

儿童隐球菌性脑膜炎 12 例临床分析

魏林林 刘玉峰 王叨

(郑州大学第一附属医院儿科,河南 郑州 450052)

隐球菌性脑膜炎/脑膜脑炎(cryptococcal meningitis/meningoencephalitis)主要是由新型隐球菌感染脑膜和(或)脑实质所致的中枢神经系统感染,起病呈亚急性或慢性。近年来,在免疫功能低下的人群中隐球菌感染率逐年升高^[1],在免疫功能正常的人群中,随着广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用,隐球菌等条件致病菌的感染也越来越多^[2]。隐球菌性脑膜炎临床表现复杂,早期容易漏诊或误诊,且治疗疗程较长,病死率较高,若不积极有效治疗,可发生偏瘫、共济失调、双目失明等严重并发症,甚至危及患者生命。为提高临床医师对隐球菌性脑膜炎的认识,本研究回顾性分析 12 例隐球菌性脑膜炎患儿的临床表现、实验室检查、诊断、治疗及疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 研究对象

2006 年 1 月至 2011 年 8 月期间我院儿科共确诊隐球菌性脑膜炎患儿 12 例,其中男 5 例,女 7 例。发病年龄 2~9 岁,中位年龄 5 岁。4 例有明确的鸽子接触史,1 例同时查出有肺门淋巴结结核。3 例患儿 CD4⁺ T 细胞比例低于 20%,1 例补体 C3 下降至 0.59 g/L,HIV 均为阴性。

1.2 临床表现

12 例患儿中,8 例(67%)首发症状为发热,热程 1 周至 3 个月不等,中等热至高热,热型不规则,伴头痛、呕吐 3 例,伴咳嗽 4 例,抽搐 3 例,皮疹 1 例;4 例(33%)首发症状为头痛,开始为轻度阵发性头痛,后逐渐加重,伴恶心、呕吐,可自行缓解,但常反复。体查:脑膜刺激征阳性 6 例(50%),肝脾肿大 8 例(67%),浅表淋巴结肿大 6 例(50%),皮疹 1 例(8%)。确诊隐球菌性脑膜炎前行腰椎穿刺术 1~8 次,平均 3 次,病程 10~49 d。

1.3 实验室检查

所有患儿均进行血常规、血沉、C 反应蛋白

(CRP)、血培养及脑脊液常规、生化、墨汁染色、培养等检查,部分患儿进行 G 实验[血(1,3)- β -D-葡聚糖检测]、GM 实验(半乳甘露聚糖检测)及骨穿。其中 8 例患儿白细胞升高,1 例减低,其余在正常范围内,所有患儿血沉、CRP 均有不同程度的升高,6 例血培养阳性,G 实验均为阴性,2 例 GM 实验阳性,6 例骨髓嗜酸性粒细胞比例升高。所有患儿脑脊液压力均有不同程度的升高,墨汁染色均为阳性,5 例脑脊液培养阳性。见表 1~2。

1.4 头颅影像学检查

8 例患儿行头颅 CT 或 MRI 检查,其中 2 例(25%)表现为轻中度脑积水,2 例(25%)患儿脑 MRI 示双侧额顶枕叶、双侧基底节区、双侧丘脑及双侧小脑半球多发长 T1W、长 T2W 信号;4 例(50%)未见明显异常。

1.5 治疗及转归

12 例隐球菌性脑膜炎患儿均进行抗真菌治疗,采用诱导/维持治疗的方案。诱导治疗平均 2~4 周,静脉注射两性霉素 B 药物剂量从小剂量每日 0.1 mg/kg 开始,逐渐增加至每日 0.5~1 mg/kg;鞘内注射两性霉素 B 亦从小剂量 0.025 mg 逐渐加量至 0.5 mg,2~3 次/周,共 10~24 次;氟康唑静脉注射剂量为每日 6~12 mg/kg,5 氟胞嘧啶口服剂量为每日 100 mg/kg。所有患儿在诱导治疗过程中均同时应用甘露醇或甘油果糖降颅压治疗。维持治疗中,5 例(42%)患儿口服氟康唑,3 例(25%)口服 5 氟胞嘧啶。总疗程 4~6 个月。具体诱导治疗方案及疗效见表 3。

1.6 药物不良反应

10 例(83%)患儿应用两性霉素 B 后出现恶心、食欲不振、腹部不适等胃肠道反应,定期复查肝肾功能,未见明显肝肾功能损害,2 例(17%)患儿出现低血钾,其中 1 例血清钾低至 2.5 mmol/L,伴麻痹性肠梗阻,另 1 例治疗过程中出现反复低血钾,最低 2.2 mmol/L,伴频繁抽搐。

表1 12例隐球菌性脑膜炎患儿的基本资料及实验室检查

编号	性别	年龄(岁)	白细胞($\times 10^9/L$)	血沉(mm/h)	CRP(mg/L)	G实验	GM实验	血培养	骨髓嗜酸性粒细胞比例(%)
1	女	2	17.66	43	35.6	-	-	+	18
2	男	5	7.67	47	53.2	-	-	+	8
3	男	9	25.67	130	77.8	-	+	+	20
4	男	2	14.96	41	41.6	-	-	+	5
5	男	4	15.09	100	55.4	-	-	-	未查
6	女	3	15.10	65	36.6	-	-	-	未查
7	女	5	14.30	70	88.9	-	-	+	22
8	女	6.5	13.95	45	43.8	未查	未查	-	未查
9	女	9	5.60	62	49.2	-	-	-	未查
10	女	6	2.51	51	59.8	-	-	-	未查
11	女	6	9.10	47	37.6	-	-	-	未查
12	男	2	23.90	71	44.0	-	+	+	35

表2 12例隐球菌性脑膜炎患儿初诊时的脑脊液特点

编号	外观	压力(mm H ₂ O)	白细胞($\times 10^6/L$)	淋巴细胞(%)	糖(mmol/L)	蛋白(g/L)	氯(mmol/L)	墨汁染色	培养
1	无色透明	350	15	46	2.9	0.24	114.0	+	+
2	无色透明	180	6	66	2.0	0.46	112.4	+	-
3	无色微混	280	13	56	3.0	0.42	117.0	+	-
4	无色微混	420	260	43	3.6	0.32	114.0	+	+
5	无色透明	360	85	80	2.6	0.30	115.6	+	+
6	淡黄微混	400	20	97	5.0	0.45	124.0	+	-
7	无色透明	220	10	20	2.4	0.95	107.0	+	+
8	无色微混	500	200	74	2.4	0.20	117.1	+	-
9	无色透明	480	249	89	3.62	0.45	110.0	+	-
10	无色透明	440	200	67	2.2	0.54	118.0	+	+
11	无色透明	300	14	54	5.0	0.31	126.0	+	-
12	无色微混	320	23	10	4.2	0.20	109.9	+	-

表3 12例儿童隐球菌性脑膜炎的诱导治疗方案及疗效

诱导治疗方案	例数	痊愈	好转	死亡或自动出院
AmpB + 5-FC	3	1	1	1
AmpB + 氟康唑	3	1	0	2
AmpB + 5-FC + 鞘内注射 AmpB	1	0	1	0
AmpB + 氟康唑 + 鞘内注射 AmpB	4	2	1	1
AmpB + 氟康唑 + 5-FC + 鞘内注射 AmpB	1	1	0	0

注：“痊愈”是指临床症状体征消失，脑脊液压力、常规、生化正常，连续3次墨汁染色及培养均阴性；“好转”是指临床症状好转，隐球菌计数明显减少，脑脊液墨汁染色及培养时有时无^[3]。AmpB：两性霉素B，未注明鞘内注射者为静脉注射；5-FC：5-氟胞嘧啶，口服；氟康唑：静脉注射。

2 讨论

新型隐球菌属酵母菌，在脑脊液、痰液或病灶组织中呈圆形或半圆形，周围包裹一层肥厚的胶质样荚膜。其广泛分布于自然界中，如土壤、干鸽粪、蔬菜、瓜果等，以及正常人的皮肤和粪便中，主要经呼吸道或皮肤黏膜破损处侵入人体，血行播散至脑、骨骼和皮肤等部位。新型隐球菌为条件致病菌，主要感染免疫功能低下的人群，如艾滋病、器官移植、长期应用糖皮质激素或免疫抑制剂患者，亦可感染免疫功能正常者。在本病例中，1例患儿合并肺门淋巴结结核，4例合并免疫

功能缺陷，余患儿均无基础疾病，且免疫功能均正常。

隐球菌性脑膜炎起病隐匿，首发症状多以发热、头痛、呕吐为主，体检可见肝脾、淋巴结肿大，半数患者脑膜刺激征阳性，缺乏神经系统特异体征，早期诊断困难，容易误诊、漏诊。本病例中有4例(33%)曾误诊为肺吸虫病、结核性脑膜炎、化脓性脑膜炎。故对临床上发热、头痛、呕吐，白细胞、血沉、CRP增高，尤其骨髓中嗜酸性粒细胞升高、脑膜刺激征阳性的患儿，要警惕隐球菌性脑膜炎的可能，需尽早做腰椎穿刺行脑脊液常规、生化、墨汁染色、培养等检查。

有文献指出G试验有助于早期诊断真菌感染，其特异性及灵敏度较高^[4]。但本病例中G试验均为阴性，这是因为隐球菌细胞壁中含有的1,3-β-D葡聚糖较少，且其外面包裹了一层厚厚的荚膜，很难将1,3-β-D葡聚糖释放到血液中^[5]。半乳甘露聚糖(GM)是曲霉菌丝壁上的多糖抗原，可用于侵袭性曲霉病的早期诊断。本病例中2例患儿GM试验阳性，治疗1周后复查转阴，这是因为新型隐球菌荚膜抗原和曲霉菌半乳甘露聚糖具有交叉抗原性，当血中出现高滴度隐球菌荚膜抗原时，GM试验可出现阳性^[6]。故认为G试验、GM试验在隐球菌性脑膜炎的诊断中价值有限。

脑脊液检查是诊断隐球菌性脑膜炎最重要的手段。在本研究中,12例隐球菌性脑膜炎患儿的脑脊液压力均升高,其中75%压力在300 mm H₂O以上,脑脊液细胞数多数增高,且以淋巴细胞增高为主,50%患儿的脑脊液蛋白含量轻度升高,42%患儿脑脊液中糖含量降低,50%患儿脑脊液中氯化物含量降低。本研究结果提示隐球菌性脑膜炎患儿的脑脊液检查结果无特异性,所以临床上如果对对本病认识不足,容易误诊为病毒性脑炎、结核性脑膜炎。

确诊隐球菌性脑膜炎主要依靠病原学检查,如脑脊液墨汁染色、血培养或脑脊液培养等。墨汁染色法查找隐球菌快速、简便,但首次阳性率不高,本研究病例确诊时行腰椎穿刺术1~8次,平均3次,提示对临床怀疑隐球菌脑膜炎患儿,应反复多次做脑脊液检查。脑脊液真菌培养是确诊隐球菌性脑膜炎的“金标准”,但所需时间较长,且阳性率不如墨汁染色高,本研究中12例(100%)患儿脑脊液墨汁染色均为阳性,仅5例(42%)培养出新型隐球菌。有文献指出,脑脊液乳胶凝集试验对诊断隐球菌性脑膜炎具有较高的敏感性和特异性^[7],但由于实验方法复杂、价格较贵等原因,国内仅部分医院开展。

近年来,国内外学者对于非HIV相关的隐球菌性脑膜炎的治疗均建议采用分期治疗的方式^[8-9],初始诱导治疗采用两性霉素B和5-氟胞嘧啶,应用氟康唑作为后续治疗,但治疗疗程各文献说法不一。美国感染病学会(IDSA)在2010年方案中建议非HIV、非器官移植者隐球菌性脑膜炎的治疗采用两性霉素B联合5-氟胞嘧啶诱导治疗4周序贯氟康唑(每日10~12 mg/kg口服)治疗8周。国内专家则建议,应用两性霉素B(每日0.5~1 mg/kg)联合5-氟胞嘧啶(每日100 mg/kg)诱导治疗8周,巩固治疗应用氟康唑200~400 mg/d,或伊曲康唑200~400 mg/d,至少12周。

两性霉素B的主要副作用为恶心、呕吐等胃肠道反应、畏寒、发热、贫血、低钾血症等,最严重的副作用为肾损害,本病例中2例出现低钾血症,故应用两性霉素B期间需定期复查血常规、肝肾功能、电解质等,及时对症处理。对于肾功能不全或无法耐受两性霉素B的患者,可考虑应用两性霉素B脂质体。

对于鞘内注射两性霉素B,国内专家认为鞘内注射两性霉素B能提高抗真菌治疗的疗效,但需警惕可能出现头痛、呕吐、双下肢疼痛感、暂时性截瘫、尿储留等并发症^[9];而美国感染病学会则不推荐鞘内注射两性霉素B^[8]。本病例中,在全身用药的基础上,6例(50%)患儿应用两性霉素B鞘内注射,未发生严重并发症,3例痊愈,2例好转,1例出现视物

模糊、感觉异常等中枢神经系统并发症。但因这6例患儿其他治疗方案不同,不能因此而评价鞘内注射两性霉素B的疗效,对于是否需常规鞘内注射两性霉素B,还有待大规模的随机对照研究。

文献指出高颅压是导致隐球菌性脑膜炎患儿死亡和治疗效果差的主要原因,积极有效地控制颅压可以显著减少隐球菌性脑膜炎患儿的病死率和神经系统并发症的发生^[10]。本研究中所有患儿在治疗过程中均及时应用甘露醇或甘油果糖降颅压处理,并未发生频发呕吐、抽搐等严重颅高压症状,这说明甘露醇和甘油果糖可有效地预防或治疗隐球菌性脑膜炎患儿的高颅压症状。若药物降颅压效果不理想,还可考虑行侧脑室穿刺引流。

隐球菌性脑膜炎若能早期诊断,根据指南建议治疗,且积极控制基础疾病,大部分是可以治愈的。本病例12例隐球菌性脑膜炎患儿治疗总有效率为67%,33%患儿死亡或自动出院。家属要求自动出院主要原因多与该病治疗疗程长、花费高、部分出现严重神经系统后遗症有关。早期诊断、早期规律治疗是降低该病病死率和改善预后的关键。

[参 考 文 献]

- [1] Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*[J]. Clin Microbiol Rev, 1995, 8(4): 515-548.
- [2] 刘正印,王爱霞,李太生,秦树林,盛瑞媛. 隐球菌性脑膜炎26例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(8): 541-543.
- [3] 胡崇宇,刘人恺,肖波,张忱,李艺,杨利,等. 脑脊液检测对隐球菌性脑膜炎的临床意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2010, 18(3): 187-189.
- [4] Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Read 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]. J Clin Microbiol, 2009, 47(1): 129-133.
- [5] 吕沛华,赵蓓蕾,施毅,文昱婷. 1,3-β-D-葡聚糖检测诊断侵袭性真菌感染的临床价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 31-34.
- [6] Dalle F, Charles PE, Blanc K, Caillot D, Chavanet P, Dromer F, et al. *Cryptococcus neoformans* Galactoxylomannan contains an epitope(s) that is cross-reactive with *Aspergillus* Galactomannan [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(6): 2929-2931.
- [7] Sivertsen EA, Torfoss D. Cryptococcal meningitis [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2004, 124(1): 28-30.
- [8] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, 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.
- [9] 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识 [J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2): 65-68.
- [10] van der Horst CM, Saag MS, Clood GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome [J]. N Engl J Med, 1997, 337(1): 15-21.

(本文编辑:邓芳明)