

神经系统疾病专题·病例报告

无乳链球菌感染致化脓性脑膜炎2例报道

王晓敏

(天津市儿童医院 ICU, 天津 300074)

例1: 患儿男, 2个月, 因发热、精神差4d伴前囟膨隆1d入院。体温最高39.3℃, 呈稽留热型, 同时吃奶差、嗜睡, 曾呕吐1次, 无抽搐。患儿系足月剖宫产, 生后体重增长2.7 kg。入院体查: T 37.7℃, P 130次/分, R 35次/分, BP 80/50 mm Hg。生长发育好, 神志清, 精神反应差, 呼吸平稳, 无发绀, 末梢循环好。皮肤未见出血点及皮疹, 前囟膨隆, 张力高, 1.5 cm × 1.5 cm, 双侧瞳孔等大等圆, 直径3 mm, 光反射存在, 颈亢(-)。双肺呼吸音清。心音有力、律齐, 无杂音。腹软, 肝脾未触及。四肢肌张力高, 膝腱反射(3+), 双侧巴氏征(+)。血常规检查示白细胞降低($2.58 \times 10^9/L$), 中性粒细胞比例降低(48%), 血小板 $306 \times 10^9/L$ 。C反应蛋白(CRP) 233 mg/L(参考值: <8 mg/L), 降钙素原PCT 9.98 ng/mL(参考值: 0~0.05 ng/mL)。肝肾功能、心肌酶、电解质、免疫功能均正常。脑脊液检查外观黄浊, 白细胞计数 $1090 \times 10^6/L$ (参考值: 0~ $20 \times 10^6/L$), 多核细胞80%(参考值: 3%~8%), 葡萄糖37 mg/dL(参考值: 40~70 mg/dL), 蛋白质132 mg/dL(参考值: 15~40 mg/dL), 氯化物112 mmol/L(参考值: 123~133 mmol/L)。入院当日送检血培养2次, 入院当日及第三日脑脊液培养2次, 4次培养均为无乳链球菌[B群, group B streptococcus (GBS)]。药敏试验结果示对氨苄西林、苄青霉素、头孢曲松、喹努普汀/达福普汀、万古霉素、利奈唑胺、替加环素敏感, 对呋喃妥因中介, 对红霉素、克林霉素、四环素、喹诺酮类(包括环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星)耐药。肺CT扫描未见异常。头颅CT扫描示脑室及脑外间隙略增宽。诊断为化脓性脑膜炎(GBS所致)、脓毒症。外院曾给予头孢曲

松治疗3d, 仍高热、精神差, 中毒症状重, 治疗效果不满意。入院后更改为美罗培南联合利奈唑胺治疗, 同时予甘露醇降颅压、止痉等对症处理。第4天体温下降至38℃左右, 精神好转, 复查血常规示白细胞 $18.27 \times 10^9/L$, 中性粒细胞68%, 血小板 $286 \times 10^9/L$ 。CRP 81 mg/L, PCT 3.54 ng/mL。脑脊液白细胞 $60 \times 10^6/L$, 多核细胞40%, 葡萄糖42 mg/dL, 蛋白质121.2 mg/dL, 氯化物103 mmol/L。入院第10天再次高热, 头颅MRI扫描示双侧额顶部硬膜下积液伴脑膜异常强化, 双侧基底节区多发结节影伴明显环形强化, 双侧大脑脚及基底节区点状DWI高信号病变, 脑室及脑外间隙增宽。考虑并发硬膜下积液、脑脓肿。继续抗感染治疗, 并行硬膜下穿刺, 隔日穿刺1次, 共5次。体温波动于38~38.5℃。入院第21天体温正常, 此后未再发热。多次复查血及脑脊液培养均阴性, 血白细胞、CRP、PCT正常, 脑脊液白细胞计数($30 \sim 40$) $\times 10^6/L$, 多核细胞60%~70%, 葡萄糖正常, 蛋白质90 mg/dL左右。复查头颅CT示多发结节状强化影较前稍减少, 双侧硬膜下积液减少。共住院50d, 体温平稳, 精神反应好, 体重增长, 脑脊液改变考虑为非感染因素所致, 停药出院。随诊1年2个月, 精神运动发育正常, 复查头颅CT示脑脓肿较前明显减少, 缩小, 脑室扩张较前好转。

例2: 患儿男, 35d, 因发热伴精神弱、拒乳1d入院。体温最高39.3℃。患儿系足月顺产, 体重增长好。入院体查: T 38℃, P 140次/分, R 30次/分, BP 75/50 mm Hg。精神反应差, 呼吸浅平, 无发绀, 脉搏有力, 末梢循环好。皮肤未见出血点及皮疹, 前囟膨隆, 张力高, 2.5 cm × 2.5 cm, 双侧瞳孔等大等圆, 直径2 mm, 光反射存在, 颈亢(-)。

[收稿日期] 2014-11-01; [接受日期] 2014-12-23

[作者简介] 王晓敏, 女, 硕士, 主任医师。

双肺呼吸音清。心音有力、律齐，无杂音。腹软，肝脾未触及。四肢肌张力较低，膝腱反射(2+)，双侧巴氏征(+)。血常规检查示白细胞 $3.54 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞比例44%，血小板 $349 \times 10^9/L$ 。CRP 173 mg/L，PCT >100 ng/mL。血电解质示低钠血症(Na^+ 125.6 mmol/L)，血钾正常(K^+ 4.61 mmol/L)，肝肾功能及免疫功能均正常。脑脊液检查外观混浊，白细胞计数 $3600 \times 10^6/L$ ，多核细胞72%，葡萄糖4 mg/dL，蛋白质366.4 mg/dL，氯化物91.5 mmol/L。入院当日血及脑脊液分别培养1次，均为GBS。两次药敏试验结果相同，对氨苄西林、苄青霉素、头孢曲松、喹努普汀/达福普汀、呋喃妥因、万古霉素、利奈唑胺、替加环素及喹诺酮类敏感，对红霉素、克林霉素、四环素耐药。影像学检查：胸片示右上肺斑片状密度增高影；腹部B超示肝脾肾未见异常；超声心动图检查示心脏大小正常，射血分数64%，短轴缩短率32%。脑电图检查示全导近平坦电活动，颞区及中央区夹杂少量1~2c/s低波幅 δ 波。诊断为化脓性脑膜炎(GBS所致)、脓毒症。给予头孢曲松、青霉素联合治疗，并予甘露醇降颅压、纠正电解质紊乱、止痉等对症治疗。入院后抽搐频繁，为全身性大发作，伴呼吸暂停，心率下降，2 h后给予气管插管机械通气。患儿仍间断抽搐，昏迷加重，伴体温不升、尿潴留，血钠波动于122~126 mmol/L。入院第3天复查血常规示白细胞 $4.5 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞58%，血小板 $189 \times 10^9/L$ 。CRP 152 mg/L，PCT 78.91 ng/mL。抗生素改为头孢曲松、利奈唑胺联合治疗。复查电解质示 Na^+ 126 mmol/L， K^+ 7.68 mmol/L， Cl^- 96 mmol/L；血气分析示pH 7.23， PCO_2 45 mm Hg， PO_2 114 mmHg，BE -8.3 mmol/L， HCO_3^- 19.2 mmol/L， SO_2 99%，提示低钠、高钾血症、代谢性酸中毒。复查超声心动图示左室收缩无力，射血分数38%，短轴缩短率20%。患儿Glasgow评分4分，伴血压降低、尿少，立即给予钙剂、5%碳酸氢钠、胰岛素等治疗高钾血症及纠酸、补钠、升压、维持循环容量治疗。4 h后复查电解质示 Na^+ 120 mmol/L， K^+ 10.72 mmol/L， Cl^- 90.7 mmol/L，伴反复心率下降、血压下降。入院72 h经抢救无效死亡。

讨论：GBS是导致新生儿及小婴儿严重感染的致病菌之一，尤其是晚发型感染，常引起脑膜

炎、脓毒症等，其发病隐匿且无特异性，易致误诊、漏诊，严重病例可致死亡。我院ICU收治的以上2例GBS感染致化脓性脑膜炎、脓毒症患儿，其中1例好转出院，1例死亡，本文总结这2例患儿临床特点的异同，并对二者不同预后进行初步分析。

2例患儿均确诊为晚发型GBS感染所致化脓性脑膜炎、脓毒症，临床特点有相似处：(1)二者均为1~2个月的小婴儿，生产史无异常，生长发育好；(2)均急性起病，以发热、精神差、拒乳为主要表现；(3)免疫功能检查均无先天性免疫缺陷证据；(4)脑脊液检查示典型化脓性改变，脑脊液培养与血培养为同一细菌—GBS；(5)依据药敏试验结果，初始经验治疗均为敏感抗生素。

(6)入院时血白细胞均降低，而CRP、PCT升高明显。以上特点提示小婴儿感染GBS后起病急、进展快，虽无免疫缺陷，但由于其非特异免疫功能不完善，不能迅速使感染局限，易泛化至脓毒症。对于临床考虑严重感染的患儿，当白细胞降低与其他升高的炎症指标(如CRP、PCT)不相匹配时，更应重视脓毒症的可能。因此在评估是否存在感染及感染程度时应综合评价实验室指标与临床状态。

2例患儿预后差异较大，其临床特征亦存在区别：(1)例1为剖宫产，例2为顺产；(2)与例1相比，例2病情发展更加急骤，迅速合并呼吸衰竭，且伴有难以纠正的低钠血症；(3)二者虽为同一细菌感染，但药敏试验结果有差异，除了二者对红霉素、克林霉素、四环素均耐药以外，例1对喹诺酮类抗生素亦耐药，而例2对喹诺酮类药物敏感性良好；(4)治疗后，例1血白细胞很快升高，而例2始终无增高；(5)例1虽然出现较多并发症如硬膜下积液、脑脓肿等，但预后较好，随诊1年余无严重后遗症，而例2虽积极治疗但病情进展快，入院72 h即死亡。GBS常寄生于直肠和女性生殖道，患儿可经产道或胎膜早破行剖宫产时感染。本组两例患儿感染途径不同，预后差异大，患儿病情进展及预后是否与感染途径有关需进一步观察。GBS耐药现象不严重，对青霉素、头孢曲松、万古霉素均高度敏感^[1]，但体外药敏试验与临床疗效往往不相一致。例1患儿外院初始治疗即应用头孢曲松，但疗效较差，更换为

碳青霉烯类和利奈唑胺后,中毒症状缓解明显,体温渐下降。虽然此二类药物组织浓度高,却仍未阻止脑脓肿等并发症的出现,例1疗程达5周时,脑脊液白细胞数、蛋白仍增高。药敏试验显示该菌对喹诺酮类抗生素耐药,是否存在多重耐药的可能使病程迁延,需加强观察。例2患儿入院即选择头孢曲松联合青霉素,均为敏感药物,但疗效差。对于严重感染患儿,初始经验性抗生素治疗应当覆盖常见G⁺和G⁻菌群,并根据药敏结果及时调整为目标治疗。对于已应用敏感抗生素的患儿也应每日进行疗效评价,及时更换无效病例的抗生素。2例患儿入院时头颅CT扫描已除外出血及占位性病变,例1入院10d时因再次高热复查头颅CT示出现脑脓肿等并发症。提示临床医生当患儿出现病情变化时应注意颅内并发症的可能,需影像学辅助判断,但亦应权衡该检查对患儿的不良影响。

晚发型GBS感染病死率约为2%~6%^[2]。本组例2患儿病情重,进展快,入院72h即死亡。其可能的死因:(1)抗感染无效:虽已选择敏感药物,但临床效果差,致感染不能控制;(2)免疫抑制:患儿入院时白细胞降低,治疗后白细胞始终无升高,提示脓毒症时机体免疫状态紊乱严重,预后差;(3)心肌抑制:入院时超声心动图正常,死亡前复查提示广泛心功能减退,脓毒症时的全身炎症反应过度引起心肌抑制是导致死亡的主要因素之一^[3];(4)脓毒症导致相对肾上腺皮质功能不全

(RAI):RAI包括肾上腺皮质激素相对不足和外周组织对糖皮质激素抵抗两方面。严重脓毒症继发RAI发病率约30%~50%^[4-5],但因病情严重程度不同会导致皮质醇水平差异较大,且临床表现缺乏特异性,使得RAI诊断标准难以统一。例2患儿出现急性高钾血症、低钠血症、血压下降,对血管活性药物及补液治疗反应差,提示RAI可能性较大^[6]。因患儿很快死亡未能及时查皮质醇水平及行促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激试验加以证实,但患儿血流动力学持续恶化也是判断RAI的重要指征。此病例提示我们应重视脓毒症并发RAI的可能,此时糖皮质激素的应用可能使病人受益。

[参 考 文 献]

- [1] Verani JR, McGee L, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC, 2010[J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-10): 1-36.
- [2] 全净净,姚开虎.新生儿B族链球菌感染预防策略的研究进展[J].中国当代儿科杂志,2014,16(10):1075-1080.
- [3] Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study[J]. Crit Care, 2008, 12(6): R158.
- [4] Maric PE, Zaloga ZP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem[J]. Chest, 2002, 122(5): 1784-1796.
- [5] Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, et al. Adrenal insufficiency in septic shock[J]. Arch Dis Child, 1999, 80(1): 51-55.
- [6] Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency[J]. J Intern Med, 2014, 275(2): 104-105.

(本文编辑:邓芳明)