

新型隐球菌脑炎/脑膜炎4例临床分析并文献复习

李晓双¹, 时宏娟¹, 鲍磊¹, 梁秋蕊¹, 花放^{1,2}

摘要 目的:报告新型隐球菌脑炎/脑膜炎4例,并结合文献检索探讨其临床特点及可能的发病机制。**方法:**回顾分析4例病原学诊断明确的新型隐球菌脑炎/脑膜炎的临床资料,结合文献检索探讨其发病特点及可能发病机制。**结果:**患者主要表现为头痛、发热、恶心、呕吐及意识障碍;4例均在脑脊液培养中发现新型隐球菌,其中2例墨汁染色发现新型隐球菌;免疫力低下患者易感;脑脊液压力高;主要与结核性脑炎/脑膜炎鉴别;常用的临床治疗方案是两性霉素B联合氟胞嘧啶诱导治疗,氟康唑维持及巩固治疗。**结论:**中枢神经系统隐球菌临床表现无特异性,脑脊液墨汁染色阳性率低,在临床诊断过程中对疑似患者,需要反复多次行脑脊液墨汁涂片及培养,减少患者误诊和漏诊。

关键词 隐球菌病;新型隐球菌性脑炎;新型隐球菌性脑膜炎;抗菌药

中图分类号 R741;R741.02;R741.04 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.05.007

Clinical Analysis of 4 Cases of Cryptococcus Neoformans Meningoencephalitis or Meningitis: Report and Literature Review LI Xiao-shuang¹, SHI Hong-juan¹, BAO Lei¹, LIANG Qiu-rui¹, HUA Fang^{1,2}.

1. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Medical University, Jiangsu 221002, China; 2. Institute of Nervous System Diseases, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract Objective: To report clinical data of 4 patients with cryptococcus neoformans meningoencephalitis or meningitis (CM) and to employ literature retrieval in determining clinical features and potential pathogenesis.

Methods: Clinical data of 4 cases of CM with a confirmed etiological diagnosis were analyzed retrospectively, and literature retrieval was used to investigate clinical features and possible pathogenesis. **Results:** The main clinical manifestation consisted of headache, fever, nausea, vomiting, and disruption of consciousness. Cryptococcus neoformans was found in the cerebrospinal fluid (CSF) culture of all 4 patients, and the ink stain of the CSF of 2 of these patients were positive for cryptococcus neoformans. Immunocompromized individuals are susceptible. CSF pressure is heightened. Differential diagnosis includes tuberculous encephalitis/meningitis. The current clinically recommended treatment is amphotericin B with flucytosine in induction treatment and fluconazole in consolidation and maintenance treatment. **Conclusion:** Clinical presentation of CM varies greatly and shows low positive rate in the ink stain of CSF. During the clinical diagnosis process, repeated ink stain examination and culturing of CSF can help reduce misdiagnosis and missed diagnosis.

Key words cryptococcosis; cryptococcus neoformans meningoencephalitis; antimicrobials

隐球菌病是一种由新型隐球菌和盖特隐球菌引起的真菌感染,主要侵袭中枢神经系统,病死率高、预后差。现对我科收治的新型隐球菌性脑炎/脑膜炎患者4例的临床资料进行分析,并结合文献检索探讨其临床特点及可能的发病机制,以提高神经内科医师对该病的认识及诊疗水平。

1 资料与方法

1.1 病例资料

病例1:女,49岁,因“头痛伴发热呕吐7d,意识不清1d”入院。患者既往有慢性新月体肾炎病史3年,长期口服激素治疗,有股骨头坏死病史2年。入院查体:生命体征平稳,心肺腹部无明显异常;浅昏迷,双侧瞳孔

等大等圆,直径3mm,对光反应迟钝,四肢肌张力正常,双侧腱反射(+),双侧巴彬斯基征(+),颈抗,颈胸距4横指,余查体不配合。入院后完善相关检查:头颅增强MR提示脑颅多发无强化长T₁信号影,脑膜局部增厚,强化。胸部CT提示两肺炎性病灶,两侧少量胸腔积液。纵膈内、两肺门旁多发钙化淋巴结。患者发病第8天行腰椎穿刺脑脊液压力>400mmH₂O,糖1.1mmol/L,氯108.6mmol/L,蛋白2.82g/L,考虑结核性脑膜炎,予以异烟肼、利福平、比嗪酰胺抗结核治疗。2d后墨汁染色提示找到新型隐球菌,5d后脑脊液培养出新型隐球菌。患者入院后共行3次腰椎穿刺,3次脑脊液培养结果均为新型隐球菌,2次墨汁染色找到新

作者单位

1. 徐州医科大学附属医院神经内科
江苏 徐州 221002

2. 徐州医科大学神经系统疾病研究所
江苏 徐州 221000

基金项目

国家自然科学基金
(No. 81571469)

收稿日期

2017-12-28

通讯作者

花放

huafang@xzhmu.

edu.cn

型隐球菌。本例诊断新型隐球菌性脑膜炎明确,后予以两性霉素联合氟康唑及伊曲康唑对症治疗。入院第6天出现血氧下降,予气管插管,呼吸机辅助通气,患者意识状态未见好转,3 d后家属要求自动出院,出院1 d后因呼吸衰竭死亡。

病例2:男,22岁,因“突发头痛7 d”入院。入院后查体:神清,双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm,对光反应灵敏,四肢肢体肌力、肌张力正常,双侧腱反射(++),双侧巴彬斯基征(-),颈抗,颈胸距2横指。患者既往有支气管扩张、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阳性、乙型肝炎病史。入院后完善相关检查,头颅MR提示脑室旁异常信号,胸部CT提示右肺中叶及左肺上、下叶支气管扩张,右肺中叶并炎症。头颈CTA未视明显狭窄及扩张。患者发病第10天行腰椎穿刺,脑脊液压力 >400 mmH₂O,糖3.0 mmol/L,氯123.1 mmol/L,蛋白0.22 g/L,脑脊液培养及墨汁染色均检出新型隐球菌。本例诊断新型隐球菌型脑膜炎明确。建议家属抗真菌治疗,家属拒绝并要动出院,出院1月后患者死亡。

病例3:男,49岁,因“发热伴头痛7 d”入院。既往有高血压病史20余年。入院后查体:颈抗,颈胸距2横指,余查体无异常。头颅MR提示两侧放射冠异常信号,头颅MRI增强提示脑膜无强化,患者发病第11天行腰椎穿刺,脑脊液压力135 mmH₂O,糖3.6 mmol/L,氯108.1 mmol/L,蛋白1.24 g/L,墨汁染色未找到新型隐球菌,考虑结核性脑膜炎可能性大,予以异烟肼、利福平、比嗪酰胺三联抗结核治疗。患者入院共行3次腰椎穿刺,脑脊液墨汁染色均未找到新型隐球菌,入院15 d后第1次腰穿的脑脊液培养出新型隐球菌,新型隐球菌脑膜炎诊断明确,建议家属使用两性霉素B及氟康唑抗真菌治疗,家属要求转入外院进一步治疗,随访患者转入外院后予以两性霉素B联合5-氟胞嘧啶、氟康唑治疗3月后好转出院。

病例4:男,49岁,因“头痛4 d”入院。既往4年前行肾移植术。入院后查体:颈抗,颈胸距3横指,克氏征阳性,余查体无异常。入院后完善相关检查:头颅MR示脑内多发异常信号,头颅MRV未见异常。胸部CT示右肺下叶少许炎性病灶伴局部支气管扩张。患者发病第4天行腰椎穿刺,脑脊液压力 >400 mmH₂O,脑脊液白细胞 216×10^6 /L,糖2.0 mmol/L,氯121.5 mmol/L,蛋白1.77 g/L,墨汁染色未检出新型隐球菌,脑脊液培养出新型隐球菌,诊断新型隐球菌型脑膜炎明确。使用氟康唑(400 mg/d)抗真菌治疗10 d,病程中患者出现

癫痫发作、偏侧肢体无力及意识障碍,转入神经ICU监护治疗,转入当天患者出现心率增快、脉氧及血压下降,家属放弃抢救,患者死亡。

1.2 方法

收集资料并分析。通过pubmed数据库、万方数据库、知网数据库、维普数据库输入关键词“cryptococcus neoformans meningoencephalitis”、“cryptococcus neoformans meningitis”、“新型隐球菌脑炎/脑膜炎”,收集国内2013年~2017年相关文献,得到我国所有新型隐球菌脑炎/脑膜炎的相关病例报道。采用描述性统计对符合条件的病例从既往病史、临床表现、实验室检查、影像学表现、治疗及预后进行分析。

2 结果

通过检索文献,收集我国2013年~2017年内确诊新型隐球菌脑炎/脑膜炎患者835例,系统性回顾并总结归纳上述病例的临床特点。①既往病史:HIV感染(14%)、系统性红斑狼疮(6%)、禽类接触史(9%)、肾炎或肾病综合征或肾移植(4%)、肺结核(3%)、肝炎(17%)、高血压(3%)、糖尿病(4%),还包括一些少见的疾病如白塞病、非霍奇金淋巴瘤、皮炎、重症肌无力、胸腺切除术后、骨结核等;39%的患者既往无基础疾病史。②临床表现:头痛(90%)、恶心呕吐(58%)、发热(54%)、意识障碍(18%)、癫痫(6%)、视力下降(22%)、听力下降(6%),还有一些少见的临床表现如肢体无力、肢体麻木、失语、胸腔积液等。③实验室检查:首次脑脊液墨汁染色涂片阳性(64%),脑脊液培养阳性(67%);103例患者行脑脊液新型隐球菌荚膜抗原检测,85例患者阳性(83%)。④影像学表现:有450例患者行头颅MRI检查,影像学表现主要为脑白质异常信号(34%)、脑膜强化(26%)、脑积水(22%)、血管周围间隙增宽(6%),脑实质假性粘液囊肿、颅内肉芽肿、脊膜炎也被报道过。⑤治疗:治疗方法有单用两性霉素,单用氟康唑,两性霉素+氟胞嘧啶,两性霉素+氟康唑,两性霉素+氟康唑+氟胞嘧啶。⑥预后:516例被报道患者中好转或治愈322例,无好转或死亡患者194例。

3 讨论

新型隐球菌为条件致病菌^[1],主要分布在禽类排泄物及某些树木的土壤中,具有高毒力、寿命长、广泛性的特点。新型隐球菌多由呼吸道传播,免疫功能正常的宿主可以经细胞免疫清除病原体或将隐球菌包裹在肺肉芽肿内,表现为无症状的潜伏感染;如果宿主的免

疫机制受到损害,酵母细胞会存活并通过血液传播,因脑脊液中缺少可溶性抗隐球菌因子,易导致严重的中枢神经系统感染。据报道,获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者,其CD4细胞 <100 个/mL时易感率最高^[3]。其他易感人群包括长期应用类固醇激素及免疫抑制剂、糖尿病、高血压、风湿病、肝硬化、慢性肾脏疾病、血液系统的恶性肿瘤、器官移植等;有时,新型隐球菌也会侵袭免疫功能正常的患者。

隐球菌可感染几乎所有的人类器官及组织,但最易感的是中枢神经系统。可能原因有:隐球菌有许多可以突破血脑屏障的特殊毒力因子,如特定的金属蛋白酶和脲酶、介导神经免疫调节的酶、利用多巴胺的漆酶等;在大脑缺乏营养供给时有生存的机制:自噬和高亲和力的糖转运蛋白;脑脊液中缺少可溶性抗隐球菌因子^[4]。

隐球菌脑膜炎是AIDS患者最常见的并发症之一^[5],全球每年约有22万余人感染隐球菌脑膜炎^[6],约15%~20% AIDS患者死于该病^[7]。与国外相反,我国大多数隐球菌脑膜炎多为非HIV感染的患者^[8]。CHEN等^[9]回顾性分析结果显示,1985~2010年我国隐球菌病患者中,16%与感染HIV有关,14%与结核有关,12%有肝病有关,17%无基础疾病。

多数隐球菌脑膜炎患者为亚急性或慢性病程,临床表现通常为头痛、精神状态改变、发热、恶心和呕吐,但病程早期可以没有发热,尤其是HIV抗体阴性的患者。病程发展到中期后(HIV感染者约2周,非HIV感染者约6~12周),多数患者会出现视力及听力受损,这些症状与颅内压增高累及颅神经有关,如果不进行及时治疗,疾病会进一步加重,出现癫痫发作、意识障碍等从而威胁生命。

多数隐球菌脑膜炎患者颅内压增高,约有1/2的患者脑脊液压力 >250 mmH₂O,约1/4患者的压力 >350 mmH₂O^[10,11]。上述4例患者中有3例脑脊液压力 >400 mmH₂O。颅内压增高原因目前仍不明,可能与隐球菌酵母及其荚膜多糖阻塞蛛网膜颗粒,导致脑脊液重吸收障碍有关^[12]。如果不控制脑脊液压力,则会增加隐球菌脑膜炎患者短期死亡率^[13]。当脑脊液压力 >250 mmH₂O时,建议可每天进行腰椎穿刺,放出20~30 mL,当反复的腰椎穿刺不能控制压力和病情恶化时,可考虑脑室外引流或放置腰椎穿刺引流管^[14]。

新型隐球菌脑膜炎如果不治疗,致死率高,故需要临床医师早期诊断明确,予以及时治疗,怀疑隐球菌型

脑膜炎的患者应立即进行腰椎穿刺及脑脊液分析。大多数隐球菌脑膜炎患者脑脊液压力 >200 mmH₂O,脑脊液白细胞计数升高,多 $<50\times 10^6/L$,以淋巴细胞为主,蛋白含量常增高,葡萄糖水平降低或正常。脑脊液葡萄糖水平低通常表明隐球菌滴度高,宿主免疫状态差。墨汁染色是目前临床上简单、快速的检测方法,但其阳性率较低,需反复多次检测,墨汁染色阴性的患者可通过乳胶凝集试验检测新型隐球菌荚膜多糖抗原或真菌培养来寻找病原学依据。培养准确性高,但其耗时长,约3~14 d,不利于临床及时诊断从而耽误治疗。乳胶凝集试验灵敏度和特异度高,耗时短,约10 min左右,目前世界卫生组织推荐使用该检测方法为诊断隐球菌脑膜炎的首选筛查和诊断措施^[4,15]。

隐球菌脑膜炎的头颅MRI表现缺乏特异性,可作为辅助诊断措施,可表现为血管周围间隙扩大、血管炎、脑积水、脑膜强化、假性囊肿等,与病程及感染部位有关^[16-18]。

目前有3类抗真菌药用于治疗隐球菌脑膜炎:多烯类(如两性霉素B),唑类(如氟康唑)及核酸抑制剂(如5-氟胞嘧啶)。Bennett等^[19]的一项经典研究表明了两性霉素B和5-氟胞嘧啶联合治疗隐球菌病的优越性,但容易出现肝肾功能损害、静脉炎、贫血、低钾血症、中性粒细胞减少等不良反应,两性霉素脂质体的不良反应较两性霉素少,更适用于临床治疗。氟康唑具有很好的抗新生隐球菌的体外和体内活性的作用,已被广泛用于治疗隐球菌病^[20]。根据2010年美国感染病学会颁布的隐球菌病处理指南,目前多选择两性霉素B联合5-氟胞嘧啶诱导治疗,氟康唑巩固及维持治疗^[4,5],见表1。近年来发现抗抑郁药舍曲林是治疗隐球菌脑膜炎的辅助治疗药物,该药和氟康唑具有协同作用^[21]。其他的新型抗真菌药物有它莫昔芬、INF- γ 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)^[12]。

隐球菌脑膜炎临床表现缺乏特异性,脑脊液检查结果与结核性脑膜炎相似,易与混淆^[22]。鉴别诊断要点:①隐球菌脑膜炎通常亚急性或慢性起病,临床上更容易出现头痛、视力及听力的损害,结核性脑膜炎的患者常急性或亚急性起病,更易出现发热、咳嗽及意识障碍。②隐球菌脑膜炎患者的脑脊液压力明显高于结核性脑膜炎患者,脑脊液白细胞和蛋白计数小于结核性脑膜炎患者。③影像学上两者的头颅MRI表现相似,但结核性脑膜炎多早期出现脑积水且程度重,隐球菌脑膜炎的脑积水多在1月后出现。结核性脑膜炎患者脑膜增厚、强化更明显,脑池闭塞程度更重。④两者鉴

表1 中枢神经系统感染隐球菌病的治疗

阶段	药物及剂量	维持时间
诱导期	两性霉素 B 0.7 ~ 1 mg/(kg·d)静脉注射	HIV 感染者 2 周
	联合 5-氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d)静脉注射	器官移植者 ≥ 2 周 其余患者 4 ~ 6 周
稳固期	氟康唑: 400 mg/d 口服	8 周
维持期	氟康唑: 200 mg/d 口服	≥ 1 年

注:可替换两性霉素 B 脂质体 4 mg/(kg·d);如果没有 5-氟胞嘧啶,可以使用氟康唑 800 ~ 1200 mg/d

别诊断的金标准仍是脑脊液病原学检测。考虑结核性脑膜炎的患者如果行抗结核治疗临床症状不缓解时需要考虑隐球菌脑膜炎可能。本组 4 例患者中 2 例曾诊断为结核性脑膜炎行抗结核治疗,故早期病原学诊断对该病有关键作用。

目前隐球菌脑膜炎是世界范围内人类患者和死亡的主要真菌病因,因此临床医生应早诊断、早治疗,对于临床怀疑但首次脑脊液新型隐球菌检测阴性的患者,须反复多次行脑脊液学检查,提高新型隐球菌的检出率。

参考文献

- [1] 李兰娟,任红,高志良,等. 传染病学[M]. 北京: 8 版. 人民卫生出版社, 2013: 236-237.
- [2] Dixit A, Carroll SF, Qureshi ST. Cryptococcus gattii: An Emerging Cause of Fungal Disease in North America[J]. Interdiscip Perspect Infect Dis, 2009, 2009: 840452.
- [3] Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis[J]. AIDS, 2007, 21: 2119-2129.
- [4] Ming DK, Harrison TS. Cryptococcal meningitis[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2017, 78: C125-C127.
- [5] Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13: 13-24.
- [6] Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17: 873-881.
- [7] Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, et al. Long term mortality and disability in Cryptococcal Meningitis: a systematic literature review[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66: 1122-1132.
- [8] 朱丽平,翁心华. 非艾滋病相关隐球菌脑膜炎的新认识[J]. 临床内科杂志, 2011, 28: 521-522.
- [9] Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, et al. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database[J]. Mycopathologia, 2012, 173: 329-335.
- [10] Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30: 47-54.
- [11] Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58: 736-745.
- [12] Lofgren S, Abassi M, Rhein J. Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15: 331-340.
- [13] Rplfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59: 1607-1614.
- [14] Macsween KF, Bicanic T, Brouwer AE, et al. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review[J]. J Infect, 2005, 51: e221-224.
- [15] Rigi M, Khan K, Smith SV, et al. Evaluation and management of the swollen optic disk in cryptococcal meningitis[J]. Surv Ophthalmol, 2017, 62: 150-160.
- [16] Zhong Y, Zhou Z, Fang X, et al. Magnetic resonance imaging study of cryptococcal neuroradiological lesions in HIV-negative cryptococcal meningitis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36: 1367-1372.
- [17] Chen S, Chen X, Zhang Z, et al. MRI findings of cerebral cryptococcosis in immunocompetent patients[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2011, 55: 52-57.
- [18] 高文勇. 血、脑脊液常规及 MRI 对脑膜炎鉴别诊断的意义[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10: 213-215.
- [19] Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis[J]. N Engl J Med, 1979, 301: 126-131.
- [20] Galgiani JN. Fluconazole, a new antifungal agent[J]. Ann Intern Med, 1990, 113: 177-179.
- [21] Rhein J, Morawski BM, Hullsiek KH, et al. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16: 809-818.
- [22] Lee HG, William T, Menon J, et al. Tuberculous meningitis is a major cause of mortality and morbidity in adults with central nervous system infections in Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia: an observational study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 296.

(本文编辑:唐颖馨)