

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20205115

· 论 著 ·

## 肺炎链球菌感染相关溶血尿毒综合征 1 例及文献复习

李广波, 刘翠华

(郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院肾脏风湿科, 河南 郑州 450018)

**[摘要]** **目的** 了解儿童肺炎链球菌感染相关溶血尿毒综合征(SP-HUS)的临床特点及治疗转归。**方法** 回顾性分析 1 例采用血浆置换(PE)治疗 SP-HUS 患儿的临床资料,并查阅相关文献进行分析。**结果** 患儿男性,3 岁 3 个月,因咳嗽 10 d,加重伴发热、胸痛 3 d 为代主诉入院,具有溶血尿毒综合征(HUS)三联征,肺泡灌洗液培养和痰培养均为肺炎链球菌,诊断 SP-HUS 成立,经积极抗感染同时联合 3 次连续性肾替代治疗(CRRT)和 2 次 PE 治疗,患儿病情逐渐好转出院。文献复习发现,国内报道的两例 SP-HUS 患儿年龄分别为 1 岁 6 个月、3 岁,均以肺炎起病,经积极抗感染和支持对症治疗,均好转出院。**结论** 对于肺炎链球菌感染患儿应加强重视,警惕并发 HUS,婴幼儿为高危人群,综合治疗是治疗成功的关键。

**[关键词]** 溶血尿毒综合征;肺炎链球菌;儿童

**[中图分类号]** R725.7

### *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: a case report and literature review

LI Guang-bo, LIU Cui-hua (Department of Renal and Rheumatology, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand the clinical characteristics and treatment outcome of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome (SP-HUS) in children. **Methods** Clinical data of one child with SP-HUS treated by plasma exchange (PE) were analyzed retrospectively, relevant literatures were reviewed and analyzed. **Results** The male patient, 3 years and 3 months old, was admitted to the hospital due to cough for 10 days, and aggravated fever and chest pain for 3 days, he had the triad of HUS, *Streptococcus pneumoniae* was found in both alveolar lavage fluid culture and sputum culture, diagnosis of SP-HUS was confirmed, after active anti-infective combined with 3 times of continuous renal replacement therapy (CRRT) and 2 times of PE therapy, patient's condition gradually improved and was discharged from hospital. The literature review found that two cases of SP-HUS reported in China were 1 year old, 6 months old and 3 years old respectively, all originated from pneumonia, after active anti-infective and supportive therapy, they all improved and discharged from hospital. **Conclusion** For children with *Streptococcus pneumoniae* infection, more attention should be paid to the prevention of HUS complications, infants and young children are high-risk groups, and comprehensive therapy is the key to successful therapy.

**[Key words]** hemolytic uremic syndrome; *Streptococcus pneumoniae*; child

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是儿童急性肾损伤的常见原因之一,其特征

是微血管病性溶血性贫血、血小板减少症和急性肾损伤三联征<sup>[1]</sup>。HUS 可以由许多因素诱发,感染、

[收稿日期] 2019-02-14

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020667)

[作者简介] 李广波(1980-),男(汉族),河南省濮阳市人,主治医师,主要从事儿童肾脏风湿疾病诊治研究。

[通信作者] 刘翠华 E-mail:lchlch123@126.com

多种毒素、抗内皮细胞抗体、药物等因素使血管内皮细胞损伤是发病的关键,感染是诱发 HUS 的首要因素<sup>[2]</sup>。肺炎链球菌感染相关溶血尿毒综合征(*Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome, SP-HUS)是侵袭性肺炎链球菌感染导致的一种罕见且严重的并发症,大多数病例发生在新生儿和 2 岁以下儿童<sup>[3]</sup>。SP-HUS 的临床表现较重,总体预后较差,高达 85% 的患者需要透析,病死率 $>10\%$ <sup>[4]</sup>。现将我院在积极抗感染治疗的基础上联合血液净化成功救治的 1 例 SP-HUS 患儿的临床资料报告如下。

## 1 病历资料

1.1 病史 患儿,男性,3 岁 3 个月,急性起病,以“咳嗽 10 d,加重伴发热、胸痛 3 d”为代主诉入院。起病初期当地诊所诊断上呼吸道感染,予口服药物后咳嗽较前好转,家属自行停药 2 d;患儿咳嗽逐渐加重,伴高热,热型不规则,出现右侧胸痛、呼吸急促,当地医院行胸部 CT 示大叶性肺炎,急诊以重症肺炎(大叶性肺炎)为诊断收住我院儿科重症监护病房(PICU)。发病以来患儿精神反应差,饮食差,睡眠较前增多,大便次数少,尿量少。患儿既往体质一般,否认结核接触史。患儿为第 2 胎第 2 产,出生体重 3.2 kg,未接种肺炎链球菌疫苗,余按计划预防接种。父母非近亲婚配,家人体健,无类似病史及反复贫血史。

1.2 入院情况 入院后体格检查:体温 37.2℃,脉搏 156 次/分,呼吸 52 次/分,血压 108/77 mmHg,血氧饱和度 95%。神志清,精神反应差,全身皮肤无出血点及紫癜,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,鼻导管吸氧,下口唇无发绀,口唇干燥,口腔黏膜光滑,咽充血,扁桃体 II 度肿大,未见脓苔,颈软,鼻翼煽动,呼吸急促,三凹征弱阳性,右肺触觉语颤增强,右肺叩诊浊音,双肺呼吸音粗,右肺呼吸音低,可闻及中等量细湿啰音及痰鸣音,心音稍低钝,律齐,心前区未闻及明显病理性杂音。腹软,肝脾肋下未触及,未触及包块,肠鸣音存在。四肢肌张力正常,膝腱反射存在,布氏征阴性,双侧巴氏征阴性,双侧克氏征阴性,四肢末梢温。入院后行辅助检查。(1)实验室血、尿常规检查:血常规示白细胞计数  $3.63 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比 68.9%,淋巴细胞百分比 17.9%,血红蛋白 118 g/L,红细胞压积 33.1%,红细胞平均体积 78.3 fl,血小板计数  $20 \times$

$10^9/L$ ,网织红细胞比率 2.5%;C 反应蛋白 61.83 mg/L;外周血涂片检查示红细胞大小不一,易见红细胞碎片;尿常规示红细胞计数 5~7 个/HP,尿潜血阳性(3+),尿蛋白(1+)。(2)病原微生物培养:肺泡灌洗液培养和痰培养均为肺炎链球菌。(3)生化及免疫检查:丙氨酸氨基转移酶 28.4 U/L,门冬氨酸氨基转移酶 109.5 U/L,总蛋白 64.1 g/L,清蛋白 34.3 g/L,总胆红素 78.1  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素 10.1  $\mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素 68  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 6.6 mmol/L,肌酐 60.4  $\mu\text{mol/L}$ ,乳酸脱氢酶 1 903.3 U/L,血清钠 132 mmol/L,钾 4.1 mmol/L。Coombs 试验示直接抗人球蛋白试验阳性,间接抗人球蛋白试验阴性;血补体 C3:1.16 g/L,补体 C4:0.27 g/L。(4)胸腔积液检查:色红、浑浊,白细胞计数  $1 800 \times 10^6/L$ ,大量新鲜红细胞,李凡他试验(+),单核细胞 32%,多核细胞 68%。(5)凝血功能:血浆凝血酶原时间 15.2 s,血浆凝血酶原国际标准化比例 1.28,活化部分凝血活酶 28.1 s,纤维蛋白原 2.96 g/L,凝血酶原活动度 63%,纤维蛋白原浓度 2.96 g/L,凝血酶时间 17.8 s,D-二聚体 3.03  $\mu\text{g/mL}$ 。(6)影像学检查:胸部 CT 示右侧胸腔积液;肺炎,右肺显著;气道重建未见明显异常。胸腔 B 超示右侧肺实变并胸腔积液(右侧胸腔自后肋间探查:内可见等回声组织,范围约 60.5 mm $\times$ 16.9 mm,等回声组织与胸廓间无回声,厚约 6.6 mm。左侧胸腔未见明显无回声)。

1.3 诊疗经过 入院后根据患儿发热、咳嗽伴气促,右肺呼吸音低,血常规提示三系降低,C 反应蛋白(CRP)升高,结合胸部 CT 及痰培养结果,诊断为肺炎链球菌肺炎(重症)、严重脓毒症。入院后予心电监护、氧气吸入,予亚胺培南/西司他丁、阿奇霉素联合抗感染,同时给予甲泼尼龙减轻炎症反应。入院第 3 天血红蛋白(87 g/L)及血小板计数( $8 \times 10^9/L$ )进一步下降,且出现尿量减少、尿色呈酱油色,尿素氮(39.9 mmol/L)、肌酐(272  $\mu\text{mol/L}$ )显著升高,结合血乳酸脱氢酶升高,间接胆红素升高,直接 Coombs 试验阳性,肺泡灌洗液及痰培养结果提示肺炎链球菌感染,故诊断 SP-HUS 成立。经上述治疗病情逐渐加重,虽然药敏结果显示肺炎链球菌对头孢噻肟、头孢吡肟、阿莫西林、青霉素、利奈唑胺均敏感,但考虑到患儿年龄小、病情危重,抗菌药物逐渐升级治疗有可能错过最佳治疗时机,故选择了利奈唑胺加强抗感染,同时给予静脉滴注人免疫球蛋白支持治疗,甲泼尼龙继续抗炎,输注洗涤红细胞支

持治疗。由于在治疗过程中患儿出现尿量明显减少,故联合应用 3 次持续性肾替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)和 2 次血浆置换(plasma exchange,PE)。患儿行右侧颈内静脉置管,CRRT 和 PE 均应用瑞典金宝 Gambro Prismaflex,CRRT 滤器选择 Prismaflex M60(瑞典金宝,AN69,膜面积 0.6 m<sup>2</sup>),血流速度为 3~5 mL/kg/min,透析液速度为 25~35 mL/kg/h,置换液速度为 35~50 mL/kg/h;血浆分离器为瑞典金宝膜型血浆分离器 TPE1000(膜材质为聚丙烯,膜面积 0.15 m<sup>2</sup>,管路容量 48 mL),每次血浆置换量为患儿血浆量的 1.0~1.5 倍,约 40~60 mL/kg 体重。经上述综合治疗,患儿病情逐渐好转,1 个月后复查,血小板恢复正常,血红蛋白升高,末梢血破碎红细胞消失,肾功能恢复正常,尿常规正常;肺部感染明显吸收,病情好转出院。随访:出院半年后随访,胸部 CT 复查提示两肺感染吸收,血红蛋白正常,血小板正常,肾功能正常,尿常规未见异常。

## 2 讨论

SP-HUS 是一种罕见且较为严重的疾病,主要影响幼儿,其与难治的肺炎链球菌肺炎密切相关<sup>[5]</sup>。国内报道的两例病例年龄分别为 1 岁 6 个月、3 岁,均以肺炎起病<sup>[6-7]</sup>。本例患儿为 3 岁 3 个月学龄前男童,急性起病,病史短,进展快,症状主要表现为发热、咳嗽伴胸痛、呼吸困难,肺部炎症重伴胸腔积液,炎症指标明显升高,血常规提示三系降低,起病初期考虑重症肺炎合并严重脓毒血症,但患儿很快出现典型的 HUS 三联征:微血管病性溶血性贫血(溶血性贫血、外周血见破碎红细胞)、血小板减少、急性肾损伤,且直接 Coombs 试验阳性,结合肺泡灌洗液及痰培养结果提示肺炎链球菌感染,故诊断 SP-HUS 成立。

肺炎链球菌仍然是世界上儿童肺炎和菌血症的主要病原体。肺炎链球菌常定植于健康人(尤其是儿童)的鼻咽部,可引起侵袭性和非侵袭性疾病。2013 年,全球有 935 000 例 5 岁以下儿童死于肺炎,其中排在第一位的致病菌即为肺炎链球菌<sup>[8]</sup>。研究<sup>[9]</sup>发现,明确诊断为肺炎链球菌肺炎的 50 例患儿(平均年龄为 3~5 岁)中有 10 例并发 HUS,而在这 10 例 SP-HUS 中有 3 例病情危重,采用了体外膜肺氧合治疗,研究者发现白细胞减少、血小板减少和高 CRP 水平是死亡的重要预测因子。肺炎链球菌表达

3 种不同的神经氨酸酶(NanA、Nan B 和 Nan C)<sup>[10]</sup>,特异性识别呼吸道上皮细胞表面糖链末端的唾液酸分子,促进细胞黏附和细菌定植,其中 Nan A 是肺炎链球菌的主要致病因子<sup>[11]</sup>。SP-HUS 的特征是伴随微血管溶血和血小板减少,通常会造成广泛的肾损伤。发病机制已被归因于肺炎链球菌表达的神经氨酸酶对机体红细胞和肾小球中隐蔽的 Thomsen-Friedenreich(TF)抗原的解蔽作用。1977 年 Klein 等<sup>[12]</sup>首次提出了 SP-HUS 的概念并指出红细胞、血小板、肾小球内皮细胞表面的结构成分 TF 隐蔽抗原在 SP-HUS 的发病中发挥了重要作用。这种抗原正常情况下被神经氨酸覆盖,肺炎链球菌产生的神经氨酸酶可水解细胞表面的 N-乙酰神经氨酸,TF 抗原暴露后与宿主 IgM 抗体结合引发的抗原-抗体反应可导致 HUS 一系列的临床表现<sup>[13]</sup>。Burin des Rozières 等<sup>[14]</sup>的一项前瞻性研究证实 SP-HUS 患儿的神经氨酸酶的活性明显升高,TF 抗原暴露增多。

此外,有学者<sup>[15]</sup>认为补体调节异常也可能在 SP-HUS 的发病中发挥一定作用。但本例患儿诊治期间补体 C3、C4 均正常,所以有关补体调节异常是否参与 SP-HUS 的发病,还有待进一步的临床研究。

SP-HUS 患者病情一般较重,75%以上需要透析治疗,但因发病年龄小,加之感染重和循环不稳定,故选择 CRRT 优于普通血液透析<sup>[16]</sup>。本例患儿在治疗过程中出现尿量明显减少,故联合应用了 CRRT 治疗,其不仅可以减轻水负荷,还可以清除部分中小分子的致病物质和内生性代谢废物;此外感染可能危及生命,需要充分抗感染和支持治疗。该患儿明确诊断后根据药敏结果选用敏感的抗菌药物积极抗感染治疗,短时间应用糖皮质激素,可以减轻炎症反应,同时联合应用 2 次 PE 治疗,病情逐渐缓解,另外在 PE 治疗过程中未见明显不良反应。关于 SP-HUS 是否给予 PE,目前存在争议,因为成人血浆中含有针对 TF 抗原的 IgM 抗体,故大多学者推荐避免应用;但临床上罕见有 PE 加重病情的报道,也有学者建议对重症 SP-HUS 治疗可能有效。本病例在 SP-HUS 发病早期积极采用 PE 治疗,患儿病情逐渐好转未见不良反应。因此,可推测 PE 治疗儿童 SP-HUS 的作用可能是清除部分神经氨酸酶、抗 TF 抗体和炎症因子。此外,本病例也有值得商榷之处。即尽管培养出的肺炎链球菌对 β-内酰胺类抗生素敏感,但治疗时采用利奈唑胺,

对于此类危重的患者是应该使用价廉的  $\beta$ -内酰胺类药物,还是使用利奈唑胺治疗,仍需进一步研究证实。

综上所述,对于肺炎链球菌感染患儿应警惕并发 HUS,积极应用敏感抗菌药物是治疗成功的关键,可以联合应用血液净化。SP-HUS 发病的始发因素是肺炎链球菌释放大量的神经氨酸酶,尤其是神经氨酸酶 A,国外已经进行肺炎链球菌神经氨酸酶抑制剂的研究<sup>[17]</sup>,相信不久神经氨酸酶抑制剂的应用有望能改善 SP-HUS 的治疗效果。

#### [参考文献]

- [1] Bajracharya P, Jain A, Baracco R, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: a clinical conundrum[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(10): 1615 - 1624.
- [2] Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(10): 1844 - 1859.
- [3] Groves AP, Reich P, Sigdel B, et al. Pneumococcal hemolytic uremic syndrome and steroid resistant nephrotic syndrome[J]. *Clin Kidney J*, 2016, 9(4): 572 - 575.
- [4] Banerjee R, Hersh AL, Newland J, et al. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(9): 736 - 739.
- [5] Veessenmeyer AF, Edmonson MB. Trends in US hospital stays for *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(7): 731 - 735.
- [6] 乔红梅, 马青山, 孙昊, 等. 肺炎链球菌相关的溶血尿毒综合征合并鲍曼不动杆菌感染 1 例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(6): 586 - 587.
- [7] 孟珊珊, 杨青, 韩国强, 等. 肺炎链球菌 3 型相关溶血尿毒症综合征一例临床分析[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(7): 535 - 539.
- [8] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and National causes of child mortality in 2000 - 13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 430 - 440.
- [9] Chiu NC, Chi H, Peng CC, et al. Retrospective study of

prognostic factors in pediatric invasive pneumococcal disease [J]. *PeerJ*, 2017, 5: e2941.

- [10] Owen CD, Lukacik P, Potter JA, et al. *Streptococcus pneumoniae* NanC: Structural insights into the specificity and mechanism of a sialidase that produces a sialidase inhibitor[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(46): 27736 - 27748.
- [11] Xu Z, Grafenstein SV, Walther E, et al. Sequence diversity of NanA manifests in distinct enzyme kinetics and inhibitor susceptibility[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25169.
- [12] Klein PJ, Bulla M, Newman RA, et al. Thomsen-Friedenreich antigen in haemolytic-uraemic syndrome[J]. *Lancet*, 1977, 2(8046): 1024 - 1025.
- [13] Singh AK, Osman AS, Woodiga SA, et al. Defining the role of pneumococcal neuraminidases and O-glycosidase in pneumococcal haemolytic uraemic syndrome[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(9): 975 - 984.
- [14] Burin des Roziers N, Chadebecq P, Bodivit G, et al. Red blood cell Thomsen-Friedenreich antigen expression and galectin-3 plasma concentrations in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia[J]. *Transfusion*, 2015, 55 (6 Pt 2): 1563 - 1571.
- [15] Szilágyi A, Kiss N, Bereczki C, et al. The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(9): 2237 - 2245.
- [16] Gargah T, Cherif M, Goucha-Louzir R, et al. Severe pneumococcal hemolytic • uremic syndrome in an 8-month-old girl[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012, 23(5): 1024 - 1027.
- [17] Walther E, Richter M, Xu Z, et al. Antipneumococcal activity of neuraminidase inhibiting artocarpin[J]. *Int J Med Microbiol*, 2015, 305(3): 289 - 297.

(本文编辑:周鹏程、陈玉华)

**本文引用格式:**李广波,刘翠华.肺炎链球菌感染相关溶血尿毒综合征 1 例及文献复习[J].中国感染控制杂志,2020,19(2):177 - 180. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20205115.

**Cite this article as:** LI Guang-bo, LIU Cui-hua. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: a case report and literature review[J]. *Chin J Infect Control*, 2020, 19(2): 177 - 180. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205115.