

• 短篇 •

并发脑梗死及蛛网膜下腔出血的中枢神经系统
曲霉菌感染 1 例临床分析

梁凯 肖新兴 梁建华

【中图分类号】 R51 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)06-0615-02
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.06.014

中枢神经系统(Central nervous system,CNS)曲霉菌感染具有诊断困难、治疗困难、病死率较高的特点,曲霉菌可进一步侵蚀血管导致脑血管并发症。有关研究显示脑血管并发症是 CNS 曲霉菌感染患者预后不良的因素之一。目前 CNS 曲霉菌感染的血管损害在临床中容易被忽视,本研究报告 1 例并发脑梗死及蛛网膜下腔出血的中枢神经系统曲霉菌感染患者的临床资料,以加深临床医生对曲霉菌血管损害的认识。

1 临床资料

患者,女,71 岁,因“头痛 3 个月余,加重 5 d”于 2022 年 5 月 8 日入住聊城市人民医院神经内科。患者入院前 3 个月出现头痛,呈阵发性搏动样痛或胀痛,伴恶心、呕吐、右侧眼睑下垂,食欲明显下降,全身乏力,不能下床活动;2022 年 4 月 17 日曾来本院住院治疗,颅脑核磁共振成像(Magnetic resonance imaging,MRI)+头颈磁共振血管成像(Magnetic resonance angiography,MRA)(2022 年 4 月 17 日)示头颈动脉硬化 MRA 表现、双侧椎动脉迂曲、腔隙性脑梗死(图 1);建议患者完善海绵窦磁共振成像+强化、腰椎穿刺检查,患者家属拒绝,给予阿昔洛韦 0.5 g bid、地塞米松 15 mg qd、颅痛定 60 mg qn 治疗后头痛、恶心、呕吐、右眼睑下垂较前好转,于 2022 年 4 月 27 日出院;出院后患者仍有发作性头痛,5 d 前头痛加重,性质同前,伴左眼闭目不全,右侧面部麻木。既往有“高血压病、冠心病”史,本次入院 5 个月前曾因车祸至颅骨外伤(自诉有“积液”,具体情况无法提供)、无糖尿病史、无免疫缺陷病史及口服免疫抑制药物史。体格检查:神志清楚,言语流利,精神差;双侧瞳孔等大等圆 3 mm,对光反射存在,右眼睑下垂,右眼球内收受限,左眼球活动正常,无眼球震颤,左侧额纹浅,左眼裂宽,左侧鼻唇沟浅,伸舌居中,右侧三叉神经眼支分布区域痛觉减退;双上肢肌力 5 级,左下肢肌力 5 级,右下肢肌力 5 级,四肢肌张力正常,双侧腱反射对称(+),双侧病理征可疑阳性;其他躯体深浅感觉未见明显异常;昂白氏征不能合作;颈稍抵抗,颈胸距 1 横指,克尼格氏症、布鲁津斯基征阴性。实验室检查:血沉 96 mm/h,C 反应蛋白 61.74 mg/L;血常规、肝肾功、出凝血机制、抗核抗体、抗核抗体谱、血管炎谱、抗 O、类风湿因子正常;颅脑

磁共振(2022 年 5 月 9 日)示左侧额叶急性脑梗死(图 1);海绵窦 MRI+强化(2022 年 5 月 9 日)示右侧海绵窦及眶尖区异常信号,首先考虑炎症,结合临床(图 1)。腰穿检查(2022 年 5 月 11 日)示颅内压 60 mmH₂O,脑脊液常规桔黄色,潘氏试验(++),微量总蛋白 1.68 g/L,葡萄糖 1.69 mmol/L,氯化物水平正常;有核细胞计数 2330×10⁶/L,中性粒细胞 40%,淋巴细胞 25%,单核细胞 3%,激活淋巴细胞 21%,激活单核细胞 10%;脑脊液检菌、抗酸、墨汁染色均阴性。初步诊断考虑化脓性脑膜炎,给予头孢曲松钠 2 g q12h+万古霉素 1 g q12h 抗感染治疗;5 月 12 日患者突发意识不清,呼之不应。查体:昏睡,查体不合作;血压 178/103 mmHg,双眼向左侧凝视,右上下肢肌力 2~3 级,左上下肢肌力 4 级,双侧病理征阳性,颈部明显抵抗,颈胸距横 4 横指;立即脑电子计算机 X 射线断层扫描(Computed tomography,CT)示蛛网膜下腔出血(图 1)。神经介入医生会诊患者,考虑病情严重,不适合血管内介入治疗;继续上述抗感染治疗方案,并给予氨基乙酸 40 mL qd+尼莫地平 10 mg qd+甘露醇 125 mL q12h 治疗;5 月 14 日脑脊液宏基因组二代测序(Metagenomic next-generation sequencing,mNGS)回报为检出曲霉属序列数 43;烟曲霉菌序列数 27;脑脊液细菌培养回报为阴性;1,3-β-D 葡聚糖(1,3-β-D Glucan,G)试验、半乳甘露聚糖抗原(Galactomannan Antigen,GM)试验均正常。明确诊断为曲霉菌中枢神经系统感染,加用伏立康唑首日 0.4 g q12h,维持剂量 0.2 g q12h 抗真菌治疗。经患者家属同意,行腰大池置管引流术,引流出血性脑脊液,测脑压 300 mmH₂O;5 月 14 号复查脑脊液 mNGS 为检出曲霉属序列数 3;烟曲霉菌序列数 2。但患者病情无好转,5 月 20 日出现血氧饱和度下降,血压下降,患者家属拒绝进一步气管插管及相关抢救措施后出院;随访患者家属,患者回家后死亡。

2 讨论

曲霉菌是一种机会致病菌,多感染免疫功能低下人群如移植受者、长期免疫抑制剂使用者、糖尿病患者、持续性中性粒细胞减少症患者和晚期人类免疫缺陷病毒感染患者。近年来有研究表明,曲霉菌亦可感染免疫正常人群。曲霉菌感染人体后可引起侵袭性肺曲霉病、曲霉性鼻窦炎,并可累及眼、心脏、肾等多个脏器。曲霉菌入颅途径包括血行传播,也由副鼻窦或乳突直接延伸入颅引起 CNS 曲霉菌感染。其病理改变包括脑膜炎、颅内占位病变、急性脑血管意外,其临床

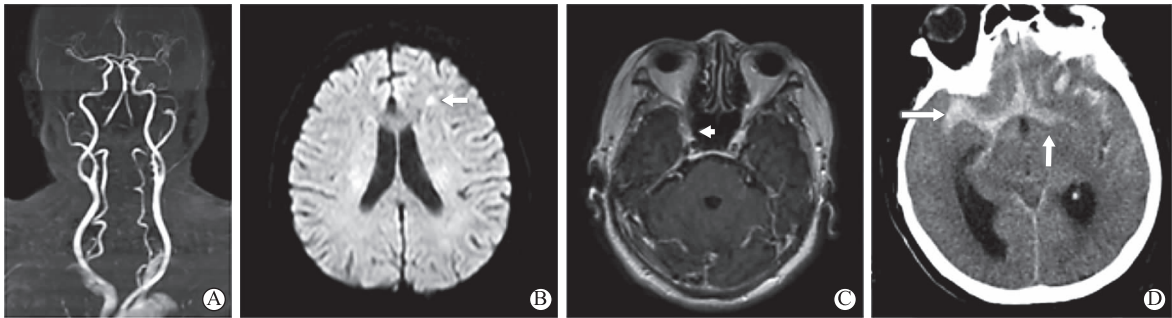


图1 患者的影像学表现 A 为头颈 MRA(2022 年 4 月 17 日)示头颈动脉硬化 MRA 表现,双侧椎动脉迂曲;B 为颅脑磁共振(2022 年 5 月 9 日)示左侧额叶弥散加权成像呈高信号,考虑急性脑梗死(箭头所示);C 为海绵窦 MRI+ 强化(2022 年 5 月 9 日)示右侧海绵窦较对侧增大,可见轻度强化,考虑炎症(箭头所示);D 为脑 CT(2022 年 5 月 12 日)示蛛网膜下腔出血(箭头所示)

表现包括头痛、发热、意识障碍、精神行为异常、脑神经受累症状、癫痫、偏瘫、肢体感觉异常。与其他感染性疾病相比,中枢性曲霉感染可不伴发热、患者外周血中感染的指标可以正常或轻度增高;G 试验、GM 试验均可正常;脑脊液可见白细胞数及蛋白水平增高,但缺乏特异性。由于 CNS 霉菌感染的临床表现及实验室检查结果均不典型,脑脊液培养虽有助于确定病原体,但培养阳性率较低,导致中枢性曲霉感染早期诊断困难。近年来随着脑脊液 mNGS 广泛应用于临床,中枢神经系统曲霉感染的诊断率明显提高,Xing 等人的研究显示,mNGS 检测 CNS 曲霉感染患者脑脊液的阳性率高达85.7%。

CNS 曲霉感染可引起脑血管并发症,一方面菌丝可直接阻塞脑血管导致缺血性脑卒中;另一方面,曲霉菌可以通过释放弹性蛋白酶来分解血管壁上的弹性蛋白,同时菌丝穿过血管壁生长,进一步导致血管壁变薄,最终形成霉菌性动脉瘤。Muraoka 等人研究发现霉菌性动脉瘤可在短时间内快速增大;动脉瘤进一步破裂可导致大量蛛网膜下腔出血,患者往往在数天内死亡。国外报道通常用致死性蛛网膜下腔出血(Fatal subarachnoid hemorrhage)来描述这种灾难性并发症。对于霉菌性动脉瘤破裂导致的蛛网膜下腔出血,目前尚无统一且规范的治疗方案。相较于开放式手术,近年来的研究更推荐血管内治疗。

分析本例患者的临床资料,患者临床表现为反复的头

痛,查体可见动眼神经、面神经、三叉神经多组颅神经受损的体征,头颅 MRI 提示急性脑梗死,完善腰椎穿刺提示化脓性脑膜炎改变,2 次行脑脊液 mNGS 均检出曲霉菌序列,且经抗真菌治疗后第 2 次曲霉菌序列数较第 1 次明显降低,结合《中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识》,本研究考虑符合 CNS 曲霉感染的诊断。该患者既往无糖尿病史及免疫缺陷病史,本研究考虑患者曲霉感染与入院 5 个月前的车祸有关,Chakrabart 等人的研究认为外伤同样是侵袭性霉菌病的危险因素。患者曲霉感染表现出了较强的嗜血管性;先后继发性脑梗死和蛛网膜下腔出血,既往文献报道较少。患者 20 d 前曾完善头颈 MRA 检查,未发现动脉瘤。本次住院期间出现蛛网膜下腔出血,结合文献报道考虑不排除曲霉菌在侵袭血管后短时间内形成霉菌性动脉瘤,进一步破裂所致。

综上所述,免疫正常人群也需考虑到 CNS 曲霉感染的可能性,该病确诊需要病原学证据,鉴于细菌培养阳性率较低,脑脊液 mNGS 有助于临床医生早期诊断 CNS 曲霉感染。因曲霉菌具有血管侵袭性,及时完善血管影像学检查,有助于及时评估病情。对于霉菌性动脉瘤破裂导致的蛛网膜下腔出血,目前尚无统一且规范的治疗方案,可在患者家属同意的情况下根据病情选择血管内治疗。

(2023-05-21 收稿)

欢迎征订 欢迎投稿 欢迎垂询广告业务