

本文引用格式:付芬芬,程艳超,徐发林,等.宏基因组学二代测序技术诊断先天性结核病1例[J].安徽医学,2023,44(8):1008-1009.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.029

宏基因组学二代测序技术诊断先天性结核病1例

付芬芬 程艳超 徐发林 夏磊 尚利宏

[关键词]宏基因组学;二代测序技术;先天性结核

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.029

1 病例资料

患儿,男,27天,因“咳嗽7天,发热3天,呼吸困难15小时”于2020年12月6日由当地医院转入我院。患儿系第1胎第1产,胎龄34⁺周,出生体质量2150g,后因早产、新生儿呼吸窘迫综合征于当地医院住院治疗18天治愈出院。出院后未接触母亲,由祖母携带人工喂养。未接种卡介苗及乙肝疫苗。无家族史,否认传染病接触史。

入院查体:体温38.8℃,脉搏150次/分,呼吸50次/分,血压65/32 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),体质量2750g,反应欠佳,口唇苍白,呼吸困难,吸气性三凹征阳性,双肺听诊呼吸音粗,可闻及少许细湿啰音,心音有力,未闻及杂音;腹胀,肝肋下3cm,质软边锐,脾肋下1cm,肠鸣音弱。初步诊断:①新生儿重症肺炎;②新生儿败血症;③颅内感染?;④早产儿;⑤低出生体质量儿。辅助检查:血常规,白细胞数 $16.15 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例78.8%,血红蛋白56g/L,红细胞压积18.4%,血小板 $82 \times 10^9/L$,血C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)143.3 mg/L,胸片示两肺炎(图1);胸部CT:双肺炎症性改变。痰培养:少量革兰阴性杆菌生长,多次痰涂片抗酸染色阴性,血培养阴性,脑脊液常规、生化及培养正常。

诊疗经过:经验性给予美罗培南联合万古霉素抗感染、机械通气、静脉营养、纠正酸碱失衡及电解质紊乱等治疗,患儿仍有体温波动及呼吸困难,心率160~180次/分,复查CRP较前上升,血小板进行性下降,加用氟康唑抗真菌治疗,完善G实验及GM实验阴性,骨髓细胞学未见异常,腹部彩超提示肝大、脾大及腹水,考虑存在肺炎合并心功能衰竭可能,给予西地兰强心、利尿及调整抗生素为美罗培南联合利奈唑胺和卡泊芬净抗感染,效果欠佳。入院第7天行纤维支气管镜检查并完善肺泡灌洗液及血液宏基因组二代测序技术(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)检测。血mNGS结果:结核分枝杆菌复合群,序列数5;肺泡灌洗液mNGS结果(图2):克雷伯氏菌序列数6,结核分枝杆菌复合群序列数1758,解脲支原体序列数2231。随后多次复查痰涂片抗酸染色结果阳性,胃液抗酸杆菌阴性,结核分枝杆菌复合群基因(MTB基因)阳性,血清抗TB-IgG弱阳性,对照先天性结核病诊断标准确诊为先天性结核病,转入专科医院给予病因治疗,病情得到控制。患儿确诊后其母亲亦确诊

肺结核并给予抗结核治疗。随访患儿现1岁2个月,一般情况良好。



注:两肺野透过度减低,可见多发斑片致密影。

图1 胸部X线

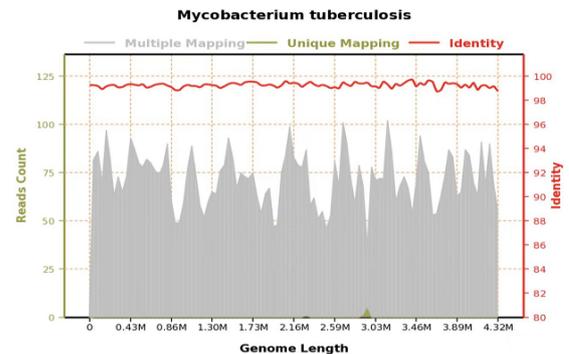


图2 肺泡灌洗液结核分支杆菌基因覆盖情况

2 讨论

先天性结核病发病年龄为1~57天,首发症状为发热、咳嗽、呼吸窘迫、纳差,体质量不增等,病程中表现呈非特异性,如腹胀、意识水平改变、癫痫发作、肝脾肿大和发绀等^[1]。由于临床表现缺乏特异性,易与新生儿呼吸窘迫综合征及其他先天性感染相混淆^[2],本例患儿以发热、咳嗽及呼吸困难为主要临床表现,是新生儿期感染性疾病常见临床表现,起初被误诊为新生儿肺炎。

目前,结核病的辅助检查方法有多种,确诊有赖于病原学检测,而结核特异性实验室检查对先天性结核的敏感性不足,阳性率差异较大。体液涂片找抗酸杆菌,需多次反复检测,阳性率不高。本例患儿入院时3次抗酸染色均阴性,mNGS提示新生儿结核病后,多次复查抗酸涂片转为阳性。结核杆菌培养需6~12周,无法满足快速诊断需求^[3]。结核感染T细胞斑点试验诊断结核病的阳性率接近100%,但文献^[4]报道该技术诊断阳性率仅为47.4%,且受结核杆菌感染时机、卡介苗接种及宿主免疫状态等干扰,假阴性及假阳性率均较高。肝脏活检或病变部位活检,虽然灵敏度高达100%,但因系有创操作限制了其在临床中的应用。先天性结核病的影像学改变呈非特异性,可表现为粟粒样结节、多发斑片影及肺门淋巴结病变^[5],但其早期表现不典型甚至阴性,不利于早期诊断^[6]。近年来, GeneXpert 基因检测技术开始应用于临床。研究^[7]表明,mNGS能快速检测结核分枝杆菌复合群,可用于活动性结核病的早期辅助诊断。许愿愿等^[8]报道9例重症结核患儿在疾病初期均完善了结核相关检查,无一项检查初始阳性率为100%,经肺泡灌洗液、脑脊液及血液多次送检mNGS,提高了早期诊断阳性率。

综上所述,先天性结核病临床表现缺乏特异性,传统实验室检查阳性率低,早期诊断困难,误诊率高;此外该病进展迅速,预后不良,早期诊断可显著改善预后。mNGS技术具有可快速、同时检测出更多疑似病原体基因序列的优势,且不受抗菌药物应用的影响,为传统检测技术难以诊断或治疗效果欠佳的新生儿重症感染提供参考。对于新生儿难治性感染,需考虑新生儿结核的可能,可应用mNGS技术早期诊断,精准治疗,改善预后。

参考文献

- [1] DU J, DONG S, JIA S, et al. Clinical characteristics and post-discharge follow-up analyses of 10 infants with congenital tuberculosis: a retrospective observational study[J]. *Pediatr Investig*, 2021, 5(2):86-93.
- [2] 王俊平,王艳丽,郑璇儿,等. 先天性结核病四例报告并文献复习[J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(9):615-622.
- [3] 夏世文,彭斯聪. 新生儿先天性结核的诊断与治疗[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(23):1766-1769.
- [4] 夏露,卢水华,李涛,等. 19例先天性结核患儿临床特征分析并文献复习[J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(8):854-857.
- [5] LI C, LIU L, TAO Y. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):131.
- [6] 王岩,赵顺英,彭芸,等. 先天性肺结核的影像特征及临床表现分析[J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(12):981-982.
- [7] 钱乔乔,刘婷,孙丹,等. 脑脊液二代测序对5例结核性脑膜炎患儿精准诊断价值研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(1):53-56.
- [8] 许愿愿,王昶,童文佳,等. 儿童重症结核病3例临床特点及宏基因组二代测序结果分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(15):1187-1190.

(2022-06-06收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)