

新生儿嗜肺军团菌肺炎2例

刘银芝 张榕 谢晶晶 郭琼 占彩霞 陈孟雨 李军帅 彭小明

[中南大学湘雅医学院附属儿童医院(湖南省儿童医院)新生儿科, 湖南长沙 410007]

[摘要] 患儿1, 女, 12 d, 因发热、咳嗽、呼吸困难、感染指标增高就诊, 需呼吸支持治疗, 血液及肺泡灌洗液宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)示嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*, LP), 诊断为LP肺炎、LP败血症, 予红霉素15 d、阿奇霉素5 d治疗痊愈出院。患儿2, 女, 11 d, 因呼吸困难、发热、感染指标增高伴多器官功能损伤就诊, 需机械通气, 血及脑脊液mNGS示LP, 诊断为LP肺炎、LP败血症、LP颅内感染, 予红霉素19 d治疗痊愈出院。新生儿LP肺炎无特异临床症状, 首选抗菌药物为阿奇霉素, 对不明原因新生儿重症肺炎使用mNGS可早期明确诊断。[中国当代儿科杂志, 2024, 26(9): 986-988]

[关键词] 肺炎; 军团菌; 宏基因组二代测序; 新生儿

Two cases of neonatal *Legionella pneumonia*

LIU Yin-Zhi, ZHANG Rong, XIE Jing-Jing, GUO Qiong, ZHAN Cai-Xia, CHEN Meng-Yu, LI Jun-Shuai, PENG Xiao-Ming. Department of Neonatology, Children's Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University (Hunan Children's Hospital), Changsha 410007, China (Email: liuyinzhi0837@163.com)

Abstract: Patient 1, a 12-day-old female infant, presented with fever, cough, dyspnea, and elevated infection markers, requiring respiratory support. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) of blood and bronchoalveolar lavage fluid revealed *Legionella pneumophila* (LP), leading to diagnoses of LP pneumonia and LP sepsis. The patient was treated with erythromycin for 15 days and azithromycin for 5 days, resulting in recovery and discharge. Patient 2, an 11-day-old female infant, presented with dyspnea, fever, elevated infection markers, and multiple organ dysfunction, requiring mechanical ventilation. mNGS of blood and cerebrospinal fluid indicated LP, leading to diagnoses of LP pneumonia, LP sepsis, and LP intracranial infection. The patient was treated with erythromycin for 19 days and was discharged after recovery. Neonatal LP pneumonia lacks specific clinical symptoms, and azithromycin is the preferred antimicrobial agent. The use of mNGS can provide early and definitive diagnosis for severe neonatal pneumonia of unknown origin. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(9): 986-988]

Key words: Pneumonia; *Legionella*; Metagenomic next-generation sequencing; Neonate

病例1, 女, 12 d, 因发热、咳嗽8 d, 呼吸困难5 d, 加重1 d转入我院。患儿生后4 d无明显诱因出现发热、咳嗽, 无喘息, 最高体温39℃, 于外院查WBC计数 $22.2 \times 10^9/L$ (参考值: $15 \times 10^9/L \sim 20 \times 10^9/L$), C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)48.5 mg/L (参考值: 0~3 mg/L), 予以阿莫西林克拉维酸钾抗感染及对症支持治疗, 热峰较前下降, 但仍反复发热, 生后7 d患儿出现气促, 查WBC计数 $15.1 \times 10^9/L$, CRP>320 mg/L, 予以阿莫西林克拉维酸钾联合美罗培南抗感染, 鼻导管吸氧5 d。

生后12 d患儿气促、呼吸困难加重, 查WBC计数 $25.7 \times 10^9/L$, CRP 128.08 mg/L, 予无创辅助通气后转我院继续治疗。个人史: 患儿系第4胎第2产, 胎龄40⁺₂周于外院顺产出生, 出生体重3.4 kg, Apgar评分不详, 羊水、胎盘、脐带无异常; 母亲及家族无特殊病史。体格检查: 体温38.1℃, 心率175次/min, 呼吸60次/min, 体重3.54 kg, 血压68/40 mmHg。精神反应欠佳, 皮肤欠红润, 呼吸急促, 可见明显三凹征, 双肺呼吸音粗, 可闻及湿啰音。辅助检查: 血常规示WBC计数 $23.15 \times 10^9/L$,

[收稿日期] 2024-05-28; [接受日期] 2024-08-08

[基金项目] 国家临床重点专科重大科研专项(20230081)。

[作者简介] 刘银芝, 女, 硕士, 副主任医师。Email: liuyinzhi0837@163.com。

CRP 104.37 mg/L, 肝肾功能、心肌酶、痰培养、血培养、呼吸道病毒抗原7项、新型冠状病毒核酸、血支原体抗体、咽拭子支原体培养, 以及脑脊液常规、生化、培养均未见异常。胸部X线片示肺炎并肺实变。生后14 d行纤维支气管镜肺泡灌洗, 生后16 d肺泡灌洗液宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)回报嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*, LP), 序列数24 055, 相对丰度96.18%; 生后14 d送检的血液mNGS亦回报LP, 序列数361, 相对丰度为96.52%, 且无其他致病菌, 同一份标本进行23S RNA验证, 确诊为LP感染。入院时予以美罗培南抗感染治疗4 d, mNGS结果回报后调整为红霉素15 d、阿奇霉素5 d抗感染治疗, 有创机械通气治疗12 d, 无创呼吸支持4 d, 鼻导管吸氧5 d。出院前复查胸部X线片示双肺炎症较前吸收减少, 复查感染指标均正常, 血液mNGS显示序列数为0, 住院33 d治愈出院。

病例2, 女, 11 d, 因呼吸困难3 d入院。患儿生后8 d出现气促、发绀, 呼吸困难进行性加重, 伴发热, 体温38.5℃, 于外院予气管插管呼吸机辅助通气, 实验室检查提示感染指标明显升高伴多器官功能损伤, 考虑病情危重转诊至我科。个人史: 患儿系第2胎第2产, 胎龄40周于当地卫生院顺产出生, 出生体重4.3 kg, Apgar评分不详, 羊水、胎盘、脐带无异常; 母亲及家族无特殊病史。体格检查: 体温37.4℃, 心率146次/min, 呼吸20次/min, 体重3.94 kg, 精神反应欠佳。自主呼吸弱, 呼吸不规则, 可见三凹征, 双肺呼吸音粗, 可闻及湿啰音。心音低钝, 肝右肋下3 cm, 质软, 脾左肋下1.5 cm, 肠鸣音减弱。辅助检查: 血常规示WBC $14.77 \times 10^9/L$; CRP 36.94 mg/L; 血生化示谷丙转氨酶4 325.10 IU/L (参考值: 0~40 IU/L), 谷草转氨酶7 795.00 IU/L (参考值: 0~40 IU/L), 尿素氮13.11 mmol/L (参考值: 1.8~8.2 mmol/L), 肌酸激酶387.0 U/L (参考值: 26~140 U/L), 肌酸激酶同工酶173.10 IU/L (参考值: 0~50 IU/L); 痰培养、血培养、呼吸道病毒抗原7项、新型冠状病毒核酸、手足口病毒核酸、咽拭子支原体培养, 以及脑脊液常规、生化、培养均未见异常。胸部X线片示双肺渗出。生后13 d血液mNGS回报LP, 序列数49, 相对丰度89.09%; 生后20 d脑脊液mNGS同样检出LP, 序列数1, 相对丰度0.27%, 且无其他致病菌, 同一份标本进行23S RNA验证, 确诊为LP肺炎、LP败血症、LP颅内感染。入院时

予以美罗培南联合青霉素抗感染治疗2 d, mNGS结果回报后改红霉素治疗19 d, 有创机械通气8 d, 无创呼吸机支持3 d, 鼻导管给氧3 d, 住院21 d治愈出院。出院前复查血及脑脊液mNGS序列数均为0, 转氨酶降至正常。

讨论: 军团菌属于需氧、苛养的革兰氏阴性杆菌和兼性胞内致病菌, 是成人社区获得性肺炎和医院内肺炎的重要原因, 供水系统和冷却系统产生的气溶胶是军团菌传播的主要方式^[1-2]。成人高龄、合并免疫功能低下、男性、吸烟、实体器官移植患者等是LP肺炎的危险因素^[1-3]。新生儿LP肺炎罕见, 新生儿及儿童病例无明显性别差异, 以足月儿、院内感染多见, 对新生儿LP肺炎研究也发现, 29%患儿存在潜在疾病, 如早产、先天性心脏病、支气管肺发育不良等^[4]。本文2例患儿均为足月儿, 起病日龄均为生后早期, 不排除为生后院内感染或产时感染可能, 但这2例未经过感染源的验证, 无法明确其感染源。医疗机构定期对水源进行培养, 定期常规检测产科分娩池供水系统对预防军团菌感染有重要意义。

新生儿LP肺炎临床表现无特异性^[2], 军团菌并非新生儿肺炎的典型病原体, 新生儿科医师早期往往难以识别。LP肺炎最常见的临床特点为呼吸困难、发热、感染指标增高、需要呼吸支持, 部分患儿需体外膜肺氧合治疗^[5]。另外还有其他表现包括红斑疹、蜂窝织炎、脑出血、静脉血栓, 有文献报道皮肤表现为全身密集红色斑疹, 为军团菌的肺外表现, 考虑可能为非特异性免疫介导的皮肤反应^[6]。尽管没有特异性的临床特征可与其他肺炎鉴别, 但以下特征需高度警惕LP, 胃肠道症状、低钠血症、肝转氨酶增高、CRP >100 mg/L、 β 内酰胺类单药治疗对肺炎无效或存在水污染可能^[7-8]。本文2例患儿, 均有呼吸困难、发热、感染指标增高、需要呼吸支持, 患儿2还存在多器官功能损伤, 转氨酶明显增高, 与文献报道^[9]相符。该2例患儿临床表现与普通细菌性肺炎比较无明显特异性, 但相比新生儿常见的病毒性肺炎如呼吸道合胞病毒肺炎有一定差异, 新生儿呼吸道合胞病毒肺炎临床表现较重, 部分患儿出现咳嗽、喘息、肺部中小湿啰音、哮鸣音甚至呼吸衰竭^[10]。此2例患儿早期治疗效果不明显, 病情危重, mNGS病原学检查提示患儿1血液及肺泡灌洗液均检出LP, 患儿2血液及脑脊液均检出LP, 随后均更换为红霉素或阿奇霉素抗感染治疗, 患儿临床情况好转、感染指标及肝功能恢复正常,

治疗效果明显。

LP的传统诊断方法有培养、尿抗原检测、核酸检测,呼吸道样本培养是诊断LP的金标准,但军团菌并不在普通的培养基上生长,并且培养时间较长,不能早期明确诊断。尿抗原检测目前主要检测LP1型,有一定局限性。核酸检测和mNGS是较敏感且高效的检测方法,能快速检测病原。mNGS技术是一种新型的DNA/RNA检测技术,具有检测范围广、高效的特点,特别适用于新生儿危重症和疑难感染的诊断^[3]。本文2例不明原因重症肺炎患儿均通过mNGS技术明确为LP感染,体现了mNGS的高效性、准确性^[11]。

LP感染首选抗生素为大环内酯类抗生素和喹诺酮类抗生素,由于阿奇霉素和左氧氟沙星可杀菌,能达到较高的细胞内浓度,可穿透肺组织,为军团菌的首选治疗药物,但由于左氧氟沙星对关节软骨的影响在新生儿中禁用,因此新生儿LP肺炎首选阿奇霉素,治疗时间至少5 d,直到患儿临床症状稳定且至少48 h内无发热才考虑停药,重症肺炎患儿通常需要7~10 d^[3]。研究表明军团菌对克拉霉素、阿奇霉素、左氧氟沙星和红霉素敏感^[12],也有研究证明利福平可用于治疗效果不佳的患者^[13]。

综上所述,新生儿LP肺炎罕见,可导致新生儿发生严重的呼吸衰竭、感染性休克,危及生命,临床表现无特异性,常见为发热、呼吸困难或呼吸暂停、咳嗽、败血症、转氨酶增高等,少数可发现皮肤红斑疹、蜂窝织炎、静脉血栓等。多需要有创机械通气治疗,部分患儿需体外膜肺氧合治疗。新生儿首选治疗药物为大环内酯类抗生素,首选阿奇霉素。临床上发现肺炎和/或败血症对β内酰胺类抗生素治疗效果不佳时,且有水污染接触史,应考虑到LP感染的可能,mNGS是鉴定病原体的一种快速有效的方法,可用于LP的诊断。新生儿LP感染早期使用合适抗生素可避免死亡。

作者贡献声明:刘银芝负责文章撰写;张榕、谢晶晶、郭琼、占彩霞负责病例收集;陈孟雨、李军帅负责病例筛选;彭小明负责审核。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Allgaier J, Lagu T, Haessler S, et al. Risk factors, management, and outcomes of *Legionella* pneumonia in a large, nationally representative sample[J]. Chest, 2021, 159(5): 1782-1792. PMID: 33352192. DOI: 10.1016/j.chest.2020.12.013.

[2] Rapaka RR, Cross AS, McArthur MA. Using adjuvants to drive T cell responses for next-generation infectious disease vaccines[J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(8): 820. PMID: 34451945. PMCID: PMC8402546. DOI: 10.3390/vaccines9080820.

[3] Viasus D, Gaia V, Manzur-Barbur C, et al. Legionnaires' disease: update on diagnosis and treatment[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(3): 973-986. PMID: 35505000. PMCID: PMC9124264. DOI: 10.1007/s40121-022-00635-7.

[4] Perez Ortiz A, Hahn C, Schaible T, et al. Severe pneumonia in neonates associated with *Legionella pneumophila*: case report and review of the literature[J]. Pathogens, 2021, 10(8): 1031. PMID: 34451495. PMCID: PMC8400773. DOI: 10.3390/pathogens10081031.

[5] Leruste A, Rambaud J, Picard C, et al. Successful pediatric ECMO in a rare case of septic shock due to a community-acquired *Legionella* infection[J]. Med Mal Infect, 2017, 47(1): 68-70. PMID: 27810124. DOI: 10.1016/j.medmal.2016.09.006.

[6] Barton M, McKelvie B, Campigotto A, et al. Legionellosis following water birth in a hot tub in a Canadian neonate[J]. CMAJ, 2017, 189(42): E1311-E1313. PMID: 29061856. PMCID: PMC5654988. DOI: 10.1503/cmaj.170711.

[7] Bell H, Chintalapati S, Patel P, et al. *Legionella longbeachae* pneumonia: case report and review of reported cases in non-endemic countries[J]. IDCases, 2021, 23: e01050. PMID: 33511033. PMCID: PMC7817369. DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01050.

[8] Rothberg MB, Imrey PB, Guo N, et al. A risk model to identify *Legionella* among patients admitted with community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study[J]. J Hosp Med, 2022, 17(8): 624-632. PMID: 35880811. PMCID: PMC9531289. DOI: 10.1002/jhm.12919.

[9] Eidy H, Senger B, Steele J, et al. An atypical presentation of Legionnaires' disease[J]. Cureus, 2024, 16(5): e60856. PMID: 38910759. PMCID: PMC11192066. DOI: 10.7759/cureus.60856.

[10] Zhang XL, Zhang X, Hua W, et al. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children[J]. World J Pediatr, 2024, 20(1): 11-25. PMID: 38064012. PMCID: PMC10828005. DOI: 10.1007/s12519-023-00777-9.

[11] Zhang R, Zhuang Y, Xiao ZH, et al. Diagnosis and surveillance of neonatal infections by metagenomic next-generation sequencing[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 855988. PMID: 35401464. PMCID: PMC8989347. DOI: 10.3389/fmicb.2022.855988.

[12] Dunne WM, Picot N, van Belkum A. Laboratory tests for Legionnaire's disease[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(1): 167-178. PMID: 27979684. DOI: 10.1016/j.idc.2016.10.012.

[13] Griffin AT, Peyrani P, Wiemken T, et al. Macrolides versus quinolones in *Legionella* pneumonia: results from the community-acquired pneumonia organization international study[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(4): 495-499. PMID: 20202309.

(本文编辑:王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)