

系统性红斑狼疮并发新型隐球菌脑膜炎 1 例报道

陈盼¹, 孙飞², 朱剑², 张江林²¹荆州市中心医院 风湿科, 湖北荆州 434020; ²解放军总医院 风湿科, 北京 100853

摘要: **目的** 通过病例报道及文献复习, 提高对系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 合并新型隐球菌脑膜炎 (cryptococcal meningitis, CM) 的认识。**方法** 报道 1 例 SLE 并发 CM 患者的临床资料和诊疗经过, 结合相关文献, 总结本病的疾病特点。**结果** 患者女性, 33 岁, 因患有 SLE 长期接受激素及免疫抑制剂治疗, 病程中突发癫痫, 脑脊液涂片及培养均发现新型隐球菌而确诊为 CM。**结论** SLE 并发 CM 是一种罕见疾病, 当 SLE 患者出现癫痫等中枢神经系统症状时, 除考虑 SLE 病情活动外, 还应积极排除中枢神经系统感染。及时有效的腰穿检查、脑脊液涂片和培养是确诊该病的重要方法。**关键词:** 系统性红斑狼疮; 新型隐球菌; 新型隐球菌脑膜炎

中图分类号: R 593.24+1 文献标志码: B 文章编号: 2095-5227(2017)04-0345-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.04.014
网络出版时间: 2017-03-14 16:44 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170314.1644.002.html

Concurrent cryptococcal meningitis and systemic lupus erythematosus : A case report

CHEN Pan¹, SUN Fei², ZHU Jian², ZHANG Jianglin²¹Department of Rheumatology, Jingzhou Central Hospital, Hubei 434020, China; ²Department of Rheumatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHU Jian. Email: jian.jzhu@126.com

Abstract: Objective To improve the understanding of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with cryptococcal meningitis (CM) through a case report and literature review. **Methods** Clinical data of one case of SLE patient with CM was reported, followed by review of relevant literatures, to summarize the characteristics of this disease. **Results** This patient was a 33-year-old female, receiving long-term of hormone and immunosuppressive therapy for SLE. During the disease course, the patient had a sudden onset of epilepsy, which was confirmed to be CM due to the cryptococcus neoformans in the cerebrospinal fluid smear and culture. **Conclusion** SLE accompanied with CM is a rare disease. When epilepsy occurs in the SLE patients, besides active SLE, the possibility of central nervous system infection should be considered. Timely and effective lumbar puncture, cerebrospinal fluid smear and culture are important to confirm this disease.

Keywords: systemic lupus erythematosus; cryptococcus neoformans; cryptococcus neoformans meningitis

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以产生多种自身抗体和多系统受累为特征的自身免疫性疾病^[1]。新型隐球菌脑膜炎 (cryptococcal meningitis, CM) 是一种中枢神经系统感染性疾病, 是 SLE 罕见却又危及生命的并发症^[2]。该病病死率高, 预后差, 临床上极易与狼疮脑病、结核性脑膜炎、化脓性脑膜炎等混淆而延误诊断和治疗^[3-5]。本文报道 1 例解放军总医院收治的 SLE 合并 CM 患者的临床、实验室及影像学检查资料, 以期提高临床医生对该病的认识。

病例资料

1 病史 患者女性, 33 岁, 主因“发热、皮疹、脱发、口腔溃疡 22 个月, 意识障碍 5 d”于 2016

年 2 月 27 日入住解放军总医院急诊科。患者 22 个月前出现发热, 体温最高 39℃, 伴脱发、口腔溃疡、恶心、呕吐及面部淡红色非瘙痒性皮疹。当地医院化验抗核抗体 (ANA) 1 : 1 000 (均质型)、抗双链 DNA(ds-DNA) 抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体、抗心磷脂抗体和抗 SSA 抗体均阳性。骨髓穿刺结果: 符合溶血性贫血。诊断为 SLE。给予甲基泼尼松龙 (60 mg, 1 次/d)、环磷酰胺 (0.4g, 2/月, 共 4 次) 等药物治疗, 体温恢复正常, 面部皮疹消退, 上述其他不适症状亦随之改善。后停用环磷酰胺, 改为口服吗替麦考酚酯, 激素规律减量, 病情基本稳定。16 个月前出现颜面部皮疹加重、乏力明显、左肩胛区疼痛就诊于北京某医院, 将甲泼尼龙片调整为 40 mg, 1 次/d, 停用吗替麦考酚酯, 继续接受环磷酰胺 (0.4 g, 2 次/月, 共 5 次) 静脉输注治疗, 皮疹、乏力及关节疼痛症状改善不明显。院外持续口服甲泼尼龙片 (40 mg, 1 次/d, 治疗 2 个月), 其后自行逐渐减量服用, 未规

收稿日期: 2016-12-30

作者简介: 陈盼, 男, 学士, 医师。Email: 157667833@qq.com

通信作者: 朱剑, 男, 博士, 主任医师, 副教授, 副主任, 博士后, 硕士生导师。Email: jian.jzhu@126.com

律返院复诊。此次入院前1 d整夜未眠,晨起突发四肢抽搐3次,均伴意识丧失、面色青紫和舌咬伤,10 min内意识可自行恢复。急诊入我院后,行颅脑核磁检查提示右侧上颌窦黏膜下囊肿。血培养:毗邻颗粒链菌。诊断SLE、菌血症、狼疮脑病?接受甲泼尼龙(40 mg, 1次/d)、美罗培南(0.5 g, 1次/8 h)、利奈唑胺(300 ml, 1次/12 h)等药物治疗后意识清醒,体温维持稳定,遂转入我科进一步诊疗。

2 入院后查体 生命体征平稳,意识清晰,被动体位,留置胃管和尿管,查体合作。面部蝶斑,前臂、双足、双手指间关节背侧可见充血性斑疹,无瘙痒、脱屑,心肺未及明显异常,双下肢无水肿,病理征阴性。

3 实验室检查 血常规:血红蛋白95 g/L,余正常。尿常规:尿蛋白定性试验30.0 mg/dl。抗人球蛋白直接试验(Coombs试验)阳性。免疫:抗核抗体 $> 1:1\ 000$ 阳性(均质颗粒);补体C3:88.5 mg/dl, C4:20.3 mg/dl, IgG 1 880.0 mg/dl。红细胞沉降率(ESR)43 mm/h, C反应蛋白(CRP)0.948 mg/dl。曲霉菌半乳糖甘露聚糖检测(GM试验)0.941 μ g/L。脑脊液压力100 mmH₂O(1 mmH₂O = 0.098 kPa),脑脊液白细胞数0,脑脊液蛋白定性试验阴性,脑脊液葡萄糖3.1 mmol/L,脑脊液氯化物124.7 mmol/L,脑脊液蛋白292.6 mg/L,脑脊液IgA 0.574 mg/dl,脑脊液IgG 5.19 mg/dl,脑脊液IgM 0.02 mg/dl,脑脊液ANA 1:50阳性(颗粒),脑脊液抗双链DNA抗体阴性。脑脊液培养和血液培养:新型隐球菌阳性。

4 影像学检查 肺CT:右肺下叶后基底段磨玻璃小结节,双肺下叶少许索条灶,左肺叶间胸膜微结节。颅脑MRI:右侧上颌窦黏膜下囊肿(图1)。脑电图:正常。

5 诊断及治疗 结合病史及相关辅助检查,诊断为SLE、狼疮血液系统受累、新型隐球菌脑膜炎、菌血症。给予甲泼尼龙40 mg、1次/d、共3 d,40 mg、1次/12 h、共7 d,后改为甲泼尼龙片48 mg、1次/d,并以每周减量4 mg的方案维持至28 mg、1次/d,丙种球蛋白10 g、1次/d、共5 d,血浆6.8 U,伏立康唑200 mg、1次/12 h、共24 d,氟胞嘧啶片1.5 g、3次/d,美罗培南、利奈唑胺等药物治疗,体温持续稳定,未再发癫痫。复查血细菌培养阴性,补体C3、C4,24 h尿蛋白定量、免疫球蛋白IgG等SLE病情相关指标均正常,于4月12日出院。出院后改为伏立康唑片200 mg、

1次/12 h、氟胞嘧啶片1.5 g、3次/d口服。在7个月的随访中,患者服用伏立康唑片200 mg、2次/d、共3个月,输注两性霉素B(AMB)共计达3 g,复查9次腰穿脑脊液涂片均未找到新型隐球菌。10月20日复查第10次腰穿,脑脊液涂片再次找到新型隐球菌,无发热、头痛、癫痫发作等不适。目前口服甲泼尼龙片16 mg、1次/d,间断至当地医院输注两性霉素B治疗,病情控制平稳。

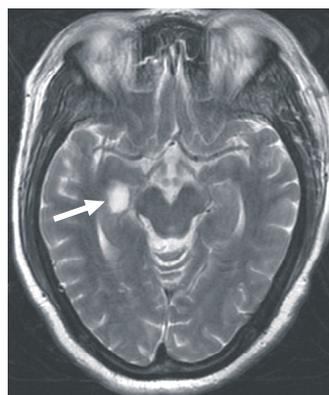


图1 颅脑MRI示右侧上颌窦黏膜下囊肿(箭头)
Fig.1 Head MRI indicated submucosal cyst in right maxillary sinus (arrow)

讨论

患者为青年女性,病史22个月,病程中有发热、皮疹、脱发、反复口腔溃疡。查体可见毛发稀疏,面部蝶斑。实验室检查提示贫血, Coombs试验阳性,尿蛋白阳性,抗核抗体和ds-DNA等多种自身抗体高滴度阳性,免疫球蛋白IgG升高。既往接受激素、免疫抑制剂治疗有效。综合上述临床特点,考虑该患者诊断SLE明确。追问患者病史,曾于16个月前在出现面部皮疹加重时,至医院就诊,将激素按1 mg/kg调整剂量,并再次加用环磷酰胺联合治疗,此后维持该剂量激素口服2个月未减量。考虑长疗程、大剂量的应用糖皮质激素及联合免疫抑制剂治疗给颅内感染埋下了隐患。此次患者突发癫痫,伴意识丧失,首先要警惕狼疮脑病。但患者在转入我科前,于我院急诊科曾行血培养检查提示毗邻颗粒链菌阳性,提示可能还存在颅内感染。遂于转入我科当天即行无发热时血培养及腰椎穿刺检查,目的就是进一步除外颅内感染,并与狼疮脑病相鉴别。幸运的是在血培养和脑脊液培养结果中均找到新型隐球菌,故新型隐球菌脑膜炎及隐球菌菌血症诊断很快得以明确。

新型隐球菌又名溶组织酵母菌,在组织液中呈较大球形,直径为5~20 μ m,因菌体周围有肥

厚的荚膜,折光性强,一般染料不易着色,难以被发现,故称隐球菌。本菌是鸽类、牛乳、水果等的腐生菌,也可存在于人类口腔中,多为外源性感染途径。对人类而言,它通常属于机会致病菌,呼吸道为主要入侵途径,可引起隐球菌肺炎^[6]。该菌亦可由破损的皮肤及肠道侵入人体,当机体免疫功能下降时可经血行播散至全身,尤其是中枢神经系统,引起脑膜炎、脑炎、脑肉芽肿等疾病,死亡率高达25%^[7]。新型隐球菌脑膜炎是由新型隐球菌侵犯脑膜引起的炎症性疾病,属于深部真菌感染,脑膜和脑实质常同时受累,多表现为亚急性或慢性起病,少数可出现高热^[8]。新型隐球菌脑膜炎临床症状以颅内压增高和脑膜刺激征最为常见。其中,其脑脊液压力在所有脑膜炎中是最高的,可高达300 mmH₂O,细胞计数为(10~500)×10⁶/L,糖类及氯化物含量多降低,蛋白含量多增高,脑脊液涂片及培养可见新型隐球菌^[9]。用血清学方法检测出隐球菌荚膜多糖抗原,对诊断该病可提供重要帮助。该患者无脑膜刺激征表现,且脑脊液压力不高,脑脊液细胞计数以及糖类、氯化物和蛋白含量均未见明显异常,但脑脊液培养和血液培养中均找到新型隐球菌,故新型隐球菌脑膜炎诊断明确。

当SLE患者出现发热、头痛甚至癫痫等神经系统症状时,临床上多首先考虑狼疮脑病。狼疮脑病是指由SLE疾病本身所导致的一系列神经及精神症状,多发于SLE病情活动的患者中,临床表现特异性不强,缺乏诊断的金标准,通常在结合查体、心理测评、实验室和影像学检查并除外颅内感染等疾病的前提下才得以确诊^[10]。该患者长期接受大剂量激素和免疫抑制剂治疗,SLE的治疗相对充分,入院时又无SLE病情活跃的明显证据,所以狼疮脑病可能性较小。患者在病程中突发癫痫,应考虑合并中枢神经系统感染的可能,尤其是化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎等常见的颅内感染。化脓性脑膜炎是因化脓性细菌感染脑膜、中枢神经系统而引起的一系列炎症反应综合征,常以发热、颅内压增高、脑膜刺激征等为首发症状,治疗不当可遗留神经系统后遗症。该病通常在所有感染性脑膜炎中体温最高,多>39℃,脑脊液外观浑浊、脓样变,白细胞计数为1 000~10 000/mm³,种类以中性粒细胞为主,蛋白含量>1.0 g/L,糖含量<0.5 mmol/L,氯化物含量亦降低,涂片、培养可见细菌^[11]。该患者脑脊液外观无色透明、白细胞计数以及蛋白、葡萄糖和氯化物含

量均正常,涂片和培养结果为新型隐球菌,所以化脓性脑膜炎诊断亦不成立。结核性脑膜炎是由结核杆菌引起的脑膜和脊膜的非化脓性炎症性疾病,通常亚急性起病,可累及软脑膜、蛛网膜、脑实质、脑血管及脑神经。脑脊液检查显示细胞数增加(10~500/μl),淋巴细胞比例>50%,蛋白>1g/L,葡萄糖<血糖的50%(即<2.2 mmol/L),脑脊液涂片、培养可找到结核杆菌^[12]。该患者无盗汗、消瘦等结核常见症状,脑脊液白细胞计数不高,蛋白和葡萄糖含量正常,故不符合结核性脑膜炎诊断。

新型隐球菌脑膜炎的治疗主要包括降低颅压和抗真菌两个方面,一旦确诊应尽快给予抗真菌治疗,降低患者死亡率^[13]。目前世界卫生组织推荐的治疗方案:诱导期2周,两性霉素B去氧胆酸盐0.7~1 mg/(kg·d)+氟胞嘧啶100 mg/(kg·d);巩固期8周,氟康唑400~800 mg/d;维持期,氟康唑200 mg/d^[14]。但国内有学者发现,单用伏立康唑治疗新型隐球菌脑膜炎也可取得非常良好的疗效。具体剂量和用法:首先应用伏立康唑静脉滴注作为诱导治疗,首次剂量为6 mg/kg,然后以4 mg/kg、1次/12 h维持静脉滴注;治疗后每2周行腰穿检查1次,观察疗效及药物不良反应^[15]。本例患者根据药敏结果选择伏立康唑治疗,后加以氟胞嘧啶强化治疗后,体温恢复正常,神志渐恢复,未再发癫痫,表明治疗有效。在近7个月的随访中,患者在当地医院复查9次脑脊液涂片均未找到新型隐球菌,但在第10次腰穿送检脑脊液涂片时找到新型隐球菌,患者无特殊不适。以上提示新型隐球菌治疗周期长,这与文献报道相符^[16]。目前该患者仍在继续随访中。

该患者基础疾病为SLE,SLE的主要治疗药物是糖皮质激素,同时还需联合免疫抑制剂控制病情。而长期糖皮质激素和免疫抑制剂的应用会加重细胞免疫和体液免疫的缺陷,抑制单核吞噬细胞的抗原提呈和吞噬功能,使机体抵御感染的能力降低^[17]。本例患者长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,感染的风险明显升高。在确诊新型隐球菌脑膜炎后,治疗的重点应放在抗感染方面。但SLE的治疗又不得不同时兼顾,在激素的用量和免疫抑制剂的选择上面临极大挑战^[18]。值得庆幸的是,该患者经1 mg/kg的激素治疗后,未再出现抽搐,关节疼痛改善,血红蛋白含量及IgG均恢复正常,考虑与激素的抗炎及抗水肿作用相关。以上临床症状的缓解及实验室检查数据恢复正常均提示SLE原发病控制平稳,后加用硫酸羟氯喹

及沙利度胺, 激素规律减量, 随访期间未出现病情活动。

综上所述, SLE 合并新型隐球菌脑膜炎较为罕见。在临床诊疗中, 当 SLE 患者出现中枢神经系统病变时, 除考虑狼疮脑病, 还要警惕颅内感染的可能, 包括隐球菌感染。及时有效的腰穿检查、脑脊液涂片及培养是诊断本病的关键。本病预后差, 且治疗周期长、花费高, 但若早期诊断和治疗, 可以有效改善患者的预后。

参考文献

- 1 Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9957): 1878-1888.
- 2 Antinori S, Corbellino M, Galimberti L, et al. Cryptococcal meningitis and systemic lupus erythematosus [J]. *J Emerg Med*, 2014, 47 (3): 323-325.
- 3 Hung JJ, Ou LS, Lee WI, et al. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32 (1): 40-43.
- 4 Mete B, Saltoglu N, Vanli E, et al. Simultaneous cryptococcal and tuberculous meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49 (2): 289-294.
- 5 李峤, 冯国栋, 高宇, 等. 新型隐球菌性脑膜炎与结核性脑膜炎的临床特点比较 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24 (3): 133-136.
- 6 Desai A, Fe A, Desai A, et al. A Case of Pneumonia Caused by Pneumocystis Jirovecii and Cryptococcus Neoformans in a Patient with HTLV-1 Associated Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Occam's Razor Blunted [J]. *Conn Med*, 2016, 80 (2): 81-83.
- 7 Boaz MM, Kalluvya S. Pattern, Clinical Characteristics, and Outcome of Meningitis among HIV-Infected Adults Admitted in a Tertiary Hospital in North Western Tanzania: A Cross-Sectional Study [J/OL]. <https://www.hindawi.com/journals/jtm/2016/6573672>.
- 8 van Spil WE, Nooijen S, de Jong PY, et al. Cryptococcal meningitis [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2015, 159: A8478.
- 9 Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update [J]. *Curr Trop Med Rep*, 2015, 2 (2): 90-99.
- 10 Wiseman SJ, Bastin ME, Hamilton IF, et al. Fatigue and cognitive function in systemic lupus erythematosus: associations with white matter microstructural damage. A diffusion tensor MRI study and meta-analysis [J/OL]. <https://antibodies.cancer.gov/apps/site/detail/CPTC-IL6-1>.
- 11 Zhang MM, Li YP, Yu SL. [Comparison of clinical features of purulent meningitis between small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants] [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2015, 17 (10): 1028-1031.
- 12 Mai NT, Thwaites GE. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30 (1): 123-128.
- 13 聂舒, 朱红梅, 温海. 隐球菌性脑膜炎诊治进展 [J]. *中国真菌学杂志*, 2015, 10 (1): 44-48.
- 14 Makadzange AT, Mchugh G. New approaches to the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis [J]. *Semin Neurol*, 2014, 34 (1): 47-60.
- 15 邹国平, 许国荣, 陈万金, 等. 伏立康唑治疗新型隐球菌性脑膜炎的疗效观察 [J]. *临床神经病学杂志*, 2011, 24 (3): 217.
- 16 Zhong Y, Li M, Liu J, et al. Cryptococcal meningitis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 131: 59-63.
- 17 Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2016, 14 (1): 137.
- 18 Khairullah S, Sulaiman H, Yahya F, et al. Cryptococcal meningitis and SLE: a diagnostic and therapeutic challenge [J]. *Acta Reumatol Port*, 2014, 39 (3): 254-258.