

· 论 著 ·

疑难病研究——全身性播散性隐球菌病

刘玲, 杨于嘉, 尹飞, 张国元, 郑湘榕

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008)

[摘 要] 该文通过1例全身性播散性隐球菌病的疑难病例分析以期提高临床医师对隐球菌病的认识。隐球菌病是由新型隐球菌引起的深部真菌病,起病隐袭,临床表现无特异性,易漏诊,误诊。诱因有长期使用广谱抗生素、激素、抗代谢药物、免疫抑制剂、抗肿瘤药物、慢性疾病和长期静脉插管、留置导尿管等。临床表现包括发热、肝脾淋巴结肿大及肝功能损害、皮肤、肺、骨骼和中枢神经系统的病变,取病灶组织或渗液作墨汁染色,可见特有形态的隐球菌,亦可作真菌培养或淋巴结活检找到隐球菌确诊;鉴别诊断主要与结核性脑膜炎、败血症和淋巴瘤等鉴别;治疗主要是在使用2~3种抗真菌药物的同时加强支持治疗。 [中国当代儿科杂志, 2004, 6(3): 216-218]

[关 键 词] 全身性;播散性;隐球菌病

[中图分类号] R379.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2004)03-0216-03

A difficult and complicated case study: Systemic disseminated cryptococcosis

Ling LIU, Yu-Jia YANG, Fei YIN, Guo-Yuan ZHANG, Xiang-Rong ZHENG. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Email: liulingped@hotmail.com)

Abstract: The aim of this article is to improve the clinician's cognition to the cryptococcosis through a case of analysis of disseminated cryptococcosis. Cryptococcosis is a kind of deep mycosis caused by cryptococcus neoformans. Because the clinical manifestation of this disease has no specificity and it is easy to be misdiagnosed. The disease starts insidiously and often occurs in patients who are in low resistance or have been treated with either broad spectrum antibiotics, hormone, antimetabolites, immuno-suppressive agents and anti-tumor drugs for a long time and have been on venous cannulation or indwelling urinary catheter for a long time. The clinical manifestations of the disorder include fever, swelling of liver, spleen and lymph nodes, lesions of liver function, skin, lung, skeleton and central nervous system. The final diagnosis depends on the finding of cryptococcus in lesion tissues or fluid by Chinese ink staining or biopsy. The differential diagnosis should be made with tubercular meningitis, sepsis and lymphoma. The disease should be treated with at least two to three antifungal medicines. [Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(3): 216-218]

Key words: Systemic; Disseminated; Cryptococcosis

1 概述

隐球菌病是由新型隐球菌感染引起的深部真菌病,起病隐袭,病程较长,临床表现无特异性,易漏诊,误诊。

1.1 病因及诱因

新型隐球菌属酵母样菌,广泛分布于自然界,存在于土壤、水果、牛奶、正常人皮肤、粪便及禽粪(尤其是鸽粪)中,传染方式目前不甚明确,一般认为该

菌可经呼吸道或破损皮肤侵入人体,借血行播散到全身各处。诱因有以下几种:①长期使用广谱抗生素、激素、抗代谢药物、免疫抑制剂、抗肿瘤药物;②慢性疾病如淋巴瘤、白血病、糖尿病、风心病、活动性肺结核、尿毒症、慢性腹泻等;③长期静脉插管、留置导尿管等。

1.2 病理

隐球菌病的基本病理变化早期为弥漫性浸润性渗出性病变,晚期为肉芽肿形成,肉芽肿的形成常在感染数月之后出现,包括巨细胞、巨噬细胞及成纤维细胞的增生和淋巴细胞的浸润。

[收稿日期] 2003-12-22; [修回日期] 2004-04-15

[作者简介] 刘玲(1963-),女,博士,副主任医师,新生儿科副主任。主攻方向:儿科脑损伤。现在贵阳市妇幼保健院,邮编:550003。

[通讯作者] 杨于嘉,湖南省长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院儿科,邮编:410008。

1.3 临床表现

①发热;②肝脾淋巴结肿大及肝功能损害;③皮肤的病变(如丘疹、痤疮样皮疹、结节、水疱以至脓疱、坏死、溃疡、窦道形成,国外文献^[1]报道皮肤粘膜隐球菌病约占26.7%,与国内近几年的文献^[2]报道皮疹发生率25%接近;④骨隐球菌病,表现为患部肿痛,关节活动受限,X线表现为局限性溶骨性病变,干骺端多见,椎骨是最易受累的部位;⑤中枢神经系统隐球菌病,播散性隐球菌病人中85%以上有中枢神经系统受累;⑥肺隐球菌病,呼吸系统症状及体征与胸片不相符为本病的特点,文献报道^[3]经胸片证实有肺部改变者占48%,但有症状及体征者仅占12%,国外文献^[4,5]报道肺部感染占10%~29%,症状主要为咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、气促等。本病还可引起胰腺和胃肠道的病变^[6,7]。

1.4 实验室检查

①血常规:播散性隐球菌病时白细胞总数大于 $10 \times 10^9/L$,分类以中性增高为主;②血沉增快及C反应蛋白增高;③病原体检查:脑脊液、痰液、尿、病灶组织或渗液等作墨汁染色,可见特有形态的隐球菌,亦可作真菌培养,可见真菌生长;④淋巴结活检可找到隐球菌;⑤血清学诊断:检查血清及渗液中隐球菌抗原或抗体,本法可提高早期诊断率,但阳性率不高,且有假阳性。

1.5 诊断及鉴别诊断

有下列表现应考虑本病:①患免疫功能低下的各种疾病及长期使用广谱抗生素和糖皮质激素的患儿;②不明原因的长期发热伴血沉增快,C反应蛋白增高;③咳嗽、咳痰、胸痛、气促等呼吸系统症状;④肝脾肿大及肝功能损害;⑤淋巴结肿大,以腹腔淋巴结肿大为主;⑥皮肤损害;⑦不明原因的骨关节疼痛和肿胀;⑧有明显颅内压增高,视力障碍,脑脊液糖量很低者。本病的确诊需病原学检查,其中墨汁染色最简便可靠。鉴别诊断主要与结核性脑膜炎、败血症和淋巴瘤等鉴别。

1.6 治疗及预后

治疗主要是在使用2~3种抗真菌药物的同时加强支持治疗,以杀灭隐球菌,减少复发。未经治疗的隐球菌脑膜炎几乎全部死亡,经抗真菌治疗如二性霉素B、5-氟胞嘧啶、大蒜素等治疗后,死亡率明显下降,约为30%左右^[8],但即使治疗成功,往往遗留有视神经萎缩、脑积水等后遗症。

2 病例报告

患儿,男,14岁,回族,因反复发热17d,加重伴

呕吐、咳嗽7d急诊入院。17d前患儿无明显诱因发热,体温 $38 \sim 39^\circ\text{C}$,当地医院查WBC $23.3 \times 10^9/L$,分类不详,曾予“先锋必、益萨林、病毒唑”等治疗,体温未降。近7d来出现阵发性干咳,无痰,伴呕吐,呕吐物均为胃内容物,非喷射性。入院前5d外院检查发现双肺弥漫性间质性病变,血沉 38 mm/h ,血培养革兰阳性菌生长,腹部B超和CT示肝脾大,门静脉和肝门区可见数个低回声结节;予新青霉素和白霉素抗感染,病情无好转,遂转诊我院。起病以来患儿精神和食欲差,大便秘结,小便黄。既往体质欠佳,入院前3月曾出现咳嗽和颈部淋巴结肿大,自行服“中药”后消退,否认急慢性传染病史,家族史无特殊。体查:T 38.3°C ,P 95次/min,R 25次/min,BP 90/60 mmHg,体重42 kg,发育正常,营养差,神清,贫血貌,双足背可见较多米粒大小的出血性皮疹,双侧颈部、颌下、耳后、枕后、腋窝、腹股沟可扪及20多个蚕豆大小淋巴结,活动,无粘连和压痛,双瞳孔等圆等大,直径2 mm,对光反射灵敏,颈软,双肺呼吸音粗,未闻及罗音,心脏(-),腹膨隆,肝肋下3 cm,脾脏平脐,质中,轻压痛,四肢肌张力正常,克布巴氏征均阴性。化验:血常规WBC $16.0 \sim 14.6 \times 10^9/L$,N 0.82~0.60,L 0.15~0.10,E 0.03~0.39,Hb $94 \sim 53 \text{ g/L}$,PLT $74 \sim 48 \times 10^9/L$;尿常规:尿胆原++,尿胆红素++,;大便常规(-);肝功能:球蛋白 37.4 g/L ,总胆红素 $35.0 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素 $13.5 \mu\text{mol/L}$,余正常;肾功能正常;血电解质除 Na^+ 为 118.1 mmol/L 外,余 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 和 P^{3-} 均正常;入院后予氧哌嗪青霉素、西力欣治疗,患儿仍恶心、频繁呕吐,并诉畏光和眼球后疼痛,第一次腰穿脑脊液压力为 $160 \text{ mmH}_2\text{O}$,脑脊液常规、生化及三大染色除糖(2.5 mmol/L)降低外,余正常。入院第3天患儿出现颈抗,双下肢肌张力较入院时增高,膝反射活跃,克氏征和戈登氏征阳性;胸片示肺间质及实质弥漫性病变;眼眶及头颅CT平扫加增强、腰椎正侧位片均未见明显异常;腹部B超示双肾实质改变,腹水,肝脾大,腹腔内腹膜后多发淋巴结肿大,最大 $53 \text{ mm} \times 25 \text{ mm}$,有包膜,部分有融合现象;心肌酶学LDH 545.9 U/L ,HBDH 347.0 U/L ,余正常;免疫全套: C_3 727 mg/L ,IgG 21.4 g/L ,余正常;ESR 35 mm/h ;CRP 9.78 mg/L ;MP-IgG IgM(+);PPD皮试(-),PPD-IgM(+),PPD-IgG(-);直接抗人球蛋白试验(+);PT+KPTT、肥达试验、狼疮全套、寄生虫全套、病毒全套、T淋巴细胞亚群、碱性磷酸酶积分等检查均未发现异常;骨髓细胞学检查呈嗜伊

红细胞增多症改变,巨核细胞分布增加,成熟受阻,血小板分布降低;血快速、高渗和厌氧培养、骨髓快速培养结果暂未回报,结合临床表现及辅助检查,考虑结核性脑膜炎可能性大,立即予雷米封、利福平、链霉素抗痨治疗,甘露醇、速尿脱水降颅压,治疗3天,患儿病情无好转。入院第4天复查腰穿,脑脊液压力超过400 mmH₂O,常规和生化未发现异常。追问病史两年前邻居有养鸽史,结合临床表现初步考虑为全身性播散性隐球菌病,立即改用两性霉素B治疗,为排除淋巴瘤行淋巴结活检,结果回报:隐球菌病;第7天骨髓培养回报:新型隐球菌生长,以后脑脊液多次涂片和培养、尿真菌培养等均发现新型隐球菌,至此全身性播散性隐球菌病诊断成立,经两性霉素B和大扶康治疗2月,患儿一般情况较入院时改善,体温降至正常,呕吐和咳嗽减轻,畏光和眼球后疼痛消失,肝脾回缩,病情好转出院回当地医院继续治疗。6个月后随访,患儿已出现脑积水和继发性癫痫等并发症。

3 诊断思维

该患儿起病急,病程短,临床表现为全身多系统损害,主要为呼吸系统、神经系统、泌尿系统和造血系统的症状和体征,如反复发热、咳嗽、头痛、呕吐、尿频、肝脾淋巴结肿大、溶血、血小板降低等。

入院时诊断曾考虑:①败血症:败血症起病急,感染中毒症状重,皮肤粘膜常出现瘀点、瘀斑,血象白细胞总数及中性粒细胞增高、核左移,血培养阳性,抗炎治疗有效。而本病例多次血培养均无细菌生长,且经强有力的抗生素治疗无效,与一般细菌引起的败血症不符。②结核性脑膜炎:结核性脑膜炎起病缓慢,头痛呈持续性,逐渐加重,未经抗痨治疗一般1月左右逐渐昏迷,PPD皮试及血、脑脊液PPD-IgG IgM阳性,并有其他部位结核;本病例虽PPD-IgM(+),但PPD皮试及PPD-IgG(-),骨髓培养,淋巴结活检均不支持结核菌感染。③淋巴瘤:恶性淋巴瘤症状因肿瘤的部位和扩散程度而异,一般多发于颈部、纵隔、腋窝和肠系膜,表现为无痛性淋巴结肿大,原发于腹腔的多位于回盲部,其次是肿大的淋巴结引起的压迫症状,全身症状有发热、乏力、体重减轻等,诊断主要依赖病理检查。本病例淋巴结活检未发现肿瘤细胞,该诊断排除。④支原体感染:肺炎支原体(MP)主要经呼吸道感染,可经血

行播散至全身各组织器官,多见于年长儿,常有发热,刺激性咳嗽为突出表现,可伴咽痛、胸闷、胸痛等症状,肺部体征常不明显,部分患儿可有多个系统病变如:溶血性贫血、血小板减少、脑膜炎、肝脾肿大等;X线表现可为支气管肺炎和间质性肺炎的改变,大环内酯类抗生素治疗有效。但患儿病史及多项检查结果不支持支原体感染。该患儿发热时间长,有中枢神经系统表现,复查腰穿脑脊液压力较一般颅内感染明显增高,最后想到了播散性隐球菌病的可能,通过脑脊液墨汁染色,骨髓、脑脊液和尿真菌培养、淋巴结活检最终确诊本病例为全身性播散性隐球菌病。

4 评论

隐球菌病在临床并不少见,凡遇不明原因较长时间发热、全身淋巴结肿大伴多脏器受累的患儿,在抗炎、抗痨治疗均无效的情况下,应想到新型隐球菌病的可能。希望通过该病例的分析,能提高临床医师尤其是基层医院的医师对全身性播散性隐球菌病的认识,旨在诊断疾病时拓宽思路,提高诊断水平。

[参 考 文 献]

- [1] Manfredi R, Mazzoni A, Nanetti A, Mastroianni A, Coronado O, Chiodo F. Morphologic features and clinical significance of skin involvement in patients with AIDS-related cryptococcosis [J]. *Acta Derm Venereol*, 1996, 76(1): 72-74.
- [2] 孟小英,江载芳,王香怀. 小儿全身性隐球菌病诊断分析 [J]. *中华儿科杂志*, 1997, (6): 323-324.
- [3] 杨于嘉,曹励之. 儿科疑难病 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2001, 58-70.
- [4] Sarosi GA. Cryptococcal lung disease in patients without HIV infection [J]. *Chest*, 1999, 115(3): 610-611.
- [5] Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, Pappas. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(2): 449-454.
- [6] Mostafa WZ, Ishak EA, Ekladios EM, Arnaout HH. Disseminated cryptococcosis with cutaneous lesions [J]. *Dermatol*, 1996, 23(3): 209-213.
- [7] Daly JS, Porter KA, Chong FK, Robillard RJ. Disseminated, nonmeningeal gastrointestinal cryptococcal infection in an HIV-negative patient [J]. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85(10): 1421-1424.
- [8] 武文红,谈一飞,光哲. 12例新型隐球菌脑膜炎的诊断与治疗 [J]. *西安医科大学学报*, 1995, 16(4): 466-472.

(本文编辑:段元冬)