

# 脾切除术后隐球菌性脑膜炎二例报告 并文献复习

· 病例报告 ·

赵雅, 雷朋, 朱武飞, 廖翔宇, 肖逸, 刘莹

作者单位: 443003 湖北, 三峡大学第一临床医学院(宜昌市中心人民医院)内分泌科(赵雅, 朱武飞, 廖翔宇, 肖逸, 刘莹), 神经内科(雷朋)

作者简介: 赵雅, 在读硕士研究生, 研究方向: 内分泌及相关代谢性疾病的诊疗。E-mail: 308853378@qq.com

通信作者: 朱武飞, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 内分泌及相关代谢性疾病的诊疗。E-mail: 64223872@qq.com

【关键词】脾切除; 脑膜炎; 隐球菌

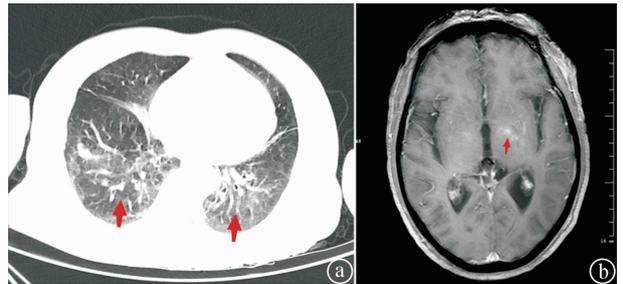
【中图分类号】R 512 【文章编号】1674-3806(2022)12-1182-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.12.17

## 1 病例介绍

病例1 患者,男,64岁,因“头晕头痛24d,发热10d”于2021年11月10日就诊于三峡大学第一临床医学院。患者入院24d前无诱因突发头痛,伴头晕。2021年11月1日出现发热,最高体温38.5℃,伴呕吐。于当地医院行腰椎穿刺:脑脊液压力210 mmH<sub>2</sub>O,有核细胞数448×10<sup>6</sup>个/L,葡萄糖1.06 mmol/L,总蛋白1.82 g/L,真菌培养提示疑似新型隐球菌,遂以“头痛”收入我院。患者自诉数年前因外伤致脾破裂行脾切除术,长期吸烟,无其他特殊病史及用药史,无鸽子接触史。入院查体:精神状态差,嗜睡,颈强直,下颌距胸骨4横指,克尼格氏(Kernig)征(+),四肢肌力4级,肌张力正常,腱反射正常,巴彬斯基(Babinski)征(-),其他感觉系统检查不配合。入院后查血清隐球菌抗原定性(+);血清乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)标志物无异常;人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗体、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)抗体及梅毒抗体均为阴性。脑脊液常规检查:有核细胞计数486×10<sup>6</sup>个/L,中性粒细胞比率37%,淋巴细胞比率32%。脑脊液生化检查:葡萄糖0.65 mmol/L,总蛋白2.37 g/L,氯118.0 mmol/L。脑脊液Xpert(-),墨汁染色(+),隐球菌荚膜抗原(+)。脑脊液培养提示新型隐球菌。胸部CT检查:考虑双肺感染(见图1a)。颅脑MRI平扫+增强:左侧顶枕叶部分脑回稍肿胀,脑沟较右侧略窄,双侧基底节区及小脑半球少许斑点状强化(见图1b),诊断新型隐球菌性脑膜炎、肺部感染。2021年11月10日开始使用两性霉素B联合氟胞嘧啶治疗,1周后患者头痛明显缓解,意识清晰,下颌距胸骨3横指,12月

12日血常规指标好转(见表1),2021年12月13日Kernig征转为阴性,12月16日患者病情稳定要求办理出院。院外继续氟康唑联合氟胞嘧啶巩固治疗,电话随访患者一般情况可,未再复发。



①双肺见斑片状稍高密度灶,可见条索状及小结节状密度增高影;  
②增强扫双侧基底节区及小脑半球见少许斑块状化,以左侧基底节区为甚(红色箭头所示)

图1 病例1胸部CT(图a)及颅脑MRI增强(图b)检查所见

病例2 患者,男,52岁,因“头痛3d”于2021年12月20日就诊于我院。患者入院前3d突发剧烈头痛,以前额部疼痛明显,头痛与体位无相关性,伴眼部胀痛,于当地医院查头部CT未见异常,遂以“头痛”收入我院。患者自诉10余年前因外伤致脾破裂行脾切除术,无其他特殊病史,无长期用药史,无烟酒嗜好,无鸽子接触史。入院时神志清楚,心、肺、腹及神经系统查体均无异常。入院后查HIV抗体、HCV抗体及梅毒抗体均为阴性。脑脊液常规:有核细胞计数190×10<sup>6</sup>个/L,中性粒细胞比率3%,淋巴细胞比率97%。脑脊液生化:葡萄糖3.66 mmol/L,总蛋白0.97 g/L,氯123.4 mmol/L。脑脊液墨汁染色(+),隐球菌荚膜抗原滴度1:160,抗酸染色(-)。脑脊液培养(-)。颅脑MRI平扫+增强均未见异常。诊断隐

球菌性脑膜炎。2021 年 12 月 21 日开始使用两性霉素 B 脂质体(起初为 6.7 mg/d,逐渐加量至 65 mg/d 并一直维持)联合氟胞嘧啶(6.5 g/d)抗真菌治疗。治疗期间患者头痛症状逐渐缓解,多次复查脑脊液墨汁染色阴性,脑脊液常规、生化、荚膜抗原滴度均逐渐下降。2022 年 1 月 7 日患者因肾功能下降明显,调整抗

真菌方案为两性霉素 B 脂质体(30 mg/d) + 氟胞嘧啶(6.5 g/d) + 伏立康唑(200 mg,2 次/d)并持续至 2022 年 2 月 13 日。评估病情后于 2022 年 2 月 14 日换用氟康唑(0.6 g/d) + 氟胞嘧啶(6.5 g/d)巩固治疗。2022 年 3 月 30 日复查血常规及外周血淋巴细胞亚群绝对计数的结果见表 1。患者目前病情稳定。

表 1 2 例患者治疗后复查血常规、外周血淋巴细胞亚群绝对计数结果

病 例	血常规				总 T 淋巴细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	外周血淋巴细胞亚群绝对计数			
	白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	单核细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )		辅助/诱导 T 细胞计数 (cells/ $\mu$ l)	抑制/细胞毒 T 细胞计数 (cells/ $\mu$ l)	B 淋巴细胞计数 (cells/ $\mu$ l)	NK 细胞计数 (cells/ $\mu$ l)
1	10.50	5.72	3.94	0.75	-	-	-	-	-
2	6.04	3.34	1.73	0.68	925	575	313	57	262

## 2 讨论

隐球菌性脑膜炎是中枢神经系统最常见的机会性真菌感染疾病,好发于获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者,其诊断依赖于腰椎穿刺检查。近年来,非 AIDS 相关隐球菌性脑膜炎发病率大幅上升,约为 AIDS 相关隐球菌性脑膜炎发病率的 2 倍<sup>[1]</sup>,可能是由于除了 HIV 感染这一最常见的危险因素外,非 AIDS 相关隐球菌性脑膜炎还可发生于恶性肿瘤、糖尿病、器官移植、免疫抑制治疗的患者中<sup>[2-3]</sup>。但临床中隐球菌性脑膜炎发生在脾切除患者中罕见<sup>[4-6]</sup>。本院诊治的 2 例患者均以头痛起病,经腰椎穿刺检查确诊为隐球菌性脑膜炎。但 2 例患者血清 HIV 抗体阴性、无明显可导致免疫功能减弱的病史,因外伤脾切除可能与隐球菌性脑膜炎相关。现结合国内外相关文献,对脾切除和隐球菌感染的相关性进行讨论,在临床中需警惕脾切除患者隐球菌的感染。

**2.1 脾脏**是人体最大的淋巴器官,是唯一可以清除血液中荚膜型微生物的部位,脾脏边缘区特有的记忆 B 细胞产生的 IgM 抗体可促进人体对其清除<sup>[7]</sup>。有报道称,2 岁以下儿童、免疫缺陷、先天性无脾或脾切除术后患者因脾脏边缘区不成熟或缺失会导致记忆 B 细胞减少<sup>[8]</sup>。脾切除术是临床上一种重要的治疗方案,然而脾切除后感染风险可能会伴随患者终生,尤其是脾切除后凶险感染病死率可高达 50%<sup>[9]</sup>,在病原体中以肺炎链球菌、B 型流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌这类荚膜型微生物感染风险更大<sup>[10]</sup>,即使在脾切除术后 10 年以上,患者患感染性疾病、因感染而死亡的风险仍显著增加<sup>[11]</sup>。脾切除后感染风险增加的机制尚不明确,可能是由于脾脏缺失后人体免疫功能减弱,导致病原菌易于侵入人体从而引起感染的发生。然而,脾切除术后隐球菌

感染在临床中易被忽视,临床病例罕见。目前报道的案例中有 1 例患者因病情进展迅速而死亡<sup>[4]</sup>。本文 2 例因诊治及时,得到规范的抗真菌治疗后预后较好。

**2.2 隐球菌**是一种荚膜型真菌,其感染途径主要是真菌繁殖体通过呼吸道进入肺泡间质进而感染人体<sup>[12]</sup>,侵入人体的真菌由树突状细胞识别并呈递至 T 淋巴细胞,经过一系列的免疫反应吞噬并清除真菌<sup>[13]</sup>。在脾切除后,记忆性 B 淋巴细胞减少可能会减弱人体对隐球菌的清除作用,且其他大量分布在脾脏内的免疫细胞如巨噬细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞可能会相应减少,使人体免疫功能在一定程度上受到抑制<sup>[14]</sup>,可能会因此引起隐球菌的感染。病例 2 中患者外周血淋巴细胞亚群中总 T 淋巴细胞、细胞毒 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞均减低(见表 1)。但上述 2 例患者没有 HIV 感染的血清学证据,也没有明确的免疫缺陷或治疗相关的免疫抑制情况存在,除了脾切除术外,似乎没有其他可导致免疫功能低下而感染隐球菌的因素。2 例患者均在数年前行脾切除手术,脾切除前免疫功能状态尚未可知,结合脾脏的免疫作用,脾切除术后可能会引起隐球菌的感染。

**2.3 非 AIDS 相关隐球菌性脑膜炎**的临床表现多无特异性。我国是结核病高发国家<sup>[15]</sup>,隐球菌性脑膜炎与结核性脑膜炎在临床特征、神经影像学及脑脊液变化相近,临床上难以鉴别,易误诊。结核性脑膜炎患者更易出现呼吸道症状<sup>[16]</sup>。在脑脊液相关检查中,结核性脑膜炎患者脑脊液有核细胞数较高,而隐球菌性脑膜炎患者脑脊液压力、糖含量更高,且隐球菌性脑膜炎更容易发生在免疫功能低下的人群中<sup>[17]</sup>。早期抗结核或抗真菌治疗是影响预后的关键,因此在临床工作中应结合患者症状、脑脊液相关检查对两种脑膜炎进行鉴别,避免延误治疗。

综上所述,脾切除患者感染风险增加,不仅需注意常见荚膜型细菌的感染,而且应警惕隐球菌的感染。对脾切除术后突发头痛、呕吐患者应考虑隐球菌性脑膜炎的可能,诊断过程中注意与结核性脑膜炎进行鉴别。外科医师应谨慎把握全脾切除的适应证,必要时采取合理的保脾术式。脾切除可能为隐球菌感染的易感因素之一,在临床工作中值得观察。

## 参考文献

- [1] Zhou LH, Jiang YK, Li RY, et al. Risk-based estimate of human fungal disease burden, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020,26(9): 2137-2147.
- [2] Henao-Martínez AF, Chastain DB, Franco-Paredes C. Treatment of cryptococcosis in non-HIV immunocompromised patients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018,31(4):278-285.
- [3] Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: a review of pathology and clinical aspects[J]. *Med Mycol*, 2019,57(2):133-150.
- [4] Qazzafi Z, Thiruchunapalli D, Birkenhead D, et al. Invasive *Cryptococcus neoformans* infection in an asplenic patient[J]. *J Infect*, 2007, 55(6):566-568.
- [5] 孟国娟,傅国萍. 肝硬化脾切除后合并隐球菌性脑膜炎1例[J]. *现代中西医结合杂志*,2008,17(36):5673-5674.
- [6] Abbas H, CiFuentes Kottkamp A, Abbas N, et al. A rare presentation of cryptococcal meningitis and cerebellitis in an asplenic patient, seronegative for human immunodeficiency virus (HIV)[J]. *Am J Case Rep*, 2018,19:183-186.
- [7] Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states[J]. *Lancet*, 2011,378(9785):86-97.
- [8] Carsetti R, Pantosti A, Quinti I. Impairment of the antipolysaccharide response in splenectomized patients is due to the lack of immunoglobulin M memory B cells[J]. *J Infect Dis*, 2006,193(8):1189-1190.
- [9] Sarangi J, Coleby M, Trivella M, et al. Prevention of post splenectomy sepsis: a population based approach[J]. *J Public Health Med*, 1997,19(2):208-212.
- [10] Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Complications in the adult asplenic patient: a review for the emergency clinician[J]. *Am J Emerg Med*, 2021,44:452-457.
- [11] Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, et al. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up[J]. *Haematologica*, 2014,99(2): 392-328.
- [12] 戴璐,丁焯,俞娟. 新生隐球菌研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*,2018,28(17):2708-2711,2715.
- [13] May RC, Stone NR, Wiesner DL, et al. *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(2):106-117.
- [14] Altamura M, Caradonna L, Amati L, et al. Splenectomy and sepsis: the role of the spleen in the immune-mediated bacterial clearance[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2001,23(2):153-161.
- [15] 汪晓凤. 结核性脑膜炎的诊疗进展[J]. *中国临床新医学*,2019, 12(6):687-692.
- [16] 程耀,黄涛,陈洪德,等. 新型隐球菌性脑膜炎与结核性脑膜炎的诊断与鉴别诊断[J]. *中国防痨杂志*,2019,41(1):48-52.
- [17] 赵帝,石晓丹,谢瑱,等. 非HIV人群中结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎鉴别诊断列线图模型的开发和验证[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*,2021,48(2):103-109.

[收稿日期 2022-04-27][本文编辑 韦颖]

## 本文引用格式

赵雅,雷朋,朱武飞,等. 脾切除术后隐球菌性脑膜炎二例报告并文献复习[J]. *中国临床新医学*,2022,15(12):1182-1184.