

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20223075

· 病例报告 ·

mNGS 协助诊断无焦痂型丛林斑疹伤寒 1 例

李沁芸¹, 成 龙², 谢 荣¹, 张和平¹

(川北医学院附属医院 1. 肾病内科; 2. 肿瘤内科, 四川 南充 637400)

[摘要] 丛林斑疹伤寒是由恙虫病东方体感染引起的一种急性人畜共患传染病。临床表现为发热、皮疹、淋巴结肿大, 被叮咬部位出现特异性焦痂和溃疡是该病诊断的最主要依据, 没有焦痂和溃疡的患者往往很难识别。本文报告 1 例 54 岁男性患者, 以发热、淋巴结肿大及全身多个脏器损伤为主要临床表现, 因无特征性焦痂, 且经验性使用抗菌药物效果不佳, 给诊疗带来困难。病例标本送宏基因组二代测序 (mNGS) 明确病原体为恙虫病东方体。换用左氧氟沙星及阿奇霉素治疗后患者症状很快好转, 最终痊愈出院。mNGS 已被证明比传统培养方法更敏感, 在早期诊断恙虫病方面优于传统临床方法, 尤其是对于没有典型焦痂的患者。

[关键词] 丛林斑疹伤寒; 立克次体; 恙虫病; 宏基因组二代测序 (mNGS)

[中图分类号] R513. 2

A case of scrub typhus without eschar diagnosed by metagenomic next-generation sequencing

LI Qin-yun¹, CHENG Long², XIE Rong¹, ZHANG He-ping¹ (1. Department of Nephrology; 2. Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637400, China)

[Abstract] Scrub typhus is an acute zoonotic infectious disease caused by *Orientia tsutsugamushi*. The clinical manifestations of the disease are fever, rash, lymph node enlargement, the presence of specific eschar and ulcer at the bitten site are the most important basis for diagnosis of the disease, patients without eschar and ulcer are often difficult to be identified. This article reports a 54 year old male patient with fever, lymph node enlargement and multiple organ damage as the main clinical manifestations, whose diagnosis was difficult due to the absence of characteristic scabs and poor curative effect of empirical use of antimicrobial agents. The pathogen was clearly identified as *Orientia tsutsugamushi* after metagenomic next-generation sequencing (mNGS). After treated with levofloxacin and azithromycin, patient's symptoms improved quickly, finally recovered and discharged from hospital. mNGS has been proved more sensitive than traditional culture methods, and superior to traditional clinical methods in early diagnosis of tsutsugamushi disease, especially for patients without typical eschar.

[Key words] scrub typhus; *Rickettsia*; tsutsugamushi disease; metagenomic next-generation sequencing (mNGS)

丛林斑疹伤寒又名恙虫病, 是一种螨媒传染病, 由恙虫病东方体 (*Orientia tsutsugamushi*) 引起, 临床表现多样、复杂、合并症多, 常导致多脏器损伤, 在我国主要流行于广东、安徽、广西、福建一带^[1]。丛林斑疹伤寒的临床表现包括发热、寒战、皮疹和焦痂, 通过典型焦痂很容易诊断, 然而, 没有焦痂的患

者却很难鉴别。1 例 54 岁男性恙虫病患者无特征性焦痂, 且在就医地区少见, 故未能及时诊断。宏基因组二代基因测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 又称为宏基因组下一代测序, 该技术在恙虫病早期诊断方面优于传统临床方法, 尤其有助于诊断没有典型焦痂体征的患者^[2], 故应用

[收稿日期] 2022-06-27

[作者简介] 李沁芸 (1986-), 女 (汉族), 四川省南充市人, 主治医师, 主要从事肾疾病的基础及临床研究。

[通信作者] 张和平 E-mail: 867801115@qq.com

于本病例协助诊断。送 mNGS 明确病原体为恙虫病东方体,最终诊断为丛林斑疹伤寒。现报告此病例旨在为临床提供更多参考。

1 病历资料

1.1 病史 患者男性,54 岁,汉族,四川广安人,在广西从事野外架线工作,入院前 20⁺ d 从广西回到当地,入院前一周开始出现发热(未测体温)、头痛、眼红及全身乏力,伴有畏寒、寒战、咳嗽、咯痰,痰液不易咯出,腰部疼痛,自行在院外口服药物治疗后体温有所下降,但以上症状缓解不明显,此后反复发热,最高体温达 39.8℃。入院前 3⁺ d 开始出现鼻出血,并伴有恶心、呕吐、腹泻及尿量减少(约 600 mL/d),为进一步治疗收入住院。

1.2 体格检查及既往史 入院时体格检查:体温 39.2℃,脉搏 130 次/分,呼吸 20 次/分,血压 132/83 mmHg,全身皮肤黏膜未见瘀斑、瘀点,未发现焦痂。浅表颈部、腹股沟区、腋窝可扪及多个鸽子蛋大小、无痛淋巴结;球结膜充血,双下肺呼吸音稍低,闻及少量湿性啰音,剑突下轻度压痛,无反跳痛及肌紧张;肾区轻度叩击痛。神经系统查体未见异常。

1.3 辅助检查 血常规白细胞计数 $8.91 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $6.57 \times 10^9/L$,血小板 $49 \times 10^9/L$,血红蛋白 113 g/L,淋巴细胞绝对值 $2.19 \times 10^9/L$,单核细胞绝对值 $0.1 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.1 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞百分比 0。血肌酐 401 $\mu\text{mol/L}$,丙氨酸氨基转移酶(ALT)90 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)59 U/L,降钙素原 5.145

ng/mL。淀粉酶 162 U/L,脂肪酶 187 U/L,血浆 D-二聚体(D-D) 29.19 $\mu\text{g/mL}$,纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物含量(P-FDP)77.8 $\mu\text{g/mL}$ 。尿常规:隐血 \pm ,蛋白 $+$ 。发热相关指标筛查结果:新型冠状病毒、真菌、EB 病毒、伤寒、副伤寒指标均阴性;粪便培养未检出沙门及志贺菌;血培养双套、痰培养均阴性;Q 热立克次体 IgM、肺炎支原体 IgM、衣原体 IgM、呼吸道合胞病毒 IgM、腺病毒 IgM、甲型和乙型流感病毒 IgM 均阴性。浅表超声:双侧颈部 3~5 区淋巴结轻度增大,双侧锁骨上、双侧腋窝、双侧腹股沟淋巴结增大;腹部超声:脾大,肝、肾、胆囊、输尿管及膀胱未见异常;下腹部肠管间少量积液;心脏超声提示左室舒张功能降低,心包少量积液;肺部及腹部 CT 提示双肺渗出性病变,胸腔积液伴有肺部受压;双侧肾周筋膜增厚,腹膜炎表现。

1.4 治疗经过及预后 结合患者临床表现及辅助检查,诊断多器官功能障碍(MODS)(心、肝、肾、凝血),肺部感染,腹膜炎,但病原学不明,入院立即先后予以头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/舒巴坦抗感染,治疗后体温仍波动在 38.5~39.8℃。为明确诊断送 mNGS,3 d 后检测结果报告为恙虫病东方体,检出序列数 16,测得该物种序列的总碱基数为 1 200 bp,序列覆盖总长度为 1 186 bp,覆盖度为 0.055 758%,平均深度为 1.010 \times (图 1)。送检 Weil-Felix 试验,结果为 1:160 阳性,确诊丛林斑疹伤寒,换用左氧氟沙星、阿奇霉素治疗,患者未出现发热,治疗后肝功能逐渐好转,尿量增加。2 周后复测血常规、肝肾功能及凝血功能均恢复正常,痊愈出院返回四川广安当地。半年后门诊复查指标未见异常。

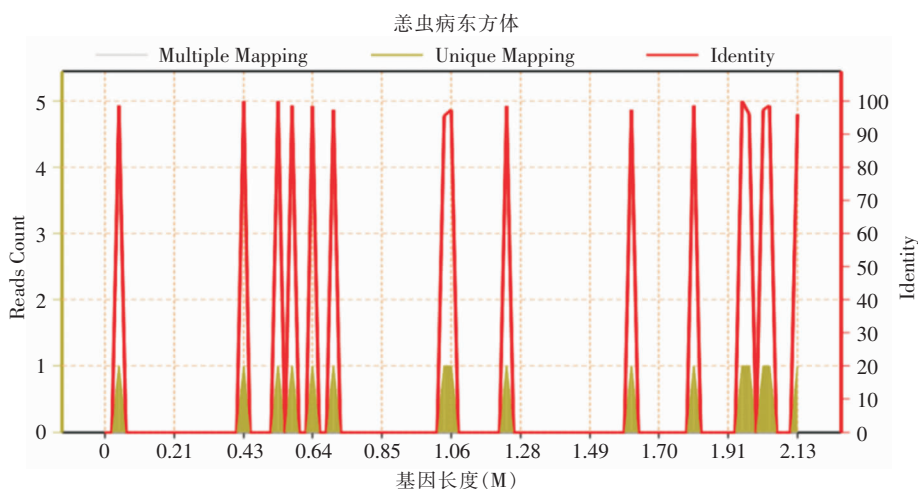


图 1 恙虫病东方体基因组覆盖图

Figure 1 Genome coverage map of *Orientia tsutsugamushi*

2 讨论

丛林斑疹伤寒是一种由恙虫病东方体引起的人畜共患的发热性疾病,需要住院治疗且很容易被漏诊、漏报。恙虫病在我国主要分布在东南沿海地区,好发于秋季和初冬,以恙螨幼虫为媒介,潜伏期为 5~20 d,临床表现多样,合并症多,可导致多脏器损伤。常见表现为急性发病,高热、头痛、腹痛、弥散性血管内凝血(DIC)、心肌炎、急腹症、噬血细胞综合征、感染性休克、脑膜脑炎、心包炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。最典型的临床表现是螨咬伤部位皮疹焦痂,通常在皮肤表面相交部位,如腋窝、腹股沟和腹股沟区域,可在突发发热前 2~3 d 出现,易在肿大的淋巴结周围形成,焦痂无痛,发痒,发热后 3~8 d 内可出现黄斑或斑丘疹^[3]。但也有研究^[4]报道部分患者找不到焦痂,更容易被误诊。本报告中患者为野外架线工人,以发热和 MODS 发病,全身皮肤黏膜未发现焦痂,虽有疫区流行病学史,但就医地区发病罕见,不易被诊断鉴别。据报道^[3],在 MODS 的严重病例中,恙虫病病死率高达 24%。漏诊或误诊可能会导致治疗中抗菌药物的不当使用,病情加重,病程延长^[5]。因此,实验室检测在恙虫病病例诊断中非常重要。

恙虫病诊断依赖血清学检测,如 Weil-Felix 试验、间接免疫荧光试验、间接免疫过氧化物酶试验、酶联免疫吸附试验(ELISA)和免疫层析试验(ICT)等^[6]。其中,基于 IgM 的 ELISA 方法最可靠^[7],但价格昂贵且操作困难,应用受到限制。病原学检测是目前诊断该疾病的金标准。mNGS 直接对感染标本的核酸(DNA 或 RNA)进行高通量测序^[8],与数据库比对分析后获得病原微生物的种类等信息,能够快速、客观地检测到临床标本中较多病原微生物,包括病毒、细菌、真菌、寄生虫,不依赖传统微生物培养,且无需特异性扩增,尤其适用于急危重症和疑难感染的诊断^[9]。mNGS 显著提高了病原检测灵敏度,缩短了检测时间,对罕见病原菌感染的诊断具有优势,可用于判断现有成熟检测技术不能确定的病原体,或辅助诊断经规范抗感染治疗无效的患者^[10];还可以对抗菌药物耐药基因测序,在耐药性预测方面也显示出巨大潜力,为指导治疗方案和改进抗菌药物管理提供了新的诊断证据^[8],是目前分子生物学诊断的研究热点,被认为是解决临床感染问题的最后手段。许多已发表的病例报告和临床研究^[9,11-12]表

明,mNGS 已成功应用于数十种标本类型,如脑脊液(CSF)、呼吸道分泌物、粪便、尿、血等。mNGS 被广泛用于病原体检测、无创取样和快速诊断,是一项可能取代许多传统微生物工作流程的技术,在未来有望与实验室管理和公共卫生监测系统相结合,使病原学检测出现根本性转变^[13]。

mNGS 是一种识别引起发热的未知病原体的有效方法,本病例报告了 mNGS 成功协助诊断 1 例伴有 MODS、症状不典型的恙虫病患者,最终患者治愈出院。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 李贵昌,王玉姣,岳玉娟,等.我国恙虫病夏季型和秋季型疫区划分研究[J].中国媒介生物学及控制杂志,2019,30(3):233-236.
Li GC, Wang YJ, Yue YJ, et al. Division of epidemic areas for summer- and autumn-type scrub typhus in China[J]. Chinese Journal of Vector Biology and Control, 2019, 30(3): 233-236.
- [2] Liu XH, Zhang Y, Zhang J, et al. The early diagnosis of scrub typhus by metagenomic next-generation sequencing[J]. Front Public Health, 2021, 9: 755228.
- [3] Lu CT, Wang LS, Hsueh PR. Scrub typhus and antibiotic-resistant *Orientia tsutsugamushi* [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(12): 1519-1527.
- [4] Peter JV, Sudarsan TI, Prakash JA, et al. Severe scrub typhus infection: clinical features, diagnostic challenges and management[J]. World J Crit Care Med, 2015, 4(3): 244-250.
- [5] Janardhanan J, Trowbridge P, Varghese GM. Diagnosis of scrub typhus[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(12): 1533-1540.
- [6] Kala D, Gupta S, Nagraik R, et al. Diagnosis of scrub typhus: recent advancements and challenges[J]. Biotech, 2020, 10(9): 396.
- [7] Phetsouvanh R, Thojaikong T, Phoumin P, et al. Inter- and intra-operator variability in the reading of indirect immunofluorescence assays for the serological diagnosis of scrub typhus and murine typhus[J]. Am J Trop Med Hyg, 2013, 88(5): 932-936.
- [8] Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection[J]. Annu Rev Pathol, 2019, 14: 319-338.
- [9] Schlager R, Chiu CY, Miller S, et al. Validation of metagenomic next-generation sequencing tests for universal pathogen detection[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(6): 776

- 786.

- [10] 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组. 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 151 - 155.
Consensus group of experts on application of metagenomic analysis and diagnostic techniques in the pathogen diagnosis in clinical moderate and severe infections. Expert consensus for the application of metagenomic analysis and diagnostic techniques in the pathogen diagnosis in acute and severe infections [J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2019, 28(2): 151 - 155.
- [11] Brown JR, Bharucha T, Breuer J. Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases[J]. J Infect, 2018, 76(3): 225 - 240.
- [12] Greninger AL, Naccache SN. Metagenomics to assist in the diagnosis of bloodstream infection[J]. J Appl Lab Med, 2019, 3(4): 643 - 653.
- [13] Besser J, Carleton HA, Gerner-Smidt P, et al. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(4): 335 - 341.

(本文编辑:翟若南、左双燕)

本文引用格式:李沁芸,成龙,谢荣,等. mNGS 协助诊断无焦痂型丛林斑疹伤寒 1 例[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(11): 1139 - 1142. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20223075.

Cite this article as: LI Qin-yun, CHENG Long, XIE Rong, et al. A case of scrub typhus without eschar diagnosed by metagenomic next-generation sequencing[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(11): 1139 - 1142. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20223075.