

真菌性脑膜炎继发癫痫临床研究

杨柳 张敏 贺曦

【摘要】 对 10 例真菌性脑膜炎继发癫痫患者的临床表现,以及脑脊液、影像学 and 脑电图特点进行回顾分析,提示真菌性脑膜炎累及大脑皮质者易继发癫痫,尤其是影像学检查发现额颞叶病灶、脑电图呈中至重度异常的患者更易诱发癫痫发作。真菌性脑膜炎患者脑脊液内毒素和(1-3)- β -D 葡聚糖水平均升高,是否与继发癫痫相关尚待进一步观察。

【关键词】 脑膜炎,真菌性; 癫痫; 脑脊髓液; 磁共振成像; 脑电描记术

Clinical study on epilepsy secondary to fungal meningitis

YANG Liu, ZHANG Min, HE Xi

Department of Neurology, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China

Corresponding author: ZHANG Min (Email: 510586640@qq.com)

【Abstract】 The clinical manifestations, cerebrospinal fluid (CSF), imaging and EEG characteristics of 10 patients with epilepsy secondary to fungal meningitis were retrospectively analyzed, so as to improve the diagnosis and treatment of fungal meningitis. The results suggest that patients with fungal meningitis involving the cortex were sensitive to secondary epilepsy; imaging examinations showing frontotemporal lesions and EEG showing moderate-to-severe abnormalities were sensitive to secondary epilepsy. Whether the increasing of endotoxin and (1-3)- β -D-dextran in CSF of patients with fungal meningitis is associated with secondary epilepsy needs further research.

【Key words】 Meningitis, fungal; Epilepsy; Cerebrospinal fluid; Magnetic resonance imaging; Electroencephalography

This study was supported by Medical Research Plan Project of Chongqing (No. 2013-2-101).

真菌性脑膜炎临床表现不典型,以头痛、呕吐、发热为首发症状,部分病例可因继发癫痫而使病情加重,易与结核性脑膜炎或病毒性脑炎相混淆,病残率和病死率极高。约有 70% 以上的真菌感染患者为免疫功能低下时的机会性感染,如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、造血干细胞(HSCs)移植、淋巴瘤、粒细胞缺乏症、先天性免疫功能缺陷、应用免疫抑制剂等,另外,糖尿病、静脉注射毒品(如海洛因等)及手术或颅脑创伤致血-脑屏障破坏也是中枢神经系统真菌感染的高危因素^[1]。近年来,由于广谱抗生素、免疫抑制剂的应用和器官移植手术的广泛开展,使人体非致病性菌群遭到破坏,粒细胞数目

减少或缺乏使机体免疫功能下降,导致真菌性脑膜炎发病率呈逐渐升高之趋势^[2]。仅依靠临床特点如发热、头痛、脑膜刺激征阳性等不易从常见的中枢神经系统感染性疾病中区分出新型隐球菌性脑膜炎,但出现难以忍受的剧烈头痛、视觉和听觉损害、免疫功能低下等症状与体征时,应格外警惕新型隐球菌性脑膜炎的可能^[3]。重庆市急救医疗中心神经内科 2013 年 1 月-2014 年 1 月共诊断与治疗 10 例真菌性脑膜炎继发癫痫病例,对其临床资料进行回顾分析,以探讨临床表现、脑脊液、影像学 and 脑电图检查对诊断真菌性脑膜炎继发癫痫的作用。

资料与方法

一、观察对象

1. 病例选择 (1)表现有脑膜炎症状与体征,如头痛、发热和脑膜刺激征等。(2)继发癫痫。(3)经腰椎穿刺脑脊液墨汁染色、细胞涂片和真菌培养诊断

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.02.015

基金项目:重庆市医学科研项目(项目编号:2013-2-101)

作者单位:400014 重庆市急救医疗中心神经内科

通讯作者:张敏(Email:510586640@qq.com)

明确,并表现为以中性粒细胞计数增加和比例增高为主的细胞反应,可见相应真菌等致病菌生长^[4]。(4)入院后均行脑电图和头部 MRI 检查。(5)入院后均行腰椎穿刺脑脊液常规、生化、细菌涂片、抗酸染色、墨汁染色和真菌培养。(6)入院后行脑脊液内毒素、(1-3)- β -D 葡聚糖^[5-6]测定。(7)排除诊断不明确或合并其他感染,以及其他严重心、肺、肝、肾等内科疾病患者。(8)抗真菌药物治疗持续时间 > 10 d,以抗真菌药停药或最后一次出院为疗效评价时间点,以侵袭性真菌病(IFD)疗效^[7]作为对照标准。

2. 一般资料 共计 10 例真菌性脑膜炎继发癫痫患者,男性 7 例,女性 3 例;年龄 14 ~ 55 岁,平均 34 岁。诱发因素分别为慢性基础疾病(2 例)、应用激素和免疫抑制剂(6 例)、养鸽子或与鸽子密切接触(2 例)。首发症状包括头痛(8 例)、发热(1 例)、口角歪斜、构音障碍(1 例),住院期间出现心、肺、肝、肾并发症 6 例。所有患者病程中均出现癫痫发作,表现为单纯部分性发作(SPS, 6 例)、复杂部分性发作(CPS, 1 例)、全面性强直-阵挛发作(GTCS, 1 例)、继发于单纯部分性发作(1 例)或癫痫持续状态(SE, 1 例)。本组患者均接受抗真菌药物治疗,包括两性霉素 B、氟康唑、伊曲康唑单药或联合治疗,2 例完全应答、5 例部分应答、1 例不应答、1 例病情恶化自动出院、1 例死亡。

二、分析方法

1. 脑脊液检查 本组 10 例患者脑脊液检查显示,压力 > 200 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O)、白细胞计数 > 5 × 10⁶/L[(0 ~ 5) × 10⁶/L]、蛋白定量 > 0.45 g/L(0.15 ~ 0.45 g/L)、葡萄糖水平 < 2.50 mmol/L(2.50 ~ 4.40 mmol/L, 其中 1 例降至 < 1 mmol/L)、氯化物水平 < 120 mmol/L(120 ~ 130 mmol/L), MB-80 微生物快速动态检测系统检测脑脊液内毒素 > 10 ng/L(< 10 ng/L)、(1-3)- β -D 葡聚糖 > 15 pg/ml(< 15 pg/ml)。

2. 头部 MRI 检查 本组患者头部 MRI 检查显示,10 例中 8 例呈异常征象、2 例正常。其中 5 例病灶位于额颞叶和颞叶内侧(额叶 2 例、颞叶 1 例、额颞叶 1 例、岛叶 1 例),3 例大脑皮质和白质均受累。8 例呈异常征象者皮质均受累,其中单侧受累 7 例、双侧受累 1 例;4 例显示明显脑水肿。

3. 脑电图监测 根据冯应琨^[8]《临床脑电图学》标准,将脑电活动分为正常、边缘状态、轻度异常、中度异常、重度异常共 5 级。本组 10 例患者中轻度

异常 2 例,表现为 α 波调节不准,以 8 ~ 10 Hz 的 α 波多见,可见少量或短程 4 ~ 7 Hz 的 σ 波,或少量 δ 波;中度异常 4 例,以 4 ~ 7 Hz 的 σ 波为主,呈阵发性或持续性广泛出现,有时 α 波中混有 2 ~ 3 Hz 的 δ 波, α 节律减少;重度异常 4 例,呈现持续性 1 ~ 3 Hz 的 δ 波弥漫分布,波幅高达 250 ~ 320 V,混有 4 ~ 6 Hz 的 σ 波,无 α 波。本组有 5 例患者首次脑电图监测即可见癫痫波,表现为棘波、尖波和棘(尖)-慢复合波。10 例患者异常脑电波主要局限在额颞区、中央区,顶枕区次之。

讨 论

真菌性脑膜炎是由真菌引起的中枢神经系统感染性疾病,呈亚急性或慢性发病,少数呈急性;病程较长,为 1 ~ 15 个月,平均 3 个月。临床主要表现为亚急性或慢性脑膜炎、脑膜脑炎的症状与体征,以头痛为主要特征,额部显著^[9]。新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎极易误诊,可能与下列因素有关:临床症状缺乏特异性,多以头痛、发热等发病,易被误诊为流行性感、上呼吸道感染或其他中枢神经系统感染性疾病(结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎和化脓性脑膜炎等)^[10]。目前,对于中枢神经系统感染性疾病的诊断仍需依赖脑脊液检查结果,尤其是病原微生物的检查结果。不同炎症反应(包括细菌性、病毒性、肉芽肿性)脑脊液成分特点不同。一般病原微生物培养具有特异性但敏感性较低,实际上,大多数病毒、寄生虫、真菌和慢性细菌性中枢神经系统感染脑脊液培养常呈阴性^[11]。本组患者均以头痛为首发症状,其次为呕吐、发热,视力或听力下降;所有病例均继发癫痫,脑膜刺激征和(或)病理征阳性,8 例头部 MRI 呈异常征象;早期脑脊液以白细胞计数中度增加为主,蛋白定量于正常值范围,葡萄糖和氯化物轻度下降,随着病情进展,脑脊液呈现明显异常,压力和蛋白定量显著升高、葡萄糖和氯化物进一步降低,尤以颅内压升高、葡萄糖降低显著。明确诊断主要依靠脑脊液细胞涂片和真菌培养呈阳性,本组患者脑脊液内毒素和(1-3)- β -D 葡聚糖均显著升高,二者升高与继发癫痫之间是否存在关联性尚待进一步研究。脑电图监测也是诊断真菌性脑膜炎的重要方法之一,既可反映神经功能损害程度,亦可辅助症状性癫痫的诊断^[12]。本组患者脑电图均明显异常,病情改善后脑电图虽未完全恢复正常但异常程度减轻。因此,脑电图异常可

以作为评价神经功能的指标,也是判断预后的重要指标之一^[13]。真菌性脑膜炎应及时诊断,尽早予以积极治疗,才能取得更好的疗效。目前,临床应用较为广泛的抗真菌药物主要是三唑类(如伊曲康唑、伏立康唑、氟康唑),多烯类(如两性霉素 B),核苷酸类似物(如氟胞嘧啶)等,其中前两类药物临床应用较为广泛^[14]。有研究者发现,短疗程两性霉素 B 联合大剂量氟康唑可迅速控制隐球菌感染并具有良好的耐受性^[15]。本组 10 例患者均予一种或先后予多种抗真菌药治疗,包括两性霉素 B、氟康唑、伊曲康唑单药或联合治疗,2 例完全应答、5 例部分应答、1 例不应答、1 例病情恶化自动出院、1 例死亡。

参 考 文 献

- [1] Wang D. A brief study on the application of common antimicrobial agents in neurology department. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:92-97. [王东. 浅谈神经科常见抗菌药物的应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:92-97.]
- [2] Scully EP, Baden LR, Katz JT. Fungal brain infections. *Curr Opin Neur*, 2008, 21:347-352.
- [3] Wang YC, He JY, Bu H, Zou YL, Ding WT. Cryptococcal meningitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:16-23. [王云灿, 何俊瑛, 卜晖, 邹月丽, 丁文婷. 新型隐球菌性脑膜炎. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:16-23.]
- [4] Su XC, Zhao G, Yang YN, Dai W, Liu TT. The application values of cerebrospinal fluid cytological examination by slide centrifugation for diagnosis of central nervous system infectious diseases. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:98-101. [粟秀初, 赵钢, 杨毅宁, 戴文, 刘婷婷. 玻片离心沉淀法脑脊液细胞学检查在中枢神经系统感染性疾病诊断中的应用价值. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:98-101.]
- [5] Von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zühlendorf M, van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration*, 1995, 62:341-347.
- [6] Li WQ, Jia W. Research progress of aggressive fungal infection. *Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi*, 2007, 27:1408-1410. [李文全, 贾玮. 侵蚀性真菌感染的研究进展. *中国实用内科杂志*, 2007, 27:1408-1410.]
- [7] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 2008, 46:1813-1821.
- [8] Feng YK. *Clinical electroencephalography*. Beijing: People's Medical Publishing House, 1980: 62-64. [冯应琨. *临床脑电图学*. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 62-64.]
- [9] Lin YT, Mo F, Liang LH. Clinical and CT analysis of cryptococcal meningitis. *Guangdong Yi Xue*, 1998, 19:587-588. [林英堂, 莫凡, 梁立华. 隐球菌性脑膜炎的临床与 CT 分析. *广东医学*, 1998, 19:587-588.]
- [10] Chang YY, Hu XQ. Diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis and/or cryptococcal meningoencephalitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:676-679. [常艳宇, 胡学强. 新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎诊断与治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:676-679.]
- [11] Wang JW, Song ZH. Clinical application of cerebrospinal fluid testing in central nervous system infectious diseases. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:87-91. [王佳伟, 宋兆慧. 中枢神经系统感染性疾病脑脊液检查的临床应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:87-91.]
- [12] Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PG. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*, 2005, 12:331-343.
- [13] Sirén J, Seppäläinen AM, Laaunes J. Is EEG useful in assessing patients with acute encephalitis treated with acyclovir. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 107:296-301.
- [14] Wei N. New advances in the treatment of rare fungal meningitis. *Qiu Yi Wen Yao*, 2012, 10:228-229. [韦宁. 少见真菌性脑膜炎治疗研究的新进展. *求医问药*, 2012, 10:228-229.]
- [15] Muzoora CK, Kabanda T, Ortu G, Ssentamu J, Hearn P, Mwesigye J, Longley N, Jarvis JN, Jaffar S, Harrison TS. Short course amphotericin B with high dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis. *J Infect*, 2012, 64:76-81.

(收稿日期:2014-12-23)

下期内容预告 本刊 2015 年第 3 和 4 期报道专题为脑血管病二级预防,重点内容包括:缺血性卒中二级预防管理:任重而道远;脑卒中二级预防指南解读;浅谈中国脑卒中康复的过去、现在和未来;心房颤动性卒中治疗研究进展;中国 2010 年短暂性脑缺血发作流行病学调查研究;短暂性脑缺血发作与脑血管病二级预防;颅内动脉粥样硬化评价;脑干听觉诱发电位在前庭系统性眩晕鉴别诊断中的临床价值;脑卒中后营养管理策略;警惕脑卒中后早期和晚期抑郁;脑卒中后早期抑郁发病率及影响因素分析;运动想象疗法联合第三代功能性电刺激对急性缺血性卒中患者上肢功能的影响;以 MRI 为基础的血管重建与传统数字减影血管造影术为基础的血管重建在动脉瘤手术中的应用比较;标准颈动脉内膜切除术疗效观察;动脉瘤介入治疗后复发的手术治疗;手术切除 65 例颅内动-静脉畸形疗效分析和讨论