

· 临床病理(例)讨论 ·

大小便障碍 行走不稳并双耳听力下降

史佳宇 王含 高晶 彭斌 崔丽英

【关键词】布鲁杆菌病；神经系统疾病；排便异常；听觉丧失；病例报告

【Key words】Brucellosis; Nervous system diseases; Dysporia; Hearing loss; Case reports

Urination and defecation disorder, walking instability, hearing loss of both ears

SHI Jia-yu¹, WANG Han¹, GAO Jing¹, PENG Bin¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding authors: CUI Li-ying (Email: pumhcui@sina.com); PENG Bin (Email: pengbin3@hotmail.com)

This study was supported by Education and Teaching Quality Innovation Project of Peking Union Medical College in 2016 (No. 2016zlgc0118).

Conflicts of interest: none declared

病历摘要

患者 男性, 52 岁。主因头痛、排尿障碍 2 年余, 行走不稳、双下肢抽动、双耳听力下降 21 个月, 以及发作性言语不清 2 周余, 于 2019 年 1 月 30 日入院。2 年前(2016 年 7 月)无明显诱因出现全头部持续性胀痛, 无明显加重或缓解因素, 随后逐渐出现排尿障碍, 夜尿增多(10~20 次/晚)和尿不尽感, 伴间断性发热, 体温最高可达 38.5 °C。入院前 21 个月(2017 年 3 月)出现行走不稳伴头晕, 且出现勃起障碍, 但无天旋地转、肢体麻木或踩棉花感, 症状进行性加重; 18 个月前(2017 年 5 月)因双下肢阵发性抽动、双手持物震颤, 同时伴焦虑、抑郁等症状而至外院就诊, 以“躯体化障碍”而予以度洛西汀、文拉法辛(具体剂量不详)治疗; 2 个月后焦虑、抑郁情绪有所缓解, 但其余症状无明显改善。再次就医, 经平卧位和直立位血压测定、睡眠呼吸暂停监测、头部 MRI, 以及全外显子组测序(WES)和 SCA 基因检测, 提示存在直立性低血压(OH)、重度阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)和双下肢周期性腿动(PLM), 余无明显异常, 临床诊断为“多系统萎缩”, 此后, 一直服用普拉克索(森福罗)0.25 mg/晚; 7 个月后因排尿

障碍、残余尿量严重而行膀胱造瘘术, 与此同时, 行走不稳逐渐加重, 频繁跌倒, 听力持续性下降, 需佩戴助听器。9 个月前(2018 年 2 月)因腹泻和大便失禁开始服用中药(具体方案不详), 服药后 7 d 出现便秘, 所有临床症状进行性加重, 遂于 4 个月前(2018 年 7 月)至我院门诊就诊。门诊体格检查: 平卧位血压 113/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)、直立位 5 min 后血压 105/74 mm Hg; 四肢腱反射对称活跃, 双侧踝阵挛阳性, 双下肢病理征阳性, Romberg 征阳性, 直线行走困难, 反击征阳性; 头部 MRI 显示, 脑桥、双侧额叶、半卵圆中心、侧脑室旁白质多发异常信号(图 1)。患者等待住院期间多次出现行走不稳跌倒, 并两次发生腰椎压缩性骨折, 2018 年 11 月 27 日以“小脑性共济失调”首次入院。

首次入院诊断与治疗经过 (1)体格检查: 因腰椎压缩性骨折术后无法测定平卧位和直立位血压。双耳听力明显下降, 双手平举可见姿势性震颤; 双下肢不自主抽动, 左手鼻试验可疑意向性震颤, 右侧跟-膝-胫试验无法完成, 四肢腱反射对称活跃、亢进, 双侧 Babinski 征、Chaddock 征阳性, Oppenheim 征可疑阳性, 双侧踝阵挛阳性, 双侧直腿抬高试验阳性。(2)实验室检查: 尿常规亚硝酸盐呈阳性, 尿潜血 200 细胞数/ μl (< 25 细胞数/ μl), 尿沉渣红细胞 1384.50 个/ μl (0~7.50 个/ μl)、白细胞 49.20 个/ μl (0~11.60 个/ μl), 中段尿细菌培养为 8220.10 个/ μl (0~26 个/ μl); 凝血功能纤维蛋白原为 3.82 g/L(1.80~3.50 g/L)、D-二聚体为 2.22 mg/L(0~0.55 mg/L), 布鲁菌凝集试验阴性; 血清同型半胱氨酸(Hcy)、维生素 B₁₂、维生素 E、极长链脂肪酸(VLCFAs)于正常值范围, 芳基硫酸酯酶 A、半乳糖脑苷脂酶、 α -半乳糖苷酶、 β -半乳糖苷酶、氨基己糖苷酶 A、氨基己糖苷酶于正常值范围, 肿瘤标志物筛查于正常值范围; 血尿 κ 轻链和 λ 轻链, 免疫固定

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.06.014

基金项目: 北京协和医学院 2016 年度教育教学改革立项项目(项目编号: 2016zlgc0118)

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科(史佳宇, 王含, 高晶, 彭斌, 崔丽英); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英, Email: pumhcui@sina.com; 彭斌, Email: pengbin3@hotmail.com

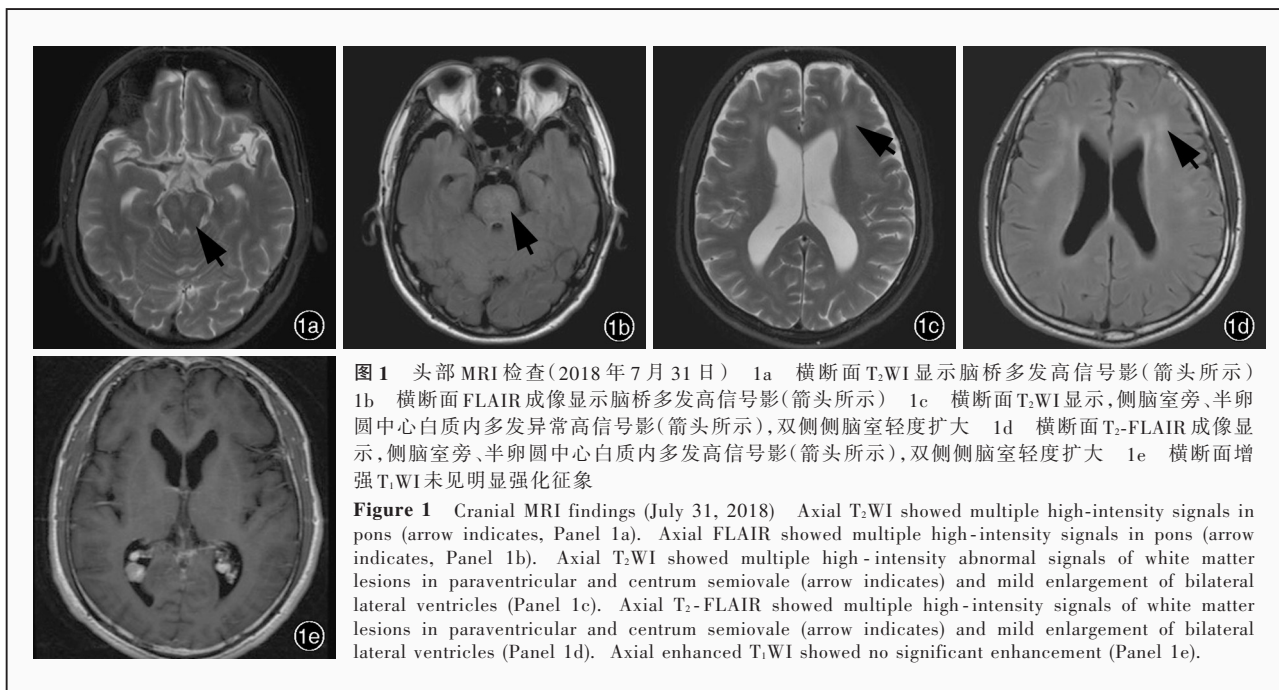


图 1 头部 MRI 检查(2018 年 7 月 31 日) 1a 横断面 T₂WI 显示脑桥多发高信号影(箭头所示) 1b 横断面 FLAIR 成像显示脑桥多发高信号影(箭头所示) 1c 横断面 T₂WI 显示,侧脑室旁、半卵圆中心白质内多发异常高信号影(箭头所示),双侧侧脑室轻度扩大 1d 横断面 T₂-FLAIR 成像显示,侧脑室旁、半卵圆中心白质内多发高信号影(箭头所示),双侧侧脑室轻度扩大 1e 横断面增强 T₁WI 未见明显强化征象

Figure 1 Cranial MRI findings (July 31, 2018) Axial T₂WI showed multiple high-intensity signals in pons (arrow indicates, Panel 1a). Axial FLAIR showed multiple high-intensity signals in pons (arrow indicates, Panel 1b). Axial T₂WI showed multiple high-intensity abnormal signals of white matter lesions in paraventricular and centrum semiovale (arrow indicates) and mild enlargement of bilateral lateral ventricles (Panel 1c). Axial T₂-FLAIR showed multiple high-intensity signals of white matter lesions in paraventricular and centrum semiovale (arrow indicates) and mild enlargement of bilateral lateral ventricles (Panel 1d). Axial enhanced T₁WI showed no significant enhancement (Panel 1e).

电泳(IFE),血清蛋白电泳(SPE),抗Hu、Yo、Ri抗体均呈阴性;血清IgG,抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、接触蛋白相关蛋白-2(Caspr2)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA1R和AMPA2R)、富亮氨酸胶质瘤失活基因1(LG1)、 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)、谷氨酸脱羧酶65(GAD65)抗体,抗核抗体(ANA)谱(18项),系统性血管炎相关自身抗体谱(4项),类风湿关节炎相关自身抗体谱(3项),抗可提取性核抗原(ENA)抗体(4+7项)均于正常值范围;TORCH[弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、I型和II型单纯疱疹病毒(HSV-1和HSV-2)、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体、梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)、结核菌素试验、结核杆菌感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)、莱姆病毒抗体、血液和尿液细菌培养均阴性。腰椎穿刺脑脊液检查(2018年11月29日)外观清亮、偏黄色,压力140 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O),白细胞计数14 × 10⁶/L[(0 ~ 8) × 10⁶/L]、单核细胞计数12 × 10⁶/L,蛋白定量2160 mg/L(150 ~ 450 mg/L)、葡萄糖1.10 mmol/L(2.50 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物116 mmol/L(120 ~ 132 mmol/L),细胞学检测提示呈淋巴细胞反应,寡克隆区带(OB)阳性;脑脊液布鲁菌凝集试验、第二代高通量测序(第二代测序)、细菌培养等均呈阴性。(3)影像学检查:头部MRI显示,脑桥异常信号较前略减轻,双侧额叶、半卵圆中心、侧脑室旁白质融合斑片状异常信号范围较前略增大,双侧侧脑室三角区结节影无明显变化,脑室系统增宽较前明显(图2)。颈椎MRI可见C₆椎体脂肪沉积;C₄₋₅椎间盘突出,右侧侧隐窝狭窄;C₅₋₆椎间盘突出;后纵韧带增厚(图3a)。胸椎MRI提示胸椎术后改变,骨质增生(图3b)。腰椎MRI提示腰椎术后改变,伪影较重,金属植入物周围和椎管内容物观察受限;腰椎生理曲度变直;

L₁和L₄椎体压缩性骨折;腰部皮下筋膜炎(图3c)。腰骶神经根MRI未见明显异常。胸、腹、盆腔增强CT可见双侧少量胸腔积液,双下肺膨胀不全,双下肺斑片状、条索状影;双肺纹理增多,多发“磨玻璃”样影;左上肺小结节;两侧腋窝、肺门和纵隔多发小淋巴结;前纵隔小结节;膀胱造瘘术后改变,膀胱壁稍增厚。(4)电生理学检查:肌电图未见神经源性损害;脑干听觉诱发电位(BAEP)提示双侧周围神经源性损害;体感诱发电位(SEP)提示右下肢体感诱发电位根及根以上中枢性损害。综合血液和脑脊液病原学检查、脑脊液第二代测序均未获得确切病原学证据,及脑脊液蛋白定量明显升高,临床考虑免疫性中枢神经系统炎症反应可能。予糖皮质激素500 mg/d静脉滴注冲击治疗,5 d后序贯减量至240 mg/d静脉滴注5 d、120 mg/d静脉滴注5 d、泼尼松60 mg/d口服,由于症状无明显改善,增加静脉注射免疫球蛋白(IVIg)30 g/d,连续治疗5 d后自觉双下肢抽动频率减少,余症状无改善但平稳,住院45 d后出院。出院后遵医嘱继续服用泼尼松并序贯减量至50 mg/d。

再次入院的诊断与治疗经过 由于14 d前(2019年1月16日)“受凉”后再次出现头痛,以前额叶和右侧颞叶明显,呈间断性胀痛,疼痛不影响生活但无法忽视[视觉模拟评分(VAS)5分],伴全身关节、肌肉疼痛,病程中无头晕、发热、恶心呕吐等不适。入院前11 d(2019年1月19日)早餐时无明显诱因出现发作性言语不清伴不自主撅嘴动作,每次发作持续2~3 min后可自行缓解,恢复后不能回忆发作过程,间断性反复发作3次,发作形式基本相同,双下肢抽动频率较前增加且肌力明显减弱,无法独自站立或行走,于2019年1月30日再次入院。(1)既往史、个人史及家族史:患者于2018年8月20日曾因行走不稳跌倒致腰椎压缩性骨折施行腰椎椎

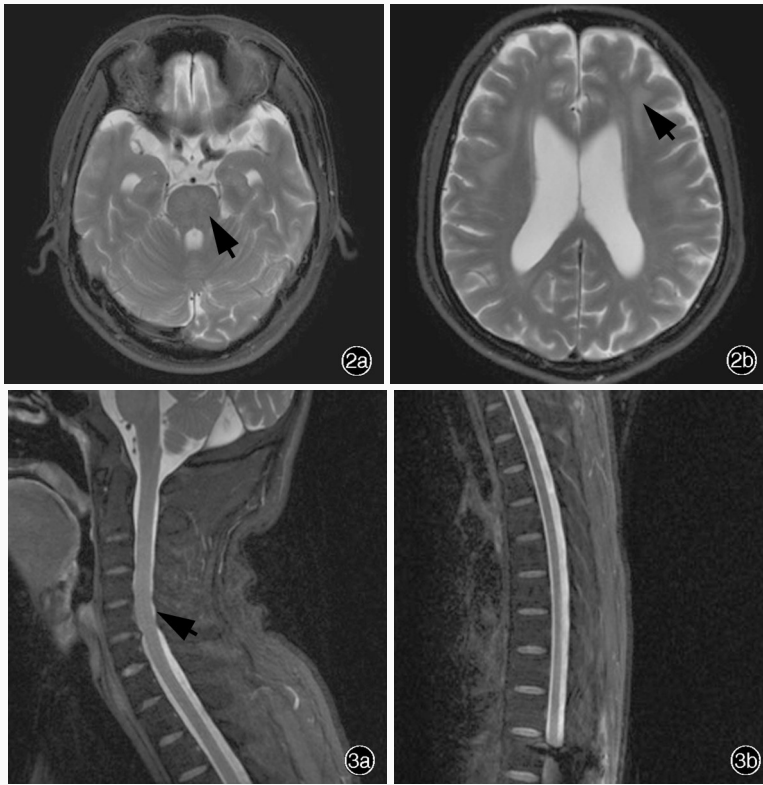


图 2 头部横断面 T₂WI 检查(2018 年 11 月 22 日) 2a 脑桥多发高信号影较前减轻(箭头所示) 2b 侧脑室旁、半卵圆中心白质多发高信号影较前略扩大(箭头所示),侧脑室扩大

Figure 2 Head MRI findings (November 22, 2018) Axial T₂WI showed multiple high signals in pons, which were smaller than before (arrow indicates, Panel 2a). Axial T₂WI showed multiple high white matter lesions in paraventricular and centrum semiovale were slightly larger than before (arrow indicates) with enlargement of lateral ventricle (Panel 2b).

图 3 脊椎 MRI 检查(2018 年 12 月 6 日) 3a 颈椎矢状位 T₂WI 显示, C₅₋₆ 椎间盘突出(箭头所示), 后纵韧带增厚 3b 胸椎矢状位 T₂WI 可见腰椎椎板减压植骨融合内固定术后改变, 骨质增生 3c 腰椎矢状位 T₂WI 可见腰椎椎板减压植骨融合内固定术后改变, 伪影较重, 腰椎生理曲度变直, L₁ 和 L₄ 椎体压缩性骨折(箭头所示)

Figure 3 Spinal MRI findings (December 6, 2018) Cervical sagittal T₂WI showed C₅₋₆ disc herniation (arrow indicates) and thickening of posterior longitudinal ligament (Panel 3a). Thoracic sagittal T₂WI showed postoperative changes of thoracic spine with hyperosteoegeny after lumbar laminectomy, bone graft fusion and internal fixation (Panel 3b). Lumbar sagittal T₂WI showed postoperative changes of the lumbar spine after lumbar laminectomy, bone graft fusion and internal fixation, including severe artifacts, straightening of lumbar physiological curvature, compressive fracture of L₁ and L₄ vertebrae (arrow indicates, Panel 3c).

板减压植骨融合内固定术, 2018 年 9 月 13 日因排尿障碍行膀胱造瘘术, 余未见特殊。久居河北省唐山市, 为牛羊肉商贩, 长期接触生牛羊肉制品。吸烟史 30 年(20 支/d), 饮酒史 30 年(饮白酒 250~300 g/d), 目前戒烟、戒酒 3 个月。家族史无特殊。(2)入院后体格检查: 血压平卧位 113/76 mm Hg、直立位即刻 86/62 mm Hg; 神志清楚, 语言流利, 双耳听力下降, 骨传导大于气传导, Weber 试验居中; 双下肢发作性抽动频率(1 次/min)较首次出院时增加; 双上肢肌力 5 级、肌张力稍增高, 双下肢近端肌力 4⁺级、远端 5⁻级, 肌张力均正常; 双手平举时可见姿势性震颤, 双手指鼻试验可见意向性震颤; 四肢腱反射活跃, 双侧 Hoffman 征、Babinski 征、Chaddock 征、Oppenheim 征阳性, 反击征阴性, 双侧踝阵挛阳性, 行走需他人搀扶, 呈剪刀步态, Romberg 征阳性。(3)实验室检查: 腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮、偏黄色, 压力 240 mm H₂O, 白细胞计数 190 × 10⁶/L、单核细胞计数 186 × 10⁶/L, 蛋白定量 5790 mg/L、葡萄糖 2 mmol/L、氯化物 110 mmol/L, 寡克隆区带阳性, 细菌培养提示羊布鲁菌阳性。(4)电生理学检查: 脑电图可见后部导联短时程、散在的低至中波幅 4~7 Hz 的 θ 波和

θ 活动, 及反复的散在或阵发性中至高波幅 1.50~3.00 Hz 不规则慢波和慢活动, 双侧交替不对称。(5)影像学检查: ¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 显示脑干和脊髓代谢增高, 右侧侧脑室后角可见代谢增高结节。根据脑脊液细菌培养结果, 确诊为神经型布鲁菌病, 遂快速减停糖皮质激素, 经感染科会诊后予利福平 600 mg/d、环丙沙星 400 mg/d(2 次/d)和多西环素 100 mg/次(2 次/周)静脉滴注, 疗程为 8 周。患者共住院 7 d, 出院后继续在外院完善上述治疗方案。出院后 1 个月随访, 双下肢抽动频率明显减少、肌力明显改善, 但行走不稳和听力症状同前, 保留膀胱造瘘管, 大便状态持续呈便秘与腹泻交替。

临床讨论

神经科主治医师 患者中年男性, 呈亚急性发病, 病程 2 年。临床以头痛发病, 继而出现排尿障碍、肢体无力和行走不稳, 不伴踩棉花或麻木感, 双手姿势性震颤和双下肢抽动; 病程中出现情绪焦虑、抑郁, 经抗焦虑药和抗抑郁药治疗后症状缓解; 因行走不稳和双下肢抽动而频繁跌倒, 导致腰

椎压缩性骨折。体格检查:双耳听力下降,骨传导大于气传导;双下肢发作性抽动频率(1次/min)较首次出院时增加;双上肢可见姿势性和意向性震颤;四肢腱反射活跃,双侧 Hoffman 征、Babinski 征、Chaddock 征、Oppenheim 征均阳性,反击征阴性,双侧踝阵挛阳性,行走需他人搀扶,呈剪刀步态,Romberg 征阳性。影像学检查:2017 年 7 月头部 MRI 未见明显异常;2018 年 7 月可见脑桥、双侧侧脑室旁、半卵圆中心 T₂WI 和 FLAIR 成像高信号。睡眠呼吸暂停监测符合重度阻塞性睡眠呼吸暂停,夜间可见双下肢周期性腿动。基因检测未见异常。定位诊断:(1)四肢腱反射活跃、亢进,双侧踝阵挛阳性,双侧 Babinski 征、Chaddock 征阳性,定位于锥体束。(2)大小便障碍定位于自主神经系统。(3)双手姿势性震颤定位于锥体外系。(4)Romberg 征阳性,定位于小脑及其联系纤维。(5)听力下降提示听觉通路受累。(6)病程中头痛,不排除脑膜受累。(7)L₁、L₄ 椎体骨折,双下肢抽动时腰部和双下肢放射性疼痛明显,双侧直腿抬高试验阳性,定位于神经根。定性诊断:患者病程中有焦虑、抑郁情绪,曾于外院诊断为“躯体化障碍”和“多系统萎缩”,但同时存在双手姿势性震颤、双下肢抽动等运动症状,大小便障碍、性功能障碍等严重自主神经功能障碍,以及听力下降等器质性病变特点,不支持“躯体化障碍”的诊断。该例患者还同时存在明显的自主神经功能障碍、小脑性共济失调、锥体束征、睡眠呼吸暂停等,进行性加重且病程迁延,确需考虑“多系统萎缩”,但多系统萎缩的大小便障碍主要是排出障碍,而该例患者病程中未曾出现尿失禁现象。此外,患者双下肢抽动、听力下降均无法以多系统萎缩解释,头部 MRI 未见明显的壳核、脑桥或小脑中脚萎缩和“十字征”,不符合多系统萎缩的典型影像学表现,故“多系统萎缩”诊断证据不足。诊断方面,应考虑以下疾病。(1)炎症性病变:首先,应考虑中枢神经系统感染性疾病。患者病程中曾出现短暂性发热,自诉存在多汗症状,且有长期生牛羊肉接触史,加之病程迁延,应考虑特殊神经系统感染性疾病,如神经型布鲁菌病、中枢神经系统结核等。神经型布鲁菌病在非疫区人群中鲜见,临床表现缺乏特异性,明确诊断依靠病原学检查,如布鲁菌凝集试验、血液和脑脊液细菌培养等,该例患者多次在外院行布鲁菌凝集试验均呈阴性,入院后应复查血液和脑脊液布鲁菌凝集试验,以及血液和脑脊液细菌培养,以进一步明确诊断。其次,应考虑免疫性炎症病变。患者头部 MRI 检查显示脑干受累,应考虑免疫性炎症病变的可能,如神经白塞综合征(NBS),但否认口腔溃疡、外阴溃疡、皮疹等,入院后应完善针刺试验并请口腔科和眼科会诊,排除神经白塞综合征。最后,不能排除肿瘤性炎症病变。患者病程中出现体重下降,神经系统受累相对广泛,需考虑肿瘤的可能,但其头部 MRI 未见明确的占位效应,应考虑副肿瘤综合征(PNS),一般以小细胞肺癌和胸腺瘤常见,其他实体瘤出现副肿瘤综合征的概率相对较低;该例患者有可疑血尿史,应排除膀胱肿瘤,腹泻与便秘交替出现应排除结肠或直肠肿瘤;此外,还应排除淋巴瘤,但无浅

表淋巴结肿大史,入院后应进一步测定脑脊液白细胞介素(IL)-6、8、10,必要时可行脑脊液流式细胞分析和¹⁸F-FDG PET 显像。(2)代谢性疾病:患者家属诉其病程中有食欲减退、进食减少和体重下降情况,不排除电解质紊乱的可能,结合影像学表现,应考虑代谢性疾病,如脑桥中央髓鞘溶解症(CPM),但此类疾病通常发生于低钠血症快速纠正后,该例患者病史中无支持证据。(3)遗传性疾病:全外显子组测序和 SCA 基因检测未见明显异常,暂不考虑。(4)其他:如肥厚性硬脑膜炎(HP)或肥厚性硬脊膜炎等,入院后应完善血清 IgG4 测定、头部和脊椎 MRI 增强扫描,进一步明确诊断。

神经科教授 患者为中年男性,头痛、排尿障碍 2 年余,近 2 年相继出现行走不稳、双下肢抽动、双耳听力下降等症状与体征;头部 MRI 提示脑桥、双侧额叶、半卵圆中心、侧脑室旁白质多发异常信号影,无明显强化征象;¹⁸F-FDG PET 提示脑干和脊髓代谢增高,右侧侧脑室后角可见代谢增高结节;脑脊液细菌培养提示羊布鲁菌,结合临床表现和辅助检查结果,可明确诊断为神经型布鲁菌病。神经型布鲁菌病是布鲁菌病的少见亚型,临床症状缺乏特异性,可表现为脑膜炎、脑脊膜炎、周围神经系统多发性神经根神经病、炎性脱髓鞘综合征、视乳头水肿,以及不伴其他神经精神症状或定位体征的视神经炎等。该例患者神经系统广泛受累,病程中相继出现自主神经功能障碍、小脑性共济失调、双手姿势性和意向性震颤,睡眠呼吸暂停监测提示重度阻塞性睡眠呼吸暂停,极易误诊为多系统萎缩,但多系统萎缩无法解释其双下肢抽动和听力下降的表现,亦无法解释发热、多汗等全身症状,影像学亦未见多系统萎缩的典型“十字征”、小脑中脚萎缩等改变,故不支持诊断。治疗方面,可采用利福平、多西环素、环丙沙星联合方案,及时治疗,预后良好。

讨 论

布鲁菌病是全世界范围内常见的人畜共患病,主要传播途径是食用受污染的食品或未经高温消毒的乳制品(如鲜奶和奶酪)、与带菌动物接触或吸入受污染的气溶胶等^[1-2]。既往认为,我国的布鲁菌病主要为羊布鲁菌感染,流行于牧区,然而流行病学调查显示,近年来该病正在向非牧区扩散,但不会出现较大范围的流行,而且,与牧区相比,非牧区患者的临床表现缺乏特异性,易被忽视^[1]。

人布鲁菌病是一种多系统疾病,累及神经系统者称为神经型布鲁菌病,占全部布鲁菌病患者的 5%~10%^[3-4]。神经型布鲁菌病的诊断标准为:(1)流行病学接触史。(2)神经系统相关症状与体征。(3)早期脑脊液改变类似病毒性脑膜炎,晚期类似结核性脑膜炎。(4)血液、骨髓或脑脊液布鲁菌培养呈阳性,或者血清布鲁菌凝集试验 > 1:160,或者脑脊液布鲁菌抗体呈阳性。(5)针对布鲁菌的治疗有效。(6)排除其他类似疾病^[3]。

神经型布鲁菌病的临床症状无特异性,表现为各种急性和慢性感染症状,因此发生于非疫区时易误诊^[1,5]。神经系

统症状可以是布鲁菌感染的唯一表现,也可以是慢性布鲁菌病的系统症状,主要发病形式包括脑膜脑炎、脑脊膜炎、多发性神经根炎等,临床表现为躁动(25%)、行为障碍(25%)、肌无力(23%)、定向障碍(21%)和颈部僵硬(17%)^[6];亦有神经型布鲁菌病致蛛网膜下隙出血^[7]、脑脓肿^[8]、脑血管病^[9]的个案报道。国内患者多存在大小便障碍^[5],而国外患者则以发热、头痛常见,大小便障碍仅见于8%的神经型布鲁菌病患者^[7]。神经型布鲁菌病的受累神经主要是外展神经和前庭蜗神经^[4-5,10-11],部分患者甚至发病时即已丧失听力^[11],应注意与结核病相鉴别,二者具有相似的临床特征,而听力损害是神经型布鲁菌病的典型表现,可作为二者相鉴别的重要方法^[5]。

大多数神经型布鲁菌病患者脑脊液检查均呈现白细胞计数增加、蛋白定量升高、葡萄糖降低,尤其是葡萄糖水平的降低与患者病程长、病情严重有关^[5,11],但是这种改变缺乏特异性,结核病、莱姆病、梅毒等也可见与之相似的脑脊液改变^[12]。神经型布鲁菌病患者的影像学表现呈多样化且缺乏特异性,可分为正常、炎症性改变、脑白质受累、脑血管受累共4种类型^[11,13-14],虽然有45%~88%的患者影像学检查异常,但呈现“临床症状严重而影像学表现轻微”的特点^[5,13]。脑脊液病原学检查是确诊的“金标准”,包括脑脊液布鲁菌凝集试验、布鲁菌培养和第二代测序,布鲁菌凝集试验的诊断灵敏度约为94%、特异度96%、阳性预测值94%、阴性预测值96%^[13]。但脑脊液布鲁菌培养阳性率较低,据Rajan等^[11]报告,其阳性率仅为14.58%(7/48)。目前,脑脊液第二代测序在可疑中枢神经系统感染性疾病患者中的应用逐渐增多,理论上讲,只要有足够长的读取时间、微生物基因组多次点击和完整的参考数据库,所有微生物均可根据特定的核酸序列进行鉴定^[15],因此,第二代测序对神经型布鲁菌病的诊断具有长远且广泛的应用前景,但目前在国内尚处在起步阶段。

神经型布鲁菌病临床诊断困难,易误诊,一经明确诊断,应尽早治疗。单一药物治疗不能治愈,易复发,应选择有较强的细胞内和中枢神经系统渗透作用的抗生素,并进行长期、多疗程联合治疗,常用药物包括多西环素、利福平、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、链霉素、头孢曲松,以两药或三药联合应用为主,疗程为3~6个月^[13]。目前,国内多以多西环素(100 mg/次,2次/周,持续6周)和利福平(600~900 mg/d,持续6周)为基础治疗药物,同时联合氨基糖苷类、头孢曲松或喹诺酮类抗生素中的1种^[16]。经规范化抗生素治疗后大多数患者可痊愈,预后良好,不接受抗生素治疗者病死率为2%~3%,超过35%的患者遗留后遗症^[5,16]。因此,早期诊断、及时治疗对于降低病死率和减少后遗症具有重要意义。

综上所述,本文患者以头痛、发热、大小便障碍发病,病程中逐渐出现小脑性共济失调、双下肢抽动、听力下降等症状,头部MRI可见多发白质内异常信号影,脑脊液细菌培养羊布鲁菌呈阳性反应,最终确诊为神经型布鲁菌病。该例患者病程中存在典型的自主神经功能障碍、小脑性共济失调表

现,病程迁延,病情呈进行性加重,极易误诊为多系统萎缩等神经变性病,临床医师在诊断时应注意:疾病初期有头痛、发热等感染性疾病的典型症状,个人史有频繁的生牛羊肉接触史,应考虑神经型布鲁菌病。但神经型布鲁菌病的临床表现和辅助检查缺乏特异性,脑脊液细菌培养易出现假阴性,故诊断难度较大。此外,我国神经型布鲁菌病患者多以大小便障碍等脊髓受累表现为首发症状,病程中听力下降等前庭蜗神经受累症状明显,需提高对疾病的认识。另外,病程长、神经系统受累广泛的患者,提示预后不良。因此,对于神经型布鲁菌病,应早期诊断、及时治疗。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Jiao LD, Chu CB, Kumar CJ, Cui J, Wang XL, Wu LY, Li CJ, Wang XB. Clinical and laboratory findings of nonacute neurobrucellosis[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128:1831-1833.
- [2] Haji - Abdolbagi M, Rasooli - Nejad M, Jafari S, Hasibi M, Soudbakhsh A. Clinical and laboratory findings in neurobrucellosis: review of 31 cases[J]. Arch Iran Med, 2008, 11:21-25.
- [3] Gul HC, Erdem H, Gorenek L, Ozdag MF, Kalpakci Y, Avci IY, Besirbellioglu BA, Eyigun CP. Management of neurobrucellosis: an assessment of 11 cases[J]. Intern Med, 2008, 47:995-1001.
- [4] Yetkin MA, Bulut C, Erdinc FS, Oral B, Tulek N. Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis[J]. Int J Infect Dis, 2006, 10:446-452.
- [5] Zheng N, Wang W, Zhang JT, Cao Y, Shao L, Jiang JJ, Huang XS, Tian CL, Yu SY. Neurobrucellosis [J]. Int J Neurosci, 2017, 128:55-62.
- [6] Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, Baykam N, Dokuzoguz B. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56:1407-1412.
- [7] Karakurum Goksel B, Yerdelen D, Karatas M, Pelit A, Demiroglu YZ, Kizilkilic O, Tan M, Toygar O. Abducens nerve palsy and optic neuritis as initial manifestation in brucellosis [J]. Scand J Infect Dis, 2006, 38:721-725.
- [8] Nas K, Tasdemir N, Cakmak E, Kemaloglu MS, Bukte Y, Geyik MF. Cervical intramedullary granuloma of Brucella: a case report and review of the literature[J]. Eur Spine J, 2007, 16 Suppl 3:255-259.
- [9] Adaletli I, Albayram S, Gurses B, Ozer H, Yilmaz MH, Gulsen F, Sirikci A. Vasculopathic changes in the cerebral arterial system with neurobrucellosis [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27:384-386.
- [10] Demiroglu YZ, Turunç T, Karaca S, Arlier Z, Alışkan H, Colakoglu S, Arslan H. Neurological involvement in brucellosis: clinical classification, treatment and results[J]. Mikrobiyol Bul, 2011, 45:401-410.
- [11] Rajan R, Khurana D, Kesav P. Deep gray matter involvement in neurobrucellosis[J]. Neurology, 2013, 80:E28-29.
- [12] Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, Karahocagil M, Shehata G, Eren-Tulek N, Yetkin F, Celen MK, Ceran N, Gul HC, Mert G, Tekin-Koruk S, Dizbay M, Inal AS, Nayman-Alpat S, Bosilkovski M, Inan D, Saltoglu N, Abdel-Baky L, Adeva-Bartolome MT, Ceylan B, Sacar S, Turhan V, Yilmaz E, Elaldi N, Kocak-Tufan Z, Ugurlu K, Dokuzoguz B, Yilmaz H, Gundes S, Guner R, Ozgunes N, Ulcay A, Unal S, Dayan S, Gorenek L, Karakas A, Tasova Y, Usluer G,

- Bayindir Y, Kurtaran B, Sipahi OR, Leblebicioglu H. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56: 1523-1528.
- [13] Erdem H, Senbayrak S, Meriç K, Batirel A, Karahocagil MK, Hasbun R, Sengoz G, Karsen H, Kaya S, Inal AS, Pekok AU, Celen MK, Deniz S, Ulug M, Demirdal T, Namiduru M, Tekin R, Guven T, Parlak E, Bolukcu S, Avcı M, Sipahi OR, Ozturk-Engin D, Yaşar K, Pehlivanoglu F, Yılmaz E, Ates - Guler S, Mutlu - Yılmaz E, Tosun S, Sirmatel F, Sahin - Horasan E, Akbulut A, Oztoprak N, Cag Y, Kadanali A, Turgut H, Baran AI, Gul HC, Sunnetcioglu M, Haykir-Solay A, Denk A, Inan A, Ayaz C, Ulcay A, Kose S, Agalar C, Elaldi N. Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul - 3 study [J]. *Infection*, 2016, 44:623-631.
- [14] Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Alwatban J, McLean DR. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25:395-401.
- [15] Fan S, Ren H, Wei Y, Mao C, Ma Z, Zhang L, Wang L, Ge Y, Li T, Cui L, Wu H, Guan H. Next-generation sequencing of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurobrucellosis[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 67:20-24.
- [16] Bektaş O, Ozdemir H, Yılmaz A, Fitöz S, Ciftçi E, Ince E, Aksoy E, Deda G. An unusual case of neurobrucellosis presenting as demyelination disorder[J]. *Turk J Pediatr*, 2013, 55:210-213.

(收稿日期:2019-05-07)

American Epilepsy Society 2019 Annual Meeting

Time: December 6–10, 2019

Venue: Baltimore Convention Center, Baltimore MD, USA

Website: <https://meeting.aesnet.org/>

American Epilepsy Society (AES) 2019 Annual Meeting will take place in Baltimore Convention Center, Baltimore MD, USA on December 6–10, 2019. From best practices to breakthrough research, the AES 2019 Annual Meeting offers the most extensive education on everything epilepsy and an unparalleled opportunity to network with the brightest minds in the field.

The AES Annual Meeting offers high-quality educational programming across diverse work settings, professional roles, and experience levels. Whether you are just starting with the specialty, have a limited background in epilepsy, or are highly fluent with complex topics, you will find sessions and content relevant to your needs.

Symposia provide the major educational activities at the meeting. Topics range from clinically - oriented presentations, reviewing common issues in epilepsy to more complex topics combining basic sciences and clinical neurology. While target audiences differ, all symposia include discussion of clinically-relevant information.

Special Interest Groups (SIG) offer information and networking for attendees with similar interests, in sessions organized by AES members. Although the sizes of SIG sessions vary, all lend themselves to active participation and dialogue.

Special Lectures recognize the accomplishments of the distinguished leaders in clinical epilepsy and research. The Judith Hoyer Lecture in Epilepsy is delivered by an AES President Emeritus. The Lombroso Lecture is given by an invited member who has greatly advanced the collective understanding of epilepsy.

The Annual Course encourages in-depth exploration of important topics related to epilepsy, focused on clinical care, including review of the science underlying the topics, reviews of clinical research, and discussion of the associated clinical implications. The Annual Course includes a mixture of educational lectures, clinical vignettes, and panel discussions.

Investigators Workshops highlight exciting developments in basic, translational, and clinical epilepsy research in a format promoting interactive discussion. Speakers include established and junior epilepsy investigators, as well as researchers from other fields.

Skills Workshops deliver hands-on and interactive learning opportunities in focused clinical areas or basic science research skills. Attendance at each workshop is limited to a small number of participants to allow optimal interaction. Advanced registration and an additional fee are required.

As the world's largest educational and scientific event for epilepsy professionals, the AES Annual Meeting is an ideal venue for clinicians and scientists to present research results to a global audience. Take advantage of this great opportunity to share your knowledge with fellow colleagues.