

病例报告

早期脑室心房分流术治疗儿童隐球菌性 脑膜炎 2 例并文献复习

广诗琦 何芳 吴丽文 尹飞 彭镜

(中南大学湘雅医院儿科 / 湖南省儿童智力障碍研究中心, 湖南 长沙 410008)

病例 1: 患儿, 女, 10 岁, 因反复呕吐半月余、晕厥 1 次行头颅 CT 平扫, 提示脑积水、可疑第四脑室占位, 急诊行侧脑室外引流术, 术后第 2 天上午患儿诉轻微头痛, 复查头颅 CT 示双额部硬膜外血肿, 考虑过度引流所致, 收入院。既往体健, 家族史无特殊。

入院体查: T36.7℃, P98 次/min, R21 次/min, BP 112/67 mm Hg, 营养正常, 神志清楚, 精神欠佳, 皮肤弹性可, 巩膜无黄染, 浅表淋巴结未及, 双肺呼吸音粗, 未闻及罗音, 心腹无异常。脑室外引流管通畅, 固定稳妥, 格拉斯哥昏迷评分 15 分(睁眼反应 4 分, 言语反应 5 分, 运动反应 6 分), 语言流利, 思维、定向、理解、计算力正常, 双侧瞳孔等大等圆, 瞳孔直径 3 mm, 对光反射灵敏, 眼球运动自如。颈软, 双侧肢体肌力、肌张力正常, 腹壁反射对称, 各腱反射正常, 病理征未引出。

入院当日行开颅探查、颅内血肿清除术, 拔除侧脑室外引流管。术后体温 36.6~37.8℃, 复查腰穿, 脑脊液压力 350 mm H₂O, 脑脊液常规: 细胞总数 100 × 10⁶/L、白细胞数 60 × 10⁶/L、多个核细胞 10%, 脑脊液生化: 微量蛋白 1.36 g/L (参考值: 0.15~0.45 g/L)、葡萄糖 0.17 mmol/L (参考值: 2.5~4.4 mmol/L)、乳酸脱氢酶 111.0 U/L (参考值: <40 U/L)、氯 114.1 mmol/L (参考值: 120~130 mmol/L), 腺苷脱氢酶正常, 拟诊结核性脑膜炎(非活动期), 初步排除颅内细菌感染后, 于颅内血肿清除术后第 5 天行脑室心房分流手术, 术后予以头孢曲松抗炎及止血等对症治疗, 停用脱水、降颅压药物。患儿于术后第 2 天

发热, 体温 37.2~39.0℃, 轻微头痛, 无恶心呕吐及其他不适, 神经系统体查无异常, 复查腰穿: 脑脊液压力 80 mm H₂O, 细胞总数 230 × 10⁶/L、白细胞数 180 × 10⁶/L、多个核细胞 40%, 脑脊液微量蛋白 2.48 g/L、葡萄糖 0.13 mmol/L、乳酸脱氢酶 297.0 U/L、氯 116.5 mmol/L、腺苷脱氢酶正常, 考虑颅内感染, 改为万古霉素 + 美罗培南抗感染, 无明显好转。脑室心房分流术中留取的脑脊液培养提示真菌孢子, 诊断隐球菌性脑膜炎, 改为两性霉素 B 脂质体 + 氟胞嘧啶抗感染, 定期复查腰穿, 脑脊液压力 50~170 mm H₂O, 脑室心房分流手术后第 25 天、抗真菌治疗第 18 天起, 连续 5 次脑脊液墨汁染色及真菌培养阴性, 心脏、肝胆胰脾及泌尿系彩超、肺部 CT 等均未见隐球菌感染播散的征象, 两性霉素 B 脂质体于总疗程 94 d (总量 3.3 g) 时停用, 改用伏立康唑 (280 mg/d) + 氟胞嘧啶 (2.25 g/d) 抗真菌治疗。患儿出院后随访 36 个月, 术后 4 个月脑室系统形态恢复正常, 术后 9 个月停用抗真菌药物, 目前生长发育正常, 未遗留神经系统后遗症。除因过度引流调高分流管压力 1 次, 未出现其他分流管并发症。

病例 2: 患儿, 男, 11 岁, 因发热、头痛 9 d 入院。患儿无明显诱因出现发热, 热峰 39℃, 2~3 次/d, 伴头痛、呕吐 3 次, 非喷射状, 呕吐物为胃内容物, 无视物模糊、耳鸣、步态不稳、嗜睡等。既往体质一般, 易感冒、发热, 2~4 次/年, 1 岁时行腹股沟斜疝手术, 有结核接触史, 余无特殊。

入院体查: T38.1℃, P84 次/min, R16 次/min, BP 98/58 mmHg, Wt 26.4 kg, 营养一般, 神志清楚,

[收稿日期] 2018-05-20; [接受日期] 2018-07-27

[基金项目] 国家自然科学基金 (81771409)。

[作者简介] 广诗琦, 女, 博士研究生。

精神欠佳,皮肤弹性可、腹部可见陈旧性瘢痕,双肺呼吸音粗,心腹未见异常。四肢肌张力可,双膝反射可引出,颈抗、Kernig 征阳性。

辅助检查:血常规血红蛋白 109 g/L,余正常;脑脊液压力 270 mm Hg;脑脊液生化:葡萄糖 0.24 mmol/L,微量蛋白 1.39 g/L;脑脊液常规:潘氏试验阳性,细胞总数 $100 \times 10^6/L$,白细胞数 $50 \times 10^6/L$,多个核细胞 30.0%,单个核细胞 70%;脑脊液免疫全套:IgG 0.4 g/L(参考值:0~0.03 g/L),IgA 25.9 mg/L(参考值:0~11.1 mg/L),IgM 11.1 mg/L(参考值:0~6.9 mg/L);墨汁染色发现隐球菌,涂片可见真菌孢子;脑脊液培养:新型隐球菌;二便常规、肝肾功能、心肌酶、血糖、血脂、免疫全套、风湿全套、同型半胱氨酸、TBNK、G/GM 试验、血及脑脊液肺炎支原体抗体、结核抗体、脑脊液抗酸染色正常,连续3天痰涂片抗酸染色阴性。磁共振颅脑平扫+增强:软脑膜明显强化、脑积水并少许间质性脑水肿。肺及纵膈 CT 平扫:右上肺后段及右中肺内侧段少许纤维化条索灶。彩超肝胆胰脾+门静脉系+双肾输尿管膀胱(前列腺)+阑尾:未见异常。予以两性霉素 B 脂质体+氟胞嘧啶抗真菌,甘露醇、甘油、速尿及白蛋白降颅压、补钾、静脉营养等对症支持治疗。患儿体温好转,抗真菌治疗第8日起无发热,但仍有头痛、呕吐,偶有剧烈头痛,腰穿测得脑脊液压力最高达 450 mm H₂O。病程中患儿出现抽搐,头颅 CT 平扫示:脑室系统扩张并间质性脑水肿;双侧小脑幕密度稍增高。联合应用甘露醇、速尿、白蛋白等加强脱水,患儿仍频繁头痛,无抽搐、呕吐,脑脊液压力 80~205 mm H₂O,眼底检查未见明显异常。连续3次脑脊液墨汁染色阴性、2次真菌培养阴性,于抗真菌治疗第14日行全麻下脑室心房分流术。术后患儿头痛症状好转,停用脱水、降颅压药物,复查 CSF:压力 85~150 mm H₂O,常规、生化好转,墨汁染色及真菌培养连续5次阴性,患儿临床症状好转,无发热、头痛、呕吐、视物模糊等不适。两性霉素 B 脂质体使用 61 d(累计量 3.4 g, 135.5 mg/kg)后停用,改为氟康唑(每日 200 mg)口服。术后随访5个月,术后3个月时复查颅脑磁共振:脑室心房分流术后改变;脑沟裂池内线样稍高信号灶较前明显减少,软脑膜强化较前明显减轻;轻度脑积水情况同前,间质

性脑水肿较前基本缓解。目前已口服氟康唑抗真菌治疗3个月,脑脊液常规、生化和培养未见异常,生长发育正常,无癫痫发作等神经系统后遗症。

讨论:隐球菌性脑膜炎主要由新型隐球菌感染引起,是一种严重的深部组织真菌感染^[1]。儿童隐球菌性脑膜炎多呈亚急性、慢性起病,临床表现主要有发热、头痛、呕吐,抽搐、意识障碍、视力障碍、眼球运动障碍及肢体运动障碍等^[2-4]。颅内压(intracranial pressure, ICP)增高是隐球菌性脑膜炎的突出表现。AIDS 合并隐球菌性脑膜炎的患者中,50%的患者 ICP>250 mm H₂O,约25%的患者 ICP>350 mm H₂O,而且治疗前的基线 ICP 与隐球菌负荷及荚膜厚度密切相关^[3]。隐球菌性脑膜炎患者 ICP 增高主要是由于隐球菌及其荚膜多糖沉积在蛛网膜粒,阻碍 CSF 重吸收进入静脉系统^[4];另外,隐球菌荚膜多糖分子比较大,可沉积在蛛网膜下腔,阻碍 CSF 通过淋巴系统回流;荚膜多糖还使得 CSF 渗透压升高,促进 CSF 在脑室系统中的积聚;荚膜多糖的聚集也干扰了脑组织细胞间液进入蛛网膜下腔,引起间质性脑水肿,加剧颅高压^[5]。ICP 持续>250 mm H₂O、视乳头水肿是隐球菌性脑膜炎预后差的重要危险因素^[6-7]。因此,在有效抗真菌治疗的同时积极控制颅高压是改善患者预后的重要手段。当患者出现药物治疗无法缓解的颅高压时,可使用治疗性腰椎穿刺、腰大池置管引流、留置 Ommaya 囊、侧脑室外引流等手段缓解颅高压^[8-11]。但腰大池置管、留置 Ommaya 囊及侧脑室外引流等一般不建议超过2周,否则易继发中枢神经系统细菌感染。而且隐球菌性脑膜炎病程迁延,CSF 循环障碍可持续数年,临时置管的方法不能使患者长期受益。因此,当以上治疗手段不能奏效时,接受抗真菌治疗的患者,即使 CNS 真菌尚未完全清除,也可行脑室-腹腔分流术(ventricular peritoneal shunt, V-P 术)或者脑室心房分流术(ventriculoatrial shunt, V-A 术)^[12]。

V-P 术或 V-A 术可使 ICP 恢复正常,快速改善头痛、呕吐等症状,逆转近期出现的神经系统损害。绝大部分患者术后颅压稳定在正常范围,可停用甘露醇等脱水药物;且术后 CSF 隐球菌数明显下降,墨汁染色或者培养转阴速度加快,住院时间缩短^[13-14]。近年,国内外报道的隐球菌性脑膜炎并颅高压行 V-P 术的病例约 200 例,行 V-A

术的不足20例,行脑室分流术的时机自抗真菌治疗3天内至抗真菌数月后,均未见隐球菌播散^[13-18]。V-P术操作简便、疗效确切,应用广泛,但分流管从脑室至腹腔需要通过头、颈、胸、腹部大段皮下隧道,手术野广;而V-A术只需头、颈部两处切口,手术野小,手术区域解剖学结构简单,创伤较轻微。国外学者^[19]认为V-P术、V-A术的分流管远端并发症无差异,但赵杰等^[15]认为CSF成分异常时,V-P术致腹腔粘连概率较大。而V-A术的分流管置于右心房入口处,血流速度较快,CSF蛋白升高时不易堵管,更适合感染活动期应用。

例1以反复呕吐、不明原因脑积水起病,无明显发热症状,拔除侧脑室外引流管后颅内压进行性升高;例2经内科治疗后颅高压无明显好转,出现颅高压危象,两例患儿均有行脑室分流术指征,但CSF蛋白含量增高,为降低堵管、腹腔粘连风险,选择V-A术。例1因拔除侧脑室外引流管后颅内压进行性升高,因此在诊断未明、抗真菌治疗开始之前即行V-A术,术后患儿出现发热,确诊隐球菌性脑膜炎后予以抗真菌治疗,病情迅速好转;例2则是在确诊隐球菌性脑膜炎后,经2周抗真菌治疗,墨汁染色及真菌培养均转阴后行V-A术,两例患儿V-A术后均未见隐球菌播散感染征象。因此,当隐球菌性脑膜炎患儿出现内科治疗无法控制的颅高压:基线CSF压力 ≥ 250 mm H₂O,尤其是出现颅高压危象或视/听力减退等神经功能受损、脑积水等情况时,可在抗真菌治疗同时尽快施行脑室分流术,不必等待CSF蛋白降低至某种程度,必要时可选择V-A术。当然,在病情危急时,隐球菌性脑膜炎并颅高压的患儿行脑室分流术的时间窗口能否提前至抗真菌药物使用之前或之初,仍需更多的研究。

【参 考 文 献】

- [1] Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL, et al. Cryptococcus neoformans and cryptococcus gattii, the etiologic agents of cryptococcosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4(7): a19760.
- [2] Yuanjie Z, Jianghan C, Nan X, et al. Cryptococcal meningitis in immunocompetent children[J]. Mycoses, 2012, 55(2): 168-171.
- [3] Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures[J]. AIDS, 2009, 23(6): 701-706.
- [4] Loyse A, Wainwright H, Jarvis JN, et al. Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure[J]. AIDS, 2010, 24(3): 405-410.
- [5] Franco-Paredes C, Womack T, Bohlmeier T, et al. Management of cryptococcus gattii meningoencephalitis[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(3): 348-355.
- [6] Chen CH, Sy HN, Lin LJ, et al. Epidemiological characterization and prognostic factors in patients with confirmed cerebral cryptococcosis in central Taiwan[J]. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis, 2015, 21: 12.
- [7] Majumder S, Mandal SK, Bandyopadhyay D. Prognostic markers in AIDS-related cryptococcal meningitis[J]. J Assoc Physicians India, 2011, 59: 152-154.
- [8] 李水仙, 郑维红, 林威, 等. Ommaya 囊植入治疗新型隐球菌性脑膜炎[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(6): 321-324.
- [9] Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(11): 1607-1614.
- [10] 陈婷, 韩漫夫, 丁建军. 侧脑室引流治疗新型隐球菌性脑膜炎的临床研究[J]. 中国实用医药, 2009, 4(23): 119-120.
- [11] 曾国勇, 李广生, 刘向红. 早期腰大池置管治疗伴有恶性颅高压新型隐球菌性脑膜炎临床分析[J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(2): 192-193.
- [12] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, 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.
- [13] Liu L, Zhang R, Tang Y, et al. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis with or without hydrocephalus[J]. Biosci Trends, 2014, 8(6): 327-332.
- [14] Corti M, Priarone M, Negroni R, et al. Ventriculoperitoneal shunts for treating increased intracranial pressure in cryptococcal meningitis with or without ventriculomegaly[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2014, 47(4): 524-527.
- [15] 赵杰, 刘景平, 张治平, 等. 分流手术治疗新型隐球菌性脑膜炎的体会与文献回顾[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(5): 541-547.
- [16] Liliang PC, Liang CL, Chang WN, et al. Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(12): E64-E68.
- [17] Cherian J, Atmar RL, Gopinath SP. Shunting in cryptococcal meningitis[J]. J Neurosurg, 2016, 125(1): 177-186.
- [18] Liliang PC, Liang CL, Chang WN, et al. Shunt surgery for hydrocephalus complicating cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-negative patients[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(5): 673-678.
- [19] Lam CH, Villemure JG. Comparison between ventriculoatrial and ventriculoperitoneal shunting in the adult population[J]. Br J Neurosurg, 1997, 11(1): 43-48.

(本文编辑: 俞燕)