

## ·病例报告·

## 以脑萎缩、视神经萎缩为表现的神经型布鲁菌病一例

王琳<sup>1</sup> 王熙苑<sup>2</sup> 王艳<sup>2</sup><sup>1</sup>山西医科大学第一医院消化内科,太原 030001;<sup>2</sup>山西白求恩医院(山西医学科学院),山西医科大学第三医院,同济山西医院感染科,太原 030032

王琳和王熙苑对本文有同等贡献

通信作者:王艳,Email: wangyan@sxbqeh.com.cn

【关键词】 布鲁菌病;脑膜炎;脑萎缩;视神经萎缩

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20241114-00185

患者,男性,21岁,学生,既往身体健康状况良好,否认手术及外伤史。患者主因间断腹部不适3月余,视物模糊1月,加重5d于2022年7月7日收治于山西白求恩医院。患者于2022年4月间断出现腹部不适,先后就诊于多家医院均未见明显好转,并逐渐出现全身乏力、纳差、出汗多以及肌肉酸痛等情况,再次就诊于当地某三甲医院,经追问患者2022年3月有羊群接触史,完善布鲁菌试管凝集试验提示1:400,遂给予“四环素+利福平”对症治疗后仍未有改善。2022年6月患者无明显诱因出现视物模糊,同时伴有步态不稳、肌肉酸痛加重等情况,入院5天前视物模糊明显加重,独立行走困难,为求进一步诊治就诊于山西白求恩医院感染科,以布鲁菌病收住院。

入院体格检查:体温36.6℃,脉搏111次/min,呼吸19次/min,血压109/88 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神志清,精神尚可,全身皮肤无皮疹,浅表淋巴结无肿大,双侧瞳孔等大、等圆,直径3 mm,对光反射灵敏,双侧眼球活动可;双耳听力粗测正常;伸舌居中,示齿口角无偏斜;颈软,无抵抗;第2胸椎至第9胸椎层面感觉减退;双侧肌力正常,肌张力正常,呈共济失调步态,腱反射减弱,指鼻试验、跟膝胫实验欠稳准。入院诊断:布鲁氏菌病、腹痛待查、视物模糊原因待查。实验室检查结果:血、尿、便常规,凝血功能,甲状腺功能及风湿相关指标等均正常。肝功能:ALT 112.7 IU/L,AST 61.3 IU/L, $\gamma$ -谷氨酰基转移酶 63.6 IU/L。心电图提示窦性心动过速、大致正常心电图。眼眶MRI提示双侧眼眶平扫及增强扫描未见明显异常,眼底检查提示视神经萎缩。结核菌素试验阴性,结核感染T细胞检测抗原A(ESAT-6)孔为1,抗原B(CFP-10)孔为0,阳性对照孔232(>20为样本合格,<20为样本不合格),T-SPOT结果为无反应性。脑脊液检查:压力175 mmH<sub>2</sub>O

(1 mmH<sub>2</sub>O=9.8 Pa),脑脊液白细胞计数590.0×10<sup>6</sup>/L、单个核细胞90%、多核细胞10%,脑脊液糖1.00 mmol/L、脑脊液氯116.5 mmol/L、脑脊液蛋白3.252 g/L,符合颅内感染的表现,头颅核磁提示右侧脑室旁缺血灶、脑萎缩,患者有羊群接触史,外周血布凝呈强阳性,且脑脊液二代基因测序(NGS)提示布鲁氏菌属、序列数107;人类疱疹病毒7型、序列数74。该患者无脑外伤、神经系统疾病,无遗传性眼病、眼部外伤病变、颅内病变、眶内病变、视网膜病变及其他代谢性疾病,经眼科及神经内科会诊,确诊为脑萎缩、视神经萎缩为表现的神经型布鲁菌病。

给予患者头孢曲松2 g(每12小时1次)、左氧氟沙星0.5 g(1次/d)、利福平0.6 g(1次/d)三联抗布鲁菌治疗,后患者腹痛明显缓解。于2022年7月18日对脑脊液的复查结果显示,脑脊液白细胞计数220.0×10<sup>6</sup>/L、单个核细胞80%、多核细胞20%,脑脊液糖1.10 mmol/L、脑脊液氯117.7 mmol/L、脑脊液蛋白2.187 g/L、脑脊液压力130 mmH<sub>2</sub>O。考虑多西环素有升高颅压、致视盘水肿作用,给予利福平0.6 g(1次/d)、复方磺胺甲噁唑片2片(2次/d)、头孢曲松2 g(每12小时1次)、阿昔洛韦0.5 g(每8小时1次)、维生素B1片10 mg(3次/d)、银杏叶提取物片80 mg(3次/d)联合抗感染治疗,患者视力恢复、共济失调步态消失、腱反射正常,病情显著好转,于2022年7月28日出院。患者于2022年9月10日复诊行脑脊液检查,复查结果提示:脑脊液压力106 mmH<sub>2</sub>O,脑脊液白细胞计数130.0×10<sup>6</sup>/L、单个核细胞60%、多核细胞15%,脑脊液糖0.9 mmol/L、脑脊液氯112.5 mmol/L、脑脊液蛋白1.576 g/L。复查头颅核磁提示右侧脑室旁缺血灶、脑萎缩,通过早期的诊断和治疗可延缓进一步发展。

## 讨 论

布鲁菌病属于人畜共患疾病,往往通过直接或间接接触被感染的牛、羊、猪和猫等途径传播。布鲁菌病可累及全身多个器官系统,包括骨关节系统、泌尿生殖系统、神经系统及心血管系统等<sup>[1]</sup>,视神经病变累及中枢神经系统是一种罕见的并发症<sup>[2]</sup>。神经型布鲁菌病的临床表现多样且缺乏特异性,其中脑膜炎、脑膜脑炎和脑脊髓膜炎最为常见<sup>[3]</sup>,也可表现为脊髓炎、脑脓肿、硬膜外脓肿、神经脱髓鞘、缺血性脑血管病、蛛网膜下腔出血、颅神经炎和神经根神经炎等。在颅神经损伤中,听神经损伤最为常见,其次为外展神经和面神经<sup>[4]</sup>。此外,它还可能致视神经等其他神经的损伤<sup>[5]</sup>。患者在临床症状上主要表现为发热和头痛,伴或不伴脑膜刺激征,还可能出现听力减退、视力模糊、复视和坐骨神经痛等症状,部分患者甚至出现精神症状。当布鲁菌侵犯脑血管时,可表现为缺血性梗死和短暂性脑缺血发作<sup>[6]</sup>,这也是本病相对罕见的症状。

神经型布鲁菌病确诊难点在于:①脑脊液呈动态演变特征,初期呈病毒性脑膜炎样改变(淋巴细胞为主、糖氯正常),后期转为结核性脑膜炎样表现(糖氯下降),易与其他感染混淆;②病原学确诊依赖脑脊液/血液培养,但阳性率低且耗时长;③血清学检测(凝集试验 $\geq 1:160$ 或脑脊液抗体阳性)存在交叉反应风险;④需严格排除其他中枢神经系统疾病并动态观察治疗反应<sup>[7]</sup>。该患者在发病前有羊群的接触经历,其主要症状为神经系统症状,同时脑脊液的变化也符合上述标准,通过脑脊液的培养,分离出了布鲁菌,并发现对布鲁菌病的治疗有效,因此神经型布鲁菌病诊断明确<sup>[8]</sup>。

神经型布鲁菌病的发病机制尚未完全明确<sup>[9]</sup>,本文以脑萎缩、视神经萎缩为临床表现。当布鲁氏菌进入人体后,到达网状内皮系统的微生物会进入血液循环,并游向脑膜引发脑膜炎或脑膜脑炎,其内毒素还会导致内皮细胞的全层动脉炎以及由于血管阻塞而导致的脑缺血和梗死<sup>[10]</sup>。本病例出现的脑萎缩可能与布鲁菌对脑细胞的侵害有关,从而导致脑细胞的损伤和坏死。视神经萎缩是一种由某种疾病导致的视网膜神经节细胞及其轴的异常现象,可能原因为继发于视交叉池内脑膜炎而蔓延的脑膜感染的扩展,以及布鲁菌通过血液循环或淋巴系统抵达神经轴而引发感染<sup>[11]</sup>。这种感染会攻击施万细胞,并导致脱髓鞘现象。作者认为,本例患者视神经受累与脑膜感染的扩散有关。Pascual 等<sup>[12]</sup>曾报道过 7 例局限性中枢神经系统布鲁菌病病例,其中 1 例伴有视神经、展神经、面神经和前庭蜗神经受累,另两例伴有前庭蜗神经受累,这些患者均有全身症状和/或脑膜脑炎及脊髓炎。但是在布鲁菌病中同时出现视神经和脑萎缩的情况极为罕见。

布鲁菌是一种胞内寄生细菌,具有难以彻底治愈并易复发的特点,治疗时应选用细胞穿透力强的抗菌药物,并且推荐采用两种或多种抗菌药物的联合疗法以增强治疗效果。《布鲁菌病诊疗专家共识》<sup>[13]</sup>中明确建议采用多西环素(5~6 个月)、利福平(5~6 个月)和复方磺胺甲噁唑(5~6 个月)作为三联疗法,或者使用多西环素(4~5 个月)、利福平(4~5 个月)和头孢曲松(1 个月)作为三联疗法。各项国内外研究普遍认为抗菌药物治疗疗程并无明确时间限定,应持续到患者临床表现消失,且脑脊液细胞学及生化检查结果恢复正常为止(布鲁菌免疫学检查可能持续阳性)<sup>[14]</sup>。神经布鲁菌病引起的脑膜炎伴双侧视神经和眼球运动的病例很少见,大多数预后良好<sup>[15]</sup>。本例患者给予利福平+复方磺胺甲噁唑片+头孢曲松+阿昔洛韦联合抗感染治疗,复查脑脊液检查提示感染指标逐渐恢复正常,头颅核磁共振提示右侧脑室旁缺血灶、脑萎缩,治疗效果显著。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 王琳、王熙苑:查阅资料、起草文章,具有同等贡献;王艳:指导论文

## 参 考 文 献

- [1] Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1996, 75 (4): 195-211. DOI: 10.1097/00005792-199607000-00003.
- [2] Tunç M, Durukan H. Bilateral severe visual loss in brucellosis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2004, 12(3): 233-236. DOI: 10.1080/092739490500183.
- [3] 矫黎东,宋旸,陆慧,等. 神经型布氏杆菌病 30 例临床分析[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(9): 676-680. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.09.008.
- [4] Bektaş O, Ozdemir H, Yılmaz A, et al. An unusual case of neurobrucellosis presenting as demyelination disorder [J]. *Turk J Pediatr*, 2013, 55(2): 210-213.
- [5] Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: Clinical and diagnostic features[J]. *Clin Infect Dis*, 2013,56(10): 1407-1412. DOI: 10.1093/cid/cit072.
- [6] Dreshaj S, Shala N, Dreshaj G, et al. Clinical manifestations in 82 neurobrucellosis patients from Kosovo[J]. *Mater Sociomed*, 2016,28 (6):408-411. DOI: 10.5455/msm.2016.28.408-411.
- [7] Haji-Abdolbagi M, Rasooli-Nejad M, Jafari S, et al. Clinical and laboratory findings in neurobrucellosis: Review of 31 cases[J]. *Arch Iran Med*, 2008, 11(1): 21-25.
- [8] Bektaş O, Ozdemir H, Yılmaz A, et al. An unusual case of neurobrucellosis presenting as demyelination disorder [J]. *Turk J Pediatr*, 2013, 55(2): 210-213.
- [9] 赵云慧,赵世刚,马晓玮,等. 布鲁氏菌在中枢神经系统内致病机制的研究进展[J].*医学理论与实践*, 2023, 36(9): 1468-1471.

DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2023.09.008.

[10] Vinod P, Singh MK, Garg RK, et al. Extensive meningoencephalitis, retrobulbar neuritis and pulmonary involvement in a patient of neurobrucellosis[J]. *Neurol India*, 2007, 55(2): 157-159. DOI: 10.4103/0028-3886.32790.

[11] Miyares FR, Deleu D, ElShafie SS, et al. Irreversible papillitis and ophthalmoparesis as a presenting manifestation of neurobrucellosis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007, 109(5): 439-441. DOI: 10.1016/j.clineuro.2007.01.010.

[12] Pascual J, Combarros O, Polo JM, et al. Localized CNS brucellosis: Report of 7 cases[J]. *Acta Neurol Scand*, 1988, 78(4): 282-289. DOI:

10.1111/j.1600-0404.1988.tb03658.x.

[13] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(12): 6. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.12.001.

[14] 中华医学会结核病分会结核性脑膜炎专业委员会. 神经型布鲁菌病诊疗专家共识 (2025 版)[J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(5): 346-357. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240721-01683.

[15] Güngür K, Bekir NA, Namiduru M. Ocular complications associated with brucellosis in an endemic area[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2002, 12(3): 232-237. DOI: 10.1177/112067210201200311.

(收稿日期:2024-11-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用的缩略语

下列缩略语为本刊常用词汇,第一次出现时,可以不标注中文,它们是:

甲胎蛋白(AFP)	乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)	脉冲场凝胶电泳(PFGE)
艾滋病(AIDS)	血红蛋白(Hb)	血小板(PLT)
碱性磷酸酶(ALP)	肝细胞癌(HCC)	精制结核菌素试验(PPD)
丙氨酸转氨酶(ALT)	丙型肝炎病毒(HCV)	凝血酶原时间(PT)
抗原提呈细胞(APC)	丁型肝炎病毒(HDV)	相对危险度(RR)
天冬氨酸转氨酶(AST)	戊型肝炎病毒(HEV)	逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
体质量指数(BMI)	人类免疫缺陷病毒(HIV)	严重急性呼吸道综合征(SARS)
共价闭合环状脱氧核糖核酸(cccDNA)	风险比(HR)	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)
四氯化碳(CCl <sub>4</sub> )	辣根过氧化物酶(HRP)	性传播疾病(STD)
疾病预防控制中心(CDC)	人乳头状瘤病毒(HPV)	结核(TB)
慢性乙型肝炎(CHB)	重症监护病房(ICU)	总胆红素(TBil)
慢性丙型肝炎(CHC)	干扰素(IFN)	总胆固醇(TC)
肌酸激酶同工酶(CK-MB)	白细胞介素(IL)	甘油三酯(TG)
巨细胞病毒(CMV)	国际标准化比值(INR)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
新型冠状病毒感染(COVID-19)	异丙基-β-D-硫代半乳糖苷(IPTG)	Toll 样受体(TLR)
C 反应蛋白(CRP)	主要组织相容性复合体(MHC)	肿瘤坏死因子(TNF)
计算机断层成像(CT)	微小 RNA(miRNA)	调节性 T 淋巴细胞(Treg)
细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)	磁共振成像(MRI)	结核感染 T 淋巴细胞斑点试验(T-SPOT.TB)
直接胆红素(DBil)	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	白细胞(WBC)
树突细胞(DC)	男男性行为者(MSM)	世界卫生组织(WHO)
弥漫性血管内凝血(DIC)	核苷(酸)类似物(NAs)	γ谷氨酰转肽酶(γ-GT)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	核因子-κB(NF-κB)	乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)
高效抗逆转录病毒治疗(HAART)	自然杀伤细胞(NK 细胞)	乙型肝炎病毒 e 抗体(抗-HBe)
甲型肝炎病毒(HAV)	比值比(OR)	乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)
乙型肝炎病毒(HBV)	外周血单核细胞(PBMC)	95%可信区间(95%CI)
乙型肝炎核心抗原(HBcAg)	磷酸盐缓冲液(PBS)	
乙型肝炎表面抗原(HBsAg)	聚合酶链反应(PCR)	
	正电子发射计算机断层成像(PET-CT)	