

## 右侧额叶隐球菌性肉芽肿及相关文献复习

郝卓芳 欧阳小明 梅开勇 周春辉 黄世章

**【摘要】 目的** 探讨中枢神经系统新型隐球菌感染的临床、影像学及病理学特点,复习相关文献,提高认识和诊断水平。**方法** 采用常规 HE 染色、特殊染色和免疫组织化学染色方法对 1 例右侧额叶隐球菌性肉芽肿患者的手术切除标本进行组织形态学观察和临床病理分析。**结果** 30 岁男性患者,无明显诱因突发肢体抽搐,伴短暂意识障碍。头部 MRI 检查显示右侧额叶占位性病变,放射冠区结节状病灶; $T_1WI$  呈等信号, $T_2WI$  呈低信号,且伴明显环状强化影。大体标本剖面呈灰白、灰黄色,部分囊壁样,可见少量胶冻状物。常规 HE 染色显示肉芽肿性炎症,增生的纤维组织之间有大量上皮样组织细胞、多核巨细胞和淋巴-单核细胞浸润,细胞内外可见无色或淡红色的酵母菌孢子,呈圆形或卵圆形,厚壁,有宽阔、折光性胶质样荚膜,体积大小不等,直径为 4~20  $\mu m$ ,荚膜厚 3~5  $\mu m$ ;特殊染色厚壁荚膜呈紫红色或蓝色,散在孢子单孢出芽;免疫组织化学染色可见多核巨细胞内成团隐球菌,CD68 表达阳性,孢子不着色。**结论** 隐球菌病是由新型隐球菌引起的亚急性或慢性真菌病,主要侵犯中枢神经系统和肺脏。中枢神经系统隐球菌感染主要包括隐球菌性脑膜炎(伴或不伴脑实质囊肿)和隐球菌脓肿(又称隐球菌瘤或隐球菌性肉芽肿),由于临床表现和影像学多样化,容易造成误诊,需提高警惕;尽早诊断和及时治疗是关键。

**【关键词】** 隐球菌病; 肉芽肿; 额叶; 免疫组织化学

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.04.020

**Cryptococcal granuloma of the right frontal lobe and related review of the literature** HAO Zhuo-fang, OUYANG Xiao-ming, MEI Kai-yong, ZHOU Chun-hui, HUANG Shi-zhang. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong, China  
Corresponding author: HAO Zhuo-fang (Email: haozhuofang@yahoo.com)

**【Abstract】 Objective** To explore the clinicopathological and imaging features of cryptococcal granuloma in central nervous system (CNS), and review related literatures to enhance the recognition and diagnostic level. **Methods** Retrospectively analysed clinicopathological, histopathological and immunohistochemical features and imaging findings of one case of cryptococcal granuloma in the right frontal lobe. HE staining, alcian blue-periodic acid-Schiff (AB-PAS) staining, Gomori silvermethenamine (periodic acid silvermethenamine, PASM) staining, and immunohistochemistry staining were used respectively. CD68 was determined. The related literatures were reviewed. **Results** A 30-year-old male patient presented with sudden limb convulsion and accompanied with temporary loss of consciousness before 6 d. Cranial computed tomography (CT) showed a nodular hyperdense lesion in the right frontal lobe. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) examination demonstrated an enhancing mass in the right frontal lobe area, measuring 3.10 cm  $\times$  2.80 cm  $\times$  1.50 cm in dimension, which showed low  $T_2$ -weighted signal intensity, contrasting with the surrounding hyperintense cerebral edema and irregular lobulated margin of the ring-enhancing lesion on  $T_1WI$ . Grossly, grayish and (or) yellowish gray chunky tissues were found, measuring 2.80 cm  $\times$  2.50 cm  $\times$  1.50 cm. Pathological finding revealed a large number of cryptococcal lesions and granuloma formation. Final diagnosis was cryptococcal granuloma or cryptococcoma of the right frontal lobe. **Conclusion** Cryptococcosis is a subacute or chronic fungal disease caused by cryptococcus neoformans, mainly affects CNS and lungs. There are two main forms of infection of the CNS, which include meningitis (with or without parenchymal cysts) and cryptococcal abscess (cryptococcoma). Cryptococcal meningitis and meningoencephalitis are most common. Cryptococcal granuloma is rare. Cerebral cryptococcosis is often misdiagnosed, we should pay close attention to it. Early diagnosis and prompt treatment is crucial.

**【Key words】** Cryptococcosis; Granuloma; Frontal lobe; Immunohistochemistry

作者单位:510260 广州医学院第二附属医院病理科

通信作者:郝卓芳 (Email: haozhuofang@yahoo.com)

隐球菌病是由隐球菌属新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)引起的亚急性或慢性深部真菌病,主要侵犯中枢神经系统和肺脏,约占隐球菌感染的 80%<sup>[1-3]</sup>。隐球菌病主要发生于免疫功能受损的患者,但正常人群亦较多见,其发病率呈逐年升高趋势<sup>[4,5]</sup>。隐球菌病可发生于任何年龄组,以 20~40 岁多发,呈散发性分布<sup>[5-8]</sup>;男性多于女性。中枢神经系统隐球菌病的病理变化主要有两种形式<sup>[2,9]</sup>:隐球菌性脑膜炎,伴或不伴脑实质囊肿;隐球菌脓肿[又称隐球菌瘤(*cryptococcoma*)或隐球菌性肉芽肿]。其临床表现复杂多样,容易误诊。笔者对广州医学院第二附属医院诊断与治疗的 1 例右侧额叶隐球菌性肉芽肿伴肺部感染患者的临床资料进行回顾,并作文献复习。

### 病历摘要

患者 男性,30 岁。主诉 6 d 前突发肢体抽搐,伴意识障碍 5 min,自行缓解,于 2008 年 1 月 9 日入院。患者于 6 d 前无明显诱因突发肢体抽搐,口吐白沫、牙关紧闭 5 min,发作时意识丧失;之后自行缓解,意识较清醒,不能回忆发作情形。发病前未自诉其他不适。外院 CT 检查发现右侧放射冠区结节状改变, MRI 显示右侧额叶呈占位性改变。临床诊断:疑似海绵状血管瘤。

既往史、个人史及家族史无特殊。

体格检查 患者体温 36.7 ℃,心率 82 次/min,呼吸 20 次/min,血压 110/72 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚,语言对答流利,无颈项强直;四肢肌力、肌张力正常。神经系统专科检查无异常发现,各种浅反射及深反射正常,未引出病理性反射征。

入院后辅助检查 (1)实验室检查:血、尿常规及肝、肾功能无异常。乙型肝炎病毒标志物检测乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)和乙型肝炎病毒核心抗体(HbcAb)均呈阳性反应,其余各项阴性;人类免疫缺陷病毒(HIV)即艾滋病病毒阴性。血清结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)特异性抗体 IgG(抗 PPD-IgG)阴性。脑脊液生化检查氯化物 119.90 mmol/L(正常参考值:120~132 mmol/L),葡萄糖和蛋白定量均于正常值范围;细菌涂片墨汁染色未见隐球菌生长。(2)脑电图检查:未见异常脑电波出现。(3)影像学检查:头部 CT 检查显示右侧额叶放射冠区有一直径约为

2.80 cm 结节状高密度影,边界尚清(图 1),建议行 MRI 检查进一步明确诊断。T<sub>1</sub>WI 显示右侧额叶皮质深部呈等信号影,病灶范围 3.10 cm × 2.80 cm × 1.50 cm;T<sub>2</sub>WI 呈低信号影;增强扫描病灶明显强化,以边缘强化为主(图 2)。诊断意见:考虑海绵状血管瘤。胸部 X 线检查可见双侧肺纹理增加,左侧肋膈角变钝;左上肺野散在小斑片状模糊灶(图 3)。诊断意见:左上肺浸润型肺结核,伴左下胸膜增厚。胸部螺旋 CT 检查左肺可见小斑点状阴影,左下肺背段较明显,且呈小斑片状,边缘模糊;其余肺野未见异常密度影或占位性病变;纵隔结构清楚,纵隔淋巴结未见肿大(图 4)。诊断意见:左上肺浸润型肺结核。

诊断与治疗经过 患者入院后第 8 天于全身麻醉下经右侧额顶部直切口行肿瘤切除术。于神经导航引导下显微镜观察右侧额叶皮质 2 cm 处发现肿瘤,外观血供一般,易剥离,呈灰黄色,质地软硬相兼,直径约为 3 cm。先行切除病灶,剖面呈灰黄色,其间可见小囊,囊内有少量黄色胶冻状黏稠液,囊周围区域质地稍韧。沿病灶边缘分离,完整切除病灶。手术切除标本进行病理学检查。(1)大体标本观察:送检标本为碎块组织,大小为 2.80 cm × 2.50 cm × 1.50 cm,剖面呈灰白、灰黄色,部分呈囊壁样,可见少量胶冻状物。组织标本经体积分数为 10% 中性甲醛固定、常规梯度脱水、石蜡包埋、切片,分别行 HE 染色、特殊染色和免疫组织化学染色。(2)组织形态学观察:呈肉芽肿性炎症表现(图 5a),病变区域纤维组织增生,其间有大量上皮样组织细胞、多核巨细胞和淋巴-单核细胞。多数组织细胞和多核巨细胞胞质内可见新型隐球菌,新型隐球菌为酵母菌孢子,呈圆形或卵圆形,厚壁,有宽阔、折光性胶质样荚膜,体积大小不等,直径为 4~20 μm,荚膜厚 3~5 μm。常规 HE 染色可见组织中隐球菌呈无色或淡红色(图 5b,5c),不易发现。(3)特殊染色:阿利新蓝-高碘酸雪夫(AB-PAS)染色可见隐球菌厚壁荚膜呈紫红色或蓝色,散在孢子单孢出芽(图 6a)。Gomori 六胺银(PASM)染色显示隐球菌厚壁荚膜呈黑色(图 6b)。(4)免疫组织化学染色:组织标本行石蜡切片、常规脱蜡至水,0.01 mol/L 柠檬酸钠缓冲液冲洗,微波修复抗原、冷却至室温。采用 EnVision 二步法进行免疫组织化学检测, I 抗 CD68 工作液为鼠抗人单克隆抗体(克隆号为 KP-1),购自福州迈新生物技术开发公司; II 抗(EnVision 试剂

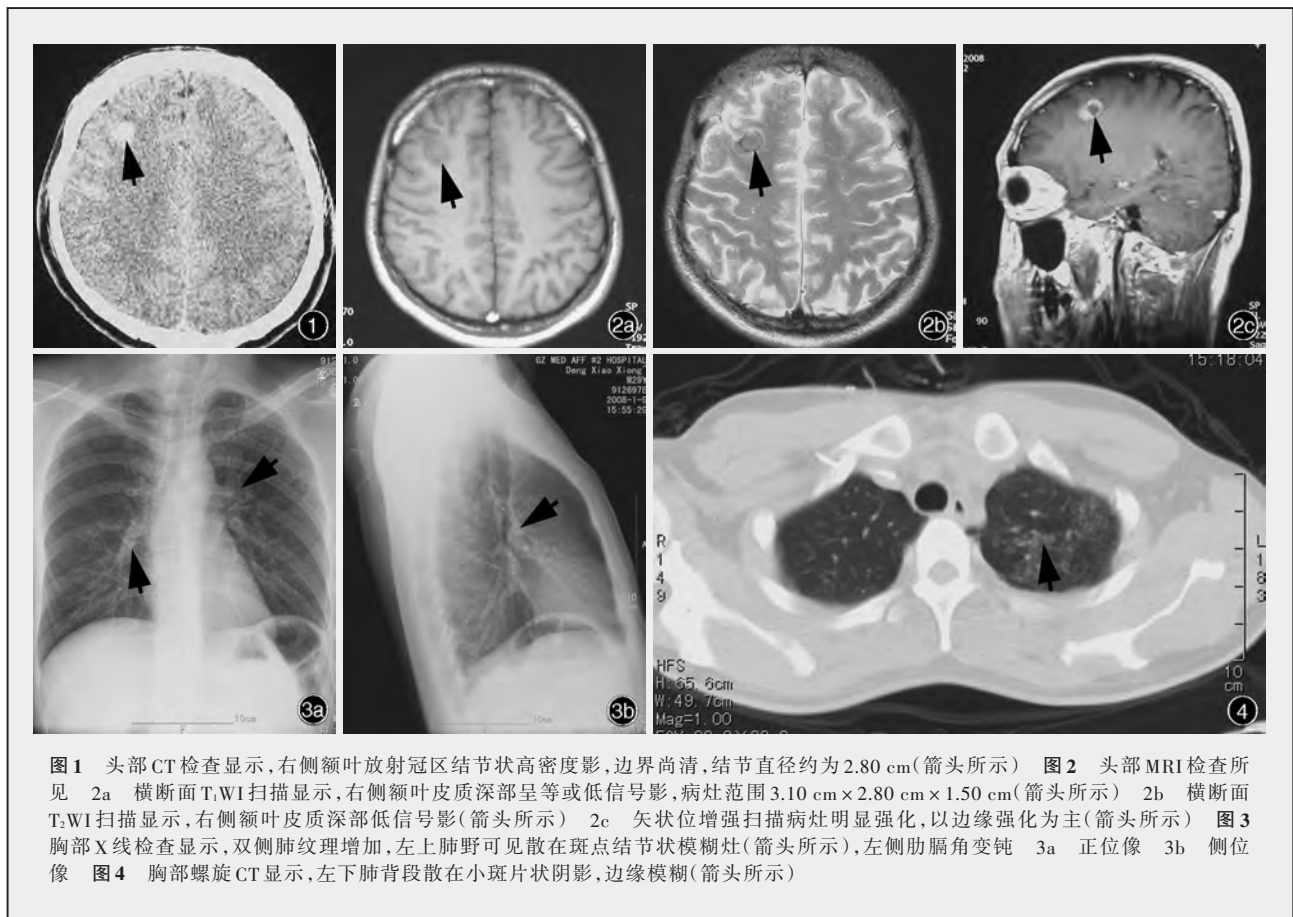


图1 头部CT检查显示,右侧额叶放射冠区结节状高密度影,边界尚清,结节直径约为2.80 cm(箭头所示) 图2 头部MRI检查所见 2a 横断面T<sub>1</sub>WI扫描显示,右侧额叶皮质深部呈等或低信号影,病灶范围3.10 cm×2.80 cm×1.50 cm(箭头所示) 2b 横断面T<sub>2</sub>WI扫描显示,右侧额叶皮质深部低信号影(箭头所示) 2c 矢状位增强扫描病灶明显强化,以边缘强化为主(箭头所示) 图3 胸部X线检查显示,双侧肺纹理增加,左上肺野可见散在斑点结节状模糊灶(箭头所示),左侧肋膈角变钝 3a 正位像 3b 侧位像 图4 胸部螺旋CT显示,左下肺背段散在小斑片状阴影,边缘模糊(箭头所示)

盒:K400211,工作液浓度为1:100)由丹麦DAKO公司提供。光学显微镜观察可见多核巨细胞内成团隐球菌,多核巨细胞胞质CD68表达阳性,孢子不着色(图7)。病理诊断:(右侧额叶)新型隐球菌性肉芽肿性炎。结合影像学及手术所见,病变局限,符合隐球菌瘤。手术后予以抗真菌治疗8个月,手术后2年复查头部CT显示颅内病灶完全消失,胸部X线检查显示肺部病灶吸收。

## 讨 论

隐球菌病主要侵犯中枢神经系统和肺脏,亦可原发或继发于皮肤、黏膜、骨骼、肝脏等器官。病情呈亚急性或慢性过程,可发生于任何年龄,以20~40岁人群居多,儿童相对少见,好发于男性,呈散发性分布<sup>[1,2,5-7]</sup>。隐球菌病尤其多见于免疫功能低下的成年人,例如大剂量应用糖皮质激素及抗肿瘤化疗药物、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和使用抗移植排斥药物患者。但是,正常人群发病率目前亦呈逐年升高趋势,本案例患者即在其列。

新型隐球菌又称溶组织酵母菌(*torula*

*histolytica*),是存在于土壤、鸽类、牛乳和水果等中的腐生菌,也可存在于人类的口腔中。其感染方式一般为外源性,但也可内源性感染。对人类而言,它通常是条件致病菌,在无抗真菌治疗的情况下,这种感染可以致命<sup>[3,9,10]</sup>。因此,早期诊断和及时治疗显得尤为重要。新型隐球菌感染为中枢神经系统难治性疾病,其临床表现复杂或不典型,临床误诊率极高,常被误诊为结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎或肿瘤等。中枢神经系统隐球菌感染通常继发于肺部感染后的血行播散,主要包括两种病理形态<sup>[2]</sup>:隐球菌性脑膜炎,伴或不伴脑实质囊肿;隐球菌脓肿(又称隐球菌瘤或隐球菌性肉芽肿);回顾性资料表明,约70%为脑膜炎型和脑膜脑炎型,肉芽肿型较少见<sup>[11,12]</sup>。隐球菌性脑膜炎起病缓慢,临床症状与结核性脑膜炎相似,容易误诊。肉芽肿性病灶可发生在脑膜、脑实质和脊髓,脑实质病变范围较大时常与颅内占位性病变相混淆。本案例于入院前6 d突发肢体抽搐,伴意识障碍发作,影像学检查发现颅内占位性病变,无其他临床症状和病理学体征,实验室检查也未发现异常,胸部X线检查诊

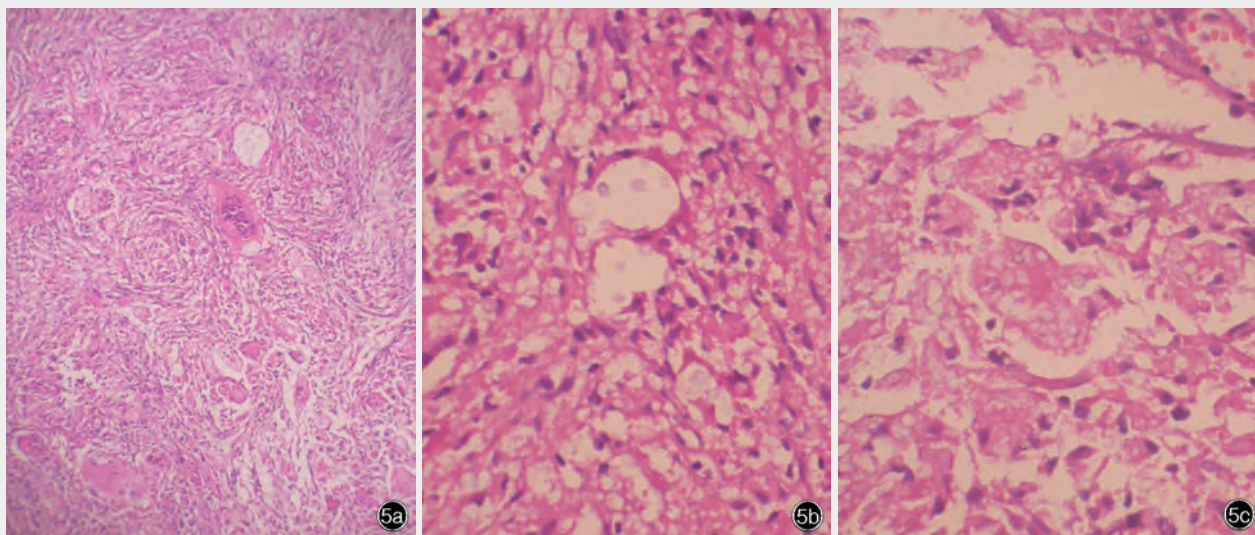


图5 光学显微镜观察所见 HE染色 5a 呈肉芽肿性病变,可见上皮样组织细胞、多核巨细胞和散在的炎性细胞浸润 ×200 5b 病灶内散在圆形或卵圆形、无色或稍呈红色、外有荚膜的酵母型菌 ×400 5c 多核巨细胞胞质内充满圆形或卵圆形孢子 ×400

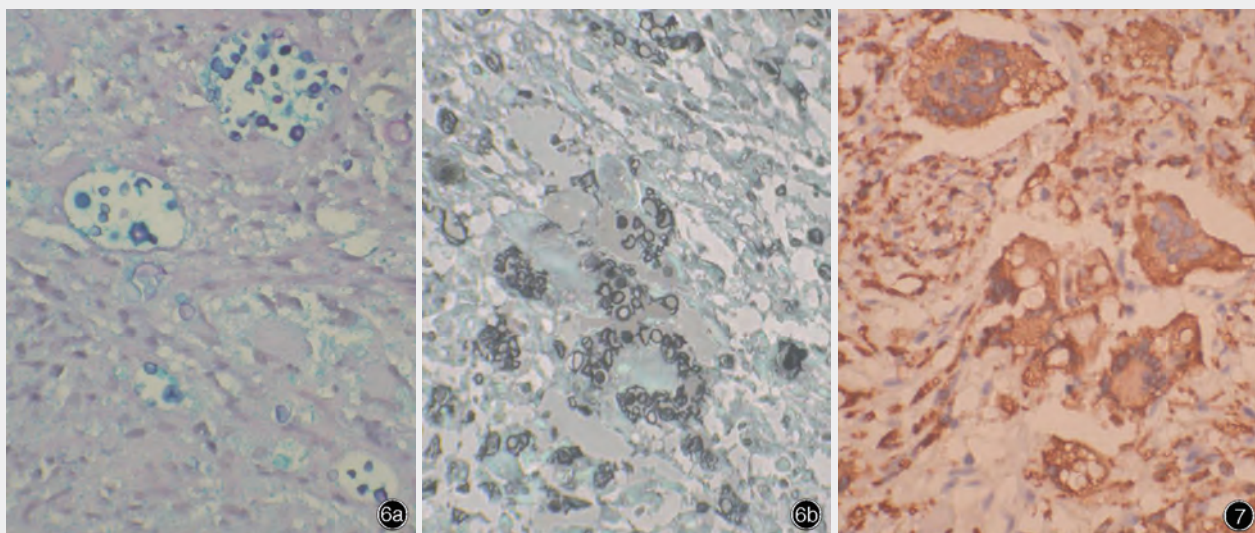


图6 光学显微镜观察所见 6a 隐球菌为厚壁孢子,呈紫红色或蓝色,大小不等,可见单孢出芽 AB-PAS染色 ×400 6b 隐球菌厚壁孢子呈黑色 PASM染色 ×400 图7 光学显微镜观察可见多核巨细胞内成团隐球菌,其中多核巨细胞胞质CD68表达阳性,孢子不着色 免疫组织化学染色(EnVision二步法) ×400

断为双侧浸润型肺结核, MRI和CT检查均显示为右侧额叶占位性病变。最终经手术后病理诊断为隐球菌性肉芽肿和(或)隐球菌瘤,伴肺隐球菌感染(未经病理证实)。

隐球菌性肉芽肿的诊断包括:影像学检查、实验室检查和(或)真菌培养,以及病理检查。其中以MRI检查最具特征性<sup>[11-13]</sup>,基于CT检查发现颅内占位性病变包括脓肿、结核瘤、脑膜瘤、胶质瘤和炎性假瘤等,很难单独依靠CT作出鉴别诊断,需进一步行MRI检查。隐球菌瘤在MRI上的特征性表现为T<sub>2</sub>WI呈低信号,与周围水肿带的高信号相对应。实

验室检查和(或)真菌培养,脑脊液离心后细菌涂片中可发现圆形厚壁并围以厚荚膜的酵母样细胞<sup>[4]</sup>。采用血清学检查方法检出隐球菌荚膜多糖抗原,对该病具有鉴别诊断价值,在已确诊的隐球菌性脑膜炎患者中约有94%脑脊液和70%血清标本中可检出隐球菌抗原,其在沙保培养基上形成棕黄色黏液样菌落。新型隐球菌的特殊形态及其对器官的选择(主要侵犯中枢神经系统和肺脏)是病理检查诊断隐球菌病的关键<sup>[1,2]</sup>。(1)新型隐球菌的形态特征:为圆形或椭圆形酵母菌,直径2~20 μm,多单孢芽生,具有宽阔而又有折光性的胶质样荚膜;荚膜由黏多

糖组成,厚 3~5  $\mu\text{m}$ 。隐球菌 HE 染色呈淡红色,不易察觉。而高碘酸-雪夫(PAB)染色、阿利新蓝(AB)染色或 Gomori 六胺银染色则清晰可见,陈旧性病灶内菌体较大,芽生状态少见,但可见一侧胞壁塌陷呈“碗”形或“盔”形的退变菌体。(2)病变特征:肉眼可见,早期病变区域呈黄白色胶冻状外观;肉芽肿形成时呈结节状,切面灰白、黄白色,质地坚硬,其间可见半透明小囊腔。显微镜下可见较新的病变主要由大量繁殖的隐球菌及其引起的炎性细胞浸润所构成,主要为单核细胞、淋巴细胞和浆细胞;病变区胶样液化,大量隐球菌聚积,与液化坏死的脑组织混合,形成囊肿;陈旧性病变则表现为肉芽肿形成,主要由单核细胞、上皮样组织细胞及多核巨细胞等构成,病变周围组织常伴有纤维组织和(或)胶质纤维增生。

中枢神经系统新型隐球菌感染的难治性,主要有两个含义:一方面是隐球菌荚膜上的黏多糖和(或)多聚糖成分对吞噬的抵抗性;另一方面是对疾病的认识不够,诊断过程中警惕性不高。美国耶什华大学阿尔伯特·爱因斯坦医学院(Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University)发表在 *Proc Natl Acad Sci USA*(美国国家科学院院刊)<sup>[10]</sup>的一项研究结果显示,围绕在新型隐球菌周围的荚膜是造成感染不可缺少的结构,当隐球菌进入宿主后荚膜即开始膨大。新型隐球菌这种保护性荚膜是由黏多糖和(或)多聚糖组成的,是一种长链糖分子;通过动态光散射技术,发现荚膜的膨大是通过其外围更多糖类分子连接在一起实现的,其结果是在外面形成辐射状的大分子。科学家也倾向于将多聚糖视为麻烦分子(troublesome),因为它可以连接很长。随着这种多聚糖分子的加长,荚膜膨大,免疫系统中的巨噬细胞很难吞噬消灭它,以此认为多聚糖可能就是新型隐球菌的帮凶。

## 参 考 文 献

- [1] Prdyson RA, Goldblum JR. *Neuropathology (a volume in the foundations in diagnostic pathology series)*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Press, 2007: 301-302.
- [2] Ellison D, Love S, Chimelli L, et al. *Neuropathology (a reference text of CNS pathology)*. 2nd ed. Edinburgh, London, New York Oxford Philadelphia ST Sydney Tokyo: Mosby Press, 2004: 357-359.
- [3] Subramanian S, Mathai D. Clinical manifestations and management of cryptococcal infection. *J Postgrad Med*, 2005, 51 (Suppl 1):21-26.
- [4] Jamjoom AB, al-Hedaithy SA, Jamjoom ZA, et al. Intracranial mycotic infections in neurosurgical practice. *Acta Neurochir (Wien)*, 1995, 137(1/2):78-84.
- [5] Kushawaha A, Mobarakai N, Parikh N, et al. Cryptococcus neoformans meningitis in a diabetic patient - the perils of an overzealous immune response: a case report. *Cases J*, 2009, 2: 209.
- [6] Cunliffe CH, Fischer I, Monoky D, et al. Intracranial lesions mimicking neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133:101-123.
- [7] Colom MF, Frasés S, Ferrer C, et al. First case of human cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Spain. *J Clin Microbiol*, 2005, 43:3548-3550.
- [8] 柏涌海, 朱元杰, 温海. 隐球菌病免疫治疗的研究现状. *中国真菌学杂志*, 2006, 1:121-123.
- [9] Shankar SK, Mahadevan A, Sundaram C, et al. Pathobiology of fungal infections of the central nervous system with special reference to the Indian scenario. *Neurol India*, 2007, 55:198-215.
- [10] Frases S, Pontes B, Nimrichter L, et al. Capsule of *Cryptococcus neoformans* grows by enlargement of polysaccharide molecules. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 1228-1233.
- [11] Drouet A, Amah Y, Pavic M, et al. Subacute meningoradiculomyeloencephalitis due to cryptococcosis infection. *Rev Med Interne*, 2005, 26:403-408.
- [12] Dubey A, Patwardhan RV, Sampth S, et al. Intracranial fungal granuloma: analysis of 40 patients and review of the literature. *Surg Neurol*, 2005, 63:254-260.
- [13] Gültasli NZ, Ercan K, Orhun S, et al. MRI findings of intramedullary spinal cryptococcoma. *Diagn Interv Radiol*, 2007, 13:64-67.

(收稿日期:2010-06-27)

## 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会成立

中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会于 2010 年 3 月 18 日由中华人民共和国民政部正式批准、登记,并颁发证书,于 2010 年 6 月 26 日正式成立。学会在中华预防医学会的领导下,本着专业、指导、前沿、交流、纽带的宗旨,开展以下各项工作:(1)在全国推动和发展脑血管疾病的防治工作,并为政府提供脑卒中预防策略。(2)科学、规范、系统地开展脑血管疾病的防治研究,并向全国范围推广。(3)加强国际交流,建设国内外学术交流的平台,畅通国内外学术交流的渠道,使国内的神经病学与国际接轨。(4)为地方培训专业的脑血管疾病医疗从业人员。(5)普及大众对脑血管疾病的认识,增加公众对脑血管疾病预防、识别和治疗的知晓率,减少残障,提高患者生活质量。(6)创建专业网站及专业期刊,进行远程讲座及咨询,服务于广大医师。中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会首届会长为首都医科大学附属北京天坛医院王拥军教授。