

颅内及肺部侵袭性曲霉菌病一例

陈敏 宋维庚 王根娣 钟建国

【关键词】 曲霉菌病； 肺疾病，真菌性； 中枢神经系统疾病； 病例报告

【Key words】 Aspergillosis; Lung diseases, fungal; Central nervous system diseases; Case reports

Invasive aspergillosis in cranium and lung: one case report

CHEN Min, SONG Wei-geng, WANG Gen-di, ZHONG Jian-guo

Department of Neurology, Yancheng Third People's Hospital, Yancheng 224000, Jiangsu, China

Corresponding author: ZHONG Jian-guo (Email: jsyczjg@126.com)

患者 男性, 50 岁。因发热、精神萎靡 8 d、反应迟钝 1 d, 于 2012 年 3 月 26 日入院。患者长期从事废品收购, 生活环境潮湿, 长期缺乏营养。于 8 d 前无明显诱因突发高热, 体温高达 40 °C, 外院拟诊为“化脓性脑膜炎”, 予以头孢类抗生素治疗(具体方案不详)。治疗期间血糖 17.10 mmol/L (3.90 ~ 6.10 mmol/L), 肝功能试验丙氨酸转氨酶 (ALT) 为 86 U/L (5 ~ 40 U/L)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 65 U/L (5 ~ 40 U/L)。治疗后体温降至正常水平, 仍精神萎靡。3 d 前再次发热, 体温高于 39 °C, 1 d 前出现反应迟钝等精神症状。遂行腰椎穿刺脑脊液检查, 压力不详, 白细胞计数 $11 \times 10^6/L$ [(0 ~ 8) $\times 10^6/L$]、以多核细胞为主, 蛋白定量 3.29 g/L (0.12 ~ 0.60 g/L)、葡萄糖 0.05 mmol/L (2.20 ~ 3.90 mmol/L)、氯化物 112 mmol/L (120 ~ 132 mmol/L); 血糖 20 mmol/L (3.90 ~ 6.10 mmol/L)。病情进行性加重, 遂至我院就诊。自发病以来, 无头痛、呕吐, 无咳嗽、咳痰等症状。

既往史、个人史及家族史 均无特殊。

诊断与治疗经过 (1) 体格检查: 体温 39 °C、呼吸 20 次/min、心率 120 次/min、血压 150/90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。呈消瘦面容, 反应迟钝, 回答切题, 精神萎靡。右下肺呼吸音低、双肺无干湿啰音。颈项抵抗、颈胸距 4 指。左侧 Babinski 征阳性, 其余无明显异常。(2) 实验室检查: 红细胞沉降

率 (ESR) 70 mm/h (0 ~ 15 mm/h), 白蛋白 22.70 g/L (35 ~ 55 g/L), 肝功能试验于正常值范围。腰椎穿刺脑脊液常规, 细菌、结核分枝杆菌、真菌涂片, 墨汁染色, 细菌、结核分枝杆菌培养, 单纯疱疹病毒 (HSV) 聚合酶链反应 (PCR), 梅毒螺旋体 (TP) 特异性抗体、快速血浆反应素环状卡片试验 (RPR) 均呈阴性 (表 1)。(3) 辅助检查: 脑电图显示双侧导联不持续大量中低波幅慢波。头部 CT 检查未见明显异常。头部 MRI 检查显示, 双侧大脑和小脑类圆形长 T₂ 信号, FLAIR 成像和扩散加权成像 (DWI) 高信号 (图 1)。临床诊断: 化脓性或结核性颅内感染; 2 型糖尿病; 营养不良。(4) 治疗与预后: 予美罗培南 2 g (1 次/8 h) 和万古霉素 500 mg (1 次/8 h) 静脉滴注抗感染, 胰岛素泵 2 U/h 控制血糖, 同时辅助退热、补液等对症支持治疗, 连续治疗 7 d, 体温仍维持于 39 ~ 41 °C, 呈弛张热型, 反应迟钝症状无改善, 精神一般, 无头痛、呕吐、咳嗽, 生活能够自理。遂请呼吸科会诊, 结合入院时胸部 CT 所示“新月征”、“晕轮征”和曲霉菌球共存 (图 2a) 的影像学表现, 行肺组织穿刺活检术。病理检查可见肺组织呈急慢性炎性细胞浸润, 细菌和真菌培养均呈阴性。临床诊断: 颅内和肺部侵袭性曲霉菌病。停用美罗培南和万古霉素, 改为伏立康唑两次静脉滴注, 首次负荷剂量 0.30 g/d (1 次/12 h)、次日 0.20 g (1 次/12 h), 治疗 13 d 后改为 0.20 g (1 次/12 h) 连续口服 6 个月。入院后第 8 和 12 天血清半乳甘露聚糖检测 (GM 试验) 均呈阳性, 颅内和肺部曲霉菌病诊断明确。治疗约 1 周后体温下降, 脑脊液各项指标均明显好转 (表 1); 治疗 1 月余, 脑电图显示双侧导联仅少量不

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.06.015

作者单位: 224000 江苏省盐城市第三人民医院神经内科

通讯作者: 钟建国 (Email: jsyczjg@126.com)

表1 治疗前后患者脑脊液和血清学指标变化

Table 1. Changes of indicators in cerebrospinal fluid and serum before and after voriconazole therapy

| Time | Character | CSF | | | | | | | Blood glucose (mmol/L) | Serum albumin (g/L) |
|------------|------------------|--------------------------------|---------------------------|----------|-------------------|---------------|------------------|-------------------|------------------------|---------------------|
| | | Pressure (mm H ₂ O) | WBC (×10 ⁶ /L) | Monocyte | Multinuclear cell | Protein (g/L) | Glucose (mmol/L) | Chlorine (mmol/L) | | |
| 2012-03-26 | Muddy | 220 | 900 | 0.30 | 0.70 | 3.00 | 1.10 | 104.20 | 18.00 | 22.70 |
| 2012-04-07 | Light and yellow | 100 | 38 | 0.50 | 0.50 | 1.00 | 1.37 | 109.10 | 10.20 | 24.30 |
| 2012-05-02 | Colorless | 80 | 8 | 0.50 | 0.50 | 0.82 | 3.70 | 123.20 | 7.80 | 34.40 |
| 2012-10-05 | Colorless | 80 | 2 | 0.50 | 0.50 | 0.16 | 2.80 | 125.10 | 8.10 | 37.10 |

CSF, cerebrospinal fluid, 脑脊液; WBC, white blood cell, 白细胞计数。Normal data of CSF: colorless, transparent, pressure 80–180 mm H₂O, WBC (0–8) × 10⁶/L, protein 0.12–0.60 g/L, glucose 2.20–3.90 mmol/L, chlorine 120–132 mmol/L; blood glucose: 3.90–6.10 mmol/L; serum albumin: 35–55 g/L

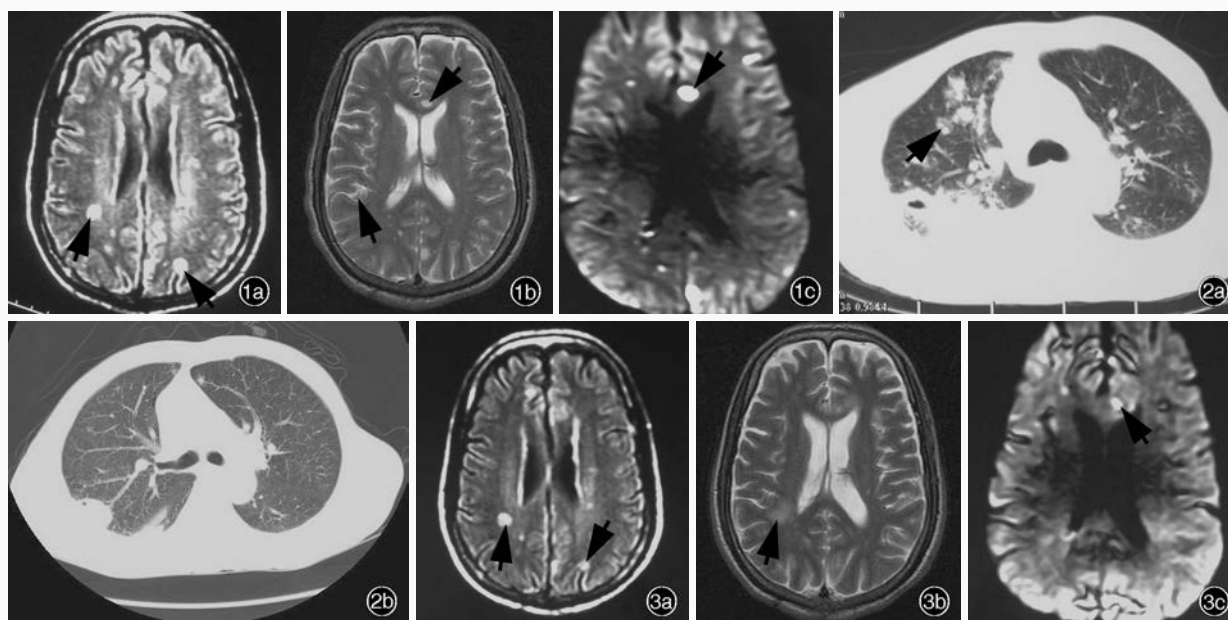


图1 治疗前头部MRI检查所见 1a 横断面FLAIR成像显示双侧额顶叶多发类圆形高信号(箭头所示) 1b 横断面T₂WI显示双侧额顶叶、胼胝体膝部多发类圆形高信号(箭头所示) 1c 横断面DWI显示双侧额顶叶、胼胝体膝部多发类圆形高信号(箭头所示) 图2 治疗前后胸部CT检查所见 2a 治疗前肺窗显示双肺“新月征”、“晕轮征”和曲霉菌球共存(箭头所示) 2b 治疗后肺窗显示病灶明显吸收 图3 治疗后头部MRI检查所见 3a 横断面FLAIR成像显示双侧额顶叶病灶较治疗前减少(箭头所示) 3b 横断面T₂WI显示双侧额顶叶、胼胝体膝部病灶较治疗前减少(箭头所示) 3c 横断面DWI序列显示双侧额顶叶病灶较治疗前减少(箭头所示)

Figure 1 Cranial MRI findings before the treatment of voriconazole. Axial FLAIR showed multiple round shape hyperintense in bilateral frontal and parietal lobes (arrows indicate, Panel 1a). Axial T₂WI showed multiple round shape hyperintense in bilateral frontal and parietal lobes, genu of corpus callosum (arrows indicate, Panel 1b). Axial DWI showed multiple round shape hyperintense in bilateral frontal and parietal lobes, and genu of corpus callosum (arrow indicates, Panel 1c). Figure 2 Chest CT findings before and after treatment of voriconazole. Before treatment, lung window showed "crescent sign", "halo sign" and aspergillus ball (arrow indicates, Panel 2a). After treatment, lung window showed the lesions was absorbed (Panel 2b). Figure 3 Cranial MRI findings after treatment of voriconazole. Axial FLAIR showed the lesions in bilateral frontal and parietal lobes reduced (arrows indicate, Panel 3a). Axial T₂WI showed the lesions in bilateral frontal and parietal lobes and genu of corpus callosum reduced (arrow indicates, Panel 3b). Axial DWI showed the lesions in bilateral frontal and parietal lobes and genu of corpus callosum reduced (arrow indicates, Panel 3c).

规则中低波幅慢波;复查胸部CT显示病灶范围缩小、渗出物吸收(图2b);复查头部MRI显示脑实质内病灶呈现融化、部分吸收、部位多变等特点(图3)。患者住院43 d,出院时无发热、肺部无干湿啰音、颈项无抵抗、双侧病理征阴性;继续口服伏立康唑0.20 g(1次/12 h)6个月,当地医院复查脑脊液各

项指标均于正常值范围,随访1年未复发。

讨论

中枢神经系统侵袭性曲霉菌病(IA)为临床罕见的感染性疾病,检索10年来相关文献,共47例中枢神经系统侵袭性曲霉菌病患者,多为鼻窦炎诱

发。曲霉菌是一种条件致病菌,常发生于有严重免疫抑制和长期中性粒细胞减少症的患者,如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、器官移植、酗酒和血液系统恶性肿瘤;也可见于无免疫抑制但有慢性疾病的患者;免疫功能正常者也可罹患。当机体处于免疫抑制状态或易感状态时较易受累^[1],糖尿病或营养不良为其易感因素。中枢神经系统侵袭性曲霉菌病临床表现多样,如脑炎和(或)脑膜脑炎、毛霉菌性动脉瘤、脑卒中样发作、颅内占位性病变、颅底病变、脑脓肿、眶内占位性病变、炎性假瘤等,故诊断困难;发病后脑脊液压力显著升高、白细胞计数增加并以淋巴细胞为主、蛋白定量明显升高、葡萄糖和氯化物降低,头部MRI无特异性,仅可显示病灶大小、数目和位置等^[2]。常用的血清学诊断方法有GM试验、真菌细胞壁成分1,3-β-D葡聚糖检测(G试验)^[3],二者联合应用和重复检测可显著提高诊断特异性^[4-5]。脑脊液细菌、结核分枝杆菌涂片和墨汁染色,以及结核分枝杆菌DNA、肺炎链球菌抗原和梅毒螺旋体抗体检测等有助于鉴别细菌性、隐球菌性,以及结核分枝杆菌、弓形虫、梅毒螺旋体等感染,明确诊断仍依靠病理学检查,对于未行病理学检查的患者多次GM试验阳性亦有助于诊断。而其他部位如肺部曲霉菌感染,常表现为发热、肺部感染症状与体征,胸部CT可见“新月征”、“晕轮征”、“楔形实变影”、曲霉菌球为其特征性表现,有助于明确诊断。伏立康唑为目前治疗中枢神经系统侵袭性曲霉菌病的最佳药物^[6],易透过血-脑屏障,对于伏立康唑治疗效果欠佳者可考虑两性霉素B,氟康唑对该病效果不理想。

该例患者入院前有高热史(约1周)、脑膜刺激征阳性、脑脊液外观呈黄色且浑浊、白细胞计数增加、蛋白定量升高、葡萄糖和氯化物降低,而头部影像学表现缺乏特异性、免疫功能正常,因此入院时初步考虑化脓性脑膜炎,经积极抗炎反应治疗后效果欠佳,胸部CT显示特征性“新月征”、“晕轮征”和曲霉菌球共存,遂考虑颅内和肺部曲霉菌病,并经两次GM试验阳性进一步明确诊断。该例患者伏立康唑治疗效果明显但肺组织穿刺活检细胞学检

查无阳性发现。目前尚无免疫功能正常,同时合并典型颅内和肺部曲霉菌病的文献报道。总结该例患者诊断与治疗过程:(1)不存在免疫缺陷或免疫抑制状态等因素,有糖尿病病史且长期从事废品收购,经济条件差,平时生活节俭,存在营养不良因素。(2)颅内和肺部同时发生侵袭性曲霉菌感染。(3)临床症状与客观检查结果不一致,表现为高热、脑脊液外观黄色且浑浊、白细胞计数增加、葡萄糖和氯化物降低,胸部CT显示弥漫性病变,头部MRI显示多发性病变;但中毒症状轻微,肺部无干湿啰音,食欲佳,基本无咳嗽、咳痰症状,仅表现为轻度反应迟钝,与化脓性细菌感染的全身毒血症状和神经系统受损表现不同。(4)发病初期脑脊液各项指标类似化脓性改变,易误诊。(5)伏立康唑治疗效果良好。

参 考 文 献

- [1] Li GH, Zhang L, Jia W, Li YC. Dyspnea caused by fungal disease in large airway and glottis: one case report. *Tianjin Yi Yao*, 2014, 42:511-512. [李冠华, 张力, 贾玮, 李月川. 大气道、声门真菌病导致呼吸困难一例报告. *天津医药*, 2014, 42:511-512.]
- [2] Ferrés GM, Bidart HT, Zubieta AM. Importance of images and etiological diagnosis of central nervous system involvement in immunocompromised patient. *Rev Chilena Infectol*, 2010, 27:541-543.
- [3] Kedzierska A, Kochan P, Pietrzyk A, Kedzierska J. Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnosics of invasive fungal infections in humans: galactomannan, mannan and (1→3)-beta-D-glucan antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26:755-766.
- [4] Pazos C, Pontón J, Del Palacio A. Contribution of (1->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol*, 2005, 43:299-305.
- [5] Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1, 3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol*, 2009, 47:129-133.
- [6] Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, Schuler U, Lutsar I, Troke P, Thiel E. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood*, 2005, 106:2641-2645.

(收稿日期:2015-03-19)