

# 中枢神经系统鼻疽奴卡菌感染一例

孟超 李然 刘磊 王佳伟

【关键词】 中枢神经系统感染； 诺卡菌感染； 病例报告

【Key words】 Central nervous system infections; Nocardia infections; Case reports

## Infection of nocardia farcinica in central nervous system: one case report

MENG Chao<sup>1</sup>, LI Ran<sup>1</sup>, LIU Lei<sup>1</sup>, WANG Jia-wei<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Medical Research Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 63 岁, 主因间断性发热 2 月余, 突发右侧肢体无力 5 天, 于 2019 年 6 月 25 日入院。患者入院前 2 个月(4 月 15 日)无明显诱因出现间断发热, 体温最高 39 °C, 热型不规则, 伴咳嗽、咯黄痰, 至外院就诊, 实验室检查血常规白细胞计数  $20.15 \times 10^9/L$  [ $(3.50 \sim 9.50) \times 10^9/L$ ], 中性粒细胞比例 0.883 (0.40 ~ 0.75)、淋巴细胞比例 0.75 (0.20 ~ 0.50), C-反应蛋白 (CRP) > 160 mg/L (0 ~ 8 mg/L); 胸部 CT 显示, 右前纵隔和中纵隔软组织肿物影, 包绕气管, 不排除恶性可能, 左下肺多发结节影, 右下肺肺不张, 少量右侧胸腔积液, 少量心包积液; 临床诊断为肺部感染, 予以静脉滴注厄他培南 (1 g/d) 和万古霉素 (1 g/次、2 次/d) 治疗, 体温有所下降但仍间断发热, 多发生于 9:00-13:00, 发热前无寒战等不适感, 出汗后体温下降, 波动于 37 ~ 38 °C。5 天前出现右侧肢体无力, 右手可持物, 可独立行走, 右下肢拖曳, 伴头部发胀感, 无头痛、恶心呕吐、言语不清、饮水呛咳、肢体抽搐、大小便障碍, 仍有间断发热和咯黄白痰, 体温波动于 37 ~ 38 °C, 急诊至我院。急诊查体: 构音欠清晰, 右侧鼻纹浅, 伸舌右偏, 右侧上肢近端肌力 5 级、远端 5 级, 右下肢近端肌力 3 级、远端 4 级, 肌张力均正常, 右侧腱反射稍弱, 偏身针刺痛觉减退。急诊查血常规白细胞计数  $19.93 \times 10^9/L$ , 中

性粒细胞比例为 0.925, 红细胞计数  $3.58 \times 10^{12}/L$  [ $(4.50 \sim 5.80) \times 10^{12}/L$ ]; 头部 CT 显示, 左侧海马、基底节区、丘脑、额颞叶, 以及右侧额顶叶多发低密度影, 部分病灶周围可见水肿(图 1)。急诊以“颅内多发病变, 性质待查”收入院。患者既往有重症肌无力(Ⅱb 型)病史 2 年, 电视胸腔镜(VATS)显示胸腺扩大切除术后 1 年, 组织病理学提示手术切除组织为脂肪组织和胸腺组织, 局灶淋巴组织增生。术后予甲泼尼龙 60 mg/d, 每周减量 4 mg; 至 2019 年 3 月 11 日外院加服他克莫司 3 mg/d, 1 个月后(4 月 9 日)测定他克莫司血药浓度为 33.40 ng/ml, 再 1 个月后(5 月 8 日)复测其血药浓度为 28.40 ng/ml, 停用他克莫司, 甲泼尼龙改为每周减量 8 mg; 至入院时(6 月 25 日)服用甲泼尼龙 24 mg/d 和溴比斯的明 60 mg/d。既往还有右侧化脓性中耳炎病史, 右耳听力下降, 目前无听力继续下降和耳部流液、流脓等。否认肝炎、结核病等传染性疾病病史, 否认外伤史、输血史和过敏史。入院后体格检查: 血压 132/84 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 神志清楚, 构音稍欠清晰, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 双侧睑裂对称等大, 眼底视盘边界清晰、色泽尚可, 左眼球呈外展位, 双侧眼球各向眼动充分, 无明显复视, 无眼震; 双侧额纹对称, 右侧鼻唇沟浅, 口角左偏, 伸舌居中, Rinne 试验左耳气导 > 骨导、右耳气导 < 骨导, Weber 试验双耳骨导居中; 右侧上肢近端肌力 5 级、远端 5 级, 右下肢近端 4 级、远端 5 级, 左侧肢体肌力 5 级, 双侧肌张力均正常, 右侧腱反射稍减弱, 左侧腱反射正常, 右侧偏身针刺痛觉减退, 右

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.05.010

作者单位: 100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科 (孟超、李然、刘磊、王佳伟), 中心实验室(王佳伟)

通讯作者: 王佳伟, Email: wangjwcq@163.com

侧指鼻试验和跟-膝-胫试验欠稳准、左侧稳准, 双侧 Kernig 征阴性, 右侧 Babinski 征阳性, 脑膜刺激征阴性; 双上肢、腹部和双下肢皮肤可见散在出血点、瘀斑。实验室检查: 血常规白细胞计数  $13.31 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞计数  $11.70 \times 10^9/L$ 、比例 0.878, 淋巴细胞比例 0.084, 嗜酸性粒细胞比例 0.01, 红细胞计数  $3.15 \times 10^{12}/L$ ; C-反应蛋白 41.40 mg/L, 真菌 1-3- $\beta$ -D 葡聚糖动态定量检测(G 试验) 119.70 mg/dl, 甲状腺功能试验、肿瘤标志物(6 项) 筛查均于正常值范围, 抗可提取性核抗原(ENA) 多肽谱、抗核抗体(ANA)、半乳甘露聚糖检测(GM 试验)、血管紧张素转换酶(ACE)、人类白细胞抗原 B27(HLA-B27) 均正常。痰培养肺炎克雷伯菌比例 20%, 无真菌菌丝生长。他克莫司用药基因检测, CYP 3A\*3 位点基因型为 GG 型, 提示代谢酶活性降低。淋巴细胞亚群流式细胞术检测, 总淋巴细胞占有核细胞 10.67%(20%~40%)。腰椎穿刺脑脊液检查, 压力为 290 mm H<sub>2</sub>O (1 mm H<sub>2</sub>O =  $9.81 \times 10^{-3}$  kPa, 80~180 mm H<sub>2</sub>O), 蛋白定量 894 mg/L (150~450 mg/L), 常规、抗酸染色、新型隐球菌抗原、病毒 5 项、结核分枝杆菌鉴定及其耐药基因检测、细菌涂片、IgG 鞘内合成率、脑脊液培养均呈阴性。影像学检查: 胸部和纵隔 CT 显示, 胸部术后表现, 纵隔内脂肪间隙模糊, 上纵隔腔静脉后可见异常密度影, 双肺下叶和右肺中叶多发磨玻璃样密度影(图 2)。头部 MRI 增强扫描显示, 双侧颞叶, 右侧额顶枕叶, 左侧丘脑、基底节区和小脑半球多发异常强化伴大片脑水肿, 中线结构略右移, 考虑脑转移瘤可能性大, 建议行 PET/CT 检查; 脑干异常强化, 考虑左侧基底节区病变累及可能性大; 双侧额叶、左侧顶叶皮质下白质、双侧放射冠和半卵圆中心多发缺血灶(图 3)。临床诊断为中枢神经系统感染, 可疑真菌感染或细菌感染, 肺部感染, 可疑纵隔脓肿。予以头孢曲松(罗氏芬, 2 g/d) 和甘露醇(125 ml/d) 静脉滴注, 考虑不排除真菌感染, 加用伏立康唑(200 mg/次、2 次/d) 静脉滴注抗真菌治疗, 但复查多次 G 试验和 GM 试验均呈阴性, 病情仍进行性加重。入院后第 3 天无明显诱因出现呼吸困难、右侧肢体无力加重、意识障碍, 予气管插管呼吸机辅助通气及静脉注射免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d)。于 2019 年 7 月 3 日行支气管肺泡灌洗液微生物学检查, 可见 90% 鼻疽奴卡菌, 药敏试验对阿米卡星、亚胺培南、米诺环素、头孢吡肟、左氧氟沙星等多种抗生素敏感; 支气管肺泡灌洗液第二代测序技术

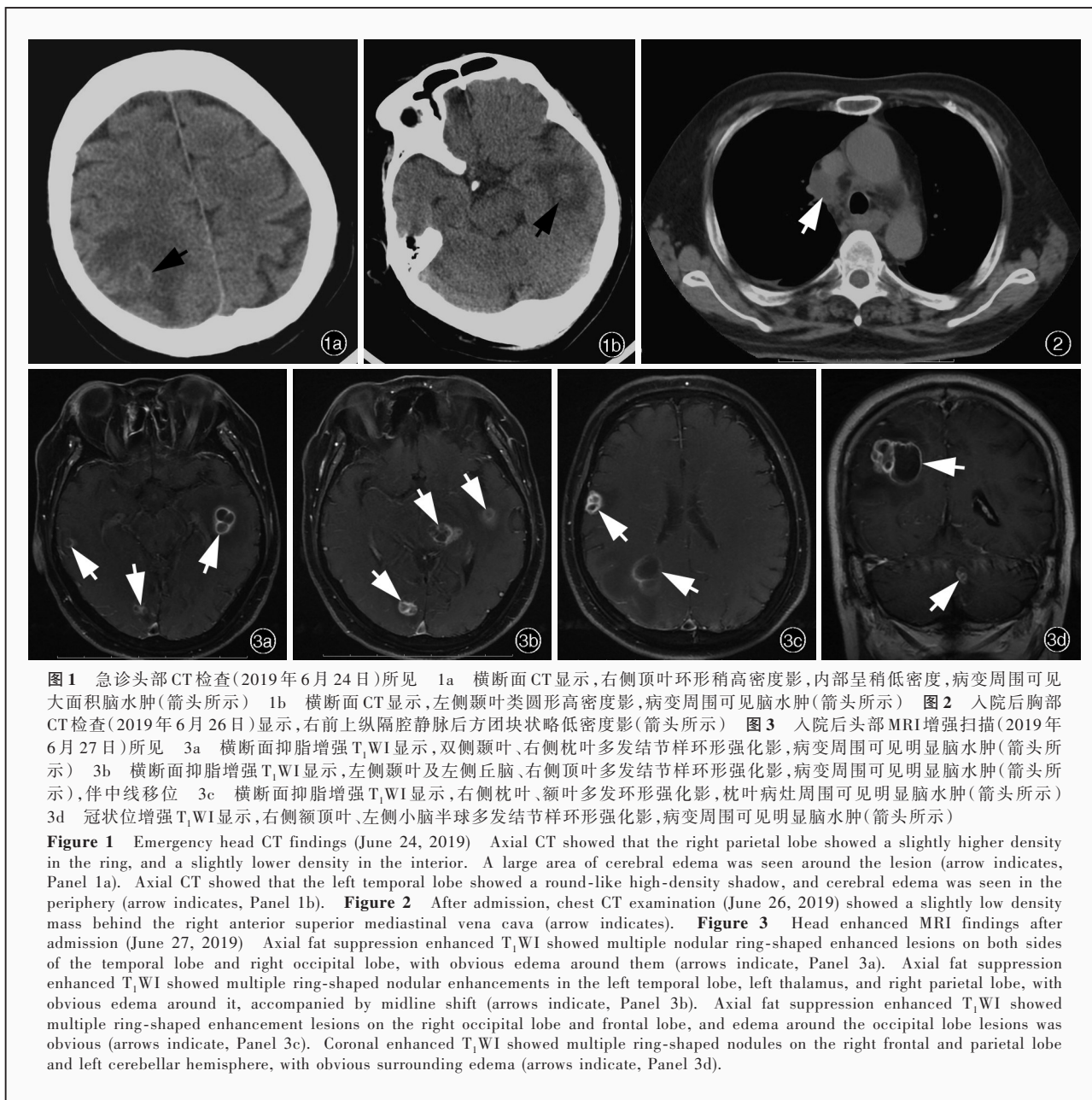
(NGS) 显示, 鼻疽奴卡氏菌序列拷贝为 96; 脑脊液 NGS 测序, 鼻疽奴卡氏菌序列拷贝为 38。根据药敏试验结果, 于 2019 年 7 月 5 日调整抗生素为亚胺培南(1 g/次、4 次/d) + 阿米卡星(250 mg/次、3 次/d) 静脉滴注, 以及复方磺胺甲噁唑(0.96 g/次、2 次/d) 口服, 病情仍进行性加重。入院后第 27 天因脑疝形成、多脏器功能衰竭死亡。最终根据临床表现和 NGS 测序诊断为中枢神经系统奴卡菌感染, 播散性奴卡菌感染。

## 讨 论

奴卡菌病系奴卡菌(*nocardia*) 侵犯人体引起的急性或慢性、化脓性或肉芽肿性疾病。奴卡菌为革兰阳性分枝棒状需氧菌, 具有抗酸性, 普遍存在于泥土、水、空气、草丛和腐烂植物中, 但人体感染率很低, 为条件致病菌, 主要致病菌有星形奴卡菌, 巴西奴卡菌、鼻疽奴卡菌、巴拉圭奴卡菌、白乐杰奴卡菌等也可致病<sup>[1]</sup>。大多数感染是由吸入引起的, 故初始表现主要为肺部症状。奴卡菌可以导致系统性感染, 侵犯肺部、皮肤、肋骨、股骨、脊椎和骨盆等, 易播散且抗生素易耐药, 故病死率较高<sup>[1]</sup>; 约 44% 的系统性奴卡菌感染患者可侵犯中枢神经系统, 中枢神经系统奴卡菌感染有较高的病死率和复发率, 临床诊断与治疗困难<sup>[2-3]</sup>。

奴卡菌感染的确诊需依据细菌培养的病原学结果, 病原菌检查可取材痰、脓液、脑脊液、支气管肺泡灌洗液、胸腔积液和肺组织块等直接涂片和培养, 若发现革兰染色阳性、抗酸染色弱阳性的串珠样、细长、弯曲分枝状菌丝, 初步疑诊为奴卡菌感染, 应延长培养时间进行菌落观察和鉴定。奴卡菌在脓肿和排出液(包括汗液、尿液、痰液等)中常可见黄色或黑色小颗粒, 通常直径 < 1 mm, 对疑似病例取材后应仔细查找色素颗粒。奴卡菌生长缓慢, 于 37 °C 需氧培养下 2~7 天即可生长为肉眼可见的菌落, 但有时需 4~6 周, 通常要求培养 4 周, 若需生化反应进行鉴定则需更长时间。因此, 对临床疑诊肺奴卡菌病的患者应多次、多部位取材进行病原学检查<sup>[4-5]</sup>。

本文报道 1 例中年男性重症肌无力患者, 长期应用激素, 发病前 40 余天加用他克莫司辅助治疗, 细胞免疫功能被抑制, 免疫力低下继发肺部感染、纵隔脓肿和中枢神经系统播散感染致多发性脑脓肿, 既往虽有慢性化脓性中耳炎病史, 但发病时双



侧均无积液流脓和听力下降等症状、头部MRI亦未见内耳异常信号,故此次发病考虑原发性感染灶可能为肺部,其后发生血行播散,致纵隔脓肿、颅内多发脓肿等,入院后病情进展迅速,虽予以积极的抗感染治疗,但病情仍进行性恶化,因多脏器功能衰竭死亡。究其原因,可能为:(1)长期应用免疫抑制剂,免疫功能低下,尤其加用他克莫司后未及时检测他克莫司代谢基因型和血药浓度,致使免疫功能明显受抑制,该例患者的他克莫司为慢代谢型,用药期间血药浓度曾高达33.40 ng/ml。(2)间断性发热2月余,就诊于各医院门诊和急诊,缺乏有效的病原

学检查,如深部痰培养、延长培养时间、肺泡灌洗液培养和NGS测序等。(3)未及时控制清除感染灶,病程中发现纵隔占位性病变,应及时手术切除以明确病变性质。(4)至我院就诊时,感染已播散,累及肺部、纵隔、皮肤等,尤其发生播散性多发脑脓肿,药物治疗效果差。

目前尚无达成共识的奴卡菌感染治疗指南,其治疗高度个体化,药敏试验是关键,这是由于不同奴卡菌属之间的耐药性常见<sup>[6-7]</sup>。其常用治疗药物主要包括磺胺类药物[如磺胺甲噁唑-甲氧苄啶(SMZ-TMP)]、氨基糖苷类药物、β-内酰胺/β-内酰胺



酶抑制剂、氟喹诺酮类药物、大环内酯类药物和四环素类药物等。与其他菌株相比,鼻疽奴卡菌对抗生素易产生耐药性,对 $\beta$ -内酰胺类和氨基糖苷类药物耐药,而对阿莫西林-克拉维酸、阿米卡星、莫西沙星、利奈唑啉和磺胺甲噁唑-甲氧苄啶等敏感,对亚胺培南和环丙沙星易感性不同<sup>[7]</sup>。在获得药敏试验结果前,通常行磺胺甲噁唑-甲氧苄啶、阿米卡星、头孢曲松或亚胺培南经验性治疗<sup>[8]</sup>。对于全身或皮肤感染的免疫功能正常患者,建议单药治疗;而对于免疫功能低下患者或者肺部感染或播散性感染患者,双药或三联治疗是必要的<sup>[9]</sup>。治疗时间差异较大,须考虑患者个体因素,免疫功能正常的皮肤感染患者仅需 1~3 个月的抗生素治疗;单纯肺部感染,需治疗 < 6 个月;免疫功能低下、播散性感染或累及中枢神经系统的患者,通常需治疗  $\geq$  6 个月并监测复发情况<sup>[7]</sup>。此外,外科手术治疗可能是必要的,特别是病情较重和抗菌治疗失败的患者<sup>[10-11]</sup>。本文患者确诊后根据药敏试验和上述治疗参考意见,予以亚胺培南+阿米卡星+复方磺胺甲噁唑三联抗菌治疗,以及脱水降低颅内压等对症治疗,但仍因病情危重、感染播散累及多部位,尤其是颅内多发病灶,药物治疗效果差、难以手术切除,虽予以积极治疗,但仍进行性加重最终死亡。

综上所述,对于长期应用激素和免疫抑制剂的患者,如果出现不明原因发热应考虑奴卡菌感染的可能。奴卡菌感染的临床表现不典型,病程迁延,易播散,药敏试验是治疗关键,应强调个体化治疗。临床应用他克莫司应注意检测其基因代谢型和血药浓度,及时调整药物剂量。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Xie SQ, Liao WQ. Research status of nocardiosis of central nervous system[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2006, 39: 212-214.[谢韶琼,廖万清. 中枢神经系统奴卡菌病研究现状[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39:212-214.]
- [2] Grond SE, Schaller A, Kalinowki A, Tyler KA, Jha P. Nocardia farcinica brain abscess in an immunocompetent host with pulmonary alveolar proteinosis: a case report and review of the literature[J]. Cureus, 2020, 12:e11494.
- [3] Kumar VA, Augustine D, Panikar D, Nandakumar A, Dinesh KR, Karim S, Philip R. Nocardia farcinica brain abscess: epidemiology, pathophysiology, and literature review [J]. Surg Infect (Larchmt), 2014, 15:640-666.
- [4] Wang YY, Cao JR, Zhang LL, Gao SC, Min R, Xie W, Zhang HY, Li WJ. Pathogen identification and clinical analysis of Nocardia farcinica isolated from a patient suffered from pulmonary nocardiosis complicated with brain abscessp [J]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Gan Ran Bing Za Zhi (Dian Zi Ban), 2016, 10:639-642.[王育英,曹敬荣,张丽丽,高世超,闵嵘,谢威,张红艳,李文军. 肺鼻疽奴卡菌病并发多发脑脓肿的病原学鉴定与临床分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10:639-642.]
- [5] Wang P, Yang J, Xu YC. Cryptococcus neoformans with nocardia melii skin infection: a case report[J]. Zhongguo Zhen Jun Xue Za Zhi, 2015, 10:365-367.[王澎,杨健,徐英春. 新型隐球菌合并鼻疽奴卡菌皮肤感染 1 例报道[J]. 中国真菌学杂志, 2015, 10:365-367.]
- [6] Wang N, Liu WJ, Wang ST. Mixed infection with two subtypes of Nocardia and other pathogens after long-term glucocorticoid therapy: report of one case[J]. Zhonghua Lin Chuang Gan Ran Bing Za Zhi, 2019, 12:127-129.[王宁,刘文静,汪劭婷. 长期使用糖皮质激素患者合并两种奴卡菌及其他病原菌的混合感染一例[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12:127-129.]
- [7] Hamdi AM, Fida M, Deml SM, Abu Saleh OM, Wengenack NL. 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:e01868-19.
- [8] Brown - Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy [J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19: 259-282.
- [9] Rawat D, Rajasurya V, Chakraborty RK, Sharma S. Nocardiosis [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.
- [10] Henderson N, Sutherland R. Nocardia and Actinomyces [J]. Medicine, 2017, 45:753-756.
- [11] LoCicero J 3rd, Shaw JP, Lazzaro RS. Surgery for other pulmonary fungal infections, actinomyces, and nocardia [J]. Thorac Surg Clin, 2012, 22:363-374.

(收稿日期:2021-05-05)

(本文编辑:彭一帆)

[1] Xie SQ, Liao WQ. Research status of nocardiosis of central nervous system[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2006, 39: