

## 诊疗经验

## Lemierre 综合征 1 例并文献复习\*

武小杰<sup>1</sup> 谢俊刚<sup>2\*</sup>, 武汉 430030

<sup>1</sup>武汉市第一医院呼吸与危重症医学科

<sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸内科

关键词 Lemierre 综合征; 坏死梭杆菌; 血栓; 脓毒血症

中图分类号 R631<sup>+</sup>.1; R563.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20210518

Lemierre 综合征(Lemierre syndrome, LS)是一种罕见的但具有潜在死亡威胁的疾病。又被称为咽喉感染后的败血症,因为常见的致病菌为坏死梭杆菌,因此又称坏死梭杆菌病,典型表现为口咽感染和颈内静脉脓毒性血栓性静脉炎以及继发于急性咽部感染的转移性脓毒性栓子为特点。LS 首次病例是由 Schottmuller<sup>[1]</sup>在 1918 年提出,但是 Lemierre 在 1936 年首次总结疾病的特点,因此这类疾病被命名为 Lemierre 综合征<sup>[2]</sup>。而近年来,可能由于抗生素耐药性或抗生素处方模式的改变,病例有所增加,因此该病被称为被遗忘又重现的疾病<sup>[3]</sup>。本文报道 1 例 Lemierre 综合征并复习相关文献。

### 病例资料

患者男,19 岁,酒吧从业人员。因“咽痛伴发热 5 d,腹痛伴皮肤巩膜黄染 4 d”于 2021 年 5 月 22 日入院。患者 5 天前受凉后出现咽痛,吞咽时明显,伴发热,体温最高至 39.5℃,感畏寒,无寒战,伴全身乏力、纳差,次日出现腹痛,上腹部为主,持续性,伴全身皮肤及巩膜发黄,期间出现一次恶心,呕吐胃内容物,伴干咳,胸痛,左侧肋弓处为主,吸气或咳嗽时加重,无胸闷。在当地医院查血常规示白细胞、中性粒细胞升高,肝功能示总胆红素及直接胆红素升高,胸部 CT 及上腹部 CT 示双肺多发结节、斑片状高密度影,肝、胆、胰、脾未见异常,初诊急性化脓性扁桃体炎,肺部感染,梗阻性黄疸,予以抗感染治疗(具体不详),患者上述症状进行性加重,复查血小板计数(PLT) $2 \times 10^9/L$ ,降钙素原(PCT)100ng/mL,超敏 C 反应蛋白(UCRP)139.65 mg/L,考虑重症感染转至武汉市第一医院,急诊查腹部 CT、血常规、肝肾功能、电解质及新型冠状病毒核酸阴性后,以“脓毒血

症”收入重症监护病房。既往有反复鼻腔出血病史,可自行停止。否认心肺疾病及其他疾病史,否认用药史,否认家族史。吸烟史 2 年,每天 1 包;饮酒史 2 年,每天红酒 2 两。否认旅游史及动物、植物接触史,否认药物及食物过敏史。

体格检查:T 36.1℃,R 24 次/min,HR 85 次/min, BP 105/49 mmHg。神志清楚,精神稍差,全身皮肤及巩膜黄染,双侧鼻腔活动性出血,量较多,咽部充血,双侧扁桃体 II 度肿大,未见脓性分泌物,颈软,全身浅表淋巴结未触及肿大,双肺呼吸音清,双肺未闻及干湿性啰音。患者 HR 85 次/min,心律齐,无杂音,腹软,全腹压痛,无反跳痛,Murphy 阴性,肝脾触诊无法配合,双下肢不肿,病理征阴性。辅助检查:血常规白细胞  $13.59 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 85.1%,血红蛋白 128.0 g/L,血小板  $4.0 \times 10^9/L$ ;UCRP 122.2 mmol/L;血生化:丙氨酸转氨酶(ALT)47 U/L,天门冬氨酸转氨酶(AST)40 U/L,总蛋白 52.6 g/L,白蛋白 27.9 g/L,球蛋白 24.7 g/L,总胆红素 224.7  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素 192.4  $\mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素 32.3  $\mu\text{mol/L}$ ,碱性磷酸酶 107 U/L, $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 80 U/L,尿素 7.09 mmol/L,肌酐 123  $\mu\text{mol/L}$ ,血  $K^+$  2.88 mmol/L, $Na^+$  127.3 mmol/L, $Cl^-$  87.9 mmol/L;凝血四项:凝血酶原时间 14.6 s,凝血酶原活动度 82.0%,国际标准化比值 1.12,纤维蛋白原 4.94 g/L,活化部分凝血活酶时间 40.5 s,凝血酶时间 17.3 s,D-二聚体定量 0.86  $\mu\text{g/mL}$ 。腹部 CT:脾大;左肾结石。

诊疗经过:根据患者病史、辅助检查资料等,诊断脓毒血症,肺部感染(继发于血源性可能性大),急性扁桃体炎,血小板减少,电解质紊乱(低钾、低钠),给予抗感染及对症支持治疗,逐步完善检查。外周血涂片示中性粒细胞胞浆颗粒增多增粗,血小

\*基金项目:武汉市卫计委科研计划资助项目(No:WX21Q07)

\*通信作者:谢俊刚,E-mail:xiiejgg@hotmail.com,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

板极重度减少,血肿瘤抗原指标正常,ANCA(-),GBM(-),风湿免疫全套(-),抗心磷脂抗体(-),G试验(-),GM(-)。左侧胸腔穿刺术检查,胸水常规:淡红色,李凡他试验阳性,有核细胞 $18\ 740\times 10^6/L$ ,中性粒细胞90%,淋巴细胞4%,巨噬细胞6%;胸水生化:葡萄糖5.09 mmol/L,总蛋白32.4/L,LDH 825 U/L,ADA 18 IU/L,真菌、细菌培养阴性,胸水细胞学示大量中性粒细胞,少许巨噬细胞。骨髓细胞学:粒系统增生,巨核细胞易见,无嗜血现象。骨髓活检:粒系统增生。骨髓新一代测序技术(next-generation sequencing,NGS)提示坏死梭杆菌(序列数4),血NGS提示坏死梭杆菌(序列数63)。颈静脉彩超提示左侧颈静脉内可见低回声团充盈(箭头表示处),加压后管腔不闭合,考虑左侧颈静脉血栓形成,见图1。结合患者为年轻人,以咽痛为起始症状,单侧颈静脉血栓形成,血及骨髓NGS均提示坏死梭杆菌,且合并脓毒血症,胸部CT提示多发结节影,见图2,临床确诊为LS,经过覆盖厌氧菌的治疗(比阿培南3 g,q8h)体温降至正常,22 d后复查胸部CT较前明显好转,见图3。

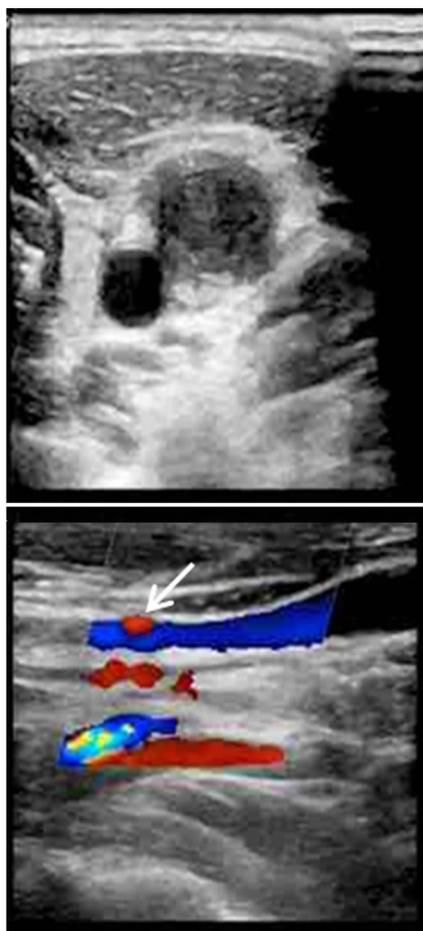


图1 颈静脉彩超

## 讨论

坏死梭杆菌是一种革兰阴性专性厌氧多形态杆菌(长丝到短杆),广泛存在于人的口腔、胃肠道及泌尿生殖系统中,属于条件性致病菌,该菌可产生的毒力因子有白细胞毒素、内毒素、溶血素和血细胞凝集素等<sup>[4]</sup>。白细胞毒素和溶血素主要与脓肿形成相关。Kanoe等<sup>[5]</sup>研究坏死梭杆菌对豚鼠肠系膜微循环的影响,结果发现血细胞凝集素能引起血栓的形成,最初在小静脉,然后在小动脉。但它并非唯一致病菌,研究表明其他细菌也可以引起类似症状,如链球菌、腐败艾肯氏菌、金黄色葡萄球菌、脆弱拟杆菌、肠球菌和肺炎克雷伯菌等<sup>[6]</sup>。有学者把由金黄色葡萄球菌引起的,但开始无口咽感染的疾病诊断为Lemierre-like综合征,特别见于2岁以下的儿童<sup>[7]</sup>。

Lemierre综合征患者通常为青少年或青年人,89%的患者年龄在10到35岁之间<sup>[8]</sup>,85%患者最早临床表现为咽喉疼痛等急性咽炎或扁桃体炎,感染延伸至邻近含有颈内静脉的侧咽部组织,受累血管经血行播散至其他器官,最常见的是肺部,引起肺脓肿的脓毒性肺栓塞,胸腔积液、脓胸、气胸。也可累及包括脾脏、关节、心脏、中枢神经系统。但是随着对该疾病的认识,一些非典型的病例也逐步被认识,如前列腺脓肿伴髂静脉血栓,血培养示坏死梭杆菌,称为前列腺-Lemierre综合征<sup>[9]</sup>。

目前LS的诊断需满足以下3个条件<sup>[10]</sup>:最近的咽部疾病;脓毒性栓子;颈内静脉血栓形成或血培养中发现坏死梭杆菌。关于感染性血栓的诊断,最佳的成像工具仍有争议。超声检查是一种无辐射和易于使用的床边工具,但其缺点是对新形成的血栓不太敏感,回声较弱,若血栓位于锁骨和下颌骨周围较深的组织区域,诊断也存在困难。磁共振成像是—种很好的方法<sup>[11]</sup>,可以显示所有解剖结构以及血栓和/或化脓性栓塞。对颈内静脉血栓的诊断金标准为颈部血管的增强CT显示腔内充盈缺损或血栓形成。由于坏死梭杆菌为专性厌氧菌,不易培养,有报道显示该细菌需要培养5~8d才有一定的阳性率<sup>[12]</sup>。而我们报道的病例中血NGS提示坏死梭杆菌,但培养5d后报告为阴性,可能原因为该患者培养前已使用多种抗生素且培养时间不够有关。

关于LS的治疗,主要为抗细菌药物的使用,局部脓肿引流及抗凝治疗。Gore等<sup>[13]</sup>分析抗凝治疗

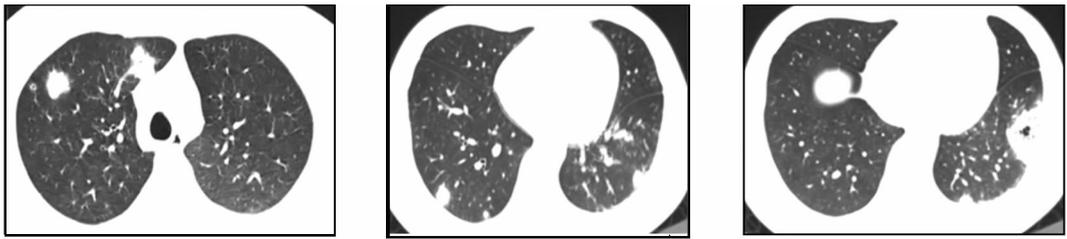


图2 入院时胸部CT

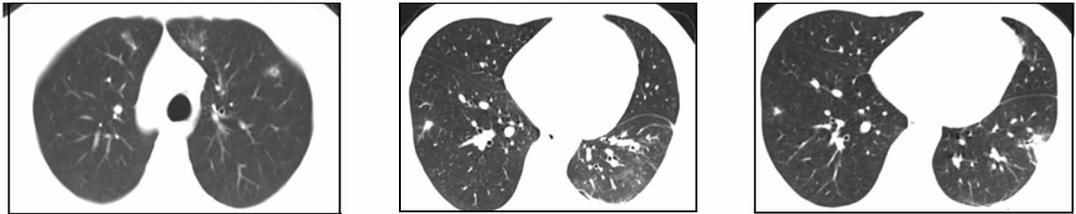


图3 治疗后胸部CT

对LS血管再通及死亡率的影响,结果显示抗凝与未抗凝治疗在血管再通或病死率方面无统计学差异,因而提示积极的静脉抗菌素治疗联合手术干预是LS的主要治疗方法。Campo等<sup>[14]</sup>强调一旦考虑该疾病,抗菌素治疗应立即启动,且开始应选择厌氧覆盖的广谱抗生素。由于坏死梭杆菌对青霉素耐药,尽管许多菌株对青霉素和甲硝唑合用敏感,但目前选择的药物仍主要是 $\beta$ -内酰胺类药物+酶抑制剂联合甲硝唑如哌拉西林-他唑巴坦联合甲硝唑。总疗程共4~6周,2周静脉治疗后口服序贯。

LS在临床中较为罕见,且无明显特征性临床症状及辅助检查,培养结果早期不易获取,早期诊断较为困难,若早期得不到有效救治,病死率较高,因此提高对本病的认识尤为重要。临床工作中若患者急性扁桃体、急性咽炎伴持续颈部疼痛和脓毒症需高度怀疑是否存在该疾病。

#### 参考文献

- 1 Kuppalli K, Livorsi D, Talati NJ, et al. Lemierre's syndrome due to fusobacterium necrophorum[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(10): 808-815.
- 2 Yombi JC, Bogaert T, Tribak K, et al. Lemierre syndrome of the femoral vein related to fusobacterium necrophorum abscess of vastus lateralis[J]. Emerg Med, 2016, 50(4): e191-193.
- 3 Lee WS, Jean SS, Chen FL, et al. Lemierre's syndrome: a forgotten and re-emerging infection[J]. Microbiol Immunol Infect, 2020, 53

(4): 513-517.

- 4 Terry Riordan. Human infection with fusobacterium necrophorum (Necrobacillosis) with a focus on Lemierre's syndrome[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(4): 622-659.
- 5 Kanoe M, Yamanaka M, Inoue M. Effects of fusobacterium necrophorum on the mesenteric microcirculation of guinea pigs[J]. Med Microbiol Immunol, 1989, 178(2): 99-104.
- 6 Sinave CP, Hardy GJ, Fardy PW, et al. The Lemierre syndrome: suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection[J]. Medicine (Baltimore), 1989, 68(2): 85-94.
- 7 Frederik Van Hoecke. A Lemierre-like syndrome caused by Staphylococcus aureus: an emerging disease[J]. Infect Dis (Lond), 2020, 52(3): 143-151.
- 8 Osowicki J, Kapur S, Phuong LK, et al. The long shadow of Lemierre's syndrome[J]. J Infect, 2017, Suppl 1: S47-S53.
- 9 Bonny V, Hourmant Y, Mirouse A, et al. A prostatic Lemierre syndrome[J]. Int J Infect Dis, 2019, 84(7): 73-74.
- 10 Johannesen KM, Bodtger U. Lemierre's syndrome: current perspectives on diagnosis and management[J]. Infect Drug Resist, 2016, 14(9): 221-227.
- 11 Issing PR, Issing C. Diagnosis and treatment of jugular vein thrombosis[J]. HNO, 2019, 67(6): 469-482.
- 12 Mesrar H, Mesrar J, Maillier B, et al. Lemierre's syndrome: diagnosis exploration treatment[J]. Rev Med Interne, 2018, 39(5): 339-345.
- 13 Gore MR. Lemierre Syndrome: A meta-analysis[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2020, 24(3): e379-e385.
- 14 Campo F, Fusconi M, Ciotti M, et al. Antibiotic and anticoagulation therapy in Lemierre's syndrome: case report and review[J]. Chemother, 2019, 31(1): 42-48.

(2021-07-20 收稿 2021-08-13 修回)