

579.

[16] 王晴,郑晶莹,丁连英,等.延胡索酸水合酶缺陷型平滑肌瘤的研究进展[J].新医学,2022,53(1):10-13.

[17] YU Y, ZHENG M, ZHU W, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC):

• 病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1138.014\(2024-05-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1138.014(2024-05-07))

case series and review of the literature[J]. Urol Oncol,2021,39(11):791.

(收稿日期:2024-01-18 修回日期:2024-04-29)

(编辑:石芸)

诺卡菌脑膜炎伴侧脑室积脓 1 例报道并文献复习

童理,李鑫泰,杨剑文[△]

(湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院神经内科,长沙 410002)

[关键词] 诺卡菌;化脓性脑膜炎;侧脑室积脓;宏基因组二代测序

[中图分类号] R742

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2024)16-2557-04

化脓性脑膜炎是由化脓性细菌感染引起的急性脑和脊髓及其软脊膜、软脑膜、脑脊液、蛛网膜、蛛网膜下腔的炎症,是一种极为严重的颅内感染性疾病。常表现为高热、头痛、呕吐、精神行为异常、意识水平改变等。诺卡菌是一种需氧、革兰氏染色阳性的及部分耐酸的化脓性细菌,此细菌导致中枢神经系统感染较罕见,症状缺乏特异性且常规病原学培养假阴性高,国内外对其报道较少。随着检测手段进步,如病原宏基因组二代测序(mNGS)的广泛应用,罕见病原体的检出率逐渐增高,现对本院 1 例经 mNGS 诊断为诺卡菌脑膜炎伴侧脑室积脓患者进行报道并结合相关文献进行回顾。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,男,76 岁,农民,湖南省永州市人。因发热伴四肢乏力 1 周余,于 2023 年 6 月到本院就诊,表现为 1 周余前无明显诱因发热,最高体温 38℃,伴寒战、四肢乏力,无头痛、呕吐、肢体抽搐、大小便失禁、意识障碍,到本院就诊前在当地医院行胸部 CT 提示肺部感染;腰椎穿刺脑脊液白细胞、蛋白升高;头部磁共振示双侧脑室后角积脓,考虑颅内感染。予以美罗培南抗感染,地塞米松抗炎,调脂,降糖等治疗后症状无明显好转,遂转入本院治疗。自发病以来患者精神较差,体力差,大便未解,小便正常,体重变化不明显。患者既往有“糖尿病、脑梗死”病史,无后遗症;否认肝炎、结核、心脏病、高血压史,否认精神疾病史,否认手术、外伤、输血史、食物、药物过敏史;无吸烟、饮酒、冶游史。患者婚姻生育史、家族史无特殊,长期务农。

1.2 入院查体及辅助检查

入院查体:体温 38.9℃,脉搏每分钟 113 次,呼

吸每分钟 20 次,血压 169/90 mmHg。患者嗜睡,精神极差,双肺呼吸音粗糙,可闻及湿啰音。心、腹查体无特殊,颈抗阳性,四肢肌力 4 级,肌张力增高,四肢腱反射 ++,双布、克氏征、地右巴氏征阳性。胸部 CT:双肺散在感染、双肺下叶间质性病变(图 1);头部 CT:双侧基底节区、双侧脑室旁多发腔隙性脑梗死;脑萎缩。入院当天腰椎穿刺:压力 120 mm H₂O,脑脊液淡黄色,清晰透明,Pandy 试验 ++,白细胞升高($159.00 \times 10^6/L$),红细胞升高($10.00 \times 10^6/L$),中性粒细胞 0.70,淋巴细胞 0.30;葡萄糖 1.23 mmol/L,氯 111.00 mmol/L,乳酸脱氢酶 111.0 U/L,脑脊液蛋白 1 356.3 mg/L,腺苷脱氨酶 1.58 U/L;脑脊液葡萄糖/同期血糖 0.16。降钙素原(1.73 ng/mL)、C 反应蛋白(11.80 mg/L)、白细胞计数($15.08 \times 10^9/L$)、中性粒细胞计数($13.83 \times 10^9/L$)、中性粒细胞百分率(91.7%)均升高。

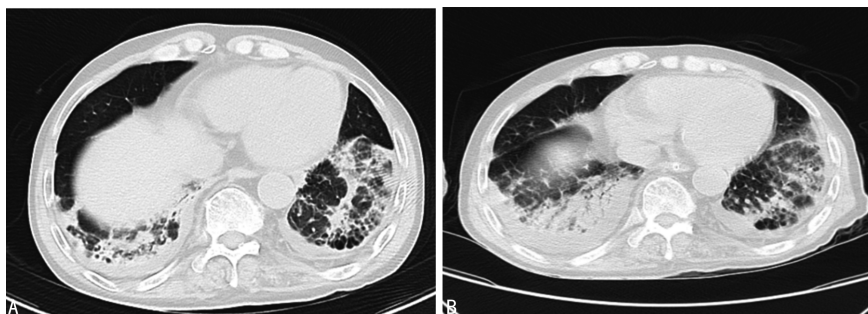
1.3 诊断及治疗

初步诊断为颅内感染,予以美罗培南 2.0 g(每天 3 次)+万古霉素 1 g(每天 2 次)抗感染,阿托伐他汀调脂、喜炎平清热排毒、醒脑静促醒及化痰、护胃、护脑、止头痛等治疗。新型冠状病毒肺炎核酸检测、输血前 4 项、呼吸道病原体核酸 9 项、G、GM 试验均为阴性。入院后 2 d 脑脊液 mNGS 检测结果见图 2。予以复方新诺明 2 片(每天 2 次)+亚胺培南 1 g(每天 3 次)+利奈唑胺 0.6 g(每天 2 次)抗感染。入院后 6 d 因患者炎症指标高,mNGS 及多次痰培养示酵母样真菌感染加用醋酸卡泊芬净(首剂 70 mg,之后 50 mg,每天 1 次)抗真菌治疗。住院期间多次行肺泡灌洗、康复治疗。入院后 5 d 患者神志转清,入院后 7 d 腰椎穿刺测压力 80 mm H₂O,脑脊液无色水样,清晰透明,Pandy 试验阴性,白细胞计数 $100.00 \times 10^6/L$,中

[△] 通信作者,E-mail:yangjiw941168@sina.com.

性粒细胞 0.05, 淋巴细胞 0.95; 葡萄糖 4.47 mmol/L, 氯 120 mmol/L, 乳酸脱氢酶 50.3 U/L, 脑脊液蛋白 789.7 mg/L, 腺苷脱氨酶 0.05 U/L; 脑脊液葡萄糖/同期血糖 0.58。入院后 7 d 头部平扫+增强扩散加权成像(图 3)提示: 双侧侧脑室枕角异常信号, 硬脑膜均匀性强化, 左侧岛叶异常信号。入院后 8 d 患者出现胸闷、呼吸困难、血氧饱和度下降, 完善肺动脉 CT 血管造影未见明显异常。入院后 9 d 出现胸痛, 剑突下压痛明显, 神志嗜睡, 彩超示下腔静脉入口处血栓形成, 肺栓塞高危, 介入指征明确, 患者家属拒绝介入治疗要求出院, 出院时患者嗜睡, 有剑突下疼痛。查体: 体温 37.3 °C, 脉搏每分钟 101 次, 呼吸每分钟

21 次, 血压 123/68 mmHg。神经专科查体: 嗜睡, 构音不良, 反应迟钝, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 3 mm, 直接、间接对光反射灵敏, 双眼球活动自如, 未见眼球震颤, 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中, 颈抗阳性, 右上肢肌力 4 级, 右下肢肌力 4 级, 左上肢肌力 4 级, 左下肢肌力 4 级, 四肢肌张力增高, 四肢腱反射 ++, 双布、克氏征、右巴氏征阳性, 深浅感觉正常。出院后转于当地医院继续抗感染治疗并好转出院, 目前规律服用复方新诺明 2 片(每天 2 次), 3 个月后电话随访, 患者神志清醒, 语言表达正常, 一般体力活动尚可, 无发热、咳嗽、头痛等不适。

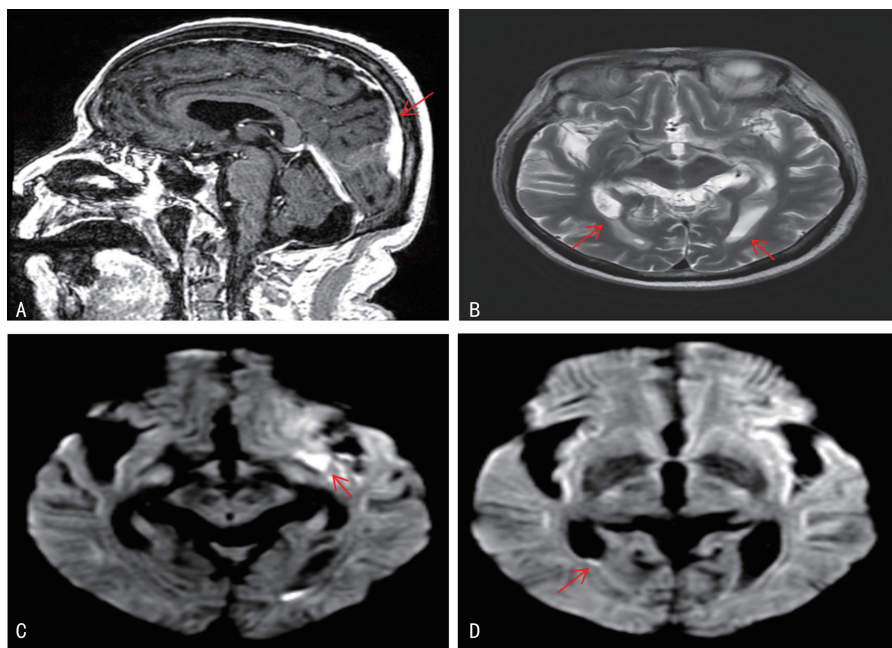


A: 入院时胸部 CT; B: 住院后 6 d 复查胸部 CT 较前进展。

图 1 胸部 CT 图像

属 (Genus)			种 (Species)			
分类	属名	序列数	种名	置信度	特异序列数	相对丰度
G+	诺卡氏菌属 <i>Nocardia</i>	8646	蒴烯诺卡菌 <i>Nocardia terpenica</i>	高	8631	42.59%

图 2 入院后脑脊液病原 mNGS



A: 矢状面 T1 增强可见硬脑膜均匀强化; B: T2WI 示脑室系统扩大, 双侧侧脑室枕角见液平面; C: 左侧侧脑室枕角小片状 DWI 高信号, 左侧岛叶小片状 DWI 高信号; D: 右侧侧脑室枕角小片状 DWI 高信号。

图 3 入院后 7 d 头部磁共振图像

2 讨 论

化脓性脑膜炎作为一种严重的颅内感染性疾病,其致病因素包括内源性因素和外源性因素。细菌是最常见的致病病原微生物。若中枢神经系统发生诺卡菌感染,在影像学上通常表现为脑脓肿、脑膜炎^[1]。其临床表现、检验结果及影像检查相较于其他化脓性脑膜炎患者无特殊,诊断金标准仍是病原学检查。化脓性脑膜炎患者常有高热、头痛、呕吐、精神行为异常、意识水平改变、颈项强直、颅内高压,可伴有局灶性神经功能障碍;血象增高明显,脑脊液白细胞计数常超过 $100 \times 10^6/L$,中性粒细胞比例常在 70% 以上,葡萄糖低于 2.2 mmol/L ,脑脊液葡萄糖/血清葡萄糖低于 0.4;磁共振可见脑实质及脑膜异常强化;脑脊液涂片和培养为阳性^[2]。本病例表现为发热、全身乏力、嗜睡,查体可见颈项强直,双布、克氏征、右巴氏征阳性,完善脑脊液常规提示白细胞升高 ($159.00 \times 10^6/L$),中性粒细胞 0.70,脑脊液葡萄糖/同期血糖 0.16;头部磁共振提示硬脑膜均匀性强化,左侧岛叶异常信号。支持诊断为脑膜炎。但该患者多次完善脑脊液涂片及培养结果为阴性,入本院时考虑患者于外院行美罗培南抗感染治疗后症状无好转,入院当天便完善脑脊液 mNGS 检测并回报为罕见的萜烯诺卡菌感染,确诊为诺卡菌脑膜脑炎。

诺卡菌属细菌属于放线菌目,是一种需氧、革兰氏阳性、部分耐酸的分枝或多形性丝状细菌^[3]。该菌广泛分布在环境中,以腐殖质的形式生活在土壤中,大多对人类和动植物都是致病的,可导致一系列难以治疗的肺部、大脑、皮肤和软组织感染^[4-6]。根据 16S rRNA 基因鉴定结果,目前与医学相关的亚种共有 54 个,其中较为常见的有巴西诺卡菌、鼻疽诺卡菌、星形诺卡菌、盖尔森基诺卡菌、脓肿诺卡菌等^[7]。

临床上诺卡菌病主要为(1)肺诺卡菌病;(2)中枢神经系统诺卡菌病;(3)皮肤、皮下和淋巴诺卡菌病;(4)肺外诺卡菌病(神经系统和皮肤组织除外);(5)播散性诺卡菌病(涉及两个或两个以上感染部位)。其中,60%~80%的诺卡菌病患者受影响的器官是肺,在吸入悬浮在空气中的孢子或细丝碎片,特别是尘埃颗粒后可导致肺部感染。本病例长期务农,考虑其感染源可能来自土壤。诺卡菌可生长在巨噬细胞及宿主组织中的细菌,其细胞壁内有分枝菌酸,可增强毒力和在组织的聚集能力,导致诺卡菌大量聚集在组织,中性粒细胞可抑制诺卡菌的生长,但无法将其杀死。巨噬细胞则形成吞噬体,吞噬体将诺卡菌杀灭、消化并吞噬^[7]。最初此菌导致的肺部感染很难诊断,因为临床表现多种多样且非特异性,如咳嗽、咯脓痰、发热,影像学可表现为渗出影、结节,并可有空洞形成。最常见的临床起病形式是亚急性或慢性肺炎,且肺炎通常是坏死性的。潜在的肺部疾病可能使患者容易感染诺卡菌而导致呼吸道定植,尤其是那些与支气管阻塞或支气管清除减少相关的疾病(如癌症、结

核病、囊性纤维化、哮喘、支气管炎、过敏性曲霉病)。然而,这类患者在接受类固醇治疗后出现诺卡菌感染的可能性会增加。肺诺卡菌感染倾向于从肺部原发感染部位通过淋巴或血液传播到达其他组织。几乎所有器官都可继发诺卡菌感染,中枢神经系统是最常见的转移部位(15%~44%),皮肤和皮下组织转移的概率次之(15%~31%),这种播散更多发生在免疫功能低下的个体中。一旦出现播散导致多脏器的感染大多预后不佳,死亡率为 7%~44%,在免疫功能严重受损的患者中死亡率可达 85%^[8]。由于人口和免疫缺陷患者的增加,诺卡菌病的发病率每年都在增加。加拿大一项超过 20 年的研究显示,诺卡菌感染/定植的年发病率从 1997—1998 年的 0.33/100 000 增加到 2007—2008 年的 0.87/100 000^[8]。在一项超过 40 年包含 1 000 例诺卡菌病的回顾中,38% 的患者既不存在免疫功能低下,也没有相关危险因素,提示诺卡菌感染在免疫功能正常的人群也可发生^[9]。本报道病例为中枢神经系统感染合并肺部感染,以发热伴全身乏力的全身症状起病,有糖尿病及脑梗死病史,但未获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和肿瘤病史等损伤免疫功能的疾病、免疫抑制剂药物服用史,脑脊液 mNGS、脑脊液生化及头部磁共振明确诊断为诺卡菌性脑膜炎。完善痰培养及痰 mNGS、血培养均未发现诺卡菌,遗憾的是未能进一步完善血液 mNGS 检测找寻颅内诺卡菌来源。经过针对性抗感染治疗后患者肺部感染无明显好转反而加重,不支持肺部感染细菌为诺卡菌,但由于患者存在意识障碍,长期卧床等肺部感染高危因素,故不能排除出现其他病原体感染导致肺炎进展的可能。

既往研究报道,诺卡菌分离株对 TMP-SMX 敏感(S)^[10]。中国 2009—2017 年有 53 株临床分离株均对利奈唑胺敏感,其中 49 株对亚胺培南和阿米卡星敏感^[11]。鉴于中枢神经系统、播散性或严重肺诺卡菌病患者的死亡率较高,最初应该给予联合治疗(2~3 种抗菌药),特别是在等待药敏试验结果期间。最初最常使用的药物包括大剂量甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMX, $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、亚胺培南和阿米卡星。当对 TMP-SMX 耐药时,应给予利奈唑胺来替代。诺卡菌病的最佳治疗时间尚未确定,但考虑到中枢神经系统受累、严重疾病或持续性免疫缺陷患者复发的可能性,延长疗程是有必要的(9~12 个月或更长时间),肺诺卡菌病应至少治疗 6 个月。由于中枢神经系统或播散性诺卡菌病患者的复发率很高,这些患者应该至少接受 12 个月的治疗。此外,脑部病变必须在停止治疗前改善或消失,并且在停止治疗后应进行为期一年的监测^[12]。本例患者在明确诺卡菌感染后使用复方磺胺甲噁唑 2 片(每天 2 次)+亚胺培南 1 g(每天 3 次)+利奈唑胺 0.6 g(每天 2 次)抗感染治疗,治疗第 5 天患者神志转清,复查脑脊液蛋白及白细胞绝对值较之前降低,提示抗感染治疗方案

有效。但因患者下腔静脉血栓形成,家属考虑后要求转回当地医院,并继续予以抗感染治疗好转出院。3 个月后随访获知患者基本恢复正常。

3 总 结

诺卡菌导致脑膜炎的临床发病率极低,临床表现缺乏特异性。在已知的具有有效名称的诺卡菌类别中,有 54 个类别与人类感染有关^[13-17]。到目前为止,已出版和更正了 120 个诺卡菌类别名称^[18]。对于化脓性中枢神经系统感染,特别是合并有肺部感染,予以经验性抗感染治疗效果欠佳者,需要警惕诺卡菌感染,尤其是免疫功能低下或长期使用免疫抑制剂的患者。应及早完善 mNGS,有助于尽早明确诊断和指导治疗,从而降低患者致残率及病死率。

参考文献

[1] 郑荣泉,尹浩. 诺卡氏菌脑脓肿术后并发急性脑积水 1 例[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(2): 199-201.

[2] 肖波,胡凯. 化脓性脑膜脑炎的急性期诊治[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(8): 877-885.

[3] PONTA G, BRADANINI L, MORENA V, et al. Post-neurosurgical nocardia meningoventriculitis: a case report and review of the literature[J]. *New Microbiol*, 2023, 46(1): 75-80.

[4] MCNEIL M M, BROWN J M. The medically important aerobic actinomycetes; epidemiology and microbiology[J]. *Clin Microbiol Rev*, 1994, 7(3): 357-417.

[5] MARION H, KEISHI I, JORDAN S, et al. Discovery and biosynthesis of the cytotoxic polyene terpenomycin in human pathogenic nocardia [J]. *ACS Chem Biol*, 2023, 18(8): 1872-1879.

[6] CHEN Y Y, XUE X H. Coinfection of streptococcus suis and nocardia asiatica in the human central nervous system: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(18): 6283-6288.

[7] 王开金,邱菊,吴灿,等. 肺诺卡菌病伴脑脓肿 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(6): 725-727.

[8] TREMBLAY J, THIBERT L, ALARIE I, et al. Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988-2008[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(5): 690-696.

[9] BEAMAN B L, BEAMAN L. Nocardia species: host-parasite relationships [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1994, 7(2): 213-264.

[10] EMMA K P, DENIS S. Nocardiosis: 7-year experience at an Australian tertiary hospital[J]. *Intern Med J*, 2019, 49(3): 373-379.

[11] HUANG L, CHEN X, XU H, et al. Clinical features, identification, antimicrobial resistance patterns of Nocardia species in China: 2009-2017[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(2): 165-172.

[12] RESTREPO A, CLARK N M, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Nocardia infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13509.

[13] ZHANG J, ZHU Y, SUN Y, et al. Pathogenic nocardia amamiensis infection: a rare case report and literature review[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17183.

[14] HAMDI A M, FIDA M, DEML S M, et al. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility profiles of nocardia species from a tertiary hospital and reference laboratory, 2011 to 2017 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(3): e01868-19.

[15] MEHTA H H, SHAMOO Y. Pathogenic nocardia: a diverse genus of emerging pathogens or just poorly recognized? [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(3): e1008280.

[16] HERISSE M, PIDOT S J. Mobilization of cryptic antibiotic biosynthesis loci from human-pathogenic Nocardia [J]. *Methods Enzymol*, 2022, 664: 173-197.

[17] SÁNCHEZ-HERRERA K, SANDOVAL H, COUBLE A, et al. Phenotypic and genotypic evaluation of 18 Nocardia isolates from human clinical samples in Mexico[J]. *J Mycol Med*, 2012, 22(1): 1-7.

[18] WANG H, ZHU Y, CUI Q, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance profiles of the nocardia species in China, 2009 to 2021[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0156021.

(收稿日期: 2023-12-18 修回日期: 2024-03-22)

(编辑: 石 芸)