

v45i23a01.

- [31] Churchward CP, Al-Kinani AA, Abdelkader H, et al. Monocaprin eye drop formulation to combat antibiotic resistant gonococcal blindness [J/OL]. Sci Rep, 2020, 10 (1) : 12010 [2023-02-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694582/>. DOI: 10. 1038/s41598-020-68722-8.
- [32] Woods CR. Gonococcal infections in neonates and young children [J].

Semin Pediatr Infect Dis, 2005, 16 (4) : 258-270. DOI: 10. 1053/j.spid. 2005. 06. 006.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-09-03)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

激光扫描共聚焦显微镜辅助诊断诺卡菌性角膜炎 1 例

鲁静¹ 邹攀¹ 殷璐¹ 孙旭光²

¹成都东区爱尔眼科医院,成都 610051;²首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所,北京 100005

通信作者:孙旭光,Email:sunxg1955@163.com

Laser scanning confocal microscopy assisted diagnosis of *Nocardia* keratitis: a case report

Lu Jing¹, Zou Pan¹, Yin Jun¹, Sun Xuguang²

¹Chengdu Aier East Eye Hospital, Chengdu 610051, China; ²Beijing Institute of Ophthalmology,

Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100005, China

Corresponding author: Sun Xuguang, Email: sunxg1955@163.com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220118-00024

患者,女,57岁,因无明显诱因出现右眼异物感、视力下降1个月余,于2020年1月至成都东区爱尔眼科医院就诊后收治入院。否认糖尿病病史。患者曾于外院诊断为角膜炎,于10d前在外院行角膜激光扫描共聚焦显微镜检查,报告发现菌丝,给予常规抗细菌治疗无效转至本院就诊。眼科检查:视力右眼0.02(-2.00 DS/-0.50 DC×90°=0.15),左眼0.08(-3.50 DS/-2.00 DC×90°=1.0);右眼眼压12.4 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼眼压15.9 mmHg;右眼结膜混合充血(+),角膜中央瞳孔区可见一直径约2 mm灰白色圆形浸润灶,溃疡达浅基质层,溃疡底部较清洁,可见2个灰白色隆起针尖状病变(图1A),角膜中央直径2 mm荧光素钠染色阳性(图1B),右眼KP(-),Tyndall征(-),晶状体透明,玻璃体和视网膜未见明显异常。左眼前后节均未见明显异常。患者空腹血糖12.38 mmol/L。入院后立即行角膜刮片细胞学检查和细菌、真菌微生物培养,结果均为阴性。激光扫描共聚焦显微镜(HRT3,德国海德堡公司)检查在角膜浅基质层可见纤细分支、略微弯曲的高反光丝状结构,初次报告为“菌丝”(图2)。初步诊断为右眼真菌性角膜炎,给予局部抗真菌药物治疗,以及口服降糖药、注射胰岛素4d后,空腹血糖降为9.6 mmol/L,但眼部症状及体征无明显变化。复查角膜刮片细胞学检查和细菌、真菌微生物培养,结果均为阴性;复查激光扫描共聚焦显微镜,仍可见纤细丝状结构。经远程会诊,考虑诺卡菌感染,入院5d后修正诊断为右眼诺卡菌性角膜炎,给予0.25%阿米卡星滴眼液(8 ml:20 mg,成都倍特药业有限公司)点右眼,每小时1次,每次1滴;0.3%加替沙星眼用凝胶(5 g,沈阳兴齐眼药股份有限公司)点右眼,每天3次,每次1滴;1%夫西地酸滴眼液(5 g:50 mg,爱尔兰利奥制药有限公司)点右眼,每晚1次,每次1滴,联合复方托吡卡胺滴眼液(10 ml,日本参天制药株式会社)扩瞳,重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶(5 g,珠

海亿胜生物制药有限公司)促进角膜修复;治疗后3d,角膜溃疡基本愈合,复查激光扫描共聚焦显微镜显示丝状结构影像减少,呈断裂状态(图3)。治疗后9d,角膜溃疡愈合,炎症消退(图4),患者痊愈出院。出院时患者右眼裸眼视力0.06(小孔视力0.25),激光扫描共聚焦显微镜检查未见丝状结构(图5)。

讨论:诺卡菌属于放线菌科,是引起角膜感染的罕见细菌,在细菌性角膜炎中占比不到1%^[1]。诺卡菌形态与真菌相似,可产生类真菌菌丝体,又称类真菌微生物。放线菌广泛存在于土壤、堆肥和腐烂的植物中,部分放线菌作为正常菌群存在于人和动物的口腔黏膜和结膜^[2]。作为条件致病菌,放线菌很难侵入完整的角膜上皮,与真菌性角膜感染相似,角膜擦伤是最主要的发病诱因。收获季节的农民是主要的易感人群,亦有偶发因配戴角膜接触镜以及准分子激光角膜原位磨镶术后感染发病的报道^[2]。本例患者血糖高,可能是导致感染的重要易感因素。诺卡菌性角膜炎起病较缓慢,逐渐进展,病程长,甚至表现为病情反复,时好时坏,而基层医院缺乏完备的细菌学实验室检验手段,且对该病认识不足,容易导致患者病情长时间被误诊为病毒性角膜炎和真菌性角膜炎^[3]。

诺卡菌革兰染色阳性,部分抗酸染色阳性,实验室检查目前主要采用改良抗酸染色。诺卡菌专性需氧,对营养要求不高,在普通培养基上于室温或37℃均可生长,但生长繁殖较慢,培养至少要持续4周,如无菌生长才可视为阴性。一般于1周左右长出典型菌落,呈圆形或椭圆形,黄白色,表面干燥或呈蜡样菌落,与培养基粘着牢固不易移除,菌落表面可见粉状或天鹅绒样气生菌丝体^[4]。诺卡菌性角膜炎的诊断主要依靠实验室检查,包括角膜刮片细胞学检查与诺卡菌培养^[1]。本例患者细菌和真菌培养为阴性结果,诊断主要依据病史、临床体征和激光扫描共聚焦显微镜的多次检查表现,包括:(1)病史及角膜体征 病程长达1个月,虽无明显诱因,但是病情进展缓

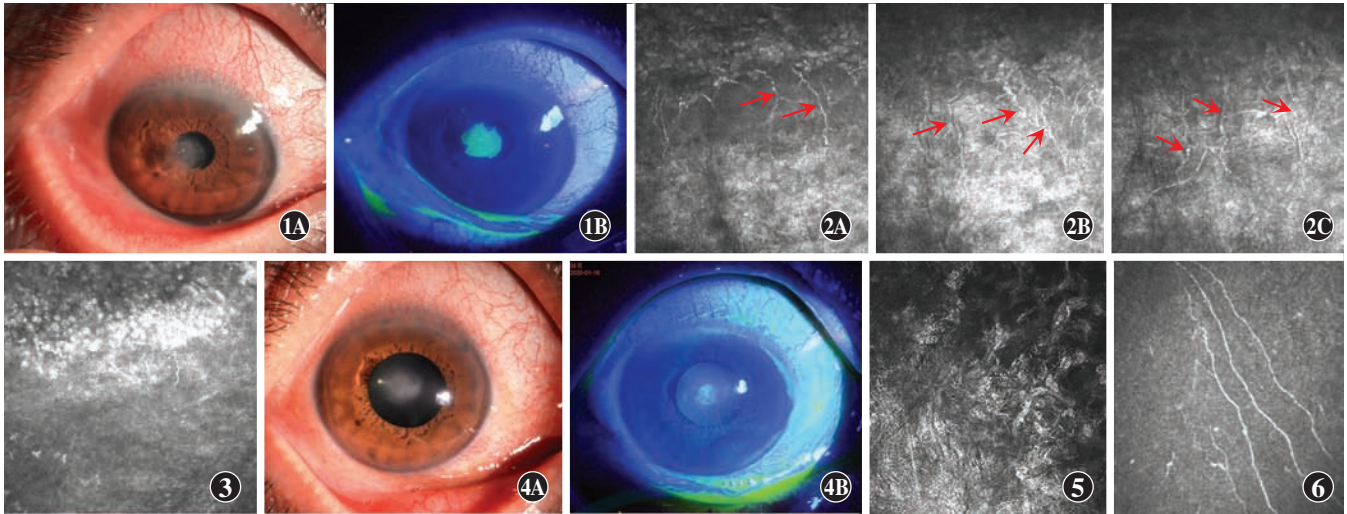


图 1 入院时右眼前节检查 A:右眼前节图像 右眼结膜混合充血,角膜中央瞳孔区见一直径约 2 mm 灰白色圆形浸润灶,溃疡达浅基质层,溃疡底部较清洁,可见 2 个灰白色隆起针尖状病变 B:右眼角膜荧光素钠染色图像 角膜中央直径 2 mm 荧光素钠染色阳性 图 2 入院时右眼激光扫描共聚焦显微镜检查 A:角膜浅基质层 96 μm 深度可见纤细分支,略微弯曲的高反光丝状结构(箭头) B:角膜浅基质层 123 μm 深度可见纤细分支,波浪形弯曲的高反光丝状结构(箭头) C:角膜浅基质层 157 μm 深度可见纤细分支,略微弯曲的高反光丝状结构(箭头) 图 3 治疗后 3 d 右眼激光扫描共聚焦显微镜图像 可见丝状结构明显减少、呈断裂状态 图 4 出院时右眼前节检查 A:右眼前节图像 右眼结膜充血减轻,角膜浸润变淡,溃疡愈合 B:右眼角膜荧光素钠染色图像 右眼角膜荧光素钠染色少量细点状着色 图 5 出院时右眼激光扫描共聚焦显微镜图像 未查见丝状结构 图 6 共聚焦显微镜下角膜上皮神经纤维

慢,角膜溃疡达浅基质层,基底部光滑清洁,夹杂有类似白色粉末状病变^[5],溃疡边缘花边状浸润;(2)角膜激光扫描共聚焦显微镜检查结果 查见细短分支和弯曲的高反光丝状结构。

确立诺卡菌感染的临床诊断之后,首选阿米卡星滴眼液点眼等抗细菌治疗^[6],本例患者局部使用阿米卡星滴眼液后,角膜溃疡很快愈合。该病例的诊治过程提示我们,在对待久治不愈但病情较轻微的角膜感染时,要考虑到诺卡菌等少见病原体感染的可能性;在角膜激光扫描共聚焦显微镜查见丝状结构时,要考虑诺卡菌的可能性。

除了诺卡菌之外,激光扫描共聚焦显微镜下角膜基质层常见的高反光丝状结构可能原因还有:(1)神经纤维 所在层次固定,多见于上皮前弹力层,平行排列,走向一致,常有粗细不均,较直,顺着神经纤维走行向深处扫描可发现分支(图 6);周围基质细胞正常。(2)朗格汉斯细胞 存在于上皮细胞之间,有明显的胞体,触角长短不一;形态多变,分支较多,粗细不均匀,不规则膨大。(3)真菌菌丝 长丝状,反光较强,自然弯曲;有中隔和分支,像竹节;排列较杂乱;多次在不同角膜界面出现;周围基质细胞较少,呈激惹状态,可见混浊和炎症反应,反光较强。(4)基质内变性纤维 错乱无序,呈松针样形态,周围基质无炎症表现。诺卡菌在激光扫描共聚焦显微镜下显示的丝状结构与以上组织均有区别,更纤细而短,呈波浪状弯曲,分支近直角,缺少中隔,在角膜浅基质层不同深度均可查见,周围基质有混浊和炎症反应^[7]。在这些原因中,最需要与诺卡菌影像相鉴别的是真菌菌丝。在角膜激光扫描共聚焦显微镜观察下,虽然两者均表现为高反光、有分支的丝状结构,但真菌菌丝较长和粗大,自然弯曲,有竹节样分隔,而诺卡菌的丝状结构更细和短^[8],有波浪样弯曲,分支近直角。另外,还需要与神经纤维和朗格汉斯细胞等鉴别。

综上,诺卡菌病原学诊断依靠微生物检测,但是在临床工作中,由于该菌培养时间较长,难以满足临床快速诊断和及时治疗的要求。因此,掌握和了解诺卡菌感染的临床表现特征,以及深入了解角膜激光扫描共聚焦显微镜下诺卡菌的形态特征,将有助于临床诊治。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙旭光. 细菌性角膜炎[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:110-114.
- [2] Patel NR, Reidy JJ, Gonzalez-Fernandez F. *Nocardia* keratitis after laser in situ keratomileusis: clinicopathologic correlation[J]. J Cataract Refract Surg, 2005, 31(10):2012-2015. DOI:10.1016/j.jcrs.2005.02.049.
- [3] 殷晓棠, 罗时运, 李然, 等. 放线菌性角膜炎 5 例临床分析[J]. 眼科, 2007, 16(3):191-194. DOI:10.3969/j.issn.1004-4469.2007.03.014.
- [4] Yin XT, Luo SY, Li R, et al. Clinical analysis about 5 cases of actinomycete keratitis[J]. Ophthalmol CHN, 2007, 16(3):191-194. DOI:10.3969/j.issn.1004-4469.2007.03.014.
- [5] 张媛, 张媛媛, 万康林, 等. 诺卡菌的培养和染色特征研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2012, 28(3):230-236. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2012.03.009.
- [6] Zhang Y, Zhang YY, Wan KL, et al. Characteristics of cultivation and staining of *Nocardia* species[J]. Chin J Zoonos, 2012, 28(3):230-236. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2012.03.009.
- [7] DeCroos FC, Garg P, Reddy AK, et al. Optimizing diagnosis and management of *Nocardia* keratitis, scleritis, and endophthalmitis: 11-year microbial and clinical overview[J]. Ophthalmology, 2011, 118(6):1193-1200. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.10.037.
- [8] Lalitha P, Tiwari M, Prajna NV, et al. *Nocardia* keratitis: species, drug sensitivities, and clinical correlation[J]. Cornea, 2007, 26(3):255-259. DOI:10.1097/ICO.0b013e318033d853.
- [9] 李金, 王丽娅, 王志立, 等. 角膜激光共聚焦显微镜对诺卡菌角膜炎的临床观察[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(10):898-899. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.10.008.
- [10] Vaddavalli PK, Garg P, Sharma S, et al. Confocal microscopy for *Nocardia* keratitis[J]. Ophthalmology, 2006, 113(9):1645-1650. DOI:10.1016/j.ophtha.2006.03.054.

(收稿日期:2023-04-18 修回日期:2023-08-26)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)