

· 临床病理(例)讨论 ·

发热 头痛 右侧肢体无力 言语含糊

李秀丽 卢强 马凌燕 崔丽英

【关键词】 脑膜炎, 隐球菌性; 结核, 脑膜; 两性霉素 B; 氟胞嘧啶; 病例报告

【Key words】 Meningitis, cryptococcal; Tuberculosis, meningeal; Amphotericin B; Flucytosine; Case reports

A 27-year-old man with headache, fever, limb weakness and inarticulate speech

LI Xiu-li, LU Qiang, MA Ling-yan, CUI Li-ying

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcly@yahoo.com.cn)

病历摘要

患者 男性, 27 岁。主因头痛 4 个月, 发热、右侧肢体无力 2 个月, 言语含糊 5 d, 于 2011 年 5 月 21 日入院。患者于入院前 4 个月(2011 年 1 月)无诱因出现头痛, 不伴发热, 不影响日常工作。外院行头部 CT 检查无异常发现, 亦未予以治疗; 1 个月后(2011 年 2 月底)头痛症状加剧, 伴非喷射性呕吐, 且间断出现发作性左侧肢体麻木、无力, 每次持续约 15 min(2011 年 3 月初); 发病后 2 个月时(2011 年 3 月底)间断出现视物成双, 外院 MRI 增强扫描(2011 年 3 月 28 日)显示双侧额上回、小脑半球异常信号, 局部软脑膜异常强化(图 1), 遂至我院急诊(2011 年 3 月 31 日)。门诊体格检查: 双眼视力 0.9, 双侧视乳头水肿; 颈项强直可疑阳性。实验室检查: 血常规白细胞计数 $11.56 \times 10^9/L$ [$(4 \sim 10) \times 10^9/L$], 中性粒细胞比例 0.81(0.50 ~ 0.75); 腰椎穿刺脑脊液检查压力 $> 330 \text{ mm H}_2\text{O}$ ($1 \text{ mm H}_2\text{O} = 9.81 \times 10^{-3} \text{ kPa}$, $80 \sim 180 \text{ mm H}_2\text{O}$), 细胞总数 $460 \times 10^6/L$ 、白细胞计数为 $180 \times 10^6/L$ [$(0 \sim 10) \times 10^6/L$], 单核细胞比例为 0.95, 蛋白定量为 1000 mg/L ($150 \sim 450 \text{ mg/L}$)、葡萄糖 1.60 mmol/L ($2.30 \sim 4.10 \text{ mmol/L}$)、氯化物 117 mmol/L ($120 \sim 132 \text{ mmol/L}$)。急诊予以静脉滴注甘露醇 250 ml (1 次/8 h)、甘油果糖 250 ml (1 次/12 h) 降低颅内压。次日(2011 年 4 月 1 日)出现发热, 体温 $38 \text{ }^\circ\text{C}$, 无其他伴随症状, 加用盐酸莫西沙星(拜复乐) 0.40 g (1 次/d) 静脉滴注抗炎治疗并收入院。患者自发病以来主诉常咳嗽, 无咳痰, 否认低热、盗汗、乏力等症状。入院前 3 个月体重减轻 10 kg 。

入院后完善各项实验室检查: 血尿便常规、血清红细胞沉降率(ESR)、超敏 C-反应蛋白(hsCRP)均于正常值范围; 结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验、痰液抗酸染色、血清结核杆菌感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)均呈阴性反应; 胸部 CT 检查显示左肺条索状影(图 2); 入院后(2011 年 4 月 6 日)再次行腰椎穿刺, 脑脊液压力 $> 330 \text{ mm H}_2\text{O}$, 外观呈淡黄色、透明, 白细胞计数 $200 \times 10^6/L$ 、单核细胞比例 0.60、多核细胞比例 0.40, 蛋白定量 3120 mg/L 、葡萄糖 1.50 mmol/L 、氯化物 115 mmol/L , 感染免疫检测梅毒螺旋体(TP)快速血浆反应素试验(RPR)、新型隐球菌抗原、抗酸染色、T-SPOT.TB 试验均呈阴性反应。临床诊断: 中枢神经系统结核。予四联抗结核治疗(2011 年 4 月 7 日): 异烟肼 0.60 g (1 次/d)、利福平 0.60 g (1 次/d)、乙胺丁醇 0.75 g (1 次/d)、吡嗪酰胺 0.50 g (3 次/d) 口服, 并辅助泼尼松 30 mg (1 次/d) 口服抗炎和脱水降低颅内压。治疗近 3 周时(2011 年 4 月 25 日)行头部 MRI 检查, 显示病灶范围缩小, 病灶强化程度减低(图 3)。复查腰椎穿刺(2011 年 4 月 27 日)脑脊液压力 $> 330 \text{ mm H}_2\text{O}$, 白细胞计数 $180 \times 10^6/L$ 、单核细胞比例为 0.90、多核细胞比例为 0.10, 蛋白定量为 880 mg/L 、葡萄糖 1.50 mmol/L 、氯化物 116 mmol/L , T-SPOT.TB 试验呈阴性。患者头痛症状明显好转, 于 2011 年 4 月 28 日出院。出院后继续口服抗结核药物, 自觉症状基本消失。2011 年 5 月初无诱因出现阵发性眩晕, 伴视物成双, 数秒后症状自行消失, 发作 1 次/d, 于 2011 年 5 月 18 日就诊首都医科大学附属北京胸科医院, 当日停用全部抗结核药物和泼尼松(20 mg , 1 次/d), 体温再次升高至 $39 \text{ }^\circ\text{C}$, 并出现嗜睡、言语含糊、右侧肢体持续肌力减弱以及阵发性不自主抖动, 遂于 2011 年 5 月 20 日转入我院神经科。急诊体格检查: 嗜睡, 言语欠清晰; 双眼活动自如, 双侧外展均不及边、露白 1 mm ; 右侧鼻唇沟稍浅、伸舌右偏; 右侧肢体肌力 $4^+ \sim 5^-$ 级, 病理征阴性; 临床神经功能缺损[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)]评分 5 分; 头部 CT 检查无明显异常。眼科会

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.01.016

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcly@yahoo.com.cn)

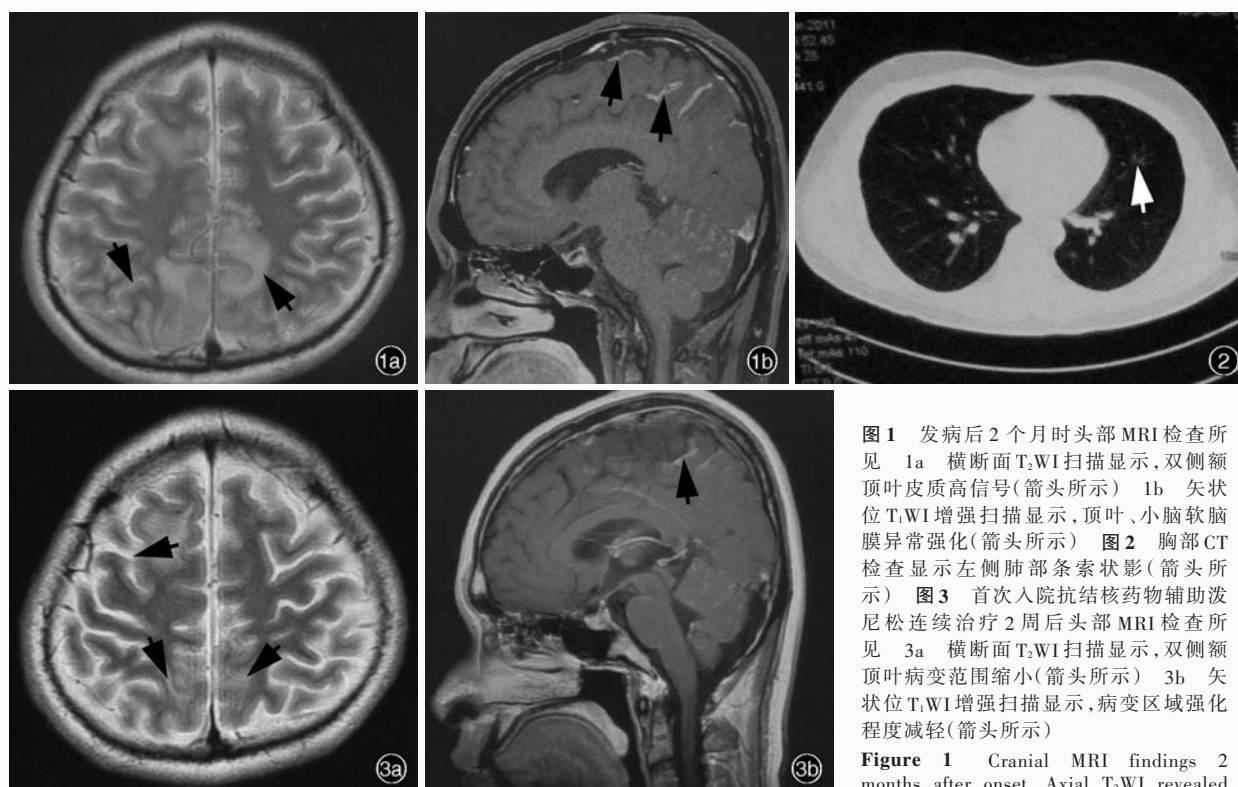


图 1 发病后 2 个月时头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T₂WI 扫描显示, 双侧额顶叶皮质高信号(箭头所示) 1b 矢状位 T₁WI 增强扫描显示, 顶叶、小脑软脑膜异常强化(箭头所示) **图 2** 胸部 CT 检查显示左侧肺部条索状影(箭头所示) **图 3** 首次入院抗结核药物辅助泼尼松连续治疗 2 周后头部 MRI 检查所见 3a 横断面 T₂WI 扫描显示, 双侧额顶叶病变范围缩小(箭头所示) 3b 矢状位 T₁WI 增强扫描显示, 病变区域强化程度减轻(箭头所示)

Figure 1 Cranial MRI findings 2 months after onset. Axial T₂WI revealed hyperintense in the bilateral frontal and

parietal lobes (arrows indicate, Panel 1a). Sagittal contrast enhanced T₁WI showed enhancement in parietal lobes and cerebellar pia mater (arrows indicate, Panel 1b) **Figure 2** Chest CT scan revealed fibrosis in the left lung (arrow indicates) **Figure 3** MRI findings 2 weeks after antituberculosis treatment with oral prednisone. Axial T₂WI showed the diminishing lesion in the bilateral frontal and parietal lobes (arrows indicate, Panel 3a). Sagittal contrast-enhanced T₁WI showed the alleviated enhancement (arrow indicates, Panel 3b)

诊:视乳头水肿待查? 临床拟诊:中枢神经系统感染;急性脑梗死;高血压。恢复抗结核药物治疗,异烟肼 0.60 g(1 次/d)、利福平 0.60 g(1 次/d)、乙胺丁醇 0.75 g(1 次/d)、吡嗪酰胺 0.50 g(3 次/d)口服,同时还辅助应用头孢曲松(罗氏芬)2 g(1 次/d)、盐酸莫西沙星 0.40 g(1 次/d)静脉滴注抗炎,阿司匹林(拜阿司匹林)0.20 g(1 次/d)、卡马西平(得理多)0.20 g(2 次/d)、尼莫地平(尼莫同)30 mg(3 次/d)口服和银杏叶提取物(金纳多)70 mg(1 次/d)静脉滴注治疗,于 1 d 后(2011 年 5 月 21 日)患者自觉嗜睡及右侧肌力有所好转,为进一步诊断与治疗再次收入院。患者自发病以来精神尚可,食欲差,睡眠尚可,大小便正常,体质量较上次出院时约增加 3 kg。否认光过敏、口腔溃疡及关节疼痛等病史。

既往史 高血压病史 10 年,血压高时达 158/96 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),未予治疗。

个人史及家族史 患者为广东人,久居北京,否认鸽子接触史和宠物饲养史,无结核病患者接触史。患者家族史亦无特殊。

入院后体格检查 神志清楚,构音欠清晰,高级智能基本正常。双眼眼球外展露白,右侧鼻唇沟略浅,伸舌轻度右偏,余脑神经无异常。四肢肌张力基本正常,右侧肢体肌力 5 级;四肢腱反射对称引出;右侧共济运动稍差;感觉对称存

在;双侧病理征阴性;脑膜刺激征阳性。

诊断与治疗经过 入院后继续接受四联抗结核治疗:异烟肼 0.60 g(1 次/d)、利福平 0.60 g(1 次/d)、乙胺丁醇 0.75 g(1 次/d)、吡嗪酰胺 0.50 g(3 次/d)口服,以及予泼尼松 20 mg(1 次/d)口服、甘露醇 250 ml(1 次/8 h)静脉滴注抗炎和脱水降低颅内压;加用阿司匹林 0.20 g(1 次/d)、尼莫地平 30 mg(3 次/d)口服治疗脑梗死,加用卡马西平 0.20 g(2 次/d)口服控制肢体不自主运动。入院后体温逐渐下降,右侧面瘫及肢体无力症状逐渐好转;实验室检查尿尿便常规、凝血功能试验、肾功能试验、感染免疫检测(四项)、红细胞沉降率、血清抗结核分枝杆菌(TB)抗体、血清 T-SPOT.TB 试验、布氏杆菌凝集试验(BA_{gg})、囊虫抗体等各项指标均于正常水平。外周血 T 细胞和 B 细胞亚群分析:CD4 细胞百分比为 25.90%[(38±8)%],绝对值为 588×10⁶/L[(849±288)×10⁶/L],CD4/CD8 比值为 0.86(1.54±0.59);结论:CD4⁺T 细胞比例下降、绝对值正常,CD4/CD8 比例倒置。肝功能试验丙氨酸转氨酶(ALT)为 78 U/L(5~40 U/L);血清超敏 C-反应蛋白为 3.36 mg/L(0~3 mg/L);脑电图无异常;头部 MRI(2011 年 5 月 26 日)检查显示,左侧基底节片状亚急性脑梗死灶,右侧丘脑片状强化病灶;头部 MRA 扫描未见异常(图 4)。再次入院(2011 年 5 月 23 日)后腰椎穿刺测脑脊液压力低而未测出,

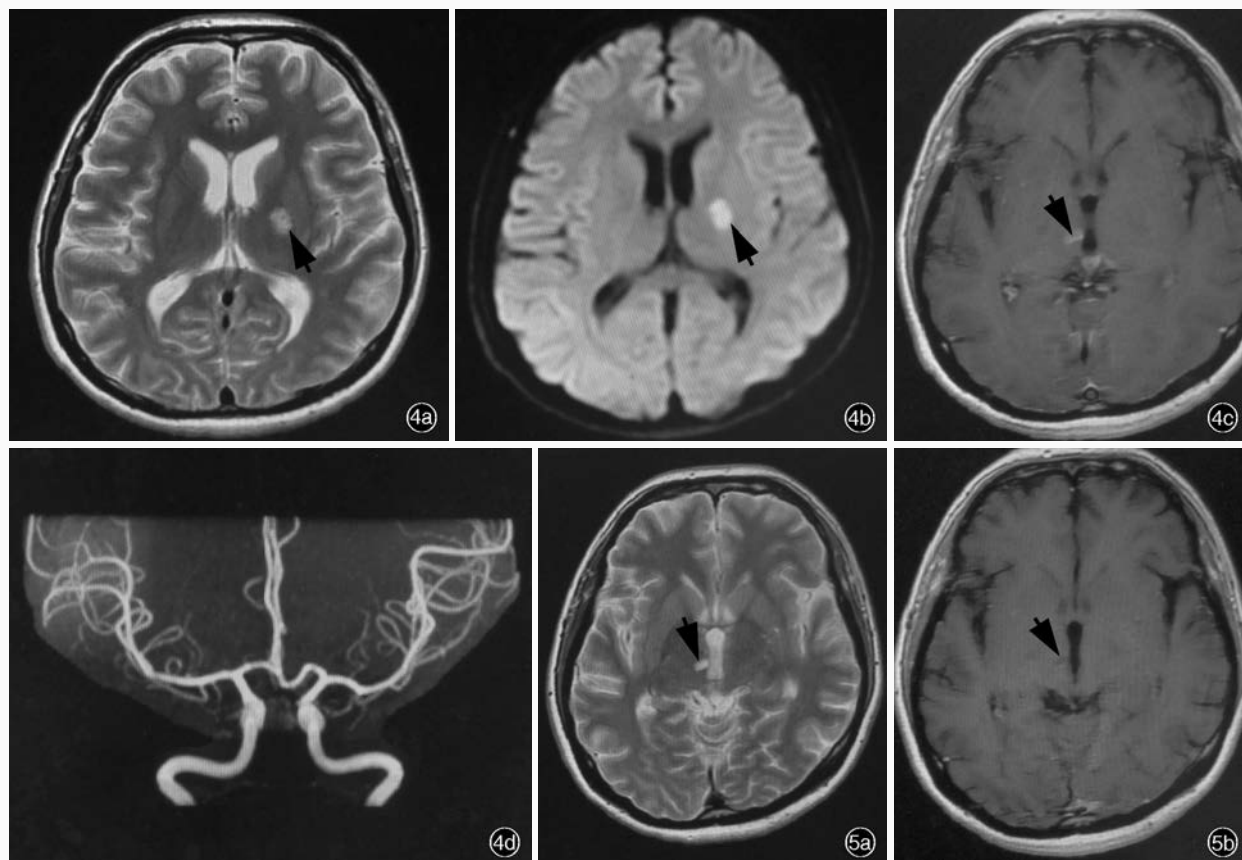


图 4 再次发病后持续右侧肢体肌力减弱第 8 天时头部影像学检查所见 4a 横断面 T₂WI 扫描可见左侧内囊后肢稍高信号(箭头所示) 4b 横断面 DWI 序列显示左侧内囊后肢异常高信号(箭头所示) 4c 横断面 T₁WI 增强扫描可见右侧丘脑异常强化信号(箭头所示) 4d MRA 检查未见明显异常 **图 5** 经两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶连续治疗 27 天后头部 MRI 检查所见 5a 横断面 T₂WI 扫描显示右侧丘脑陈旧性病变(箭头所示) 5b 横断面 T₁WI 增强扫描显示基底节异常强化病灶消失(箭头所示)

Figure 4 Imaging examination findings 8 d after the onset of persistent weakness in right limbs. Axial T₂WI showed slight hyperintense in the left posterior limb of internal capsules (arrow indicates, Panel 4a). Axial DWI revealed hyperintense in the left posterior limb of internal capsules (arrow indicates, Panel 4b). Axial contrast enhanced T₁WI revealed enhanced lesion in right thalamus (arrow indicates, Panel 4c). MRA suggested the vascular condition was normal (Panel 4d) **Figure 5** MRI findings 27 d after the treatment of amphotericin B plus 5-flucytosine. Axial T₂WI showed inactive lesion in right thalamus (arrow indicates, Panel 5a). Axial contrast enhanced T₁WI revealed the enhancement of basal ganglia had disappeared (arrow indicates, Panel 5b)

细胞总数 $2400 \times 10^6/L$ 、白细胞计数 $210 \times 10^6/L$ 、单核细胞比例 0.98、多核细胞比例 0.20, 蛋白定量 1600 mg/L、葡萄糖 1.20 mmol/L、氯化物 119 mmol/L, 墨汁染色阴性, 隐球菌抗原呈阳性反应(1:8); 同期外周血隐球菌抗原检测亦呈阳性反应(1:32)。此后连续两次(2011 年 5 月 25 日和 6 月 1 日)腰椎穿刺脑脊液压力分别为 100 和 300 mm H₂O, 脑脊液培养均见隐球菌生长(1 和 3 CFU), 墨汁染色呈阴性。停用四联抗结核治疗, 改为两性霉素 B 静脉滴注及 5-氟胞嘧啶(5-FC) 1.50 g(3 次/d)口服, 两性霉素 B 逐渐增量(第 1 天 1 g、第 2 天 3 g、第 3 天 5 g), 同时继续予以甘露醇 250 ml(3 次/d)静脉滴注降低颅内压。治疗 3 d 后(2011 年 6 月 5 日)复查肝功能试验丙氨酸转氨酶 112 U/L, 与之前水平比较明显升高。因患者同时出现较为严重的静脉炎, 故将治疗方案调整为:(1)诱导期, 两性霉素 B 脂质体 200 mg/d × 5 周静脉滴注, 随后两性霉素 B 脂质体 250 mg/d × 3 周静脉滴注, 同时口服 5-氟胞嘧

啶 1.50 g(3 次/d)。(2)巩固期, 氟康唑 400 mg/d × 6 周口服。经上述治疗 2 周后复查脑脊液隐球菌培养结果呈阴性。此后连续 3 次脑脊液细菌培养均未见隐球菌生长, 蛋白定量及葡萄糖水平也基本恢复正常水平, 外周血和脑脊液隐球菌抗原检测均于治疗 8 周后转阴, 脑脊液白细胞计数明显下降, 但仍未降至正常值范围(出院前复查脑脊液白细胞计数 $40 \times 10^6/L$ 、单核细胞比例 1、多核细胞比例 0)。住院近 40 d 时(2011 年 6 月 29 日)头部 MRI 检查显示, 左侧基底节和右侧丘脑异常信号演变为慢性期表现; 右侧额顶叶软脑膜异常强化病灶基本消失; 左侧额顶叶软脑膜异常强化范围较前明显缩小(图 5)。2011 年 7 月 29 日患者临床症状完全消失出院。

临床讨论

神经内科主治医师 (1)定位诊断: 该患者右侧肢体肌力减弱, 右侧中枢性面舌瘫, 定位于左侧面神经核以上锥体束;

颅内高压、脑膜刺激征阳性,定位于脑室脑膜系统;眩晕、复视,定位于后循环供血区脑干可能,但也不排除患者颅内高压导致脑神经受累引起复视。综上所述,患者有脑实质、脑膜同时受累。(2)定性诊断:该患者脑膜脑炎诊断明确,就辅助检查而言,目前尚无病原学直接证据,以脑膜受累为主,脑脊液检查显示以淋巴细胞为主的混合细胞反应,白细胞计数中度升高,蛋白定量升高,葡萄糖和氯化物水平降低,首先应考虑结核性脑膜脑炎;首次入院抗结核药物治疗病情好转,院外停药后症状加重,再次入院急诊予以抗生素和抗结核药物治疗后病情有一定好转,均支持结核分枝杆菌感染。此次呈急性发病,以局灶性神经功能缺损症状为主,结合影像学检查考虑缺血性脑血管病。结核性渗出物可影响流经的血管,继发血管炎炎症改变即结核性动脉炎,脑梗死是结核性动脉炎的常见并发症,特别是以位于颅底的大脑中动脉和豆纹动脉最易受累。但是该患者抗结核药物治疗过程中病情仍有反复,而且颅底脑膜受累症状不突出、不典型,需警惕分枝杆菌中的其他种类或奴卡菌等非典型细菌感染,目前所用抗生素对其有一定覆盖,由于此类病原菌培养阳性检出率低,脑脊液培养阴性也不能排除,必要时可行脑膜组织活检寻找病原学证据。鉴别诊断:(1)隐球菌性脑膜脑炎,隐球菌性脑膜脑炎与结核性脑膜脑炎临床和脑脊液改变极为相似,因此较难区分,脑脊液墨汁染色和隐球菌抗原检测有助于鉴别诊断。若经上述检测仍不能鉴别,治疗原则应首先考虑抗结核药物治疗。该患者脑脊液墨汁染色及隐球菌抗原检测均呈阴性,由于隐球菌抗原检测灵敏度高达 90%,因此隐球菌感染的可能性较小,且未行抗真菌药物治疗病情即有所好转,故不支持隐球菌性脑膜脑炎,可多次复查外周血和脑脊液隐球菌抗原以排除诊断。(2)脑膜癌病,患者为青年男性,无其他部位肿瘤证据,多次脑脊液细胞学检查均未发现肿瘤细胞,经抗炎治疗病情好转,基本可排除肿瘤性病变。(3)病毒性脑膜脑炎,患者以脑膜受累为主,病程相对迁延,多次脑脊液检测均表现为中性粒细胞比例增加,基本可以排除病毒性脑膜脑炎。

神经科教授 结合患者脑脊液显著炎症性改变,脑膜脑炎的诊断较为明确,就患者病程迁延及对抗结核药物治疗有效来看,病原学还是考虑结核分枝杆菌感染的可能。不支持此诊断的证据为,病变以颅内凸面为主,并非颅底最重;且抗酸染色、结核分枝杆菌培养甚至 T-SPOT.TB 试验、PPD 试验均呈阴性,未发现直接的病原学证据,需考虑是否存在其他感染如新型隐球菌。鉴别诊断应注意脑膜癌病,多次脑脊液细胞学检查未见异常细胞,且经抗结核药物治疗后患者病情确实有所好转,其临床症状较脑膜癌病偏良性。

神经科主治医师 该患者脑脊液隐球菌抗原检测及培养均呈阳性,隐球菌性脑膜脑炎诊断明确。隐球菌性脑膜脑炎为机会性感染,好发于免疫力低下,尤其是细胞免疫功能低下的人群,获得性免疫缺陷综合征(艾滋病, AIDS)患者疾病进展期 CD4⁺ T 细胞绝对值 $< 100 \times 10^6/L$ 为易感因素;其他

还可见于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、糖尿病、孕妇等免疫功能受损人群。国外自 20 世纪 80 年代以来隐球菌性脑膜脑炎发病率剧增,此与人类免疫缺陷病毒(HIV)流行有关,格特变种型隐球菌因其强致病性可感染免疫功能正常者,且患者多病情严重;而国内则多为免疫功能正常者,其脑脊液隐球菌数量较少、抗原滴度低,但对抗真菌药物治疗效果良好。该患者早期隐球菌各项病原学检查均呈阴性,可能与其病原菌滴度较低有关。对于免疫功能正常的患者,隐球菌性脑膜脑炎的临床损害主要源于两方面:一方面为病原菌本身的致病性;另一方面为机体免疫损害。该患者虽未予以抗真菌药物治疗,但在进行抗结核药物治疗的同时曾应用中剂量的糖皮质激素治疗,症状有所好转可能是机体免疫功能损害减弱所致。治疗方面,2000 和 2010 年美国颁布的隐球菌病治疗指南均推荐两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶^[1-2],判断治疗有效的金标准为外周血和脑脊液隐球菌培养阴性,而抗原检测有一定滞后性,在指南推荐的治疗方案下,大多数患者脑脊液隐球菌培养可于 2 周内转阴,这与本文患者情况相符。脑脊液炎性细胞计数亦可作为反映炎症活动性的指标之一。该患者无获得性免疫抑制的实验室证据及临床表现,但其 CD4/CD8 比例倒置,提示患者将可能存在一定的免疫功能异常。

随 访

患者出院后继续口服氟康唑 400 mg/d,共治疗 6 周,出院约 3 个月时再次行腰椎穿刺脑脊液检查,压力 200 mm H₂O,白细胞计数略增高,蛋白定量、葡萄糖和氯化物水平均于正常值范围;隐球菌各项指标亦在正常水平。出院后 14 个月行头部 MRI 检查显示,除右侧丘脑小软化灶外,未见明显异常(图 6)。否认头痛、发热、视物模糊及复视等症状,无肢体麻木、无力。

讨 论

隐球菌广泛分布于周围环境,多达 30 余个种属,但仅少量种属具有致病性。新型隐球菌为最常见的引起侵入性真菌病的带荚膜酵母菌,因其外覆一层多糖荚膜,一般染色不易发现,故称为“隐球菌”。新型隐球菌通过呼吸道首先进入肺,大多数情况下可被肺的免疫系统所清除,故并不引起临床症状或仅表现出轻微临床症状;但当机体免疫功能受损时,新型隐球菌可经血液循环进入全身各个系统并引起相应部位的感染,而中枢神经系统感染是隐球菌感染最常见的表现类型之一。20 世纪 80 年代之前,隐球菌感染十分少见,主要见于处于免疫抑制状态的患者,如血液系统肿瘤、晚期肝脏病变、肾功能衰竭等。20 世纪 80 年代后,由于人类免疫缺陷病毒感染流行以及器官移植技术的开展,使隐球菌感染发病率迅速上升,成为临床常见的条件致病菌。我们往往将隐球菌感染与免疫抑制状态相关联,但根据近期文献报道,免

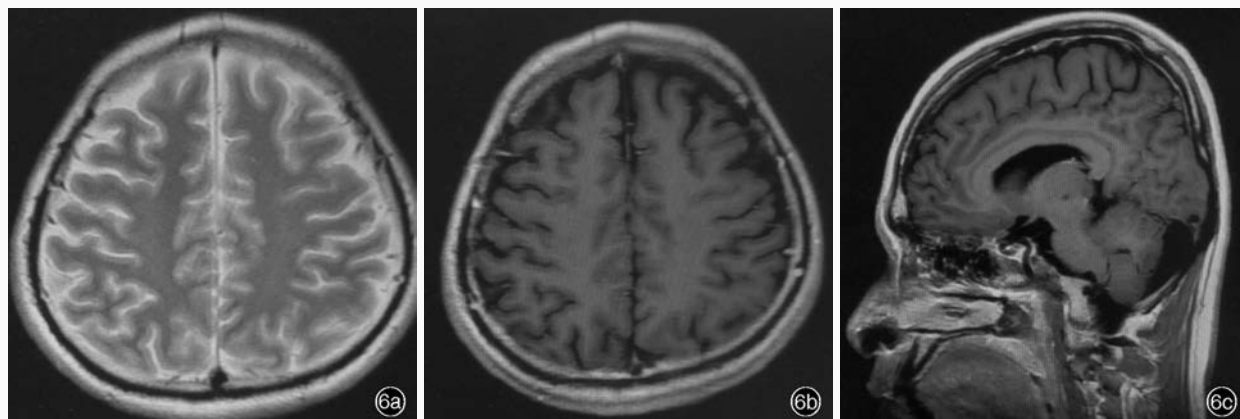


图 6 患者出院后 14 个月随访时头部 MRI 检查所见 6a 横断面 T₂WI 扫描基本正常 6b 横断面 T₁WI 增强扫描无异常发现 6c 矢状位 T₁WI 增强扫描基本正常

Figure 6 MRI findings during the following-up (14 months after discharge). Axial T₂WI showed no abnormality (Panel 6a). Axial contrast enhanced T₁WI revealed no abnormality (Panel 6b). Sagittal contrast enhanced T₁WI revealed no abnormality (Panel 6c)

疫功能正常的人群亦可罹患隐球菌性脑膜炎^[3]。

新型隐球菌感染的严重性取决于病原体自身毒性及机体免疫性两方面因素。外壁的荚膜多糖是新型隐球菌最主要的致病因子,其荚膜聚合物结构的不同是划分不同种属抗原的基础,根据不同的抗原性,新型隐球菌可分为新生隐球菌和格特变种型隐球菌,新生隐球菌主要感染艾滋病患者和处于免疫抑制状态的患者,而格特变种型隐球菌则主要感染免疫功能正常的患者,同时也可感染艾滋病患者,已有文献报道,格特变种型隐球菌更易导致播散性感染,且病情较严重^[4]。新型隐球菌感染可见于三类人群,即艾滋病患者、处于免疫抑制状态的患者(长期口服激素类药物、免疫抑制剂、糖尿病、孕妇等)和免疫功能正常的人群。Nguyen 等^[5]通过对 3 组隐球菌性脑膜炎患者的临床表现及预后进行对比发现,免疫功能正常患者脑脊液炎症反应较其他两组更为严重,病情严重程度和病死率也显著高于其他两组($P=0.040$),而且有部分患者可在抗真菌药物治疗后脑脊液抗原滴度和病原菌培养均转阴的情况下出现病情恶化,提示宿主免疫功能在新型隐球菌感染的发病机制方面也扮演着一定角色。

新型隐球菌性脑膜炎临床表现多样,可以归纳为三类症状:脑膜炎症状(发热、头痛、恶心呕吐)、局部脑实质症状(癫痫、瘫痪、意识状态改变)及并发症(颅内高压、脑神经麻痹、脑梗死、脑积水),部分患者还可出现抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)。脑梗死在隐球菌性脑膜炎患者中较为多见^[4,6],这是由于蛛网膜炎引起相应部位穿支动脉炎,进而导致脑梗死,此为活动性脑膜炎常见并发症。梗死灶可以单发亦可为多发,大多位于基底节、内囊及丘脑等部位,与慢性脑膜炎以颅底脑膜受累最重有关,而供应上述部位的穿支动脉均由此入颅,上述梗死灶的文献描述与本文患者脑梗死的部位相吻合。此外,脑积水也十分常见,除炎性渗出和脑脊液蛋白定量升高导致脑脊液回流障碍外,

Benesová 等^[7]对 13 例新型隐球菌性脑膜炎患者进行尸检,其病理结果提示新型隐球菌大量聚集于蛛网膜下隙,免疫功能正常的患者可于蛛网膜颗粒中发现明显的肉芽肿组织,导致脑脊液回流不畅。颅内高压与该病之病死率、病残率密切相关。刘正印等^[8]总结北京协和医院 1981–2001 年诊断与治疗的 26 例新型隐球菌性脑膜炎患者的临床资料发现,大多数患者临床症状无特异性,合并基础病变使临床病情判断更加复杂,外院误诊率高达 42%,误诊为结核性脑膜炎或狼疮性脑病复发。因此,单纯依靠临床症状无法进行早期诊断,继而延误治疗,影响预后。

中枢神经系统新型隐球菌感染的影像学无特异性,可出现软脑膜和脑实质强化、脑水肿、脑积水、脑梗死和 Virchow-Robin 间隙(VRS)增宽等表现,脑脊液改变无特异性,常与结核分枝杆菌感染相混淆。本文患者初诊即考虑为结核性脑膜炎,由于结核分枝杆菌病原学阳性检出率低^[9],因此二者鉴别诊断的主要依据在于:排除隐球菌性脑膜炎而非发现结核分枝杆菌感染的病原学证据。而新型隐球菌性脑膜炎的诊断需进行病原学检查,墨汁染色简单易行,特异性较高,但敏感性较差,根据文献报道的检测灵敏度为 5.20%~87%^[10-11],如将脑脊液以 500 r/min 离心 10 min 后再行墨汁染色可增加检出的敏感性^[12]。新型隐球菌抗原乳胶凝集试验灵敏度和特异度均可达 90%,是目前较为常用的临床诊断方法。新型隐球菌血液或脑脊液培养是诊断的金标准。上述检查结果阳性与否均基于脑脊液含菌量,对于病变局限于脑实质的新型隐球菌肉芽肿性病变,因脑脊液含菌量少,上述检查均不敏感,多需通过脑组织活检来明确诊断^[13],聚合酶链反应(PCR)对该病诊断有较高的敏感性,但假阳性率亦较高。墨汁染色和抗原检测在脑脊液仅存有死菌时仍呈阳性,因此对治疗有效性的判断存在滞后性。新型隐球菌抗原的检测方法基于抗原抗体反应,在含菌量过多时可出现后带效应,导致假阴性结果。因此常以真菌培养作为治疗是否有效

表 1 美国感染病学会 2010 年隐球菌性脑膜脑炎治疗指南^[2]Table 1. IDSA clinical practice guidelines of cryptococcal meningitis^[2]

Immune status of host	Induction therapy	Consolidation therapy	Maintenance therapy
HIV infection	Amphotericin B desoxycholate 0.70–1.00 mg/(kg·d) i.v. + 5-FC 100 mg/(kg·d) p.o., for 2 weeks Amphotericin B lipid complex 5 mg/(kg·d) i.v. + 5-FC 100 mg/(kg·d) p.o., for 2 weeks	Fluconazole 400 mg/d p.o., for 8 weeks	Fluconazole 400 mg/d p.o.
Organ transplantation	Liposomal amphotericin B 3–4 mg/(kg·d) i.v., for 2 weeks Amphotericin B lipid complex 5 mg/(kg·d) i.v. + 5-FC 100 mg/(kg·d) p.o., for 2 weeks	Fluconazole 400–800 mg/d p.o., for 8 weeks	Fluconazole 200–400 mg/d p.o., for 6–12 months
Non-HIV/ nontransplantation	Amphotericin B desoxycholate 0.70–1.00 mg/(kg·d) i.v. + 5-FC 100 mg/(kg·d) p.o., for 4 weeks	Fluconazole 400–800 mg/d p.o., for 8 weeks	Fluconazole 200 mg/d p.o., for 6–12 months

的最终标准。

2000 年美国国家过敏性疾病与感染病研究所 (NIAID) 颁布的临床指南仍将两性霉素 B 辅助 5-氟胞嘧啶推荐为一线诱导治疗方案, 可于最短的时间内清除病原菌, 而且两性霉素 B 无论单药或联合用药均有较为显著的疗效; 氟康唑可作为巩固或维持治疗的首选药物^[2]。无论中枢神经系统新型隐球菌感染是否合并其他系统播散性感染, 治疗方案均无变化。对于颅内团块状病变直径 > 3 cm 的患者, 由于其对抗真菌药物治疗反应欠佳, 在条件允许的情况下, 可采取外科手术^[1]。由于颅内高压与患者病死率、病死率关系密切, 指南推荐采取积极的降低颅内压治疗。基于新的研究及流行病学调查, 美国感染病学会 (IDSA) 在 2010 年发布了新的隐球菌病治疗指南 (表 1)^[2]。

两性霉素 B 为多烯类抗真菌药物, 通过作用于细胞膜上的麦角甾醇影响细胞膜通透性而发挥抑菌作用。有两种剂型, 一种为两性霉素 B 脱氧胆酸盐, 另一种为两性霉素 B 脂质体。两性霉素 B 脱氧胆酸盐价格便宜、应用广泛, 但其肾脏等不良反应较大, 而两性霉素 B 脂质体相对不良反应较小, 对于不能耐受脱氧胆酸盐不良反应者, 推荐应用脂质体, 但昂贵的价格在一定程度上限制了其临床应用。经研究证实, 器官移植后罹患隐球菌感染的患者分别使用两性霉素 B 脂质体和脱氧胆酸盐治疗, 90 天病死率分别为 10.90% 和 40%, 差异具有统计学意义 ($P=0.007$)^[14]。两性霉素 B 脂质体尚有独特的免疫调节作用, 可通过抑制体内炎症因子激活信号, 降低真菌感染过程中的炎症性损伤^[15]。有些学者认为, 糖皮质激素类药物可减轻水肿及炎性渗出, 可用于病情较严重的患者, 但目前尚存争议。

本文患者未发现基础病变, 但其血液 CD4/CD8 比值下降, 可能存在潜在的免疫功能异常。该患者早期因临床症状不典型, 实验室检查无特异性, 同时病原学检查呈阴性反应, 被误诊为结核性脑膜脑炎, 后经反复复查脑脊液病原学最终明确诊断为新型隐球菌性脑膜脑炎, 经规范的抗隐球菌治疗后, 恢复良好。因此, 对于临床疑似结核性脑膜脑炎但未发现病原学证据的患者, 需反复多次进行新型隐球菌病原学筛查以明确诊断。

参 考 文 献

- [1] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*, 2000, 30:710-718.
- [2] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010, 50:291-322.
- [3] Kidd SE, Hagen F, Tschirke RL, Huynh M, Bartlett KH, Fyfe M, Macdougall L, Boekhout T, Kwon-Chung KJ, Meyer W. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:17258-17263.
- [4] Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, Nguyen MH. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: a call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin Infect Dis*, 2006, 42:1443-1447.
- [5] Nguyen MH, Husain S, Clancy CJ, Peacock JE, Hung CC, Kontoyannis DP, Morris AJ, Heath CH, Wagener M, Yu VL. Outcomes of central nervous system cryptococcosis vary with host immune function: results from a multi-center, prospective study. *J Infect*, 2010, 61:419-426.
- [6] Lan SH, Chang WN, Lu CH, Lui CC, Chang HW. Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *QJM*, 2001, 94:247-253.
- [7] Benesová P, Buchta V, Cerman J, Zák P. Cryptococcosis: a review of 13 autopsy cases from a 54-year period in a large hospital. *APMIS*, 2007, 115:177-183.
- [8] Liu ZY, Wang AX, Li TS, Qin SL, Sheng RY. A clinical study of 26 cases of cryptococcal meningitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2002, 41:541-543. [刘正印, 王爱霞, 李大生, 秦树林, 盛瑞媛. 隐球菌性脑膜脑炎 26 例临床分析. *中华内科杂志*, 2002, 41:541-543.]
- [9] Odhiambo FA, Murage EM, Ngare W, Ndinya-Achola JO. Detection rate of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid specimens at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*, 1997, 74:576-578.
- [10] Huang KY, Huang YC, Hung IJ, Lin TY. Cryptococcosis in nonhuman immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Neurol*, 2010, 42:267-270.
- [11] Yang X, Wu RX, Kong FY, Xie P. The clinical and

cerebrospinal fluid cytological features of tuberculous meningitis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2012, 12:198-202.[杨笑, 吴若芬, 孔繁元, 谢鹏. 结核性脑膜炎临床及脑脊液细胞学分析. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12:198-202.]

[12] Sato Y, Osabe S, Kuno H, Kaji M, Oizumi K. Rapid diagnosis of cryptococcal meningitis by microscopic examination of centrifuged cerebrospinal fluid sediment. J Neurol Sci, 1999, 164:72-75.

[13] Li Q, You C, Liu Q, Liu Y. Central nervous system cryptococcoma in immunocompetent patients: a short review illustrated by a new case. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152:129-136.

[14] Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, Somani J, Gupta KL, del Busto R, Pruett TL, Sifri CD, Limaye AP, John GT, Klintmalm GB, Pursell K, Stosor V, Morris MI, Dowdy LA, Munoz P, Kalil AC, Garcia - Diaz J, Orloff S, House AA, Houston S, Wray D, Huprikar S, Johnson LB, Humar A, Razonable RR, Husain S, Singh N. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. Clin Infect Dis, 2009, 49:1721-1728.

[15] Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunocompromised hosts: immunopharmacology of modern antifungals. Clin Infect Dis, 2008, 47:226-235.

(收稿日期:2012-12-04)

· 临床医学图像 ·

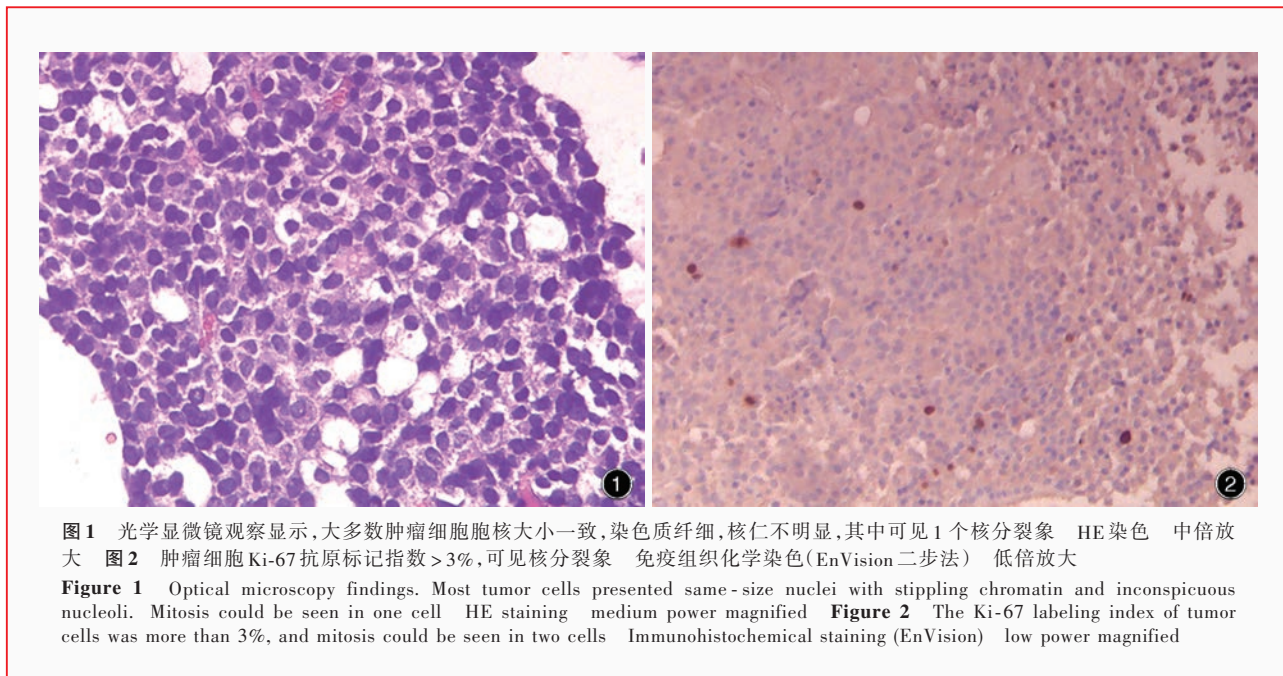
非典型垂体腺瘤

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.01.017

Atypical pituitary adenoma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: ll934065@126.com)



部分垂体腺瘤含不典型性细胞形态,提示其呈浸润性生长的侵袭性生物学行为。并非单纯指细胞核异型性,其他特征还包括细胞核分裂象增加(图 1)和 Ki-67 抗原标记指数 > 3%(图 2),以及细胞核 P53 免疫组织化学染色阳性。这些病理学特征通常鲜见于非侵袭性垂体腺瘤,几乎全部垂体癌均有上述病理学表现。凡具有上述病理学特点的中枢神经系统肿瘤,如无转移的证据,可作出“非典型垂体腺瘤”的诊断。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)