

个 案

奥斯陆莫拉菌致多发性骨髓炎 1 例报道并文献复习

王鸣 宁琴 倪明*

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科,湖北武汉 430030

关键词 奥斯陆莫拉菌; 骨髓炎

中图分类号 R551.3 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230120

莫拉菌属是需氧革兰阴性球菌,包括 7 种:亚特兰大莫拉菌、犬莫拉菌、卡他莫拉菌,腔隙莫拉菌、林氏莫拉菌、非液化莫拉菌和奥斯陆莫拉菌。奥斯陆莫拉菌是人类皮肤、黏膜和呼吸道正常菌群的一部分,奥斯陆莫拉菌引起的感染包括菌血症、导管相关血流感染(catheter related blood stream infection, CRBSI)、感染性心内膜炎、脑膜炎、腹膜炎、眼内炎、化脓性关节炎^[1~12],仅有 2 例由奥斯陆莫拉菌引起的单部位骨髓炎的相关报道^[4,8]。本文报道 1 例不明原因发热,最后确诊为奥斯陆莫拉菌引起的多发性骨髓炎病例。

病例资料

患者男,47 岁。患者 20 余天前无明显诱因出现发热,体温约 37.8℃,伴头痛,流清涕,无畏寒、寒战,无咽痛、咳嗽,无恶心、呕吐,无腹痛、腹泻,无尿频、尿急、尿痛,无皮疹,无关节肿痛,无肌肉酸痛,自服感冒药,症状无缓解,体温逐渐升高至 38.2℃,在当地诊所输液(用药不详)5 d,症状无好转。于 2018 年 9 月 25 日到当地医院就诊(用药不详)无好转,最高体温升至 39.9℃。患者为求进一步诊治,遂来华中科技大学同济医学院附属同济医院,门诊以“发热原因待查”收入。患者 2005 年因血吸虫病肝硬化接受脾切除术,2 个月前左手小指曾被划伤。患者否认糖尿病、高血压、哮喘、结核病史,否认食物及药物过敏史,否认嗜烟酒史。体格检查:T 37.3℃,P 78 次/min,R 20 次/min,BP 139/78 mmHg,患者神志清楚,步入病房,自动体位,营养中等,查体合作,全身皮肤未见皮疹、出血点,巩膜无黄染,未见肝掌及蜘蛛痣,颈部及腋窝未触及肿大淋巴结,双侧腹股沟可触及 2~3 个肿大淋巴结,质软,直径约 0.8 cm,边界清楚,无触痛,活动可。颈软,咽部无充血,扁桃

体不大。心肺未闻及异常。腹软,左季肋区可见长约 20 cm 手术瘢痕,全腹无压痛、反跳痛,肝脏肋下未及,移动性浊音阴性,双肾区无压痛及叩击痛,双下肢不肿。生理反射存在,病理反射未引出。实验室检查:血常规、超敏 C-反应蛋白(hsCRP)和血沉(ESR)结果见表 1。大、小便常规检查无异常。肝功能:丙氨酸转氨酶(ALT)103.6 U/L,天门冬氨酸转氨酶(AST)58.5 U/L,总胆红素 31.7 μmol/L,直接胆红素 10.4 μmol/L,白蛋白 41.3 g/L,碱性磷酸酶 176 U/L,γ 谷氨酰转肽酶 247.5 U/L;肾功能、电解质、血糖、凝血功能正常。脑脊液压力、常规、生化、抗酸染色、墨汁染色、结核分枝杆菌半巢氏荧光定量 PCR 检测(Xpert® MTB/RIF)培养均无异常。肺炎支原体 IgM、肺炎衣原体 IgM 检测阴性,人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阴性、巨细胞病毒(CMV)和 EB 病毒(EBV)核酸阴性、1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)和半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM 试验)阴性、结核分枝杆菌 γ 干扰素释放实验(T-SPOT. TB)无反应性。风湿、免疫全套、类风湿因子、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、甲状腺功能无异常。男性肿瘤标志物组合(甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原 19-9、鳞状细胞癌相关抗原、总前列腺特异性抗原、糖链抗原 72-4、角蛋白片段 19、神经元特异性烯醇化酶)阴性。血铁蛋白:678.20 μg/L。细胞因子组合:白介素(IL)-6 247.7 pg/mL,IL-8 85.2 pg/mL,肿瘤坏死因子(TNF)-α 127 pg/mL,IL-1β、IL-2R、IL-10 均在正常范围。胸部 CT 及心脏彩超无明显异常,腹部彩超提示肝硬化。血培养和骨髓培养阴性。骨髓细胞学示粒系统增生,部分胞浆内有毒性颗粒。入院后给予患者莫西沙星经验性抗感染治疗,体温无好转。为进一步排除血液系统疾病,进行 PET-CT 检查,发现双侧多根肋骨、T(4、6、11、12)、L(1、2)

* 通信作者:倪明,E-mail:niming@tjh.tjmu.edu.cn,武汉市硚口区解放大道 1095 号

椎体、骶骨、双侧髂骨、左侧髌臼、右侧股骨上段见放射性局限浓聚影, SUV_{max} 10.9, 见图 1A, 建议进一步检查排除血液系统疾病可能。重复骨髓细胞学、骨髓活检、骨髓白血病/淋巴瘤流式细胞免疫分型检测未发现明显异常, 进一步行胸椎磁共振增强, 提示 Th4、Th5、Th6、Th11 和 Th12 的部分附件出现多个片状强化影, 见图 1B、1C, 考虑多为感染性病变。改用替考拉宁联合阿米卡星抗感染治疗, 患者体温、血常规、hsCRP 均无明显好转。征得患者同意后, 在局部麻醉下对该患者行胸椎活检, 组织样本行细菌培养、结核培养和病理检查, Xpert® MTB/RIF (-)、抗酸染色 (-)。HE 染色显示骨髓腔内多量以中性粒细胞及浆细胞为主的炎性细胞浸润, 考虑感染性病变可能, 见图 2。组织培养检出的病原体通过基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱和 16S rRNA 基因测序, 证实为奥斯陆莫拉菌。患者服用多西环素 (0.1 g, 2 次/d) 1 周后体温逐渐恢复正常, 6 周后 (12 月 13 日) 复查, 血常规、hsCRP 和血沉恢

复正常, 见表 1, 复查胸椎磁共振显示大部分病变缩小, 见图 1D。患者胸椎组织结核培养报告为阴性。

讨 论

莫拉菌属在人类中很少致病 (卡他莫拉菌除外, 可引起上下呼吸道感染)。目前已从环境中 (如水槽、洗衣房等) 分离出奥斯陆莫拉菌^[13]。本例患者在就诊前 2 个月有外伤史, 这可能是细菌入侵的时间。本文在 pubmed 以奥斯陆莫拉菌为关键词检索了相关文献, 发现目前报道的奥斯陆莫拉菌感染病例有 36 例 (男 27, 女 9), 年龄从 3 周到 81 岁不等^[1~12], 见表 2。上述病例中存在基础疾病者 25 例, 包括血液系统肿瘤 11 例, 实体肿瘤 4 例, 终末期肾脏病行腹膜透析 3 例, 其它如截瘫、脑瘫、癫痫、智障等 6 例。奥斯陆莫拉菌感染类型包括导管相关血流感染 11 例、菌血症 7 例、脑膜炎 4 例、感染性心内膜炎 3 例、腹膜炎 3 例、眼内炎 3 例、化脓性关节炎 2 例、骨髓炎 2 例、感染性腹泻 1 例。有效的治疗药

表 1 患者血常规、hsCRP 和 ESR 结果

日期	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	中性粒细胞 (%)	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	hsCRP (mg/L)	ESR (mm/h)
10 月 3 日	16.27	77.8	543	96.9	71
10 月 10 日	14.53	76.3	653	80.1	69
10 月 16 日	14.03	61.6	678	83.5	87
10 月 29 日	4.73	60.6	415	12.7	39
12 月 13 日	5.2	65	225	3.5	15

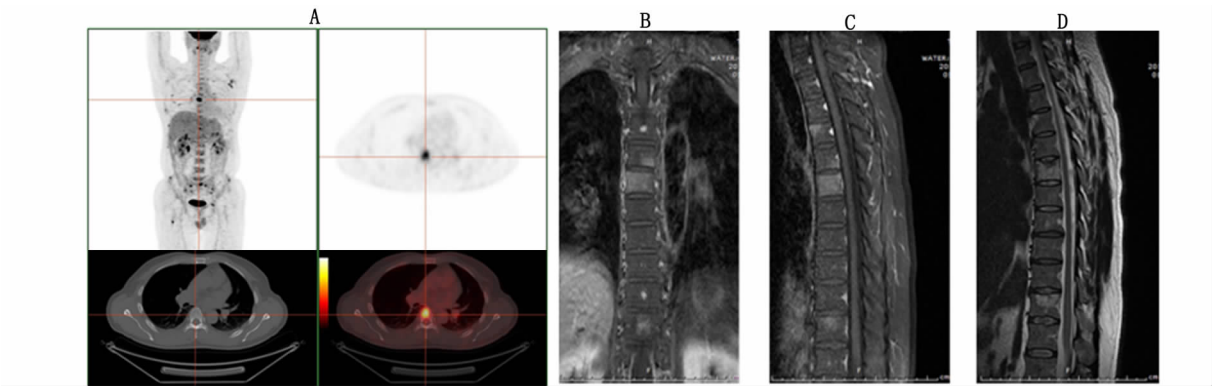


图 1 患者的 PET-CT 和胸椎磁共振检查结果

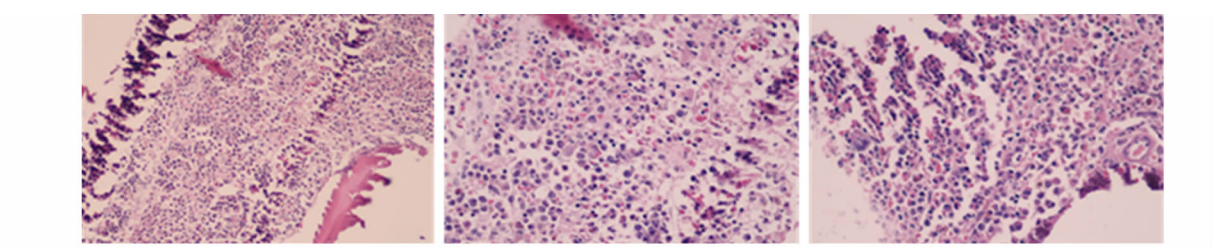


图 2 患者的胸椎活检 (HE 染色)

物包括半合成青霉素、头孢菌素、碳青霉烯类药物、氨基糖苷类药物、氟喹诺酮类药物、氯霉素、多西环素,所有报告病例的感染均痊愈。总体而言,奥斯陆莫拉菌主要是在免疫缺陷人群中引起机会性感染,最常见的感染类型是血流感染,抗感染治疗均有效。骨髓炎最常见的致病菌为金黄色葡萄球菌^[14],本病例是全球报道的第 3 例由奥斯陆莫拉菌感染引起的骨髓炎,该患者在 2005 年因血吸虫病肝硬化接受脾

切除术。肝硬化可导致免疫功能异常^[15],而脾脏与天然免疫以及适应性免疫均有关^[16],无脾或脾功能低下患者易感染^[17]。因此,可以认为该患者存在一定程度的免疫缺陷。关于奥斯陆莫拉菌感染的治疗缺乏指南。虽然根据上述病例报道,奥斯陆莫拉菌对多种抗菌药物敏感,但也有对青霉素和链霉素耐药的奥斯陆莫拉菌的报道。从本病例的临床疗效来看,莫西沙星、阿米卡星和多西环素对奥斯陆莫拉菌

表 2 奥斯陆莫拉菌感染病例报道总结

年龄	性别	基础疾病	诊断	确诊方法	治疗	转归
34y	男	截瘫,褥疮溃疡	骨髓炎	骨组织培养	氨苄西林	痊愈
30y	男	无	骨髓炎	骨组织培养	头孢唑林,氨苄西林舒巴坦	痊愈
45y	男	无	化脓性关节炎	关节滑膜培养	头孢菌素	痊愈
2y	女	无	化脓性关节炎	关节滑膜培养	青霉素、甲氧西林	痊愈
2y	男	反应性气道疾病	菌血症	血培养	头孢呋辛,SMZ-TMP	痊愈
60y	男	肾移植	菌血症	血培养	环丙沙星	痊愈
65y	男	肺癌	菌血症、肺炎	血培养	头孢哌酮舒巴坦	痊愈
9y	男	脑瘫	菌血症、胆囊炎	血培养	头孢美唑	痊愈
66y	男	急性髓系白血	菌血症	血培养	氨苄西林舒巴坦	痊愈
3y	男	癫痫、发育迟缓、反应性气道疾病	菌血症	血培养	万古霉素 + 头孢曲松——庆大霉素——头孢他啶 + 甲硝唑——哌拉西林他唑巴坦	痊愈
10y	男	轻度智障	菌血症	血培养	美罗培南——头孢曲松	痊愈
71y	女	接受全胃肠外营养的慢性假性肠梗阻综合征患者	CRBSI	血培养、导管尖端培养	万古霉素 + 庆大霉素——庆大霉素	痊愈
67y	男	晚期胰头癌、多发性肝转移	CRBSI	血培养、导管尖端培养	头孢吡肟	痊愈
23y	男	淋巴瘤	CRBSI	血培养、导管尖端培养	环丙沙星、万古霉素	痊愈
57y	女	乳腺癌	CRBSI	血培养、导管尖端培养	阿莫西林克拉维酸	痊愈
21y	女	急性淋巴细胞白血病	CRBSI	血培养、导管尖端培养	万古霉素、亚胺培南/西司他丁	痊愈
65y	男	慢性淋巴细胞白血病	CRBSI	血培养、导管尖端培养	阿莫西林克拉维酸——头孢吡肟	痊愈
48y	女	急性髓系白血	CRBSI	血培养、导管尖端培养	头孢吡肟	痊愈
22y	女	霍奇金淋巴瘤复发	CRBSI	血培养、导管尖端培养	头孢吡肟——亚胺培南/西司他丁	痊愈
2 $\frac{7}{12}$ y	男	淋巴瘤	CRBSI	血培养、导管尖端培养	左氧氟沙星 + 亚胺培南	痊愈

续表

年龄	性别	基础疾病	诊断	确诊方法	治疗	转归
54y	男	急性髓系白血病	CRBSI	血培养、导管尖端培养	左氧氟沙星	痊愈
59y	男	急性髓系白血病	CRBSI	血培养、导管尖端培养	氨苄西林 + 头孢曲松	痊愈
68y	男	终末期肾病、 腹膜透析、糖尿病	腹膜炎	腹水培养	腹腔注射头孢他啶	痊愈
26y	男	恶性肾硬变病， 腹膜透析	腹膜炎	腹水培养	腹腔注射头孢他啶 + 头孢唑 林——头孢唑林	痊愈
47y	男	膜性肾病，腹膜透析	腹膜炎	腹水培养	腹腔注射头孢他啶、头孢唑林	痊愈
4y	女	无	脑膜炎	脑脊液培养	头孢噻肟 + 氨苄西林	痊愈
15y	男	无	脑膜炎	脑脊液培养	头孢他啶 + 奈替米星	痊愈
81y	男	胰腺癌，肝硬化	脑膜炎	脑脊液培养	头孢噻肟	痊愈
31y	男	无	脑膜炎	脑脊液培养	氯霉素、多西环素	痊愈
75y	男	B 淋巴细胞白血病	心内膜炎	心脏瓣膜培养	阿莫西林 + 庆大霉素——阿 莫西林	痊愈
51y	男	霍奇金淋巴瘤、 肾移植	心内膜炎	心脏瓣膜培养	头孢噻肟	痊愈
41y	男	无	心内膜炎	心脏瓣膜培养	万古霉素——庆大霉素—— 氨苄西林——头孢曲松	痊愈
89y	女	无	眼内炎	眼分泌物培养	玻璃体腔内注射万古霉素 + 头孢他啶；万古霉素 + 头孢他 啶点双眼	痊愈
67y	女	无	眼内炎	眼分泌物培养	玻璃体腔内注射头孢唑林 + 阿米卡星，万古霉素 + 头孢他 啶点右眼	痊愈
3w	男	无	眼内炎	眼分泌物培养	玻璃体腔内注射头孢噻肟 + 氨苄西林	痊愈
6y	男	无	感染性腹泻	大便培养	氨苄西林	痊愈

注：Y，岁；W，周；CRBSI，导管相关血流感染

都有效，且能很好地穿透骨组织^[18]，初期使用莫西沙星、阿米卡星疗效不明显可能是因为患者为多发性骨髓炎，感染部位多，而疗程尚未达到的原因^[19]。

PET-CT 对诊断不明原因发热的病人很有价值，但仅限于提供诊断线索。本病例中，PET-CT 显示多处骨的放射性浓聚，怀疑血液系统疾病，最终依据组织培养和病理结果诊断为感染性疾病。

参 考 文 献

1 Yamada A, Kasahara K, Ogawa Y, et al. Peritonitis due to moraxella osloensis: a case report and literature review[J]. J Infect Chemother, 2019, 25(12): 1050-1052.

2 Maruyama Y, Shigemura T, Aoyama K, et al. Bacteremia due to moraxella osloensis: a case report and literature review[J]. Braz J Infect Dis. 2018, 22(1): 60-62.

3 Lee WS, Hsueh PR, Yu FL, et al. Moraxella osloensis bacteremia complicating with severe pneumonia in a patient with lungcancer[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(3): 395-396.

4 Alkhatib NJ, Younis MH, Alobaidi AS, et al. An unusual osteomyelitis caused by moraxella osloensis: a case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2017, 41(1): 146-149.

5 Walls A, Wald E. Neonatal Moraxella osloensis ophthalmia[J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(11): 1803-1804.

6 Han XY, Tarrand JJ. Moraxella osloensis blood and catheter infections during anticancer chemotherapy: clinical and microbiologic studies of 10 cases[J]. Am J Clin Pathol, 2004, 121(4): 581-587.

7 Shah SS, Ruth A, Coffin SE. Infection due to Moraxella osloensis: case report and review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(1): 179-181.

8 Sugarman B, Clarridge J. Osteomyelitis caused by Moraxella osloensis [J]. J Clin Microbiol, 1982, 15(6): 1148-1149.

9 Minami K, Higuchi T, Cho Y, et al. A pediatric case of bacteremia and

- possible cholecystitis due to moraxella osloensis[J]. Jpn J Infect Dis, 2015;68(4):324-325.
- 10 Sung JY, Hong SK, Kim EC. The first Korean case of moraxella osloensis bacteremia in a patient with acute myeloid leukemia[J]. Ann Lab Med, 2014, 34(3):256-258.
- 11 Ballal M, Martena S. First case report of moraxella osloensis diarrhea in a hemolytic uremic syndrome/acute renal failure child from rural coastal India-Manipal, Karnataka[J]. Indian J Pediatr, 2013, 80(3):255-257.
- 12 Badrising S, Bakker L, Lobatto S, et al. A peritonitis in a peritoneal dialysis patient due to rhizobium radiobacter and moraxella osloensis: case report and literature review[J]. Perit Dial Int, 2014, 34(7):813-815.
- 13 Kubota H, Mitani A, Niwano Y, et al. Moraxella species are primarily responsible for generating malodor in laundry[J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(9):3317-3324.
- 14 胡冰竹, 杨道锋. 金葡萄骨髓炎并败血症继发川崎病合并菊池病 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(4):350-352.
- 15 Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance[J]. J Hepatol, 2014, 61(6):1385-96.
- 16 Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states[J]. Lancet, 2011, 378(9785):86-97.
- 17 苗宁宁, 孙汉英, 肖毅, 等. 脾切除后暴发性感染并缺血性结肠炎的诊治体会[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(5):280-281.
- 18 Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, et al. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review[J]. Int J Infect Dis, 2019, 81(1):128-136.
- 19 Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 infectious diseases society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(6):e26-46.

(2021-01-20 收稿 2022-08-27 修回)

(上接第 72 页)

- 12 Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(1):47-62.
- 13 Richman SA, Nunez-cruz S, Moghimi B, et al. High-affinity GD2-specific CAR T cells induce fatal encephalitis in a preclinical neuroblastoma model[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(1):36-46.
- 14 Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4):625-638.
- 15 Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1):31-42.
- 16 Oluwole OO, Davila ML. At The bedside: clinical review of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for B cell malignancies[J]. J Leukoc Biol, 2016, 100(6):1265-1272.
- 17 Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. Blood, 2016, 127(26):3321-3330.
- 18 Azoulay É, Castro P, Maamar A, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTAS): an international, multicentre, observational cohort study[J]. Lancet Haematol, 2021, 8(5):e355-e364.
- 19 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities version 1, 2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3):230-241.
- 20 Santomasso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Discov, 2018, 8(8):958-971.
- 21 Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms manifestations and management[J]. Blood Rev. 2019, 34(1):45-55.
- 22 Jing Y, Liu Y, Li Q, et al. Expression of chimeric antigen receptor therapy targets detected by single-cell sequencing of normal cells may contribute to off-tumor toxicity[J]. Cancer Cell, 2021, 39(12):1558-1559.
- 23 中国研究型医院学会生物治疗学专委会. CAR T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理专家共识[J]. 转化医学杂志, 2021, 10(1):1-11.
- 24 Rubin DB, Danish HH, Ali AB, et al. Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. Brain, 2019, 142(5):1334-1348.
- 25 Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+ : CD8+ composition in adult B cell ALL patients[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6):2123-2138.
- 26 Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(355):355ra116.
- 27 Gutierrez C, Mcevoy C, Munshi L, et al. Critical care management of toxicities associated with targeted agents and immunotherapies for cancer[J]. Crit Care Med, 2020, 48(1):10-21.
- 28 Kenned LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(2):86-104.
- 29 June CH, Blazar BR, Riley JL. Engineering lymphocyte subsets: tools, trials and tribulations[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(10):704-716.
- 30 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8):727-733.
- 31 Durali D, De GOÑR DE HERVE MG, GASNAULT J, et al. B cells and progressive multifocal leukoencephalopathy: search for the missing link[J]. Front Immunol, 2015, 6:241.
- 32 Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(3s):S1-s46.

(2022-01-30 收稿 2022-10-31 修回)