

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.03.008

血 mNGS 确诊淋巴瘤化学治疗后免疫抑制并发嗜肺军团病一例并文献分析

周磊 朱雯雯

【摘要】 目的 分析免疫抑制患者嗜肺军团病的临床特征，探讨免疫抑制患者血宏基因组二代测序（mNGS）在军团菌感染中的早期诊治意义。方法 报道1例血管免疫母细胞淋巴瘤化学治疗后出现肺部感染的患者，通过血mNGS检测明确嗜肺军团菌感染。以“军团菌”“血”“宏基因组二代测序”为中文关键词分别检索中国知网数据库、中华医学期刊全文数据库，以“*Legionella*”“blood”“metagenomics next-generation sequencing”或“mNGS”为英文关键词检索PubMed数据库的相关英文文献，对血mNGS阳性军团病的病例资料进行分析。结果 该例为50岁女性患者，因“确诊血管免疫母细胞淋巴瘤10月余，需继续接受化学治疗”入院，入院后予2次静脉化学治疗，合并骨髓抑制，出现咳嗽、发热，考虑肺部感染，予常规抗生素治疗效果不佳，后经血mNGS明确嗜肺军团菌感染，调整抗生素（左氧氟沙星+替加环素）后患者好转出院。复习文献共收集具有较完整临床资料的患者2例，均为血液系统疾病干细胞移植后合并肺部感染的儿童患者，经血mNGS明确病原菌后经抗军团菌治疗好转。结论 免疫抑制患者嗜肺军团菌感染易合并血流感染，临床表现无特异性，mNGS有助于早期明确感染病原体，尽早予以联合抗感染治疗及适当延长疗程，可降低进展为重症肺炎的风险。

【关键词】 军团菌；血宏基因组二代测序；免疫抑制；肺炎

Immunosuppression complicated with Legionnaires' disease after chemotherapy in a lymphoma patient confirmed by blood mNGS: one case report and literature review Zhou Lei, Zhu Wenwen. Zhoushan Hospital, Zhoushan 316000, China

Corresponding author, Zhou Lei, E-mail: 16910556@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of Legionnaires' disease in immunosuppressive patients, and to explore the significance of blood metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in the early diagnosis and treatment of Legionnaires' disease in immunosuppressive patients. **Methods** A patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma who developed pulmonary infection after chemotherapy was reported. The diagnosis of *Legionella pneumophila* infection was confirmed by blood mNGS. Using “*Legionella*” “blood” “metagenomic next-generation sequencing” and “mNGS” as the keywords in both Chinese and English, relevant studies were searched from CNKI database, Chinese core journals and PubMed database. Clinical data of patients positive for *Legionella pneumophila* by blood mNGS were analyzed. **Results** The female patient, aged 50-year-old, was admitted to our hospital due to “the diagnosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and continuing chemotherapy for more than 10 months”. After twice intravenous chemotherapy, the patient was complicated with myelosuppression, cough and fever. The possibility of pulmonary infection was considered. Conventional antibiotic therapy yielded low efficacy. Blood mNGS confirmed the infection with *Legionella pneumophila*. After adjusted antibiotic treatment (levofloxacin + tigecycline), the patient was improved and discharged. According to literature review, two cases with complete clinical data were searched. Both two cases were children with hematological diseases who were complicated with pulmonary infection after stem cell transplantation. After the pathogen was identified by blood mNGS, the disease was mitigated after anti-*Legionella* treatment. **Conclusions** Immunosuppressed patients with *Legionella pneumophila* infection are likely to be complicated with bloodstream infection, and clinical manifestations are non-specific. mNGS contributes to prompt identification of the pathogen. Combined anti-infection treatment should be delivered and the course of treatment should be properly prolonged, aiming to lower the risk of progression into severe pneumonia.

【Key words】 *Legionella*; Blood mNGS; Immunosuppression; Pneumonia

军团菌是社区获得性肺炎常见的非典型性病原菌,也是医院获得性肺炎的重要致病菌。部分免疫抑制患者为该病的易感宿主,包括器官移植受者、接受化学治疗或放射治疗的恶性肿瘤患者及接受糖皮质激素治疗的患者。目前临床主要通过军团菌尿抗原检查、军团菌培养及支气管镜灌洗液宏基因组二代测序(mNGS)明确军团菌感染诊断。免疫抑制患者嗜肺军团菌肺炎合并血流感染相对少见。本文报道1例接受化学治疗后发生免疫抑制且出现肺炎合并血流感染的淋巴瘤患者,其通过血mNGS确诊嗜肺军团菌感染,同时回顾分析国内外相关文献资料。

对象与方法

一、1例通过血mNGS检测明确嗜肺军团菌感染的淋巴瘤患者临床资料的收集

本院血液科于2021年4月26日收治1例血管免疫母细胞淋巴瘤患者,其于化学治疗后出现骨髓抑制,合并发热、咳嗽等肺部感染症状,经血mNGS检测明确嗜肺军团菌感染,收集分析该例患者的病史、诊治过程、体格检查、实验室及影像学检查等资料。

二、文献检索

以“军团菌”“血”“宏基因组二代测序”为中文关键词分别检索中国知网数据库、中华医学期刊全文数据库;以“Legionella”“blood”“metagenomics next-generation sequencing”或“mNGS”为英文关键词检索PubMed数据库的英文文献。检索时间为2010年1月至2021年10月,整理血mNGS阳性的军团菌文献报道。检索后筛查符合以下标准病例:①伴发热、新发的咳嗽、咳痰等呼吸道症状;②胸部影像学检查提示新近出现肺部渗出性感染病灶;③送检血mNGS检测明确军团菌感染;④存在免疫抑制情况(恶性肿瘤化学治疗或放射治疗后,移植状态,长期应用糖皮质激素或免疫抑制剂)。排除治疗资料不完整病例。

结果

一、1例通过血mNGS检测明确嗜肺军团菌感染的淋巴瘤患者的临床资料

患者女,50岁,因确诊淋巴瘤1年、需继续

接受化学治疗于2021年4月26日再次入本院。患者2020年4月因发现右侧腹股沟肿物而行该部位淋巴结活组织检查(活检),确诊为血管免疫母细胞淋巴瘤,接受多次静脉化学治疗。2021年2月24日静脉化学治疗方案改为CAG(阿扎胞苷100 mg、第1~7日,泼尼松20 mg、第1~7日,来那度胺25 mg、第1~14日),末次静脉化学治疗时间2021年4月5日,本次需再次接受化学治疗而入院。

入院后完善相关检查,4月26日血红蛋白103 g/L,白细胞 2.6×10^9 /L,中性粒细胞绝对值 1.17×10^9 /L,淋巴细胞绝对值 0.26×10^9 /L,血小板 81×10^9 /L;肝肾功能正常;常规心电图正常。4月27日予静脉化学治疗,方案同上。4月29日复查白细胞 1.9×10^9 /L,中性粒细胞绝对值 0.84×10^9 /L,予重组人粒细胞刺激因子皮下注射升白细胞治疗。5月4日复查白细胞 3.8×10^9 /L,中性粒细胞绝对值 2.85×10^9 /L,当日予第2次静脉化学治疗(环磷酰胺针50 mg、1次/日,依托泊苷针50 mg、1次/日,泼尼松片20 mg、1次/日)。5月7日复查白细胞 1.6×10^9 /L,中性粒细胞绝对值 1.02×10^9 /L,血小板 51×10^9 /L,再次予升白细胞治疗。5月9日患者出现明显咳嗽,以干咳为主。5月10日完善胸部CT未见肺内感染性病变。5月13日复查白细胞降至 0.2×10^9 /L,中性粒细胞绝对值 0.08×10^9 /L。5月15日出现发热,体温 38.6°C ,予头孢哌酮舒巴坦针3.0 g、1次/12 h抗感染治疗,其后复查血红蛋白84 g/L,白细胞 0.5×10^9 /L,中性粒细胞绝对值 0.01×10^9 /L,血小板 18×10^9 /L,超敏CRP 8.4 mg/L,予输注血小板10 U治疗。患者仍有发热。5月20日复查血红蛋白64 g/L,白细胞 0.2×10^9 /L,中性粒细胞绝对值 0.01×10^9 /L,血小板 28×10^9 /L,超敏CRP 84.8 mg/L,予保护性隔离,升白细胞治疗,抗生素升级至亚胺培南西司他丁钠针0.5 g、1次/8 h,联合氟康唑针0.2 g、1次/日抗真菌治疗。5月15日、5月22日2次送检血培养均阴性。5月23日患者仍有反复发热,合并咳嗽,干咳,体温最高 39.2°C ,复查血红蛋白65 g/L,白细胞 0.3×10^9 /L,中性粒细胞绝对值 0.02×10^9 /L,血小板 17×10^9 /L,超敏CRP 153.5 mg/L,降钙素5.61 ng/mL。5月24日出现休克,血压降至75/40 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),加用替加环素50 mg、1次/12 h(首剂加量),并输注Ig及多巴胺升压,经补液治疗后患者休克纠正,

进一步行血 mNGS 检查。5月25日患者仍有高热，体温 39.6℃，复查胸部 CT 提示双下肺渗出、实变影，首先考虑感染性病灶。5月26日复查白细胞 $0.3 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对值 $0.13 \times 10^9/L$ ，送检血、痰细菌学培养阴性，血 mNGS 检查结果回报提示嗜肺军团菌，序列数 3910，确诊合并嗜肺军团菌病，见图 1。

确诊后立即调整抗生素为左氧氟沙星针 (0.5 g、1次/日)+替加环素 (50 mg、1次/12 h)。6月2日复查胸部 CT：双肺渗出性、实变性病灶较前吸收，但患者仍有发热，体温 37.6~38.4℃。6月4日调整抗生素，停用替加环素，改用阿奇霉素

针 (0.5 g、1次/日)，6月5日起患者体温逐渐下降，6月6日体温恢复正常，呼吸道症状改善。6月16日复查胸部 CT：右下肺病灶吸收明显，6月18日复查血红蛋白 69 g/L，白细胞 $2.0 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对值 $1.40 \times 10^9/L$ ，血小板 $178 \times 10^9/L$ ，超敏 CRP 34.8 mg/L，6月25日复查胸部 CT：左下肺实变病灶进一步吸收，见图 2、3。患者症状稳定，疗效评估为好转，予以出院。

二、文献检索结果

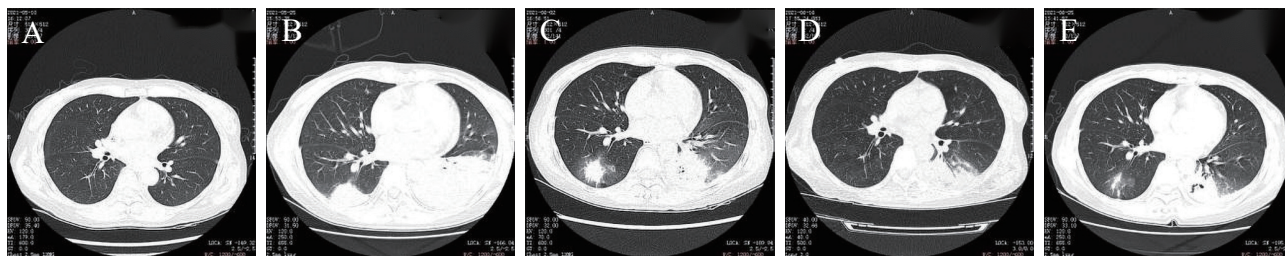
检索筛查出提供了患者较完整临床资料的文献 2 篇，其中中文文献 1 篇，英文文献 1 篇，均

(1) 高度可疑致病病原 (检测结果阳性，且与患者临床症状高度相关)

病原分类	英文名称	中文名称	标化计数
细菌 (G-)	<i>Legionella pneumophila</i>	嗜肺军团菌	3910
病毒	<i>Human herpesvirus 1</i>	人疱疹病毒 1	11

*未检测出高度可疑的支原体/衣原体、分枝杆菌、真菌、寄生虫等病原微生物。

图 1 一例淋巴瘤化学治疗后免疫抑制并发嗜肺军团菌患者的血 mNGS 结果



注：A 为 5 月 11 日胸部 CT，双肺未见渗出性病灶；B 为 5 月 25 日胸部 CT，双下肺见大片状密度增高影；C 为 6 月 2 日胸部 CT，提示双下肺感染性病灶，左侧少量胸腔积液，较前吸收；D 为 6 月 16 日胸部 CT，提示双肺感染性病灶，左侧少量胸腔积液，较前吸收；E 为 6 月 25 日胸部 CT，提示双肺感染性病灶，较前略有吸收。

图 2 一例淋巴瘤化学治疗后免疫抑制并发嗜肺军团菌患者住院期间胸部 CT 影像学改变

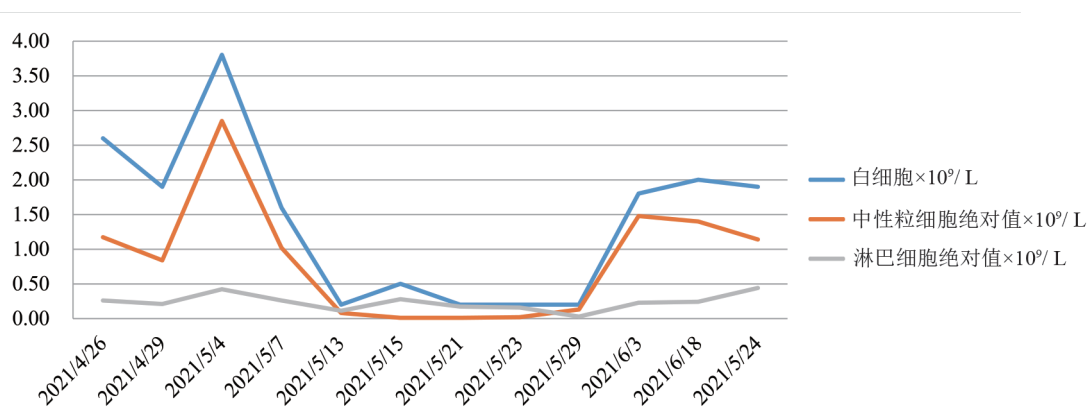


图 3 一例淋巴瘤化学治疗后免疫抑制并发嗜肺军团菌患者入院后白细胞、中性粒细胞及淋巴细胞计数变化折线图

为个案报道, 2例均为血液系统肿瘤性疾病干细胞移植后的儿童患者, 血 mNGS 军团菌序列阳性,

合并军团菌血流感染, 其中1例合并颅内感染, 脑脊液检查军团菌序列阳性。见表1。

表1 血 mNGS 阳性免疫抑制儿童患者军团菌感染的病例资料

序号	第一作者	患者性别	年龄 / 岁	基础疾病	mNGS 序列数	抗军团菌药物	疗程 /d	预后
1	Wang Y ^[1]	女性	7	骨髓增生异常综合征; 脐血干细胞移植 (UCBT)	血液序列数 8112 BALF 序列数 1960	阿奇霉素针	18	好转
2	袁丽莉 ^[2]	男性	5	急性淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植后	血液序列数 1817 脑脊液序列数 19655	阿奇霉素针, 左氧氟沙星针、米诺环素片	113	好转

讨 论

军团菌是引起社区、医院获得性肺炎的重要致病菌之一, 免疫抑制患者易发生感染, 且有发展为重症肺炎的可能^[3]。感染性病原体检测的宏基因组测序技术能直接提取标本病原体核酸测序, 24~36 h 即可出结果。但费用昂贵, 尚未纳入医保, 需外送专业检测公司, 临床一般用于重症感染、常规检测较难明确的感染性病原体检测。

近年来, 军团菌文献报道增多, 但多以痰或支气管镜灌洗液送检标本明确军团菌感染为主, 也有经脑脊液、关节腔液 mNGS 明确军团菌感染的个案报道^[4,5]。嗜肺军团菌合并血流感染, 通过血 mNGS 明确军团菌感染相对较少。有研究者认为即使存在严重的肺部感染, 血培养的阳性率仍极低^[6]。另外, PCR 和 mNGS 分子诊断方法已被证实血液样本中检测肺部感染病原体是可行的^[7]。因此, 作为一种进化诊断工具, 血 mNGS 在肺部感染性疾病的诊断中亦具可行性。

机体免疫抑制状态是感染军团菌的主要危险因素, 包括使用糖皮质激素、使用肿瘤坏死因子抑制剂、恶性肿瘤化学治疗、器官移植后使用免疫抑制剂等, 90% 医院获得性军团菌感染与免疫抑制相关。军团菌可累及多个脏器, 以肺部最为常见, 免疫抑制患者还可累及多种肺外器官, 包括中枢神经系统、淋巴结、肾、脾、骨髓和心脏^[8]。回顾性分析显示 49 例恶性肿瘤合并军团菌肺炎患者中 82% 患有血液系统恶性肿瘤, 37% 患者是骨髓移植受者, 其中 47% 患者淋巴细胞减少、41% 患者使用肾上腺皮质激素、63% 患者接受化学治疗, 总病死率为 31%^[9]。本例患者在接受化学治疗后出现重度骨髓抑制, 粒细胞缺乏, 院内继

发军团菌感染。医院用水系统军团菌定植可引起院内的感染暴发, 本例患者明确军团菌肺炎诊治期间, 科室内未发生类似发热、肺炎患者, 且院感科对患者所在病房供水龙头及淋浴蓬头自来水进行检测未发现水体中军团菌。

军团菌感染可诱导机体产生保护性的细胞免疫, 军团菌恢复期患者体内的单核细胞对嗜肺军团菌抗原仍能产生细胞因子, 激活单核细胞和巨噬细胞。对于免疫抑制患者, 细胞免疫功能受损易感染胞内生长细菌如军团菌、结核分枝杆菌、球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、曲霉等, 复习文献发现血液恶性肿瘤患者接受化学治疗后可出现致命的军团菌, 基础血液系统疾病可包括: 急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病, 在这部分患者中可有肝、脾组织中直接免疫荧光染色阳性的肺外感染证据^[9]。

在治疗方面, 对于免疫功能正常的轻、中度军团病患者, 建议采用大环内酯类、呼吸喹诺酮类或多西环素单药治疗; 对于重症病例、单药治疗失败、免疫功能低的患者, 建议采用喹诺酮类药物联合利福平或大环内酯类药物联合治疗^[10]。中性粒细胞缺乏可增加患者感染风险和治疗难度^[11]。本例患者先后予替加环素、左氧氟沙星针联合阿奇霉素针抗感染治疗。军团菌的疗程较普通肺炎长, 需 2~3 周, 否则容易复发, 在免疫抑制患者中抗军团菌疗程可再延长, 本例患者抗生素疗程达 30 d。

免疫抑制患者军团菌临床表现及影像学检查常无特异性。在临床诊治过程中, 对于这部分患者应结合临床表现早期增加对军团菌感染的诊断和覆盖性治疗, 这是降低免疫抑制患者军团菌感染发病率和病死率的首要目标。

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Dai Y, Lu H, et al. Case report: metagenomic next-generation sequencing in diagnosis of *Legionella pneumophila* pneumonia in a patient after umbilical cord blood stem cell transplantation. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8 : 643473.
- [2] 袁丽莉, 赵慧铮, 张建平, 等. 宏基因组测序技术监测异基因造血干细胞移植后嗜肺军团菌感染. *白血病·淋巴瘤*, 2019, 28 (12): 734-738.
- [3] Chahin A, Opal S M. Severe pneumonia caused by *Legionella pneumophila*: differential diagnosis and therapeutic considerations. *Infect Dis Clin North Am*, 2017, 31 (1): 111-121.
- [4] 杜秀芳, 罗凤鸣. 二代基因测序技术确诊嗜肺军团菌肺炎一例. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19 (5): 507-509.
- [5] Huang Y, Ma Y, Miao Q, et al. Arthritis caused by *Legionella micdadei* and *Staphylococcus aureus*: metagenomic next-generation sequencing provides a rapid and accurate access to diagnosis and surveillance. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (20): 589.
- [6] Zhang D, Yang D, Makam A N. Utility of blood cultures in pneumonia. *Am J Med*, 2019, 132 (10): 1233-1238.
- [7] Hammarström H, Grankvist A, Broman I, et al. Serum-based diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* by detection of *Pneumocystis jirovecii* DNA and 1,3- β -D-glucan in HIV-infected patients: a retrospective case control study. *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1): 658.
- [8] 路明, 沈宁, 朱红, 等. 表现为小脑功能不全的军团菌病一例并文献复习. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (2): 126-131.
- [9] Htwe T H, Khardori N M. Legionnaire's disease and immunosuppressive drugs. *Infect Dis Clin North Am*, 2017, 31 (1): 29-42.
- [10] 瞿介明, 曹彬. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)修订要点. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 241-242.
- [11] 陈珊珊, 郭子文, 叶永斌, 等. Good综合征诊治一例. *新医学*, 2021, 52 (10): 795-799.

(收稿日期: 2022-09-10)

(本文编辑: 洪悦民)

