

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170388

以认知障碍为首发表现的隐球菌性脑膜炎 1 例报告

毛玲艳, 唐妍敏, 丁晶, 汪昕*

复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032

[关键词] 隐球菌性脑膜炎; 认知障碍; 脑积水

[中图分类号] R 512.3 [文献标志码] B

Cryptococcal meningitis with cognitive impairment as the initial manifestation: a case report

MAO Ling-yan, TANG Yan-min, DING Jing, WANG Xin*

Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] cryptococcal meningitis; cognitive impairment; hydrocephalus

隐球菌具有嗜神经性, 最常侵犯中枢神经系统。隐球菌性脑膜炎是新型隐球菌感染脑膜和脑实质所致中枢神经系统亚急性或慢性炎症的疾病, 是中枢神经系统最常见的真菌感染。近年来, 隐球菌感染有明显上升的趋势, 患者病死率高, 全球疾病负担大^[1-2]。世界范围内, 长期应用免疫抑制剂、免疫缺陷、严重创伤、全身慢性消耗性疾病的患者更易受到隐球菌感染^[3], 而中国免疫功能正常人群隐球菌感染率更高^[4], 可能与个体易感性有关。有研究^[5-6]提示, 葡萄糖醛酸木糖甘露聚糖(GXM)及补体系统在其中发挥了作用。

1 病例资料

1.1 一般资料 患者, 女性, 50岁, 因“记忆力下降伴行走不稳1周”于2015年11月18日入院。患者2015年11月12日起无明显诱因下出现记忆力下降, 时间定向障碍, 伴行走不稳。症状进行性加重。既往偏头痛史30余年。30年前患肺结核史, 药物治疗后痊愈。否认高血压、糖尿病、心脑血管疾病及特殊疾病史; 否认手术、外伤、输血史; 既往有青霉素及磺胺类过敏, 否认其他药物、食物过敏史; 否认烟酒等不良嗜好; 否认猫、狗及鸟类接触史。入院神经系统检查提示神志清楚、语言流利、略欣快, 对答切题, 查体配合; 高级皮质功能减退; 颅神经检查未见明显异常; 四肢肌力、肌张力、腱反射对称正常; 双侧病理征未引出; 双侧深浅感觉对称正常; 右侧指鼻试验可完成, 左侧指鼻试验完成差; 双侧跟

膝胫试验欠稳准, 闭目难立征(+), 直线行走不能; 颈软, 脑膜刺激征(-)。心理测试提示思维表达条理欠清, 即刻记忆减退, 定向有一定困难, 情感反应较幼稚, 画钟试验1分, 简易智力状态检查量表(MMSE)12分(高中文化), 存在片段幻觉妄想。

1.2 实验室检查 入院后未见明显发热。血液检查提示血清隐球菌荚膜抗原阳性; T细胞斑点检测(T-SPOT)A 15, B 20; 抗核抗体颗粒1:100, 余自身抗体未见异常; 巨细胞病毒IgG>500 U/mL, 风疹病毒IgG 98.3 U/mL, 巨细胞病毒IgM、风疹病毒IgM、单纯疱疹病毒、EB病毒、弓形虫抗体均阴性; 血常规、肝肾功能、电解质、离子浓度、出凝血、糖代谢、血脂、同型半胱氨酸、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、脑钠肽(BNP)、乙肝两对半(乙肝表面抗原、乙肝表面抗体、乙肝e抗原、乙肝e抗体、乙肝核心抗体)、艾滋病病毒(HIV, Ag/Ab)、梅毒初筛试验(RPR)、肿瘤标志物、甲状腺功能、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率、维生素B₁₂、叶酸均未见明显异常。行腰椎穿刺术测量脑脊液初压140 mmH₂O(1 mmH₂O=0.01 kPa), 末压90 mmH₂O; 脑脊液无色透明, 红细胞计数6/mm³, 白细胞计数128/mm³(单核细胞0.77、多核细胞0.23), 蛋白3.14 g/L(正常值0.15~0.45 g/L), 葡萄糖2.2 mmol/L(同期血糖8.5 mmol/L), 氯化物115.0 mmol/L, 乳酸脱氢酶44.0 U/L, 血清腺苷脱氨酶(ADA)16.0 U/L, IgG指数0.84。脑脊液细菌涂片检测抗酸杆菌、墨汁染色(-), 细菌培养、结

[收稿日期] 2017-05-14

[接受日期] 2017-07-07

[作者简介] 毛玲艳, 博士生, 主治医师. E-mail: mao.lingyan@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: wang.xin@zs-hospital.sh.cn

核杆菌培养、真菌培养(一),脑脊液乳胶凝集试验1:40。

1.3 影像学检查 头颅增强磁共振成像(MRI)提示轻度交通性脑积水、颅内未见强化病灶(图1);头颅MRI+3D-FIESTA未见中脑导水管异常。头颅MRA+MRV未见颅内动、静脉窦异常,胸部CT提示两肺多发结节、慢性炎性结节可能性大,心电图、心脏超声、腹部B超检查均未见明显异常。

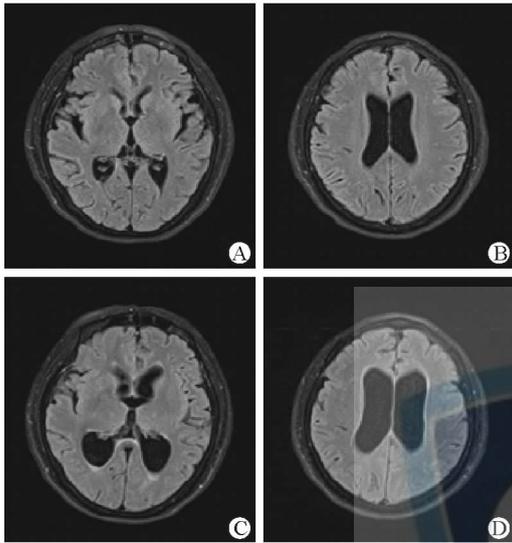


图1 患者起病前6个月及入院时头颅MRI对比

A,B:起病前6个月头颅MRI FLAIR序列,正常;C,D:入院时头颅MRI FLAIR序列,交通性脑积水

1.4 诊治及随访 定位诊断为广泛大脑皮质、额颞叶及小脑受累,定性诊断为隐球菌性脑膜炎伴脑积水。给予两性霉素B、5-氟胞嘧啶、地塞米松治疗,患者症状无继续加重,出院时一般情况可。出院后患者于外院继续抗真菌治疗,1个月后患者认知功能障碍、行走不稳等临床症状完全缓解,认知功能评分正常(MMSE 29分)。4个月后随访脑脊液,白细胞计数20个/mL,蛋白0.63 g/L,葡萄糖2.2 mmol/L,氯化物121.0 mmol/L,脑脊液乳胶凝集试验下降至1:1。

2 讨论

隐球菌性脑膜炎临床表现多种多样,常伴有不规则低热,最常见的症状为颅高压,表现为头痛、呕吐、视物模糊等,脑膜刺激症状及脑神经、脑实质损伤症状,如精神症状、性格改变、嗜睡、偏瘫、癫痫等表现。少数患者可无发热症状,首发症状仅为脑积水的病例并不多见,极易被误诊。同时,脑积水可能与真菌多糖抗原影响蛛网膜颗粒对脑脊液的重

吸收有关,是该病高死亡率的重要因素之一^[3]。

病原学检查是确诊的重要方法,脑脊液墨汁染色是诊断的金标准,但阳性率为30%~50%,需反复送检。真菌培养的特异度较高,但敏感度不高。乳胶凝集试验简便、阳性率高(>90%),当滴度高于1:8时有诊断价值,因此被广泛应用。脑脊液常有“三高一低”表现:腰穿压力通常>200 mmH₂O,淋巴细胞轻、中度增多[一般为(10~500)×10⁶/L],蛋白含量增高,糖和氯化物含量降低。头颅影像常表现为胶质假囊、脑膜强化、脑积水及脑萎缩等非特异性表现^[7]。在人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性的隐球菌性脑膜炎患者中,脑膜强化等脑膜炎表现最常见,其次为血管间隙扩大,约30%的患者表现为脑积水,有时脑积水可为隐球菌性脑膜炎的唯一影像表现^[8]。隐球菌性脑膜炎尚需与其他病原菌引起的中枢神经系统感染,特别是结核性脑膜炎相鉴别。两者临床表现相似,结合患者脑脊液乳胶凝集实验、血清隐球菌荚膜抗原阳性,抗真菌治疗后患者症状完全缓解,脑脊液指标明显改善,且该过程中未采取抗结核等治疗,隐球菌感染可确诊。

脑积水的治疗有腰穿脑脊液引流、脑室引流、脑室腹膜分流等方法。腰穿引流最为常用^[9],并可同时兼顾鞘注药物。此外,乙酰唑胺也有一定临床疗效。虽然通常情况下,类固醇联合甘露醇可改善颅内压增高,但在隐球菌的治疗中尚存在争议,特别是对于艾滋病相关的隐球菌性脑膜炎患者。有研究^[10]提示,高剂量皮质类固醇治疗脑脊液压力升高与该类患者死亡率相关。此外,对于脑室腹膜分流术,一些学者认为早期分流可以防止与颅内压升高相关的神经系统并发症,但分流可导致病原体播散,因此该方法备受争议^[3]。

隐球菌性脑膜炎致死率高,在无有效药物治疗的情况下,死亡率达70%;在两性霉素B药物等抗真菌药物有效治疗的情况下,死亡率为24%~42%。值得注意的是,HIV阴性患者的90 d死亡率为27%,高于HIV阳性患者,可能与诊断延迟及免疫功能障碍有关^[3,11]。

综上所述,隐球菌性脑膜炎的首发症状除常见的发热、颅高压等症状外,可伴有脑积水,表现为步态障碍、认知功能障碍及排尿功能障碍等,起病隐匿,易被漏诊、误诊,导致治疗延误。因此,当临床工作中发现原因不明的脑积水患者,即使没有发热

等明显感染症状时,也需考虑是否有颅内感染,尤其是隐球菌感染可能,并及时进行腰穿检查,送墨汁染色、乳胶凝集实验、真菌培养等微生物检查,以早期诊断和早期治疗,从而改善预后。

参考文献

- [1] RAJASINGHAM R, SMITH R M, PARK B J, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis; an updated analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, pii: S1473-3099(17)30243-8.
- [2] WILLIAMSON P R. The relentless march of cryptococcal meningitis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(8): 790-791.
- [3] WILLIAMSON P R, JARVIS J N, PANACKAL A A, et al. Cryptococcal meningitis; epidemiology, immunology, diagnosis and therapy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(1): 13-24.
- [4] ZHU L P, WU J Q, XU B, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997-2007[J]. *Med Mycol*, 2010, 48(4): 570-579.
- [5] VECCHIARELLI A, PERICOLINI E, GABRIELLI E, et al. Elucidating the immunological function of the cryptococcus neoformans capsule [J]. *Future Microbiol*, 2013, 8(9): 1107-1116.
- [6] SHEN L, ZHENG J, WANG Y, et al. Increased activity of the complement system in cerebrospinal fluid of the patients with Non-HIV cryptococcal meningitis[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 7.
- [7] 万红燕, 张志勇, 施裕新, 等. 新型隐球菌脑膜脑炎的影像学研究[J]. *中国临床医学*, 2009, 16(1): 154-156.
- [8] 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(8): 1367-1372.
- [9] PERFECT J R, DISMUKES W E, DROMER F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease; 2010 update by the infectious diseases society of america[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3): 291-322.
- [10] GRAYBILL J R, 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(1): 47-54.
- [11] BRIZENDINE K D, BADDLEY J W, PAPPAS P G. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60431.

[本文编辑] 叶婷, 贾泽军

