶培养, 均为双瓶报阳), 调整抗细菌感染方案为去甲万古霉素(400 mg, q8h)联合美罗培南。10 月 18 日患

[收稿日期] 2017-11-23

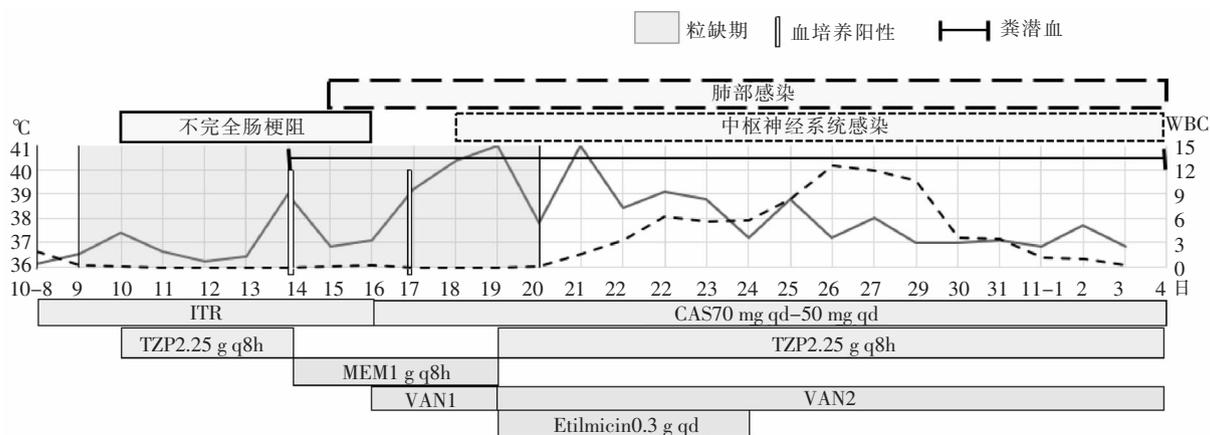
[作者简介] 徐春晖(1985-), 女(汉族), 浙江省绍兴市人, 主管技师, 主要从事临床微生物的分离鉴定、细菌耐药研究。

[通信作者] 林青松 E-mail: linqingsong@ihcams.ac.cn

者一般情况差,体温最高达 40.3℃,并出现意识丧失,格拉斯哥昏迷评分(GCS)2-2-2,双眼右上凝视,体温最高 40℃。头颅 CT:多发低密度影,考虑感染性病变。蜡样芽孢杆菌药敏试验结果显示美罗培南耐药、万古霉素敏感,将去甲万古霉素调整为万古霉素(1 000 mg,q12h)抗感染,并给予甘露醇脱水、丙帕他莫、地塞米松。10 月 21 日患者无好转,持续昏迷,高热,痰多。WBC $1.76 \times 10^9/L$,NEUT $1.26 \times 10^9/L$ 。10 月 24 日患者出现呼吸衰竭加重,转至重症医学科,患者深度昏迷,GCS 评分 1-1-1,

血气分析提示呼吸衰竭,给予气管插管及机械通气。调整抗感染方案为哌拉西林/他唑巴坦、万古霉素联合卡泊芬净。血液检查结果:WBC $5.76 \times 10^9/L$,NEUT $5.62 \times 10^9/L$,ALB 32.5 g/L。

10 月 25 日患者病情继续进展,出现低血压休克。头部 CT 回报双侧额顶枕叶脑组织肿胀,环池未显示,中线结构向左移,脑疝待除外。神经外科会诊行脑室外引流术,可见淡血性液体引出。期间患者多次血培养结果均阴性。患者病情逐渐进展,于 11 月 4 日死亡。临床病程及抗菌药物使用示意图见图 1。



注:ITR 为伊曲康唑;CAS 为卡泊芬净首日 70 mg qd,之后为 50 mg qd;TZP 为哌拉西林/他唑巴坦;MEM 为美罗培南;VAN1 为去甲万古霉素 400 mg q8h;VAN 2 为万古霉素 1 000 mg q12h;Etilmicin 为依替米星;实线为体温;虚线为 WBC

图 1 患者临床病程及抗菌药物使用示意图

2 讨论

蜡样芽孢杆菌主要引起肠道感染与肠外感染两种类型。因其广泛存在,尤其芽孢形态可耐高温等食物消毒方式,容易造成食物污染引起食物中毒而造成肠道感染,呕吐和腹泻为其主要症状。血流感染、中枢神经系统感染等在免疫缺陷患者中已有报道^[5]。蜡样芽孢杆菌的致病性与其产生组织破坏性的多种毒素有关。主要分泌的外毒素有磷脂酶、呕吐毒素、腹泻毒素(溶血素 BL、非溶血性的肠毒素 HNE 和细胞毒素 K)等^[6]。蜡样芽孢杆菌的致病性强弱取决于毒力因子,有文献^[7]报道我国蜡样芽孢杆菌主要携带溶血素 BL 基因、肠毒素 T 基因和细胞毒素 K 基因,表明有可能对感染者产生严重的危险性。

蜡样芽孢杆菌引起感染症状与患者的免疫状态有关,在免疫正常人群,症状倾向于食物中毒与局部感染,多为局限和自限性感染,罕有菌血症的报道

(偶见于静脉注射吸毒者),且多为一过性菌血症^[1, 8]。免疫低下患者感染蜡样芽孢杆菌可导致感染性休克、脑膜炎、脑脓肿、结肠炎、心内膜炎、呼吸系统感染及感染相关的凝血功能障碍和出血^[9]。中性粒细胞缺乏患者以蜡样芽孢杆菌菌血症多见,并更易进展为脓毒症^[10]。有文献^[11]报道在血液病蜡样芽孢杆菌菌血症患者中中性粒细胞缺乏患者占 80%,改善粒细胞缺乏状态有助于改善菌血症患者的预后。与普通人群相比,在恶性血液病患者中,蜡样芽孢杆菌更容易侵犯中枢神经系统,该菌可引起脑膜炎、脓肿以及出血,目前其致病机制尚不明确,但患者往往处于粒细胞缺乏期(此人群比率可达 33%~50%)、接受诱导化疗或血液病复发、接受大剂量糖皮质激素治疗或近期使用过广谱抗菌药物^[1, 12]。颅内感染往往预后不良,推荐及早使用影像手段评估患者中枢神经系统状态,有助于抗菌药物的足量使用来降低病死率^[3]。有文献^[13]报道蜡样芽孢杆菌菌血症的危险因素包括:抗菌药物的

广泛使用,不洁毛巾的重复使用,中央静脉导管的使用以及恶性血液病;导致死亡的危险因素包括中性粒细胞缺乏,延迟治疗与中枢神经系统症状。

本例恶性血液病患者同时继发糖尿病,在化疗过程中出现肠梗阻并继发肠道感染,发热及粪潜血阳性期间两次经皮静脉血培养阳性,质谱鉴定均为蜡样芽孢杆菌。患者转归不佳考虑与以下原因有关:(1)宿主因素。患者在化疗后处于粒细胞缺乏期,伴胃肠道感染,考虑该菌来自肠道的可能性大,而持续性的消化道出血控制不佳,自身免疫功能极度缺陷,且后期继发颅内感染、肺部感染等,多脏器感染使感染的控制雪上加霜。(2)药物因素。患者在 10 月 14 日已经发生血流感染(血培养阳性),首先选用的美罗培南对蜡样芽孢杆菌耐药,在 2 天之后开始联合使用去甲万古霉素,达到稳定的血药浓度的时间更为延迟。且患者本身一直伴有低蛋白血症,后期发生水肿,表现分布容积增高,在无血药浓度监测的情况下,对于万古霉素是否能达到有效的谷浓度不能确定^[14]。(3)病原菌因素。蜡样芽孢杆菌产生多种毒素和磷脂酶,造成机体器官损伤。

蜡样芽孢杆菌因产 β -内酰胺酶往往对青霉素及头孢菌素耐药,一般情况下对碳青霉烯类药物敏感,但碳青霉烯类药物耐药已有报道^[15-16],对克林霉素的耐药率可达 65.5%,对左氧氟沙星的耐药率为 10.3%^[13],目前尚无对万古霉素耐药的报道。对于伴发颅内感染的蜡样芽孢杆菌系统性感染,有文献^[17]报道抗菌药物联合粒细胞-集落刺激因子并辅以外科引流有助于感染的控制。中性粒细胞缺乏伴发热往往炎症症状体征不明显,发热往往是唯一感染征象,未及时给予恰当的抗菌药物可导致患者病死率升高^[18]。及时正确的留取血培养标本对于确诊血流感染十分关键,正确分离鉴定菌株,并根据分离菌株的药敏情况选择抗菌药物有助于感染的控制。

[参 考 文 献]

[1] Tusgul S, Prod'hom G, Senn L, et al. *Bacillus cereus* bacteraemia; comparison between haematologic and nonhaematologic patients[J]. *New Microbes New Infect*, 2016, 15: 65-71.

[2] Rhee C, Klompas M, Tamburini FB, et al. Epidemiologic investigation of a cluster of neuroinvasive *Bacillus cereus* infections in 5 patients with acute myelogenous leukemia [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2(3): ofv096.

[3] Hansford JR, Phillips M, Cole C, et al. *Bacillus cereus* bacteraemia and multiple brain abscesses during acute lymphoblastic

leukemia induction therapy [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(3): e197-201.

[4] Brouland JP, Sala N, Tusgul S, et al. *Bacillus cereus* bacteraemia with central nervous system involvement: a neuropathological study[J]. *Clin Neuropathol*, 2018, 37(1): 22-27.

[5] Kotiranta A, Lounatmaa K, Haapasalo M. Epidemiology and pathogenesis of *Bacillus cereus* infections[J]. *Microbes Infect*, 2000, 2(2): 189-198.

[6] Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(2): 382-398.

[7] 庄子慧,何丽,郭云昌,等.我国食源性蜡样芽孢杆菌毒力基因和药物敏感性研究[J].*中国食品卫生杂志*, 2013, 25(3): 198-200.

[8] 芦群,齐萍,赵振全,等.蜡样芽孢杆菌性眼内炎引起眶蜂窝织炎一例[J].*中华眼科医学杂志*, 2013, 3(5):297-298

[9] Chou YL, Cheng SN, Hsieh KH, et al. *Bacillus cereus* septicemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literature[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49(3): 448-451.

[10] Inoue D, Nagai Y, Mori M, et al. Fulminant sepsis caused by *Bacillus cereus* in patients with hematologic malignancies: analysis of its prognosis and risk factors[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(5): 860-869.

[11] Aygun FD, Aygun F, Cam H. Successful treatment of *Bacillus cereus* bacteremia in a patient with propionic acidemia[J]. *Case Rep Pediatr*, 2016, 2016: 6380929.

[12] Gaur AH, Patrick CC, McCullers JA, et al. *Bacillus cereus* bacteremia and meningitis in immunocompromised children [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(20): 1456-1462.

[13] Ikeda M, Yagihara Y, Tatsuno K. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Bacillus cereus* blood stream infections[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2015, 15(14): 43-47.

[14] 陈陌义,管向东,何礼贤,等.万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J].*中国新药与临床杂志*, 2011, 30(8):561-573.

[15] Uchino Y, Iriyama N, Matsumoto K, et al. A case series of *Bacillus cereus* septicemia in patients with hematological disease[J]. *Intern Med*, 2012, 51(19): 2733-2738.

[16] Katsuya H, Takata T, Ishikawa T, et al. A patient with acute myeloid leukemia who developed fatal pneumonia caused by carbapenem-resistant *Bacillus cereus*[J]. *J Infect Chemother*, 2009, 15(1): 39-41.

[17] Sakai C, Iuchi T, Ishii A, et al. *Bacillus cereus* brain abscesses occurring in a severely neutropenic patient: successful treatment with antimicrobial agents, granulocyte colony-stimulating factor and surgical drainage[J]. *Intern Med*, 2001, 40(7): 654-657.

[18] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会.中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J].*中华血液学杂志*, 2016, 33(8):693-696.