

狒狒巴拉姆希阿米巴脑炎 1 例报告并文献复习

陈余榕, 张奇山, 谢志文, 刘世杰, 罗莎林

摘要: 狒狒巴拉姆希阿米巴感染人类中枢神经系统是非常罕见的,多发生在从事农业相关工作的人群,且致死率高。本文报道了 1 例来自湘南地区通过脑脊液宏基因组二代测序确诊的狒狒巴拉姆希阿米巴脑炎病例。该患者先后接受抗病毒、抗真菌、抗寄生虫、降颅压及对症支持治疗后无缓解,遂放弃治疗出院,确诊 5 月后,患者死亡。本文旨在复习既往相关文献,提高临床医师对该病的认识,在面对不明原因的脑炎时需考虑该病的可能性,尽早诊断,及时予以联合抗感染方案,提高治疗成功率。

关键词: 巴拉姆希阿米巴; 肉芽肿性阿米巴脑炎; 感染; 宏基因组二代测序

中图分类号:R531.12 **文献标识码:**A

Balamuthia mandrillaris amoebic encephalitis: A case report and literature review CHEN Yurong, ZHANG Qishan, XIE Zhiwen, et al. (Department of Neurology, Chenzhou Hospital Affiliated to University of South China, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, China)

Abstract: Infection of the human central nervous system by *Balamuthia mandrillaris* is very rare and is mostly observed in people engaged in agriculture-related occupations, with a high fatality rate. This article reports a case of *Balamuthia mandrillaris* amoebic encephalitis in southern Hunan, China, which was finally confirmed by metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid. The patient gave up treatment and was discharged from the hospital without achieving remission after antiviral, anti-fungal, and anti-parasitic therapies, cranial pressure reduction, and symptomatic supportive treatment, and the patient died at 5 months after confirmed diagnosis. This article reviews related literature to improve the understanding of this disease among clinicians, and it is necessary to consider the possibility of this disease in case of encephalitis of unknown etiology. Early diagnosis and timely comprehensive anti-infective therapy should be performed to improve the success rate of treatment.

Key words: *Balamuthia mandrillaris*; Granulomatous amoebic encephalitis; Infection; Metagenomic next-generation sequencing

狒狒巴拉姆希阿米巴脑炎(*Balamuthia mandrillaris* amoebic encephalitis, BAE)是由阿米巴原虫感染中枢神经系统引起的一种罕见且严重的疾病^[1],致死率高,患者多从事与农业相关的职业^[2]。该病罕见,BAE 全球报道仅 200 多例,国内报道 34 例。现报道郴州市第一人民医院收治的 1 例应用宏基因组二代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)技术确诊的 BAE 患者的诊治情况,并复习相关文献。经查阅文献,本例患者是中国湘南地区首次报道的 BAE 病例。

1 病例资料

患者,男,73 岁。以“头痛伴发热、呕吐 10 d”于 2023 年 9 月 23 日就诊于我院。患者入院 10 d 前无明显诱因出现头痛,伴发热,最高体温达 39 °C,有频繁呕吐,呕吐物为胃内容物。于 2023 年 9 月 19 日至当地医院就诊,经头部 CT 检查未见异常,腰椎穿刺脑脊液检测发现脑脊液无色透明,细胞数、蛋白增高,

氯化物下降,葡萄糖正常。诊断“隐球菌脑膜炎可能”,予以抗感染治疗后无好转,遂至我院就诊。患者既往患 2 型糖尿病 3 年,未规律服药及监测血糖。2 月前退休到老家农村居住,饮用水为烧开的山泉水,否认饮用生水,无污水接触及池塘游泳史。近期有羊饲养史。否认皮肤外伤。入院时查体:生命体征正常,神志清楚,急性痛苦面容,颈抵抗征阳性,四肢肌力及肌张力正常,四肢腱反射活跃,双侧病理征阴性,双侧指鼻试验、轮替试验、和跟膝胫试验正常,闭目难立征阴性。实验室检查:血常规提示淋巴细胞计数 $0.78 \times 10^9/L$ (正常值 $1.1 \sim 3.2 \times 10^9/L$);肾功能提示尿酸 $129.3 \mu\text{mol/L}$ (正常值 $208 \sim 428 \mu\text{mol/L}$);电解质检测提示钙 2.13 mmol/L (正常值 $2.2 \sim 2.7 \text{ mmol/L}$),钾

收稿日期:2024-07-25;修订日期:2024-12-20

作者单位:(南华大学附属郴州医院,郴州市第一人民医院神经内科,湖南郴州 423000)

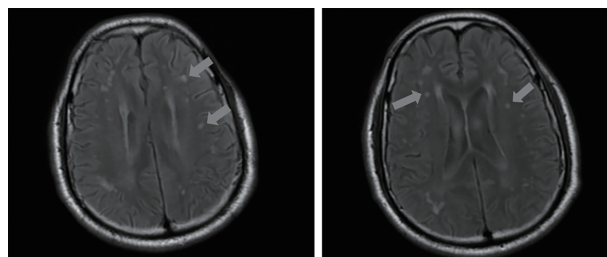
通信作者:张奇山,Email:jellyqs@163.com

3.31 mmol/L(正常值3.5~5.5 mmol/L),钠130 mmol/L(正常值137~147 mmol/L),氯94.8 mmol/L(正常值96~108 mmol/L);糖化血红蛋白为10.3%(正常值4.0%~6.0%);随机血糖为11.69 mmol/L(正常值3.9~6.1 mmol/L);尿常规检测提示葡萄糖卅(正常值阴性)。肝功能,降钙素原、血沉、C反应蛋白等未见明显异常。结核抗体弱阳性(正常值阴性),结核感染T细胞检测、布氏杆菌凝集试验、外周血细菌培养均为阴性。入院后第2天腰椎穿刺发现脑脊液压力为200 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa),脑脊液无色透明,有核细胞计数200×10⁶/L,潘氏试验阳性(阴性),脑脊液生化示乳酸脱氢酶62.5 U/L(8~50 U/L),钾2.29 mmol/L(2.3~3.8 mmol/L),氯117.4 mmol/L(正常值123~130 mmol/L),葡萄糖4.13 mmol/L(正常值2.5~4.4 mmol/L),蛋白1 699 mg/L(正常值150~450 mg/L),脑脊液细胞学检查示有核细胞计数340×10⁶/L(正常值0~8×10⁶/L),以淋巴细胞系和单核-吞噬细胞系为主,脑脊液免疫球蛋白示IgG 519.1 mg/L(正常值10~40 mg/L),IgA 78.6 mg/L(正常值0~6 mg/L),IgM 26.5 mg/L(正常值0~13 mg/L),脑脊液抗酸染色、墨汁染色、革兰染色均为阴性。脑脊液mNGS(金域医学,长沙)提示狒狒巴拉姆希阿米巴感染,狒狒巴拉姆希阿米巴序列数48,相对丰度73.26%,EB病毒(Epstein-Barr virus,EBV)序列数3,覆盖度0.30%。头部MRI检查结果提示多发脑白质高信号,Fazekas 2级(见图1)。

经对症支持治疗4 d后,无好转,遂转诊至中南大学湘雅二医院继续治疗。在该院再次行腰椎穿刺检查发现脑脊液压力135 mmH₂O,脑脊液细胞学示细胞总数144×10⁶/L,白细胞计数60×10⁶/L,脑脊液生化示脑脊液蛋白4 459.0 mg/L,葡萄糖3.95 mmol/L,氯化物107.8 mmol/L,脑脊液染色为阴性。脑脊液mNGS(中南大学湘雅二医院临床分子诊断中心,长沙)再次提示狒狒巴拉姆希阿米巴序列数593,相对丰度83.4%,EBV序列数12,覆盖度0.71%;血液mNGS(中南大学湘雅二医院临床分子诊断中心,长沙)示狒狒巴拉姆希阿米巴序列数9,相对丰度5.84%。头部MRI检查结果发现左侧上丘、延髓左侧异常信号(见图2)。

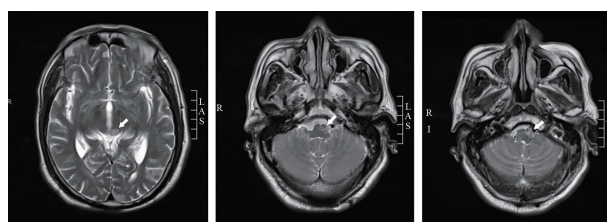
患者诊断BAE后,先后予以抗病毒,降颅压等治疗,并予以口服阿苯达唑片(400 mg/12 h),氟胞嘧啶片(1 g/6 h),复方磺胺甲噁唑片(3×480 mg/6 h),联合

静脉滴注氟康唑(400 mg/d 静滴)抗感染,以及对症支持治疗,病情无缓解。遂放弃治疗出院。出院2月后随访,患者逐渐出现肢体乏力、吞咽困难、言语不清、睡眠时间错乱,复查头部MRI示病灶较前增多(见图3),桥脑、小脑蚓部、中脑、双侧桥臂及胼胝体多发环形强化灶。确诊5月后,患者死亡,未进行尸检。



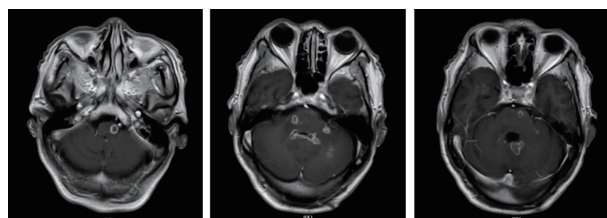
注:T₂ FLAIR像可见双侧额颞顶叶及侧脑室旁点片状高信号影。

图1 患者第1次头部磁共振成像检查



注:左侧上丘、延髓左侧可见一类圆形长T₁长T₂信号影,T₂ FLAIR呈高信号。

图2 患者第2次头部磁共振成像检查



注:桥脑、小脑蚓部、中脑、双侧桥臂及胼胝体多发环形强化灶。

图3 患者第3次头部磁共振成像检查:

2 讨论

狒狒巴拉姆希阿米巴俗称“食脑虫”,是一种阿米巴生物,其生命周期包括营养期和包囊期^[3],主要生活在温暖地域。狒狒巴拉姆希阿米巴最初被认为不会感染哺乳动物,但1986年在一只死于脑膜脑炎的山魈狒狒的大脑中发现狒狒巴拉姆希阿米巴,并于1990年首次被确认为人类病原体^[1]。有研究证实其可通过皮肤、肺部吸入等方式侵入人体,随后通过血行传播到大脑^[4]。有学者提出,由于血液循环与

血脑屏障相互作用并渗透,血管丰富的脉络丛是其最有可能进入中枢神经系统的部位,但目前尚不清楚其通过血脑屏障的确切机制^[5]。随着快速的病原体检测方法如 mNGS 技术的广泛应用,近十年来报告的病例数量不断增加。

狒狒巴拉姆希阿米巴在人类中枢神经系统中感染是非常罕见的,一般呈亚急性或慢性发病,死亡率约为 95%。据既往文献^[2,6-8]报道,男性稍多于女性,全年龄段都有可能发病,以青壮年较多见,无明显种族差异。根据 Cope 等^[6]的报道,BAE 全年均可发病,无明显季节性。Chen 等^[7]总结的 12 例中国 BAE 患者中,有 7 例(58.3%)来自于气候温暖的南方,符合狒狒巴拉姆希阿米巴主要生活在温暖地域的生活特性^[9]。狒狒巴拉姆希阿米巴可以生活在人类定居点附近的水或土壤中,与淡水或土壤接触被认为是其致病的危险因素^[10]。无论宿主免疫系统的状态如何都有可能被感染,但在免疫功能低下人群(如患有肿瘤,慢性疾病,或长期服用免疫抑制药物等)中,感染 BAE 的风险更高^[5]。本例患者为 73 岁老年男性,一直生活在中国南方地区,有饮用山泉水的习惯,且血糖长期控制欠佳,可能增加了 BAE 感染的风险。

根据既往报道的病例^[6-8],BAE 起病隐匿,潜伏期尚不清楚,临床表现上无特异性,患者多以头痛、颈强直、发热、恶心、意识混乱、癫痫发作等为最初症状,还有患者表现为经久不愈的皮肤损伤,病程可持续几周至几个月。本次报道的患者以头痛伴发热、呕吐为首发症状,在后续随访中逐渐出现了吞咽困难、精神状态持续恶化、右侧肢体乏力等症状,与既往文献相符。

该病在实验室和影像学表现上缺乏特异性。BAE 影像学可表现为水肿、环状强化灶、占位病变,或多发斑片状病变等^[6,7],病灶分布于全脑,无特异性定位,需与脑肿瘤、急性播散性脑脊髓炎、弓形体病和脑囊虫病等相鉴别^[11]。本例患者入院时头部 MRI 检查提示双侧放射冠、半卵圆中心、侧脑室旁、基底节区多发斑点状病变。2 月后复查头部 MRI 提示病灶较前增多,桥脑、小脑蚓部、中脑、双侧桥臂及胼胝体可见多发环形强化灶,与既往文献相符^[6]。实验室检测发现外周血白细胞计数升高,同时出现低钾血症、低钠血症等电解质紊乱,脑脊液中细胞数增多,以淋巴细胞系和单

核-吞噬细胞系为主,蛋白持续升高,氯离子浓度下降等,与既往文献^[6]报道一致。

该病进展迅速,死亡率高。最初通过间接免疫荧光法进行病原学诊断^[12]。目前诊断手段主要有聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)检测、组织活检、尸检,及脑脊液镜检等方式。其中 mNGS 检测具有方便、快捷,及损伤小等优点,于 2015 年首次被应用于诊断该病^[13],本文报道的患者最终也是通过血液及脑脊液 mNGS 检测确诊。

BAE 患者较少合并其他病原体感染,既往报道仅有 3 例合并其他感染(1 例人类疱疹病毒 6A 型、1 例巨细胞病毒、1 例单纯疱疹病毒 1 型和单纯疱疹病毒 2 型)^[14-16]。本例患者脑脊液中检出 EBV。EBV 是一种 DNA 病毒,世界上约 95% 的人口存在着持续性无症状的终身感染^[17]。当 EBV 累及到中枢神经系统时可引起 EBV 脑炎,可分为两类,一类是与原发性或再次激活的 EBV 感染相关的中枢神经系统疾病,另一类是与慢性 EBV 感染相关的中枢神经系统综合征^[18]。EBV 的原发性感染通常无症状,一旦急性感染消失,病毒就会进入休眠阶段,可在 B 淋巴细胞中潜伏,并可以通过扩增整合到人体基因组去,自此驻留在正常健康个体的记忆 B 细胞库中^[17]。有学者认为 EBV 之所以经常被发现于合并感染中,是由于其他病原体感染可能触发了 EBV 的再激活和中枢神经系统的重复感染^[19]。本例患者的脑脊液中检测到低拷贝数的 EBV,可能来自于潜伏感染的淋巴细胞。另外,EBV 脑炎的典型影像学特点包括皮质及皮质下区、脑干、胼胝体对称 T₂ 加权高信号,并伴有脑膜强化^[20],本例患者影像学检查中未见典型的 EBV 脑炎影像学特点。

目前还没有针对 BAE 明确的治疗方案。2017 年,美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)推荐采用磺胺嘧啶、喷他脒、氟胞嘧啶、氟康唑、克拉霉素或阿奇霉素,和米替福辛联合抗感染治疗^[21],但在接受这些推荐方案的患者中,死亡率仍然很高。近年来,随着该病确诊病例增多,有研究人员发现硝基诺林在体外对狒狒巴拉姆希阿米巴具有很强的活性^[22]。同时,利用纳米技术的治疗方法也引起广泛关注^[23]。

综上所述,BAE 的诊断和治疗都极具挑战性,临床医生需提高对该病的认识,对于不明原因的脑炎,

需警惕该疾病的可能性,尤其对有皮肤损伤或淡水及土壤接触史的患者,应及时予以脑脊液 mNGS 检测,便于早期明确诊断。

伦理学声明:患者及家属均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:陈余榕负责采集临床数据、论文撰写、修改论文;谢志文负责影像资料收集、图片整理;刘世杰负责患者随访;罗莎林负责患者的住院诊治管理;张奇山负责研究指导、论文审阅并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Visvesvara GS, Martinez AJ, Schuster FL, et al. Leptomyxid amoeba, a new agent of amebic meningoencephalitis in humans and animals[J]. J Clin Microbiol, 1990, 28(12): 2750-2756.
- [2] Jackson BR, Kucerova Z, Roy SL, et al. Serologic survey for exposure following fatal Balamuthia mandrillaris infection[J]. Parasitol Res, 2014, 113(4): 1305-1311.
- [3] Visvesvara GS, Schuster FL, Martinez AJ. Balamuthia mandrillaris, N. G., N. Sp., agent of amebic meningoencephalitis in humans and other animals[J]. J Eukaryot Microbiol, 1993, 40(4): 504-514.
- [4] Siddiqui R, Khan NA. Balamuthia amoebic encephalitis: an emerging disease with fatal consequences[J]. Microb Pathog, 2008, 44(2): 89-97.
- [5] Phillips BC, Gokden M, Petersen E. Granulomatous encephalitis due to Balamuthia mandrillaris is not limited to immunocompromised patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(7): 1102-1104.
- [6] Cope JR, Landa J, Nethercut H, et al. The epidemiology and clinical features of Balamuthia mandrillaris disease in the United States, 1974-2016[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(11): 1815-1822.
- [7] Chen XT, Zhang Q, Wen SY, et al. Pathogenic free-living amoebic encephalitis from 48 cases in China: a systematic review[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1100785.
- [8] Marciano-Cabral F, Cabral G. Acanthamoeba spp. as agents of disease in humans[J]. Clin Microbiol Rev, 2003, 16(2): 273-307.
- [9] Yamanouchi K, Arima H, Sakamoto Y, et al. First report of the isolation of Balamuthia mandrillaris in the northern region of Japan[J]. Parasitol Res, 2018, 117(9): 2895-2900.
- [10] Javanmard E, Niyati M, Lorenzo-Morales J, et al. Molecular identification of waterborne free living amoebae (Acanthamoeba, Naegleria and Vermamoeba) isolated from municipal drinking water and environmental sources, Semnan province, north half of Iran[J]. Exp Parasitol, 2017, 183: 240-244.
- [11] Combs FJ Jr, Erly WK, Valentino CM, et al. Best cases from the AFIP: Balamuthia mandrillaris amebic meningoencephalitis[J]. Radiographics, 2011, 31(1): 31-35.
- [12] Taratuto AL, Monges J, Acefe JC, et al. Leptomyxid Amoeba encephalitis: report of the first case in Argentina[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1991, 85(1): 77.
- [13] Greninger AL, Messacar K, Dunnebacke T, et al. Clinical metagenomic identification of Balamuthia mandrillaris encephalitis and assembly of the draft genome: the continuing case for reference genome sequencing[J]. Genome Med, 2015, 7: 113.
- [14] 袁冬娟, 姜虹, 肖蓓蕾, 等. 狒狒巴拉姆希阿米巴合并人疱疹病毒 6A 脑炎一例[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(6): 345-349.
- [15] Sakusic A, Chen B, McPhearson K, et al. Balamuthia mandrillaris encephalitis presenting as a symptomatic focal hypodensity in an immunocompromised patient[J]. Open Forum Infect Dis, 2023, 10(3): ofad094.
- [16] Tarai B, Agarwal P, Krishnamoorthi S, et al. Fatal amoebic meningoencephalitis caused by Balamuthia mandrillaris in a sarcoidosis patient[J]. Jpn J Infect Dis, 2018, 71(6): 474-476.
- [17] Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein - Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(12): 789-802.
- [18] Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system[J]. Intern Med, 2003, 42(1): 33-40.
- [19] Weinberg A, Bloch KC, Li S, et al. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus[J]. J Infect Dis, 2005, 191(2): 234-237.
- [20] Baldwin KJ, Cummings CL. Herpesvirus infections of the nervous system[J]. Continuum, 2018, 24(5): 1349-1369.
- [21] Spottiswoode N, Pet D, Kim A, et al. Successful treatment of Balamuthia mandrillaris granulomatous amebic encephalitis with nitroloxline[J]. Emerg Infect Dis, 2023, 29(1): 197-201.
- [22] Laurie MT, White CV, Retallack H, et al. Functional assessment of 2, 177 U. S. and international drugs identifies the quinoline nitroloxline as a potent amoebicidal agent against the pathogen Balamuthia mandrillaris[J]. mBio, 2018, 9(5): e02051-18.
- [23] Siddiqui R, Khan NA. Current treatment options of Balamuthia mandrillaris: a patent overview[J]. Pharm Pat Anal, 2020, 9(4): 121-123.

引证本文:陈余榕,张奇山,谢志文,等. 狒狒巴拉姆希阿米巴脑炎1例报告并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(4): 361-364.