

非 AIDS 相关新型隐球菌性脑膜脑炎的临床及头颅磁共振成像特点

李敏 刘佳 易寰 徐莉 彭福华

【摘要】 目的 探讨非 AIDS 相关新型隐球菌性脑膜脑炎 (CM) 的临床及头颅 MRI 特点。**方法** 收集确诊为非 AIDS 相关新型 CM 的 126 例患者的既往病史、家禽接触史、临床资料、脑脊液及头颅 MRI 结果,按是否有可明确影响免疫功能的基础病分为无易感因素组和有易感因素组,并进行回顾性分析。**结果** 新型 CM 主要表现为发热、头痛、恶心、呕吐,脑膜刺激征阳性,脑脊液压力和白细胞数升高,脑脊液糖降低。无易感因素组 71 例 (56.3%),有易感因素组 55 例 (43.7%),乙型肝炎 (28 例,50.9%) 为主要易感因素。无易感因素组的家禽接触史为 19.7%,高于有易感因素组的 4.0% ($P < 0.05$),有易感因素组脑膜刺激征阳性率 56.4% 和脑脊液糖 2.1 mmol/L (中位数),高于无易感因素组的 43.7% 和 1.61 mmol/L (P 均 < 0.05),2 组在头颅 MRI 表现脑膜强化及累及脑实质病变方面比较差异无统计学意义。**结论** 新型 CM 确诊依靠病原学诊断,主要表现为脑膜刺激征和颅内压升高,在头颅 MRI 主要表现为脑膜强化及累及脑实质病变,具有一定特点,对该病的早期诊断及鉴别诊断有重要意义。

【关键词】 新型隐球菌脑膜脑炎;临床表现;磁共振成像

Clinical and MRI characteristics of cryptococcal meningoencephalitis in HIV-negative patients Li Min, Liu Jia, Yi Huan, Xu Li, Peng Fuhua. Multiple Sclerosis Center, Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Peng Fuhua, E-mail: pfh93@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical and head magnetic resonance imaging (MRI) characteristics of HIV-negative patients diagnosed with cryptococcal meningoencephalitis (CM). **Methods** Medical history, poultry exposure, clinical data, cerebrospinal fluid and head MRI findings of 126 non-AIDS CM patients were collected. Based on the primary diseases, all patients were divided into two groups with or without predisposing factors and retrospectively analyzed. **Results** The main manifestations of CM were fever, headache, nausea, vomiting, and positive meningeal irritation, with increasing cerebrospinal fluid pressure and white blood cell count, and decreasing cerebrospinal fluid glucose. The majority of patients were apparently healthy (71 patient, 56.3%) and predisposing factors were identified in only 51 (43.7%) patients, with hepatitis B accounting for the most common underlying factor in these cases (28 patients, 50.9%). Poultry exposure history rate of 19.7% in the group without predisposing factors, was significantly higher than which of 4% in the group with predisposing factors ($P < 0.05$). Meningeal irritation positive rate of 56.4% and the average value of CSF glucose 2.1 mmol/L in the group with predisposing factors was significantly higher than meningeal irritation positive rate of 43.7% and the average value of CSF glucose 1.61 mmol/L (both $P < 0.05$) in the group without predisposing factors. Whereas MRI findings manifested as meningeal enhancement and cerebral parenchymal lesions did not differ between two groups. **Conclusions** The final diagnosis of CM depends on pathological examination. CM mainly manifested as meningeal irritation and intracranial hypertension in clinical, and meningeal enhancement and cerebral parenchymal lesions in MRI findings, with certain characters,

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.03.007

基金项目:广东省自然科学基金(2015A030313167);广州市科技计划项目(1563000227);国家自然科学基金(81271327)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经内科

共同第一作者:刘佳

通讯作者:彭福华, E-mail: pfh93@163.com

which is important for early diagnosis and differential diagnosis of CM.

【Key words】 Cryptococcal meningoencephalitis; Clinical characteristics; Magnetic resonance imaging

隐球菌性脑膜脑炎（CM）是由新型隐球菌引起的一种机会性感染，为 AIDS 患者中最常见的一种中枢神经系统真菌感染，且具有较高的致残、致死率^[1-2]。在非 AIDS 患者中包括免疫功能低下和免疫功能正常的患者中，隐球菌感染亦常见^[3-7]。不同于来自南美、北美、欧洲及亚洲其他国家的研究报道，在中国人免疫功能正常的患者中隐球菌感染的发病率亦较高^[8-12]。本研究回顾性分析我院确诊的 126 例 CM 住院患者的临床和头颅 MRI 特点，现将结果报告如下。

对象与方法

一、研究对象

1999 年 1 月至 2015 年 6 月中山大学附属第三医院收治的 126 例 CM 患者，均经腰穿脑脊液墨汁染色和（或）脑脊液培养找到新型隐球菌，且行头颅 MRI 检查。排除血 HIV（+）患者。其中男 86 例、女 40 例，年龄 40（23）岁。

二、方 法

收集 126 例 CM 患者性别、家禽类接触史、是否存在易感因素（既往可明确影响免疫功能的基础疾病）、临床症状和体征、脑脊液压力、常规、生化及头颅 MRI 结果，并按有无易感因素，分为

无易感因素组和有易感因素组，易感因素包括患者有乙型病毒性肝炎（乙肝）、肺结核、糖尿病、肾炎、肾病、SLE、类风湿性关节炎、重症肌无力及肾移植等 1 种或 1 种以上基础疾病。比较 2 组各项差异是否有统计学意义。MRI 检查用 SIMENS-NVOUS 1.5T MR 常规 MRI，T₁WI，T₂WI 横、矢、冠状扫描及 Gd-DTPA 增强扫描。

三、统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件。非正态分布计量资料以中位数（四分位数间距）表示，组间比较采用非参数秩和检验，计数资料以百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、126 例 CM 患者一般临床特点

126 例 CM 患者中无易感因素者 71 例（56.3%），有 55 例（43.7%）存在易感因素，其中有的患者存在一种以上下列疾病，最常见为乙肝 28 例（50.9%），其次为肺结核、糖尿病、肾炎、肾病、SLE 等，少见的有类风湿性关节炎 2 例、肾移植 2 例、重症肌无力胸腺切除术后 1 例、肋骨真菌性肉芽肿 1 例。无易感因素组和有易感因素组临床特点比较见表 1。

表 1 无易感因素组和有易感因素组临床特点比较				
临床资料	无易感因素组 (71 例)	有易感因素组 (55 例)	χ^2/Z 值	P 值
性别(男/女)	49/22	36/19	0.179	0.705
年龄(岁)	37(23)	40(20)	2.619	0.108
家禽接触史[例(%)]	14(19.7)	2(4.0)	8.232	0.007
临床表现[例(%)]				
头痛	64(90.1)	48(94.1)	0.256	0.776
恶心、呕吐	49(69.0)	44(80.0)	1.969	0.220
发热	50(70.4)	44(80.0)	1.524	0.302
视力下降	19(26.8)	22(40.0)	2.466	0.129
脑膜刺激征阳性	31(43.7)	31(56.4)	4.482	0.036
锥体束征/病理征阳性	10(23.3)	10(18.1)	0.387	0.625
脑脊液压力 >220 mm H ₂ O[例(%)]	49(69.0)	33(60.0)	1.105	0.348
脑脊液白细胞数[例(%)]				
> 200 × 10 ⁶ /L ~	16(24.6)	10(20.4)		
50 × 10 ⁶ ~	21(32.3)	18(36.7)		

续表				
临床资料	无易感因素组(71 例)	有易感因素组(55 例)	χ^2/Z 值	P 值
$10 \times 10^6 \sim$	25(38.5)	14(28.6)		
$1 \times 10^6 \sim$	84(178.5)	60(145.0)	0.905	0.636
脑脊液糖(mmol/L)	1.61(1.9)	2.10(1.8)	-2.305	0.021
脑脊液蛋白(g/L)	0.61(0.5)	0.62(0.7)	-0.499	0.618
脑脊液氯化物(mmol/L)	118.6(10.4)	118.0(7.0)	-0.607	0.544

注：1 mm H₂O =9.806 Pa

二、126 例 CM 患者头颅 MRI 结果

126 例 CM 患者均在入院后 3 周内行头颅 MRI 检查,43 例患者初次行头颅 MRI 检查仅有脑膜强化,有 13 例再次复查头颅 MRI (间隔大于 4 周),其中 6 例有进一步累及脑实质的表现。83 例患者第一次头颅 MRI 存在颅内病变,可存在以下一种以上病变:①累及脑实质,呈长 T₁、长 T₂ 信号,FLAIR 高信号,增强后轻度强化,其中血管周围间隙 (VRS) 增宽 22 例,累及额叶 17 例(20.5%),基底节 13 例,顶叶 11 例,枕叶 4 例,中脑脑桥 4 例,小脑 4 例,颞叶 3 例;②脑积水 22 例 (其中重度 4 例并行引流术);③肉芽肿性变 8 例,呈 T₁WI 低信号,T₂WI 高信号,FLAIR 序列呈低或高信号,增强后可见强化;④其他伴有脑水肿 2 例,形成胶样假囊 2 例,伴有脊膜炎 3 例,合并有轻度脑萎缩 11 例。无易感因素组和有易感因素组 MRI 表现比较见表 2。

表 2	无易感因素组和有易感因素组头颅 MRI 表现		例 (%)	
头颅 MRI 表现	无易感因素组	有易感因素组	χ^2 值	<i>P</i> 值
未见炎症改变	7 (9.9)	5 (9.1)		
仅有脑膜强化	18 (25.4)	13 (23.6)	0.085	0.958
累及脑实质	46 (64.7)	37 (67.3)		

讨 论

新型隐球菌为条件致病菌,广泛存在于土壤与鸽粪中,健康人体口腔、鼻咽、皮肤等部位偶可见。近年来随着移植手术及免疫抑制剂应用的增加,真菌感染的发病率有上升的趋势,其中 CM 是最常见的一种中枢神经系统真菌感染。本研究中新 CM 患者超过 2/5 合并有影响免疫功能的基础疾病或服用影响免疫功能药物,如乙肝、结核、SLE 等;大于 1/10 有家禽、鸽类接触史;主要临床表现为发热、头痛、恶心呕吐、视力下降等颅高压症

状,脑膜刺激征阳性,可有锥体束征阳性。

CM 患者的脑脊液压力大多数中-重度升高,为其较特征性的表现,常引起视乳头水肿、出血,甚至视乳头萎缩,严重者常导致脑疝,危及生命^[12-13]。脑脊液细胞数普遍升高,脑脊液蛋白升高,糖及氯化物降低,按照有无易感因素分为 2 组比较,2 组在家禽接触史、脑膜刺激征阳性及脑脊液糖 3 项比较差异有统计学意义。2 组在家禽接触史上的差异提示,对于不存在易感因素组的个体,可能更容易通过接触家禽获得真菌感染,而相对的存在易感因素的个体,家禽接触可能在疾病发生中所占作用相对较小。但由于样本有限,推论尚待进一步观察验证。本研究临床症状体征中虽然仅有脑膜刺激阳性在 2 组间差异有统计学意义,但存在基础疾病的患者,临床症状体征相对更重。脑脊液中糖的含量取决于血浆葡萄糖浓度、血脑屏障的通透性及脑脊液中葡萄糖酵解程度,一般在真菌感染时,脑脊液血糖降低,本研究中 2 组患者脑脊液糖均降低,但有易感因素组脑脊液糖相对较高,可能与该组患者中有部分患者本身有糖尿病及部分患者长期服用激素有关。

易婷玉等^[14]报道非 AIDS 患者头颅 MRI 检查有脑实质病变提示预后差。新型 CM 患者头颅 MRI 主要表现为脑膜强化,脑实质病变 (多累及额叶、双侧基底节区及顶叶),脑积水及肉芽肿性变。新型 CM 在病理上表现为脑表面、脑底大量浆液性渗出,脑膜及脉络丛明显增厚,表现为大脑底部、大脑镰、小脑幕及大脑表面等部位脑膜强化,本研究中 87.6% 患者存在脑膜强化。新型隐球菌主要沿血管周围间隙繁殖、蓄积并向脑深部侵入,使 VRS 扩大,在基底节、丘脑、中脑或小脑等部位形成多数肥皂泡样的胶状假囊。VRS 增宽和胶状假囊形成是新型隐球菌脑膜脑炎的影像学特征之一^[15]。本研究中有超过 1/4 患者可见 VRS 增宽,另有 2 例患者可观察到胶样假囊形成,累及脑实质的常见

部位有额叶、顶叶及基底节。一旦病灶突破血脑屏障在脑实质内、沿室管膜或脉络丛形成肉芽肿（即隐球菌瘤）则表现为具有占位效应的异常密度或信号影，8 例患者头颅 MRI 可见肉芽肿形成。蛛网膜和软脑膜变厚或互相粘连，并常可导致第四脑室的正中孔和外侧孔或中脑周围的环池堵塞，引起交通性脑积水，脑实质内隐球菌瘤压迫脑脊液流出通道时，可出现梗阻性脑积水。本研究中约 1/4 患者有脑积水。当出现重度脑积水、脑疝危险时，需影像学动态检查判断脑积水程度，以便及时进行干预治疗降低病残率和死亡率^[16]。此外，患者还可合并有脑萎缩，可能与长期脑积水有关，也可能存在年龄相关性脑萎缩。可有脊髓炎，脊髓内肉芽肿形成罕见^[17]。有无易感因素 2 组头颅 MRI 比较差异无统计学意义。

综上所述，家禽接触史对无易感因素组感染新型 CM 相对作用大。有易感因素组新型 CM 临床症状体征相对严重。新型 CM 的 MRI 表现主要是脑膜强化、脑实质内 VRS 扩大、脑积水、肉芽肿形成及脑萎缩。对于已确诊的患者治疗过程中，实验室检查仅能提供脑脊液内有无新型隐球菌的情况及白细胞数、生化等，不能了解病原菌颅内侵犯情况。而头颅 MRI 能提供 CM 脑组织的详细改变情况，能有效评估该病起始时的严重程度，治疗过程中，对临床的进一步治疗如是否需外科手术及时处理严重脑积水情况等具有指导意义^[18]。

参 考 文 献

- [1] Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull*, 2005, 72: 99-118.
- [2] 唐国林, 何晗, 李素萍, 李志凤. 艾滋病并发新生隐球菌性脑膜炎 20 例临床分析. *新医学*, 2007, 38 (10): 641-642
- [3] Lin X. *Cryptococcus neoformans*: morphogenesis, infection, and evolution. *Infect Genet Evol*, 2009, 9 (4): 401-416.
- [4] Tseng HK, Liu CP, Ho MW, Lu PL, Lo HJ, Lin YH, Cho WL, Chen YC; Taiwan Infectious Diseases Study Network for Cryptococcosis. Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics and outcomes of patients with cryptococcosis in Taiwan, 1997-2010. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e61921.
- [5] Nigam C, Gahlot R, Kumar V, Chakravarty J, Tilak R. Central nervous system cryptococcosis among a cohort of HIV infected patients from a University Hospital of North India. *J Clin Diagn Res*, 2012, 6 (8): 1385-1387.
- [6] Mora DJ, da Cunha Colombo ER, Ferreira-Paim K, Andrade-Silva LE, Nascentes GA, Silva-Vergara ML. Clinical, epidemi-

- ological and outcome features of patients with cryptococcosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycopathologia*, 2012, 173 (5-6): 321-327.
- [7] Escandón P, de Bedout C, Lizarazo J, Agudelo CI, Tobón A, Bello S, Restrepo A, Castañeda E; Grupo Colombianoparael Estudiodela Criptococcosis. Cryptococcosis in Colombia: results of the national surveillance program for the years 2006-2010. *Bio-medica*, 2012, 32 (3): 386-398.
- [8] Chen YC, Che FB, Chen JH, Wei FL, Xu N, Yang MH, Sun YL, Zheng ZZ. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database. *Mycopathologia*, 2012, 173 (5-6): 329-335.
- [9] Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, Gardner T, Sattah M, de Leon GP, Baughman W, Hajjeh RA. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 (6): 789-794.
- [10] Bestard J, Siddiqi ZA. Cryptococcal meningoencephalitis in immunocompetent patients: changing trends in Canada. *Neurology*, 2010, 74 (15): 1233-1235.
- [11] Tinteln K, Lemmer K, Losert H, Schär G, Polak A. Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses*, 2004, 47 (11-12): 455-464.
- [12] Tay ST, Rohani MY, Hoo TS, Hamimah H. Epidemiology of cryptococcosis in Malaysia. *Mycoses*, 2010, 53 (6): 509-514.
- [13] 杭小锋, 温海. 隐球菌性脑膜炎患者脑脊液蛋白质含量测定. *临床皮肤科杂志*, 2006, 35 (7): 448-449.
- [14] 易婷玉, 陈文伙, 吴宗忠. HIV 阴性的隐球菌性脑膜脑炎的 MRI 表现及临床意义. *实用放射学杂志*, 2016, 32 (2): 181-184.
- [15] Cheng YC, Ling JF, Chang FC, Wang SJ, Fuh JL, Chen SS, Teng MM, Chang CY. Radiological manifestations of cryptococcal infection in central nervous system. *J Chin Med Assoc*, 2003, 66 (1): 19-26.
- [16] Liu L, Zhang R, Tang Y, Lu H. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis with or without hydrocephalus. *Biosci Trends*, 2014, 8 (6): 327-332.
- [17] Nfoussi H, Chelly I, Aamari L, Ben Salem T, Azouz H, Tiouiri Benaissa H, Kchir N, Haouet S, Zitouna M. Paraparesis and fever in a Tunisian woman: cryptococcal spondylitis with spinal involvement. *Med Trop (Mars)*, 2010, 70 (1): 85-87.
- [18] Charlier C, Dromer F, Lévêque C, Chartier L, Cordoliani YS, Fontanet A, Launay O, Lortholary O; French Cryptococcosis Study Group. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PLoS One*, 2008, 3 (4): e1950.

(收稿日期: 2016-08-06)

(本文编辑: 杨江瑜)