

mNGS 阴性结果对危重非感染性发热患者的诊断意义:24 小时内诊断成人 Still 病 1 例并文献复习

文力 杨双雨 刘俊鹏 陈燕启*

北京医院急诊科,北京 100730

关键词 发热;成人 Still 病;噬血细胞综合征;快速;mNGS

中图分类号 R446.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230320

非感染性发热是指发热不是由病原体侵入机体感染所引起的危重发热状态,约占整体发热患者的 20%~30%,多见于自身炎症性疾病(autoinflammatory disease, AID)和自身免疫病(autoimmune disease, AD)。确诊此类疾病常需明确非感染状态作为前提,其中最为典型的成人 Still 病(adult-onset Still's disease, AOSD),以发热、关节痛和/或关节炎、皮疹、中性粒细胞增多为临床特征^[1,2]。以往诊断须完善血培养、痰培养等确认非感染状态,耗时需 1 周以上^[3],易延误治疗。新型宏基因组二代测序(metagenomics next generation sequencing, mNGS)技术快速、敏感的特性有望帮助解决这一问题^[4]。本文现报道 1 例通过其快速确认非感染状态进而确诊免疫紊乱相关 AOSD 病例,并文献复习。

病例资料

患者女,58 岁,因“高热 10 d”于 2021 年 3 月 25 日入住北京医院急诊病房。入院前 5 d 病人无明显诱因出现持续性高热,体温最高 39.6℃,口服对乙酰氨基酚有效。伴全身关节疼痛,以双前臂为剧。另有轻度咽痛。无流涕。无胸闷、咳痰、咳血。无呕吐、腹痛、腹泻。无尿频、尿急、尿痛。5 d 前就诊于当地医院查体见咽红、心肺正常。查血常规:白细胞计数 $22.76 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(NEU%) 90.1%,血红蛋白 121 g/L,血小板 $159 \times 10^9/L$ 。肝肾功能正常。双臂、胸部 X 线检查正常。诊断上呼吸道感染,予以环酯红霉素治疗 2 d 无效。1 d 后就诊于北京协和医院,查新冠病毒咽拭子阴性。查胸部 CT 见左肺上叶舌段少许条片影,诊断肺炎。予以哌拉西林舒巴坦 5 g 静脉滴注,每 8 h 1 次,联合莫西沙星 0.4 g 静脉滴注,每 24 h 1 次。过程中患者诉口周肿胀感,因不排除过敏反应,治疗 2 d 后改用美

罗培南 1 g 静脉滴注,每 8 h 1 次,治疗 1 d 后转诊至我院,入院后继续应用 24 h,无效,全身疼痛加剧。期间抽取血培养 2 次,1 周内未回报阳性结果。既往患者有轻度双下肢湿疹,无药物过敏史。

查体发现患者体温 41℃。颈部前后、背部、双侧胫前大量多形性、片状红疹,体温下降时有减轻。咽红。左侧颈前淋巴结扪及 1 个轻度肿大淋巴结,直径约 0.5 cm。质软,无触痛、黏连。肺部及其他部位查体无明显阳性体征。复查血常规:白细胞计数 $19.3 \times 10^9/L$,NEU% 92.3%,血小板 $252 \times 10^9/L$,血红蛋白 96 g/L。C 反应蛋白(CRP) 20.9 mg/dL。降钙素原(PCT) 0.12 ng/mL。尿常规正常。大便潜血阴性。生化血肌酐 $88 \mu\text{mol/L}$ 。复查胸部 CT 影像改变基本同前次。腹部、盆腔 CT 未见异常。考虑耐药球菌感染可能,立即加用万古霉素治疗。另鉴于患者高热、疼痛严重、肾功能受损,病情紧迫,立即完善血标本宏基因组 DNA、RNA 检测。20 h 后结果回报,标本中未见真菌、细菌、病毒感染。结合患者顽固性高热,血白细胞、CRP 显著升高但 PCT 正常,影像检查未见明确活动性感染灶,广谱抗生素治疗无效,严重多发皮疹、关节痛等表现,高度考虑 AOSD 可能。立即完善血铁蛋白、类风湿因子、抗链球菌溶血素“O”试验、自身抗体、免疫球蛋白、肿瘤标记物等检查并于入院第 23 小时启动甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注治疗,1 次/d。用药 2 h 后患者体温恢复正常,疼痛明显缓解。后查血铁蛋白 1 8481.7 ng/mL,类风湿因子、抗链球菌溶血素“O”试验、自身抗体、免疫球蛋白(IgE、IgM、IgG)、肿瘤标记物、PET-CT、骨髓穿刺未见特殊异常。患者病情符合 Yamaguchi 标准^[5]。结合诊断性治疗的显著效果,诊断 AOSD 病。后转至免疫科病房继续治疗。病情改善 2 周后改为甲基尼龙 40 mg 口服 1 次/d

* 通信作者:陈燕启, E-mail: yqpchen@126.com, 北京东城区东单大华路 1 号

序贯治疗并出院。

讨 论

AOSD 的主要表现为发热、皮疹、咽痛和关节痛等。85% 的患者在发热时出现橘红色斑疹或斑丘疹。也可有荨麻疹, 结节性红斑, 紫癜等表现, 主要分布在四肢近端、颈部及躯干部, 皮疹多于高热时出现, 热退消失。常伴有血白细胞升高、肝功能指标异常及铁蛋白增高等试验室检查异常^[6~8]。

AOSD 是一种排他性诊断, 诸多症状和试验室指标与严重感染高度重合, AOSD 往往不易诊断。目前确诊主要依靠特异性及敏感度相对高的 Yamaguchi 诊断标准^[5], 主要条件: ①发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 并持续 1 周以上; ②关节疼痛持续 2 周以上; ③特异皮疹; ④血白细胞计数 $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$ 。次要条件: ①咽痛; ②淋巴结或者脾肿大; ③肝功能异常; ④类风湿因子和抗核抗体阴性。此标准需要排除感染性疾病、恶性肿瘤和其他风湿性疾病。符合上述 5 项或者更多的条件(至少满足 2 项主要条件)方可确诊。

部分 AOSD 患者呈现凶险, 甚至病程短期内危及生命, 其预后差异很大, 从良性预后到慢性破坏性多发性关节炎和/或严重器官受累, 如噬血细胞综合征、急性呼吸窘迫综合征、心肌炎、肝功能衰竭和弥散性血管内凝血等, 极有必要尽早诊断和治疗。Yamaguchi 诊断标准^[5]中的病史、体征、等信息可以在来诊时获取, 而白细胞、细胞因子、免疫标记物、肿瘤标记物、影像学检查一般情况下可在 24 h 内得到。但排除感染性疾病却十分棘手。以往确切排除感染除了收集病史、体征及一般信息外, 还需要根据感染部位完善影像、分泌物、甚至血液涂片、培养、病理等检查明确是否存在感染。而 AOSD 通常以系统性感染如单纯高热或骨关节炎表现(关节疼痛)为首发症状, 所谓的“感染”部位难以确定或“病原”标本极难获取。获取到传统血液、分泌物培养阴性结果, 对于是否存在其他难以培养的病原体如病毒、支原体、衣原体、分枝杆菌感染仍意义不大。故以往 AOSD 诊断时程常以周计算, 且误诊率高。

随着临床感染学诊断方法的革新, 如 mNGS 等快速、高敏感性、高特异性检测方法的出现, 确认感染或非严重感染状态时间大幅缩短。以往临床研究和报道通常聚焦于该技术手段对于感染性疾病诊断的高敏感性, 但事实上该检测方法的高特异性对于非感染疾病的诊断价值十分显著。这种方法对于病原体的筛查包含整个感染性疾病范围(全覆盖检测

细菌、真菌、病毒、寄生虫、衣原体、支原体、螺旋体和立克次体等所有病原体), 且培养、涂片难以检测到的其他病原体如病毒、肺孢子虫等同样具备高敏感度和特异性。第 1 个获得美国食品药品监督管理局批准的可直接从血流中检测细菌或真菌病原体的平台是 T2Candida(T2C)。在临床试验中, 该检测显示了 91.1% 的敏感度和 99.4% 的特异性^[9]。其阴性结果对 AOSD 诊断的支持强度更大。更为重要的是, mNGS 可以在数小时内获得结果^[10,11,12]。若观察到的极端临床症状如“稽留热”是由微生物感染导致, 其血中病原体核酸结构序列含量必然较高, mNGS 出现由消毒剂污染、先期抗生素应用导致“假阴性”结果可能性极低。若出现阴性结果, 可在短时间内确认非感染状态从而实现 AOSD 等自身炎症性疾病快速诊断, 极大的缩短了确诊时间。但该方法仍有一些不足, 如费用较高, 技术流程相对复杂且标准化程度尚不理想, 结果解读存在难度及可能出现假阳性、假阴性结果等, 仍有待进一步解决。

参 考 文 献

- 1 Fauter M, Gerfaud-Valentin M, Delplanque M, et al. Complications de la maladie de Still de l'adulte [Adult-onset Still's disease complications][J]. Rev Med Interne, 2020, 41(3): 168-179.
- 2 Lenert A, Oh G, Ombrello MJ, et al. Clinical characteristics and comorbidities in adult-onset Still's disease using a large US administrative claims database [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(7): 1725-1733.
- 3 Govoni M, Bortoluzzi A, Rossi D, et al. How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(10): 1016-1023.
- 4 Greninger AL, Naccache SN. Metagenomics to assist in the diagnosis of bloodstream infection[J]. J Appl Lab Med, 2019, 3(4): 643-653.
- 5 Maruyama A, Kokuzawa A, Yamauchi Y, et al. Clinical features of elderly-onset Adult-onset Still's disease [J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(4): 862-868.
- 6 Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2018, 14(5): 351-365.
- 7 Zhang M, Xie M, Wang Y, et al. Combination value of biomarkers in discriminating adult onset Still's disease and sepsis [J]. Wien Klin Wochenschr, 2021, 133(3-4): 118-122.
- 8 Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(7): 102573.
- 9 Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial [J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(6): 892-899.
- 10 Mitchell SL, Simmer PJ. Next-generation sequencing in clinical microbiology: are we there yet? [J]. Clin Lab Med, 2019, 39(3): 405-418.
- 11 Kanaujia R, Biswal M, Angrup A, et al. Diagnostic accuracy of the metagenomic next-generation sequencing (mNGS) for detection of bacterial meningoencephalitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(6): 881-891.
- 12 Sun L, Zhang S, Yang Z, et al. Clinical Application and Influencing Factor Analysis of Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS) in ICU Patients With Sepsis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 905132.

(2021-07-05 收稿 2023-02-20 修回)