

## 经 mNGS 确诊凝集试验阴性神经布病 1 例

张鹏<sup>1</sup> 张伟<sup>2</sup>

(1、西安市长安区妇幼保健计划生育服务中心 710100; 2、空军军医大学西京医院感染性疾病科 710032)

【摘要】背景 分析 1 例病原培养及凝集试验阴性的神经布鲁菌病患者临床资料及诊断特点, 为临床提供参考。方法 结合文献复习, 回顾分析收治的神经布鲁菌病 1 例。结果 在不明原因头痛、发热、颈强直为主要临床表现的疾病筛查过程中获得 mNGS 脑脊液布鲁菌证据。结论 神经布鲁菌病临床表现多样, 应注意鉴别诊断, 在排除其他类似疾病后且对于病原培养及凝集试验阴性病例, 可结合病原体 mNGS 以提高检出率。

【关键词】布鲁菌病; 神经系统; 细菌培养; 凝集试验; mNGS

布鲁菌病 (Brucellosis) 是由布鲁菌引起的一种急性或慢性人兽共患的传染性疾病。可侵犯全身各系统, 累及神经系统时临床表现多样, 无特异性, 且布鲁菌培养、血清学检查存在阴性可能, 易致误诊漏诊。为提高对神经型布鲁菌病的认识, 现结合文献将本科诊治的 1 例神经型布病报道如下。

## 1 临床资料

患者, 男, 47 岁, 农民。主因头痛 2 天就诊。2 天前无明显诱因出现头痛, 呈针刺样痛, 每次持续约 10 分钟后逐渐缓解, 伴发热、全身出汗、厌食恶心、烦躁、复视, 测体温最高 39.5℃, 当地医院以头痛待诊收住院。既往无结核病史, 无疫区居住史、无疫水接触史。

诊疗经过: (1) 体格检查: 体温 36.2℃, 心率 80 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 119/69mm Hg。神志清楚, 语言流利。伸舌偏左, 悬雍垂偏右, 咽部充血, 双肺呼吸音粗, 可闻及少许湿啰音, 心脏查体无异常, 颈强直。(2) 辅助检查及实验室检查: 头颅 MRI: 未见脑实质异常; 双侧上颌窦及筛窦炎性改变; 右侧大脑前动脉 A1 段较对侧纤细, 前交通动脉开放。PCT0.033ng/mL, ESR28mm/h。腰椎穿刺术: 脑脊液清亮, 压力 300 mmH<sub>2</sub>O; 葡萄糖 1.36mmol/L、氯化物 110mmol/L, 蛋白 1833mg/L, 腺苷脱氨酶 8.5U/L; 红细胞数增高, 淋巴细胞比例增高; 墨汁染色、抗酸染色、潘氏试验均 (-); 脑脊液: 弓形虫抗体、风疹病毒抗体、疱疹病毒抗体、结核分枝杆菌抗体均 (-), 巨细胞病毒 IgG 抗体 3.5310S/CO, EB 病毒壳抗原 IgG 抗体 3.1200S/CO。脑脊液 IgG 型寡克隆区带 (+), 提示鞘内合成。脑脊液及血清自身免疫性脑炎抗体 (-)。需氧及厌氧血培养 5 天无细菌生长。血清结核杆菌 IgG 抗体 (-), 结核菌素试验 (-), 结核分枝杆菌特异性细胞免疫反应 (+)。诊断为头痛待诊: 结核性脑膜炎? 予以利福平等抗感染、对症支持治疗, 患者仍头痛、反复发热, 体温波动于 36.0~38.5℃。进一步完善相关检查, 布鲁菌特异血清学检查阴性, 再次血培养阴性, 脑脊液: 乙型脑炎病毒核酸检测 (-)、流行性脑膜炎核酸检测 (-)、脑脊液脱落细胞学: 未见肿瘤细胞, 查见大量淋巴细胞。MAPMI 检测 (病毒、细菌、真菌原虫、耐药基因): 检出 < 疑似, 仅供临床参考 > 指标: 人疱疹病毒 4 型。患者病情无好转, 病因未明确, 遂转诊至西京医院, 复查脑脊液, 细胞数和蛋白升高, 葡萄糖和氯化物降低, 脑脊液 mNGS 检测提示布鲁菌阳性, 结合临床表现诊断为神经型布鲁菌病。予以盐酸多西环素 (100mg, 口服, 1 次/12 小时)、利福平 (600mg, 晨起空腹顿服)、复方新诺明 (口服, 1 片/12 小时), 治疗 12 周, 患者症状、体征消失, 脑脊液常规、生化恢复正常, 随访未再复发。

## 2. 讨论:

布鲁菌病属全球性自然疫源性疾病。以地中海沿岸国家、美洲中南部、东欧、亚洲、非洲为布鲁菌病的高发区。与 20 世纪 80 年代相比, 我国布鲁菌疫区由以北方为主的牧区向农区及城镇扩展, 聚集爆发向散在发病转化, 农民属于高危人群<sup>[1]</sup>。

当布鲁菌病累及神经系统时称为神经型布鲁菌病, Hughes 于 1896 年首次报道<sup>[2]</sup>。目前布鲁菌侵犯中枢神经系统的机制仍不明确,

有观点认为可能参与的机制之一有布鲁菌随受感染的单核细胞通过血脑屏障进入中枢神经系统, 感染星形胶质细胞、小胶质细胞, 诱导其分泌炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 等, 参与免疫炎症反应, 使血脑屏障受损和神经元死亡<sup>[3]</sup>。神经布鲁菌病是布病少见病发症, 各研究报道所占比例不一, 总体而言较低, Buzgan 报道累及中枢神经系统的布病占 5.6%, 累及中枢神经系统时临床表现多样, 如脑膜炎、脑膜脑炎、神经根炎、脑炎、脊髓炎、脑脓肿等, 其中脑膜炎、脑膜脑炎最多见<sup>[4]</sup>。头痛、发热、出汗、体重下降等是神经布病的主要症状, 1/3 神经布病脑膜刺激征阳性, 其他表现有感觉迟钝、偏瘫截瘫、构音障碍、复视、恶心呕吐、意识障碍、精神异常等<sup>[5]</sup>。

神经型布鲁菌病诊断标准<sup>[6]</sup>: 实验室确诊的布鲁菌病加上以下任一项阳性: (1) 神经系统受累的症状、体征; (2) 脑脊液中分离出布鲁菌或布鲁菌抗体阳性; (3) 脑脊液淋巴细胞、蛋白增多, 糖降低; (4) 头颅 MRI 或 CT 异常病灶。血液或脑脊液布鲁菌培养阳性是诊断 NB 的金标准, 但培养较缓慢, 可长达 6 周, 阳性率低<sup>[7]</sup>。有文献报道血和脑脊液培养阳性率分别为 35.2% 和 17.6%<sup>[8]</sup>。培养的敏感性取决于标本种类、培养方法和疾病分期以及抗菌药物的使用, 骨髓培养比血培养更加敏感; 凝集试验假阴性也可能出现在某些病程中, 且根据 WHO 报道, 约 29.2% 的确诊患者效价 < 1: 80, 犬布鲁菌由于抗原表位不同可以表现为 SAT 阴性<sup>[9]</sup>。中枢神经布鲁菌病的影像学检查缺乏特异性, 可表现为正常, 炎症反应、白质损害、血管改变等<sup>[10]</sup>。脑脊液蛋白、细胞数升高, 糖和氯化物降低, 类似结核性脑膜炎<sup>[11]</sup>。布鲁菌培养虽是诊断金标准, 但培养耗时长、阳性率低, 不能完全满足临床需求。近年来随分子生物学的发展, 出现了 mNGS 技术, 无需对标本培养, 通过检测样本中所有 DNA 或 RNA 序列而鉴定出尽可能多的病原体, 对潜在病原体范围较大且难以诊断的病例适合选择 mNGS 分析<sup>[12]</sup>。KanokpornMongkolrattanotha 曾报道于 2015 年应用 NGS 技术从一名 11 岁患者脑脊液中检测出布鲁菌<sup>[13]</sup>。目前神经布鲁菌病多推荐使用三联药物治疗, 在多西环素和利福平联合治疗基础上选用复方新诺明或头孢曲松治疗, 疗程可参照脑脊液恢复情况而定<sup>[9]</sup>。

本例患者为农民, 属于高危人群, 为散发病例, 与文献流行特点相符, 若只凭牧区好发性考虑布病反而会容易漏诊本病。病程中出现的头痛、发热、出汗、恶心、复视等表现以及头颅影像学改变与文献相符, 但无特异性, 不易与其他神经系统疾病鉴别。患者在抗菌药物治疗期间血培养, 可能受药物干扰导致结果阴性, 或因培养标本的不同 (如血培养敏感性低于骨髓培养而阳性率低) 以及受培养方法影响等致使病原未明。病程和菌种可对凝集试验结果产生影响, 干扰临床诊断, 本例患者是否为犬布鲁菌感染, 需菌种鉴定才能明确。患者脑脊液改变类似结核性脑膜炎, 在血培养及布鲁菌凝集试验结果阴性情况下疑诊为结核性脑膜炎, 给予了无针对性的抗感染治疗, 病情无好转。患者结核抗体、结核菌素试验及脑脊液抗酸染色、墨汁染色、病毒系列等检测阴性, 排除相关疾病, 后经 mNGS 检测脑脊液布鲁菌阳性, 结合神经系统表现、脑脊液改变以

及排除其他类似疾病如结核性脑膜炎等,综合分析诊断为神经型布鲁病。予以多西环素、利福平、复方新诺明联合治疗取得良好效果。

综上,神经布鲁菌病临床表现多样,对于发病表现为发热、多汗、厌食、乏力、头痛、复视等症状者,经鉴别排除其他类似疾病后,应行布鲁菌病相关检查,甚至血清凝集试验、培养结果阴性,仍需警惕布鲁菌病可能。应结合流行病学、临床表现、实验室检查综合判断,包括新的检测方法如 mNGS,以提高布鲁菌检出率,减少布鲁菌病漏诊、误诊。

参考文献:

[1] 林果为,王吉耀,葛均波.实用内科学[M].第15版.上海:人民卫生出版社,2017:477-481.

[2] Akdeniz H, Irmak H, Anlar H, et al. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment [J]. J

Infection, 1998, 36(3):297-301.

[3] Rodriguez AM, Delpino MV, Miraglia MC, et al. Immune mediators of pathology in Neurobrucellosis[J]: From blood to central nervous system. Neuroscience. 2019,410: 264-273. doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.05.018

[4] Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(6):e469-478.

[5] Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neuro-brucellosis: a pooled analysis of 187 cases[J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(6):e339-343.

[6] Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(10):1407-1412.

[7] Obiako OR, Ogoina D, Danbauchi SS, et al. Neurobrucellosis—a case report and review of literature[J]. Niger J Clin Pract, 2010, 13:347-350.

[8] Karsen H, Tekin Koruk S, Duygu F, et al. Review of 17 cases of neurobrucellosis: clinical manifestations, diagnosis, and management[J]. Arch Iran Med, 2012, 15:491-494.

[9] 布鲁菌病诊疗专家共识[J].中华传染病杂志, 2017, 35(12):705-710.

[10] 乔静,赵世刚.神经型布氏杆菌病的临床表现、病变机制及影像学特点[J].世界最新医学信息文摘, 2018, 18(51):82-84, 86.

[11] 曾庆贺,王欢,王峰,等.布鲁杆菌病患者神经系统损伤的临床特征分析[J].中华地方病学杂志, 2015, 34(2):139-141.

[12] 邱薇,钟民涛,伦永志.临床宏基因组学应用现状及存在的问题分析[J].中国生态学杂志, 2021, 33(5):594-598.

[13] Mongkolrattanothai Kanokporn, Naccache Samia N, Bender Jeffrey M et al. Neurobrucellosis: Unexpected Answer From Metagenomic Next-Generation Sequencing[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017, 6: 393-398.