

· 病例报告 ·

肺炎支原体诱发反应性感染性皮疹黏膜疹一例

张胜伟¹ 孟召路¹ 热汗古丽·吾休尔¹ 万世森¹ 闫鹏¹ 阳乔^{1,2}

【摘要】目的 提高临床对肺炎支原体感染引起反应性感染性皮肤黏膜疹（RIME）的认知，从而对该病进行更准确的治疗和预后判断。**方法** 回顾性分析浙江大学医学院附属邵逸夫医院新疆兵团阿拉尔医院2024年4月11日收治的1例肺炎支原体感染引起RIME患者的临床资料、诊疗经过和预后。**结果** 患者，女性、15岁，因发热、咳嗽伴黏膜糜烂起病，实验室检查显示血清肺炎支原体IgM抗体阳性，咽拭子肺炎支原体DNA扩增试验阳性，肺部CT显示多发斑片密度增高影，肺炎支原体肺炎诊断成立。病程中患者同时伴发水疱疹、靶形疹和黏膜溃烂，结合肺炎支原体感染的实验室证据，支持RIME诊断。患者接受多西环素抗感染，短程、中等剂量的皮质类固醇联合免疫球蛋白治疗，痊愈出院。**结论** 肺炎支原体感染引起的RIME可通过多西环素、皮质类固醇和免疫球蛋白治疗有效控制，预后良好。

【关键词】 肺炎支原体；肺炎；皮疹；黏膜炎

A case of Mycoplasma pneumoniae-induced reactive infectious mucocutaneous eruption Zhang Shengwei¹, Meng Zhaolu¹, Rehanguli Wuxiuer¹, Wan Shisen¹, Yan Peng¹, Yang Qiao^{1,2}. ¹Department of Infectious Diseases, Zhejiang University Sir Run Run Shaw Alaer Hospital, Alaer 843300, China; ²Department of Infectious Diseases, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China

Corresponding author: Yang Qiao, Email: zjuyangqiao@zju.edu.cn

【Abstract】Objective To improve clinical understanding of reactive infectious skin and mucous membrane rash (RIME) caused by Mycoplasma pneumoniae infection, and to provide more accurate treatment and prognosis assessment for this disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data, treatment and prognosis of a patient with RIME caused by Mycoplasma pneumoniae infection, who was admitted to the Zhejiang University Sir Run Run Shaw Alaer Hospital, on April 11th, 2024. **Results** The 15-year-old female patient presented with symptoms indicative of fever, cough and mucosal ulceration. Subsequent laboratory investigations revealed the presence of positive serum IgM antibodies to Mycoplasma pneumoniae and a positive result for a Mycoplasma pneumoniae DNA amplification test conducted on throat swabs. Chest computed tomography (CT) scan revealed the presence of multiple patchy opacities, which were consistent with the imaging characteristics of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Throughout the clinical course, the patient exhibited a constellation of cutaneous lesions, including vesicular eruptions, targetoid lesions and mucocutaneous ulcerations. The diagnosis of RIME was supported by the combined evidence of laboratory findings indicative of a Mycoplasma pneumoniae infection. The patient was treated with doxycycline for its antibacterial properties, in conjunction with a brief course of moderate-dose corticosteroids and intravenous immunoglobulin therapy. This resulted in a complete recovery and subsequent discharge from the hospital. **Conclusions** RIME caused by Mycoplasma pneumoniae infection can be effectively managed with doxycycline, corticosteroids and immunoglobulin therapy, with a favorable prognosis.

【Key words】 Mycoplasma pneumoniae; Pneumonia; Rash; Mucositis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.05.008

基金项目：省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室开放课题资助项目（No. SKL-HIDCA-2023-ALE2）；浙江省基础公益研究计划（No. LY21H030011）；浙江省医药卫生科技青年创新人才支持计划项目（No. 2022RC196）

作者单位：843300 阿拉尔市，浙江大学医学院附属邵逸夫医院新疆兵团阿拉尔医院感染科¹；310016 杭州市，浙江大学医学院附属邵逸夫医院肝病感染科²

通信作者：阳乔，Email: zjuyangqiao@zju.edu.cn

反应性感染性皮肤黏膜疹 (reactive infectious mucocutaneous eruption, RIME) 是一种与病原体感染相关的皮肤黏膜超敏反应, 临床表现多样, 从轻微皮疹到严重黏膜疹不等, 常伴有系统性炎症反应, RIME这一术语的提出旨在将感染诱因和药物诱因区分开来^[1-4]。由于RIME缺乏特异性诊断手段, 尤其在缺乏典型症状的早期阶段, 易误诊为Stevens-Johnson综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) /中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN), 可导致临床医师仅专注于SJS/TEN的治疗而忽略了感染的控制, 也给患者带来不必要的焦虑和心理压力^[5]。本文现报道1例由肺炎支原体感染诱发的RIME患者的诊治过程, 以供临床参考。

一、病例资料

患者, 女性, 15岁, 既往体健, 否认药物过敏史。因“发热5 d, 咳嗽、咯痰伴口腔溃烂3 d”于2024年4月11日就診于浙江大学医学院附属邵逸夫医院新疆兵团阿拉尔医院感染科。患者自2024年4月7日起病, 无明显诱因出现间断发热, 体温高峰40.5℃, 无畏寒、寒战, 自行服用布洛芬退热处理。2024年4月9日, 患者起病3天后新增咳嗽、咯黄痰、伴咽痛、口腔黏膜糜烂和双眼脓性分泌物增多, 伴有轻微气急, 无胸闷胸痛、尿频尿痛或腹痛腹泻等症状。診所给予“头孢克洛和双黄连口服液”治疗, 疗效不明显, 遂入本院接受进一步诊治。病程中, 患者精神差, 睡眠和饮食欠佳, 二便正常。

入院查体: 体温: 38.1℃, 心率: 117次/min, 呼吸: 24次/min, 血压: 104/69 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 浅表淋巴结无肿大, 双眼畏光流泪, 见脓性分泌物, 颊部、咽部及舌黏膜充血糜烂, 有灼热和疼痛感, 两肺呼吸音增粗, 未闻及干湿罗音, 心脏、腹部和神经系统查体无殊。皮肤科检查未见皮疹。

辅助检查: 实验室检查: 白细胞 (white blood cell, WBC) 计数: $4.61 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分数 (N%): 79.7%, 单核细胞百分数 (M%): 8.3%, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb): 123 g/L, 血小板 (platelet, PLT) 计数: $239 \times 10^9/L$, C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP): 77.0 mg/L, 降钙素原 (procalcitonin, PCT): 0.17 ng/ml, 尿隐血++, 尿白细胞计数++, 肝肾功能指标正常。抗核抗体1:100核颗粒型, 免疫球蛋白及补体均在正常范围内。IgE及抗O类风湿因子均正常。血清呼吸道病毒抗体谱 (呼吸道合胞病毒抗体IgM、腺病毒抗体IgM、EB病毒衣壳抗原抗体IgM, 柯萨奇B组病毒抗体IgM和人副流感病毒抗体IgG) 均阴性。肺炎支原体IgM抗体: 0.06 S/CO (参考值: < 1.00 S/CO)、肺炎衣原体IgM抗体: 0.1 S/CO (参考值: < 1.00 S/CO), 鼻咽部甲型流感病毒抗原、乙

型流感病毒抗原阴性, 新型冠状病毒核酸阴性。单纯疱疹病毒1型及单纯疱疹病毒2型检测结果均为阴性。肺部CT示左肺上叶及右肺中叶多发边缘模糊斑片状密度增高影, 伴右肺中叶局限不张。

二、入院初期诊断及治疗

临床诊断社区获得性肺炎, 予头孢曲松联合阿奇霉素经验性治疗^[6]。2024年4月12日患者出现呼吸急促, 鼻出血, 颊部、咽部及舌黏膜充血糜烂进一步加重, 明显疼痛感, 影响张嘴、说话和进食, 四肢及躯干逐渐出现斑丘疹和丘疱疹, 部分环状分布, 会阴部黏膜溃烂。4月14日复查血WBC: $4.65 \times 10^9/L$, N%: 66.9%, Hb: 141 g/L, PLT: $441 \times 10^9/L$, CRP: 43.5 mg/L, PCT: 0.08 ng/ml, 血气: PaO_2/FiO_2 : 265, 乳酸: 1.2 mmol/L。结合患者临床表现、实验室检查和肺部CT表现分析, 考虑非典型病原体感染引起肺炎和反应性黏膜疹的可能性大。入院时筛查肺炎支原体IgM抗体和肺炎衣原体IgM抗体均阴性不能排除诊断, 进一步采用核酸扩增试验发现肺炎支原体DNA, 该结果对于本例患者的诊断有重要参考价值。

三、病情变化及处理

据最新流行病学调查, 肺炎支原体对大环内酯类药物的耐药率持续增加^[7-8], 治疗方案调整为多西环素100 mg/次、2次/d治疗。因皮肤黏膜疹较严重, 鼻腔、气道黏膜充血已影响氧饱和度, 出现I型呼吸衰竭, 遂予甲泼尼龙 $1 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 、1次/d联合静脉注射用免疫球蛋白 (20 mg、1次/d) 以减轻黏膜炎症水肿, 调节免疫治疗共3 d。4月17日复查血WBC: $5.87 \times 10^9/L$, N%: 47.4%, CRP: 16.7 mg/L。肺部CT: 左肺上叶炎症吸收改善, 右肺下叶炎症进展, 伴右肺中叶局限不张。患者新发皮疹减少, 水疱干瘪、结痂, 皮疹周围红肿、炎症和疼痛感均减轻。考虑RIME预后较好, 应减少不必要的激素过量暴露, 以减少不良反应风险, 临床医师采取个体化激素减量方案, 在2周内逐渐减量致停用甲泼尼龙 (具体用血常规、炎症指标及治疗方案见表1和表2)。最终, 经过抗感染、抗炎、免疫调节, 予康复新液纱布湿敷糜烂面、生理盐水清洁会阴和鼻腔等护理措施以促进愈合, 预防感染和提高舒适度, 予优质蛋白营养支持; 患者体温恢复正常, 食欲和精神状态好转出院。

四、随访

出院后1周 (2024年5月6日) 复诊, 患者皮疹结痂脱落, 伴轻微脱屑, 留下少许色素沉着。口腔和鼻腔、会阴部溃疡完全愈合, 疼痛和其他不适感消失 (图1)。复查肺炎支原体IgM抗体: 3.97 S/CO (参考值: < 1.00 S/CO), 肺部CT: 两肺感染灶较前吸收好转, 右肺中叶局限性肺不张基本同前 (图2)。随访至2024年5月31日, 该患者未出现RIME复发, 且其家庭中也未发现RIME病例。

表 1 本例患者诊治过程中血常规和炎症指标

日期	WBC ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞比例 (%)	单核细胞比例 (%)	血红蛋白 (g/L)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	C-反应蛋白 (mg/L)	降钙素原 (ng/ml)
4月11日	4.61	79.7	8.3	123	239	77.0	0.17
4月14日	4.65	66.9	13.5	141	441	43.5	0.08
4月17日	5.87	47.4	12.4	140	523	16.7	0.03
4月22日	11.50	67	6.3	135	408	3.3	ND
4月25日	8.16	49.3	8.9	121	280	4.6	ND
5月6日	10.10	74.6	6.1	129	322	2.0	ND

注：正常参考值：白细胞总数（WBC）： $(4.10 \sim 11.00) \times 10^9/L$ ，中性粒细胞比例：37%～77%，单核细胞比例：2%～11%，血红蛋白：129～172 g/L，血小板计数： $(150 \sim 407) \times 10^9/L$ ，C-反应蛋白： ≤ 6 mg/L，降钙素原： $(0.00 \sim 0.05)$ ng/ml，ND：未检测

表 2 本例患者的诊治方案

日期	抗感染方案	甲泼尼龙	静脉注射用免疫球蛋白
4月11～13日	头孢曲松针 ^a +阿奇霉素针 ^b	—	—
4月14～16日	多西环素 ^c	40 mg、2次/d	20 mg、1次/d
4月17～19日	多西环素 ^c	40 mg、1次/上午；20 mg、1次/下午	—
4月20～22日	多西环素 ^c	40 mg、1次/d	—
4月23～26日	多西环素 ^c	20 mg、1次/d	—
4月27日～5月5日	多西环素 ^c	—	—

注：^a：头孢曲松针 2 g，静脉滴注，1 次/d；^b：阿奇霉素针 500 mg，静脉滴注，1 次/d；^c：多西环素 100 mg，口服，2 次/d。“—”：未使用

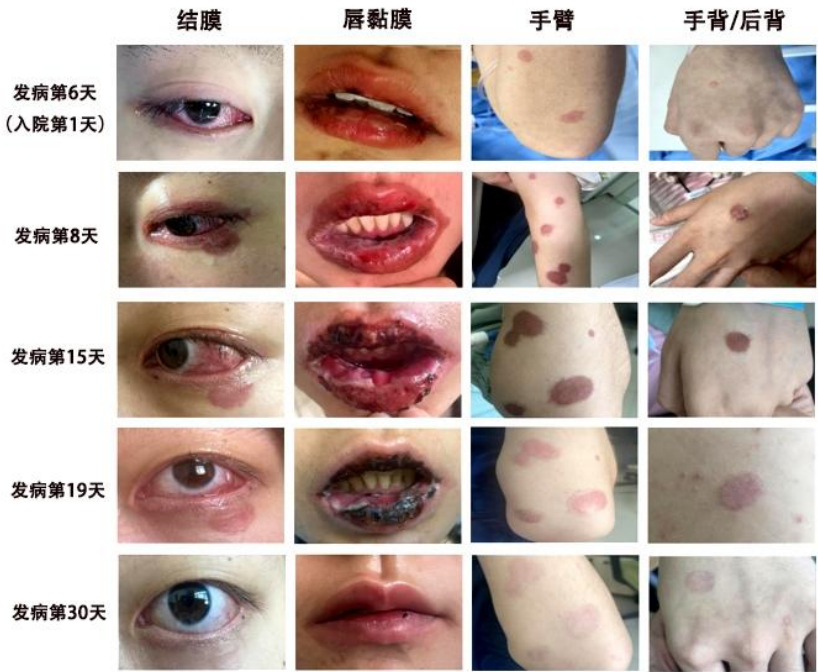
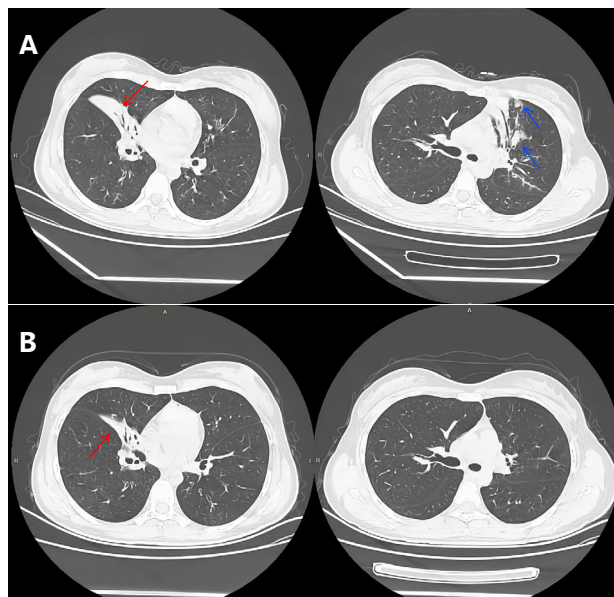


图1 患者发病后皮肤黏膜变化

注：双眼结膜炎，口咽部泛发溃疡，嘴唇肿胀、渗出、溃烂致张口困难。手背、上肢、后背散布水疱性皮损、靶形疹。发病1个月后，黏膜皮肤病变消退

讨论 本例患者表现为咳嗽、咯痰及发热等上呼吸道感染症状，5天后口腔黏膜广泛溃疡、化脓性结膜炎、鼻黏膜出血、会阴部黏膜溃疡，以及四肢和躯干部位出现水疱和多形红斑。实验室检查显示白细胞计数和C-反应蛋白水平轻至中度升高，胸部CT呈现肺炎征象。首诊医生对患者进行了全面的呼吸道病原体抗体筛查，结果均为阴性，包括常见的呼吸道病毒检测。尽管初步筛查结果未见异常，但考虑到患者年龄、临床表现、肺部影像学特征以及实验室



注：A：2024年4月11日（治疗前，发病第5天）肺部CT显示两肺多发边缘模糊结节及斑片状密度增高影（如蓝色箭头所示），部分实变（如红色箭头所示），以左肺上叶及右肺中叶为主。B：2024年5月6日（治疗后，发病第30 d）肺部CT显示两肺感染性病灶较前片吸收好转，伴右肺中叶局限性不张（如红色箭头所示）

图2 患者治疗前后的肺部CT影像学

指标，仍不排除非典型病原体感染的可能性。鉴于肺炎支原体IgM抗体滴度升高通常在感染后7~10 d出现^[9]，在疾病早期进行检测可能导致假阴性。因此，临床医生进一步采取了咽拭子肺炎支原体DNA检测，并复查了血清肺炎支原体IgM抗体水平，最终确诊为肺炎支原体感染^[10-12]。

RIME指由感染性疾病引起的皮肤黏膜炎症性反应，主要表现为黏膜非典型疣状糜烂和皮肤疱疹^[1]，累及部位包括结膜、口腔咽喉、躯干皮肤和生殖器等。本例患者起病后的皮肤和黏膜改变符合RIME的典型临床表现。肺炎支原体是RIME最常见的致病原^[13]，肺炎支原体诱导的皮疹黏膜炎（Mycoplasma-induced rash and mucositis, MIRM）是RIME的一个类别。因皮肤黏膜受累范围分散，皮肤水疱中未能分离出肺炎支原体，肺炎支原体亦不能定植于皮肤鳞状上皮，故RIME由肺炎支原体直接感染引起发病的依据不足。既往研究指出，肺炎支原体P1黏膜分子作为病原体相关的模式分子与皮肤角质成分形成病原-细胞受体之间的分子模拟作用，触发下游炎症反应^[14-16]。这提示治疗RIME需综合抗感染和抗炎治疗措施。

RIME皮疹表现需与SJS和TEN进行鉴别，通常预后较好^[17-19]。这种疾病在儿童和青少年较为常见，黏膜炎症较皮疹更为显著，常影响两个或更多黏膜部位。本病例中，患者黏膜炎症累及结膜、口腔、鼻腔和会阴等部位。皮疹相对较轻，主要为躯干和四肢的水疱样皮疹、环形红斑和靶样疹。RIME病程通常较短，后遗症和病死率较低，这与更严重的皮肤黏膜疾病有所区别。SJS和TEN是同一疾病谱

系的两种不同表现，通常由药物过敏反应引起，由抗菌药物和非甾体抗炎药触发。二者以皮疹损害为主，皮疹可迅速扩展和融合，进展为松弛的大疱，最终导致表皮剥脱。SJS剥脱面积通常小于10%体表面积，而TEN剥脱面积则大于30%体表面积。除皮肤损害外，SJS和TEN还可能伴有1个或多个黏膜部位受累，导致咳嗽、呼吸困难、肺炎和胃肠道症状等。SJS和TEN会迅速恶化，需紧急医疗干预，并有较高病死率^[20-22]。本例患者临床表现以黏膜炎为主，无表皮剥脱现象，确诊肺炎支原体感染，这些特点为鉴别RIME与SJS/TEN提供了重要依据。在疾病早期或不典型病例中，区分RIME和SJS/TEN对确定治疗方案和预测预后极为关键。治疗RIME时，重点在于控制感染，并注意避免大剂量系统性皮质类固醇的使用，以防止感染恶化或引发二次感染^[4]。本患者采用多西环素抗感染治疗，并联用短程、中等剂量的系统性皮质类固醇和静脉注射免疫球蛋白，最终治疗成功。随访期间，患者未出现RIME复发，且家族内亦未见类似病例报告。感染科医师在精准诊断病原和评估患者免疫状态方面的专业技能至关重要，对于精确治疗、提升疗效、降低医疗成本及改善患者生活质量具有显著影响。

参 考 文 献

- [1] Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, et al. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review[J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 72(2): 239-245.
- [2] Amode R, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, et al. Clinical and histologic

- features of *Mycoplasma pneumoniae*-related erythema multiforme: A single-center series of 33 cases compared with 100 cases induced by other causes[J]. *J Am Acad Dermatol*,2018,79(1):110-117.
- [3] Kim K, Jung S, Kim M, et al. Global trends in the proportion of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections: A systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*,2022,5(7):e2220949.
- [4] Ramien ML. Reactive infectious mucocutaneous eruption: *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis and other parainfectious eruptions[J]. *Clin Exp Dermatol*,2021,46(3):420-429.
- [5] Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*,2015,72(2):239-245.
- [6] Olson G, Davis AM. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia[J]. *JAMA*,2020,323(9):885-886.
- [7] Chen Y, Li X, Fu Y, et al. Whole-genome sequencing unveils the outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* in mainland China[J]. *Lancet Microbe*,2024,5(9):100870.
- [8] Wang Y, Xu B, Wu X, et al. Increased macrolide resistance rate of M3562 *Mycoplasma pneumoniae* correlated with macrolide usage and genotype shifting[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2021,11:675466.
- [9] 程欣, 王碧航, 赵先进. 肺炎支原体血清学标志物研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(4):265-268.
- [10] Blackmore TK, Reznikov M, Gordon DL. Clinical utility of the polymerase chain reaction to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. *Pathology*,1995,27(2):177-181.
- [11] Ito Y, Iwashima S, Hayano S, et al. Rapid detection of the macrolide sensitivity of pneumonia-causing *Mycoplasma pneumoniae* using quenching probe polymerase chain reaction (GENECUBE®)[J]. *Mol Diagn Ther*,2018,22(6):737-747.
- [12] Nilsson AC, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection[J]. *BMC Microbiol*,2008,8:93.
- [13] Valle J, Nasrollahi F, Eilbert W. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis[J]. *Am J Emerg Med*,2022,54:324.e5-324.e7.
- [14] Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al. Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* infections[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2004,15(2-3):157-168.
- [15] Luo Y, Li C, Zhou Z, et al. Biological functions of IL-17-producing cells in mycoplasma respiratory infection[J]. *Immunology*,2021,164(2):223-230.
- [16] Hu J, Ye Y, Chen X, et al. Insight into the pathogenic mechanism of *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *Curr Microbiol*,2022,80(1):14.
- [17] Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*,2015,72(2):239-245.
- [18] Santos RP, Silva M, Vieira AP, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis: a recently described entity[J]. *BMJ Case Rep*,2017,2017:bcr2017220768.
- [19] Zão I, Ribeiro F, Rocha V, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-associated mucositis: A recently described entity[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*,2018,5(11):000977.
- [20] Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis--diagnosis and treatment[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*,2020,18(6):547-553.
- [21] Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. *Clin Dermatol*,2020,38(6):607-612.
- [22] Frantz R, Huang S, Are A, et al. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of diagnosis and management[J]. *Medicina (Kaunas)*,2021,57(9):895.

(收稿日期: 2024-05-31)

(本文编辑: 孙荣华)

张胜伟, 孟召路, 热汗古丽·吾休尔, 等. 肺炎支原体诱发反应性感染性皮疹黏膜疹一例 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2024,18(5):309-313.

中华医学会