

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20244786

· 病例报告 ·

# 宏基因组二代测序技术辅助诊断中枢神经系统贝氏柯克斯体感染性血管炎 1 例

蔡衍珊<sup>1,2</sup>, 刘子凡<sup>3</sup>

(1. 广州市疾病预防控制中心艾滋病预防控制部, 广东 广州 510440; 2. 广州市疾病预防控制中心广州医科大学公共卫生研究院, 广东 广州 510440; 3. 广州医科大学附属第三医院神经内科, 广东 广州 510150)

**[摘要]** Q 热是由贝氏柯克斯体感染引起的人畜共患病, 临床表现多样且无特异性, 贝氏柯克斯体颅内感染罕见, 经常被误诊和漏诊, 导致部分患者预后不佳。此文报告 1 例宏基因组二代测序(mNGS)技术辅助诊断的中枢神经系统贝氏柯克斯体颅内感染性血管炎病例, 提示 mNGS 技术在 Q 热快速诊断中起到重要作用, 通过早期诊断, 精准治疗, 明显改善患者预后。在此基础上回顾国内外相关文献, 总结贝氏柯克斯体颅内感染的临床表现和诊治经验, 供国内外同行参考。

**[关键词]** Q 热; 贝氏柯克斯体; 感染性血管炎; 宏基因组二代测序; mNGS

**[中图分类号]** R513.4

## Diagnosis on central nervous system *Coxiella burnetii* infectious vasculitis assisted by metagenomic next-generation sequencing technique: one case report

CAI Yan-shan<sup>1,2</sup>, LIU Zi-fan<sup>3</sup> (1. Department of AIDS Control and Prevention, Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510440, China; 2. Institute of Public Health, Guangzhou Medical University & Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510440, China; 3. Neurology Department, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China)

**[Abstract]** Q fever is a zoonotic disease caused by *Coxiella burnetii*, with diverse and non-specific clinical manifestations. Intracranial infection caused by *Coxiella burnetii* is rare and is often misdiagnosed and underdiagnosed, leading to poor prognosis in some patients. This article reports a case of central nervous system intracranial infectious vasculitis caused by *Coxiella burnetii* through diagnosis assisted by metagenomic next-generation sequencing (mNGS) technique, indicating that mNGS technique plays an important role in rapid diagnosis of Q fever. After early diagnosis and precise treatment, the prognosis of patient was improved significantly. On this basis, relevant literatures at home and abroad are reviewed to summarize the clinical manifestations as well as diagnosis and treatment experience of intracranial infection caused by *Coxiella burnetii*, providing reference for domestic and foreign peers.

**[Key words]** Q fever; *Coxiella burnetii*; infectious vasculitis; metagenomic next-generation sequencing; mNGS

中枢神经系统感染性疾病致残率及致死率均比较高, 未得到明确诊断和规范的治疗是致死的主要原因。传统的脑脊液培养仅识别 30%~40% 的中枢神经系统感染病原体<sup>[1]</sup>, 不能满足临床需要。宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 技术的出现, 改变了传统病原学

诊断模式, 助力中枢神经系统感染的临床决策。现报告 1 例通过 mNGS 技术诊断的中枢神经系统贝氏柯克斯体 (*Coxiella burnetii*, 又名 Q 热立克次体) 感染性血管炎病例, 并回顾国内外相关文献, 总结贝氏柯克斯体颅内感染的临床表现和诊治经验, 供国内外同行参考。

[收稿日期] 2023-07-28

[作者简介] 蔡衍珊 (1971-), 女 (汉族), 广东省揭西县人, 主任医师, 主要从事传染性疾病预防控制研究。

[通信作者] 刘子凡 E-mail: liuzifan1972@163.com

## 1 病历资料

1.1 病史 患者男性,62 岁,因“头痛、头晕 13 h,加重伴言语不清 6 h”于 2022 年 8 月 7 日 22 时收入广州医科大学附属第三医院神经内科。患者当日 9 时许打牌时突然出现头痛、头晕,伴黑朦、视物模糊、重影,于外院就诊,期间患者体温由 37.5℃ 逐渐升高至 39.0℃,头痛、头晕症状逐渐加重,并出现言语不清、右侧肢体乏力,遂转到广州医科大学附属第三医院神经内科进一步诊治。既往有高血压病史,Ⅰ型主动脉夹层及腹主动脉夹层手术史。

1.2 入院查体及辅助检查 体温 37.0℃,脉搏 71 次/min,呼吸 20 次/min,血压 104/51 mmHg。神清,构音欠清;双侧瞳孔圆形等大,直径约 2.5 mm,对光反射灵敏,眼球各向运动正常,未见震颤;右侧鼻唇沟浅,伸舌右偏,右侧肢体肌力Ⅳ+级,右侧 Chaddock 征阳性,左侧 Chaddock 征可疑阳性,颈软无抵抗,克氏征、布氏征阴性。心率 71 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。

查肝、肾功能正常;快速 C 反应蛋白 13.15 mg/L (升高);血常规:白细胞计数  $7.75 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $4.94 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比 63.80%,红细胞计数  $3.37 \times 10^{12}/L$  (降低),血红蛋白 100 g/L (降低),血小板计数  $140.00 \times 10^9/L$ ;降钙素原 0.189 ng/mL (升高);血培养阴性;外斐氏试验:变形菌 OX19 凝集反应  $<1:40$ ;变形菌 OX2 凝集反应  $1:80$ ;变形菌 OXK 凝集反应  $1:80$ ;新型冠状病毒核酸检测阴性。

胸部 CT 平扫:右肺中叶内侧段、左肺上叶下舌段及双肺下叶后基底段炎症。颅内动脉 CT 血管造影(CTA):右侧大脑中动脉 M1 段、左侧椎动脉 V4 段局部管腔轻度狭窄。头颅磁共振(MRI)平扫+弥散成像:左侧大脑脚梗塞灶(急性期),左侧大脑脚肿胀。头颅磁敏感成像(SWI):左侧大脑脚及左侧额叶低信号影,拟含铁血黄素沉积。

1.3 诊治经过 入院后按“脑梗死、肺部感染”给予改善循环、营养神经、稳定斑块、降脂及左氧氟沙星联合头孢孟多抗感染治疗。8 月 11 日患者热退,但仍有头痛,结合患者症状、体征及辅助检查,不排除感染导致的中枢神经系统血管炎,进行腰椎穿刺术检查,测初压为 170 mmH<sub>2</sub>O。脑脊液常规:白细胞  $14 \times 10^6/L$  (升高),未见红细胞;脑脊液生化:葡萄

糖 2.66 mmol/L,乳酸 1.57 mmol/L,蛋白 451 mg/L (升高),氯 126 mmol/L。脑脊液 mNGS:贝氏柯克斯体(特异序列数 178,置信度高);血 mNGS:贝氏柯克斯体[特异序列数 41,置信度高;予果生物科技(北京)有限公司检测]。8 月 15 日 Q 热立克次体等九项呼吸道感染病原体 IgM 抗体阴性。8 月 22 日采用 mNGS 检测剩余脑脊液及血标本进行贝氏柯克斯体聚合酶链反应(PCR)检测[引物 F: TA-AAAGCGGTGGCAAAGCC, R: ACCCAATA-AACGCCGACAAC,扩增片段长度:147 bp,予果生物科技(北京)有限公司检测];脑脊液标本阳性,血标本中未扩增出条带。追问流行病学史,患者否认疫区家畜及野生动物接触史、蜱虫及吸血节肢动物叮咬史。患者血液与脑脊液标本均检出贝氏柯克斯体,诊断为贝氏柯克斯体菌血症、中枢神经系统感染性血管炎,8 月 15 日将抗感染治疗方案调整为多西环素肠溶胶囊 100 mg bid,8 月 17 日患者签字出院。一年后电话回访,患者自述在外院门诊继续抗感染治疗 6 周(具体不详),目前一般情况好,完全恢复正常。

## 2 讨论

Q 热是全世界分布的自然疫源性人畜共患病。Q 热病原体贝氏柯克斯体具有高致病性、强抵抗力、易存储、易播散等特征。我国广泛存在 Q 热自然疫源地,牛、羊普遍存在贝氏柯克斯体感染,多地多个蜱种分离出贝氏柯克斯体或检出贝氏柯克斯体核酸<sup>[2-3]</sup>。

Q 热传统的检测手段包括培养、抗体检测、核酸检测。贝氏柯克斯体需要在生物安全Ⅲ级实验室内采用专用培养基培养,培养时间长、阳性率低,难以在临床普及。急性 Q 热的血清学确诊标准是间隔 3~6 周获得的 2 份独立标本之间的Ⅱ相 IgG 滴度或 IgM 滴度增加 4 倍;当Ⅰ相 IgG 滴度  $\geq 1:1\ 600$  时,诊断慢性 Q 热的灵敏度可达 100%<sup>[4]</sup>。PCR 技术可缩短 Q 热的诊断时间,但 PCR 技术只能单通量检测,结果受标本核酸浓度的影响。上述传统的检测手段均存在假设驱动的缺点,使 Q 热这种临床表现多样,无特异性、流行病学史存在偏倚且难以捕捉的感染性疾病容易被误诊和漏诊。mNGS 技术具有无假设、无偏倚的特点,可在尚未确立临床怀疑目标时快速锁定致病微生物,特别是缩短不常见致病微生物的识别时间。mNGS 技术测序通量大、速度快,可以单次检出并定量标本中的所有微生物,提高识别和诊断多种病原体同时感染的效率。

人感染贝氏柯克斯体后,多数无症状,40%表现为急性感染,潜伏期 9~20 d,以发热、乏力、头痛、肌痛为主,常伴有间质性肺炎、肝功能损伤等<sup>[4-5]</sup>。贝氏柯克斯体偶有侵犯中枢神经系统,引起脑膜炎、脑膜脑炎、脑炎、脊髓炎,但并无特征性的表现<sup>[6]</sup>。本例患者为老年男性,突发起病,主要表现头痛、头晕,言语不清,肢体乏力,查体见右侧鼻唇沟变浅,右侧肢体肌力差,入院时考虑急性缺血性脑血管疾病。住院期间患者发热,血 C 反应蛋白、降钙素原等感染指标升高,无咳嗽、咳痰,无尿频、尿急,无腹痛、腹泻等常见感染症状,经验性抗感染治疗后热退,但仍有头痛,头颅 MRI 检查存在左侧大脑脚急性脑梗死伴含铁血黄素沉积,不排除感染性血管炎的可能。随后脑脊液检查细胞数增多、蛋白升高,脑脊液、血 mNGS 检出贝氏柯克斯体,脑脊液贝氏柯克斯体 PCR 检测阳性,证实为中枢神经系统贝氏柯克斯体感染性血管炎,继发梗死、出血。mNGS 技术无假设、快速锁定致病微生物的优势在本例患者的诊断中得到充分体现。本例患者血 PCR 未扩增出条带, Q 热立克次体 IgM 抗体阴性,可能与前期抗感染治疗有关。本例患者脑膜刺激征阴性,但未进行 MRI 增强扫描进一步确认脑膜是否受累。

Q 热首选治疗药物为多西环素。因为氟喹诺酮类抗菌药物能较好地透过血脑屏障,国外建议使用其治疗贝氏柯克斯体中枢神经系统感染<sup>[6]</sup>,但没有具体的治疗方案。Lim 等<sup>[7]</sup>收治 1 例贝氏柯克斯体脑干脑炎患者,使用左氧氟沙星治疗 4 周,后续使用多西环素治疗,患者神经系统症状改善,发病 18 个月后复查,血清 II 相 IgG 抗体滴度仍高达 1:128,继续使用抗菌药物治疗 6 个月,II 相 IgG 抗体滴度降至 1:32。Romero-Sánchez 等<sup>[8]</sup>收治 1 例贝氏柯克斯体脑膜脑炎患者,静脉注射多西环素和左氧氟沙星 3 周后,再给予甲基泼尼松龙大剂量静脉冲击治疗,之后改口服并逐步减量,患者病情好转,1 年后症状消失。Allan-Blitz 等<sup>[9]</sup>收治 1 例贝氏柯克斯体感染致心内膜炎和脑膜炎病例,给予多西环素和羟氯喹治疗,计划疗程 18 个月。本例患者明确诊断后治疗效果理想。

综上所述,Q 热临床表现及常规实验室检查缺乏特异性,中枢神经系统受累少见,临床对该类疾病的诊断存在困难。本例患者是 mNGS 技术协助诊断。当怀疑有感染,血培养阴性,应及早进行 mNGS 检测以明确病原体,以免误诊、漏诊。通过早期诊断,精准治疗,改善患者预后。mNGS 是感染性疾病尤

其是少见、罕见病原体感染诊断的重要辅助手段。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter evaluation of BioFire filmarray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(9): 2251 - 2261.
- [2] El-Mahallawy HS, Lu G, Kelly P, et al. Q fever in China: a systematic review, 1989 - 2013[J]. Epidemiol Infect, 2015, 143(4): 673 - 681.
- [3] 张芳, 刘增加. 我国西北部分地区 Q 热分子流行病学调查[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(3): 183 - 185, 235. Zhang F, Liu ZJ. Molecular epidemiological studies on *Coxiella burnetii* from Northwestern China[J]. Journal of Pathogen Biology, 2011, 6(3): 183 - 185, 235.
- [4] 董琳菲, 潘静, 程浩, 等. 感染性疾病 Q 热研究进展[J]. 北京医学, 2022, 44(10): 917 - 919. Dong LF, Pan J, Cheng H, et al. Research progress on the infectious disease Q fever[J]. Beijing Medical Journal, 2022, 44(10): 917 - 919.
- [5] 张文香, 王棋, 张爱勤, 等. Q 热临床防治研究进展[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(3): 149 - 152. Zhang WX, Wang Q, Zhang AQ, et al. Research progress on the prevention and treatment of Q fever[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2023, 36(3): 149 - 152.
- [6] Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1): 115 - 190.
- [7] Lim JA, Kim JM, Lee ST, et al. Brainstem encephalitis caused by *Coxiella burnetii*[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(4): 699 - 701.
- [8] Romero-Sánchez CM, Ayo-Martín O, Tomás-Labat ME, et al. Q fever meningoencephalitis as stroke mimic[J]. Neurologia (Engl Ed), 2021, 36(6): 477 - 478.
- [9] Allan-Blitz LT, Sakona A, Wallace WD, et al. *Coxiella burnetii* endocarditis and meningitis, California, USA, 2017[J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(8): 1555 - 1557.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:蔡衍珊,刘子凡.宏基因组二代测序技术辅助诊断中枢神经系统贝氏柯克斯体感染性血管炎 1 例[J].中国感染控制杂志,2024,23(5):628 - 630. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20244786.

Cite this article as: CAI Yan-shan, LIU Zi-fan. Diagnosis on central nervous system *Coxiella burnetii* infectious vasculitis assisted by metagenomic next-generation sequencing technique: one case report[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(5): 628 - 630. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20244786.