

初诊为抑郁症的老年隐球菌性脑膜炎6例报告*

陈鹭玲^① 宁金环^② 彭锋^① 庄晓荣^① 陈星宇^① 郑维红^① 刘肇绩^①

【摘要】目的: 探讨老年隐球菌性脑膜炎发病特点和误诊原因。**方法:** 分析6例初诊为抑郁症的老年隐球菌性脑膜炎患者的临床表现、脑脊液特点、治疗和预后表现,以明确发病特点和误诊原因。**结果:** 6例病例初期均表现为头晕、失眠、食欲减少;后期出现颅内感染相对特异症状:认知障碍5例、头痛3例、肢体无力3例、发热2例。脑脊液隐球菌培养阳性明确诊断,抗真菌治疗有效。6例均好转,但是2例患者遗留明显后遗症:1例患者遗留明显的认知障碍和双下肢活动受限,1例双眼失明,2例确诊时间为2、4周。**结论:** 老年患者患病后临床症状常不典型,当一种疾病不能解释所有症状时,需开拓思路,积极完善相关检查,必要时请相关科室协助诊治,尽量减少误诊。

【关键词】 隐球菌性脑膜炎 抑郁症 老年患者

doi: 10.14033/j.cnki.cfmr.2019.33.075

文献标识码 B

文章编号 1674-6805(2019)33-0179-03

Clinical Characteristics of 6 Cases of Elderly Cryptococcal Meningitis Patients Misdiagnosed as Depressive Disorder/CHEN Luling, NING Jinhuan, PENG Feng, ZHUANG Xiaorong, CHEN Xingyu, ZHENG Weihong, LIU Zhaoji. //Chinese and Foreign Medical Research, 2019, 17(33): 179-181

【Abstract】 Objective: To explore the clinical characteristics of cryptococcal meningitis and causes of misdiagnosis. **Method:** To define the clinical manifestations, cerebrospinal fluid characteristics, treatment and prognosis of 6 elderly patients with cryptococcal meningitis misdiagnosed as depressive disorder, in order to clarify the characteristics of the disease and the causes of misdiagnosis. **Result:** The 6 cases showed dizziness, insomnia and food unsatisfied in the early stage. They were treated with antidepressant treatments. In the development of disease, there were relatively specific symptoms of intracranial infection: cognitive disturbances was observed in 5 cases, headache in 3 cases, limb weakness in 3 cases, fever in 2 cases. Cerebrospinal fluid positive cryptococcal cultures and antifungal treatment were effective confirmed cryptococcal meningitis. 6 cases were all improved, but 2 patients had significant sequelae left: 1 patient had significant cognitive impairment and limited lower extremity activity, 1 case was blind, and above 2 cases were diagnosed for 2 or 4 weeks. **Conclusion:** The clinical symptoms are often atypical in elderly patients. When a disease can not explain all of the symptoms, it is necessary to develop ideas, actively improve the

* 基金项目: 福建省厦门市科技局资助项目

(项目编号: 3502Z20084019)

①厦门大学附属中山医院 福建 厦门 361004

②厦门大学医学院

通信作者: 刘肇绩

参 考 文 献

- [1] 胡剑华, 俞力行, 王艳芬, 等. 脑卒中恢复期患者康复护理路径的构建与应用[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(4): 380-382.
- [2] 严曼. 认知行为干预联合吞咽功能训练对脑卒中伴吞咽障碍患者生活质量的影响[J]. 护理实践与研究, 2017, 14(19): 26-28.
- [3] 蔡超群, 唐春妮. 脑卒中肢体功能障碍患者跌倒预防的核心稳定性康复训练[J]. 护理学杂志, 2017, 32(23): 96-98.
- [4] 孙海欣, 王文志. 中国脑卒中患病率、发病率和死亡率调查结果发表[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(5): 337.
- [5] 裴晋云, 陈红霞. 疏肝解郁法结合康复训练对脑卒中后偏瘫患者运动功能、日常生活活动能力和生活质量的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(3): 381-385.
- [6] 张锐, 宋郁喜, 黄荣. 灯盏花素联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对患者神经功能缺损和生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 15-18.
- [7] 吴际军, 张先庚, 梁小利, 等. 认知行为干预对脑卒中恢复期患者康复自我效能和居家功能锻炼依从性的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(4): 660-664.
- [8] 张敏, 刘艺红, 杨燕, 等. 基于跨理论模型的认知行为干预对脑卒中后抑郁症患者神经功能、负面情绪及生活质量的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(05): 934-937.
- [9] 王新华. 早期被动功能锻炼结合认知行为干预对脑卒中患者生活质量和认知的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2017, 23(13): 1794-1796.
- [10] 柏京, 吴华, 李亮, 等. 核心稳定性训练对脑卒中偏瘫患者站立平衡及步行功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(5): 364-366.
- [11] 孙增鑫, 闫彦宁, 赵振彪, 等. 悬吊运动训练对恢复期脑卒中患者上肢功能的影响[J]. 中国康复, 2018, 33(4): 305-307.
- [12] 荣积峰, 王卫宁, 吴毅, 等. 悬吊核心稳定训练对脑卒中恢复期患者平衡功能和步行能力的影响[J]. 中国康复, 2017, 32(2): 109-112.

(收稿日期: 2019-07-02) (本文编辑: 张亮亮)

relevant examinations, and if necessary, ask the relevant departments to assist in the diagnosis and treatment, and minimize misdiagnosis.

[Key words] Cryptococcal meningitis Depressive disorder Elderly patients

First-author's address: Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361004, China

隐球菌性脑膜炎是中枢神经系统常见的一种感染,起病隐袭,临床表现复杂且无明显特异性,误诊率高,特别是老年患者,更容易被误诊。现将 2010 年 6 月-2016 年 6 月厦门大学附属中山医院神经内科和老年科收治的 6 例老年新型隐球菌性脑膜炎患者初诊为抑郁症的患者进行回顾性分析,以期提高对该病的认识。

1 病例介绍

1.1 一般资料

回顾性分析笔者所在医院收治的 6 例误诊为抑郁症的老年隐球菌性脑膜炎患者资料。隐球菌性脑膜炎诊断标准:有脑膜炎的临床表现,脑脊液沫子墨汁涂片染色阳性和/或隐球菌乳胶集试验(隐球菌抗原试验)阳性和脑脊液培养见新型隐球菌生长。男 4 例,女 2 例,发病年龄 58~74 岁,平均(65.8±9.6)岁,起病后到诊断隐球菌性脑膜炎的病程为 1~12 个月,平均(6.17±4.12)个月。编号为 3 号隐球菌性脑膜炎患者合并 2 型糖尿病、原发性血小板减少性紫癜,有激素治疗史;其余患者

无基础疾病。否认喂养鸽子史等。

1.2 临床表现

6 例患者初期表现为:头晕、失眠、乏力、注意力不集中、悲观想法、食纳减少。3 例首诊神经内科,2 例首诊心理科或精神科,1 例首诊老年科。5 例患者因药物副作用和药物治疗效果不理想调整抗抑郁药物治疗。只有 1 例患者 1 周内早期出现发热、肢体无力,其他患者都是发病 1 个月后出现颅内感染相对特异症状:认知障碍 5 例、头痛 3 例、肢体无力 3 例、发热 2 例。

1.3 辅助检查

6 例病例的血常规、血生化、甲状腺功能、dsDNA 抗体谱、ENA 抗体谱和肿瘤标志物检查结果正常。所有患者入院后均完善头颅磁共振(MRI)平扫和增强检查,3 例正常;3 例有脑积水表现,2 例 3 个月前头颅 MRI 未见异常,1 例提示左侧小脑桥臂囊性病灶。脑脊液结果均提示炎症反应,两例患者反复送检后才检出真菌感染。脑脊液具体检查结果见表 1。

表 1 6 例隐球菌性脑膜炎患者脑脊液检查结果

患者编号	白细胞 (×10 ⁶ /L)	中性粒细胞占白细胞比例 (%)	颅压 (cm H ₂ O)	糖 (mmol/L)	脑脊液糖和外周血糖比
1	21	56	160	1.85	0.23
2	328	28	55	1.57	0.17
3	533	47	320	4.06	0.51
4	137	65	65	1.39	0.14
5	95	35	360	1.62	0.27
6	246	80	200	2.5	0.45

表 1 (续)

患者编号	蛋白 (mmol/L)	隐球菌涂片	隐球菌培养	血清隐球菌抗原
1	1 889.80	阴性	阳性	阳性
2	7 443.80	第 5 次涂片阳性	第 5 次涂片阳性	第 4 周送检阳性
3	1 960.10	阳性	阳性	阳性
4	2 534.80	阳性	阳性	未查
5	570.35	阳性	阴性	阳性
6	890.75	第 3 次涂片阳性	第 3 次涂片阳性	未查

1.4 治疗及转归

药物治疗:所有患者确诊后均给予两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶治疗。成人两性霉素 B 从 1 mg/d 根据患者反应情况增至常规剂量 25 mg/d;5-氟胞嘧啶的剂量为 0.2 g,4 次/d;病程中常规补钾治疗。其中 1 例患者两性霉素过敏,改用氟康唑 0.6 g 和 5-氟胞嘧啶治疗。2 例常规脱水药脱水颅内压效果不理想,行 Ommaya 囊脑室外引流。

转归:6 例均好转,但是 2 例患者遗留明显后遗症:1 例患者遗留明显的认知障碍和双下肢活动受限,1 例双眼失明。

2 讨论

随着广谱抗生素、免疫抑制剂和糖皮质激素应用,HIV 患者增多,近年来隐球菌性脑膜炎发病率进行性增加。因隐球菌性脑膜炎症状多变,个体差异明显,临床诊断相对困难。而老

年人常有脑萎缩,痛觉阈值升高,颅高压和脑膜刺激征不典型,更容易误诊。

根据老年患者,出现认知障碍和头痛等症状,结合脑脊液细胞数升高、糖降低、颅压异常、脑脊液真菌培养等检查结果诊断隐球菌性脑膜炎明确。但是本组患者病初症状不典型,后期大多以反应迟钝、肢体乏力为主,与“与无基础疾病的隐球菌性脑膜炎患者与伴随 HIV 感染、有应用免疫抑制剂相比,更容易出现认知和精神障碍,发热、头痛等症状较少”基本符合^[1-2]。结合老年患者本身脑萎缩,若无明确的神经系统定位体征,头颅 MRI 早期改变不明显,早期与抑郁症鉴别困难。毕竟抑郁症也是老年患者常见疾病;两种疾病的好发年龄相同,初发临床表现相似,容易出现误诊。但是隐球菌性脑膜炎常有颅高压和脑膜刺激征等特异症状。本组患者病情进展到一定程度出现了

认知功能障碍、视力下降等症状,但是患者始终神志清醒且无惊厥发作,临床医师忽视了中枢神经系统感染可能。即使考虑了中枢神经系统感染,

确诊隐球菌性脑膜炎仍有一定难度;两例患者反复腰穿检查才确诊,其中一例抗结核治疗后临床症状恶化,完善血清隐球菌抗原检查阳性,给予抗真菌治疗后症状稳定,第5次复查脑脊液培养提示阳性。因此造成误诊或漏诊的原因可能是:(1)起病隐匿,进展慢,老年人痛觉阈值高,脑萎缩后颅高压和脑膜刺激征不典型,未引起病人和医生的重视。(2)临床医生缺乏对隐球菌性脑膜炎的早期鉴别能力,并且临床医师常有惯性思维,容易延续既往的诊疗思路。(3)医患关系恶化,腰穿为有创性操作,患者及患者家属对腰穿的认识不足,不配合腰穿检查。(4)本病诊断主要依靠脑脊液病原学诊断,但是首次墨汁染色涂片隐球菌阳性检出率偏低(54%~74%)^[3-4],单纯一次检测并不能排除隐球菌性脑膜炎;如果临床治疗不佳,需反复脑脊液检查,且腰穿送检脑脊液量大于1.5 ml,有助于提高检出阳性率;血清隐球菌抗原检测也有助于隐球菌性脑膜炎诊断。胶乳凝集反应在隐球菌的诊断实用性非常高,且有90%~95%敏感性^[4-6]。

颅高压是隐球菌性脑膜炎的相对特异表现。早期颅高压与预后无相关性,但是颅高压持续时间大于7 d死亡率明显升高^[5]。目前颅高压的发病机制考虑:隐球菌通过诱导内皮细胞基质降解和细胞自身微管结构及紧密连接处发生变化、内吞作用和木马机制等穿过血脑屏障;并沿VR间隙繁殖、蓄积并向脑深部侵入,产生强烈炎症反应,并且酸性黏多糖物质抑制白细胞的迁移以及发展至慢性肉芽肿,周围明显水肿,形成交通性脑积水、脑脊液吸收受限,最终导致颅高压^[7-8]。但是本研究老年组患者只有2例出现颅高压,2例低颅压,并且1例低颅压患者后期反复出现脑疝,给予Ommaya囊脑室外引流后仍留下明显后遗症。目前考虑考虑的原因:慢性感染后隐球菌大量繁殖,使脑脊液变的黏稠,脑脊液循环受阻;脑脊液的蛋白异常升高阻塞蛛网膜颗粒或脑脊液的生成减少和吸收过度而引起;脑水肿使丘脑功能障碍引起脉络丛血管痉挛,导致脑脊液分泌障碍;慢性小脑扁桃体疝堵塞枕骨大孔或椎管梗阻所致腰穿时脑脊液压力降低。因此,老年早期颅高压表现不明显,未表现出头痛等症状,延误了诊治;但是即使完善腰穿检查提示低颅压,也不能排除脑疝可能,动态监测意识和生命征变化。

隐球菌性脑膜炎一经确诊应立即抗真菌治疗。临床试验明确静滴两性霉素和氟胞嘧啶与单用两性霉素相比,更有效清除真菌和减少真菌的复发^[9]。所有患者确诊后均给予两性霉素B联合5-氟胞嘧啶。4例临床恢复效果好,误诊时间长的2例患者,虽然没有死亡,但预后较差;与已有资料基本符合,证实无免疫抑制的隐球菌性脑膜炎患者死亡率可高达56%,常伴随严重的并发症^[10-11],考虑原因为正常机体产生严重的炎症反应和延误治疗和诊断。

目前已有研究提示抑郁和淋巴细胞增殖减少、自然杀伤细胞毒性低密切相关^[12-13],且老年患者抵抗力差,是否继发机会性感染尚不能完全排除;但是本组患者病情进展到明确神经系统定位症状和体征不能单用抑郁症解释的时候,需对此类患者应尽早

进行脑脊液检查,对鉴别诊断和改善预后具有重要意义。

综上,老年患者患病后临床症状常不典型,当一种疾病不能解释所有症状时,需开拓思路,积极完善相关检查,必要时请相关科室进一步诊治,尽量减少误诊。

参 考 文 献

- [1] Barreiros C, Meireles-Brandão L, Silva D, et al. Cryptococcal Meningitis in a HIV-Negative Patient[J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2018, 22 (2): 778-781.
- [2] Nunes J O, Tsujisaki R A S, Nunes M O. Cryptococcal meningitis epidemiology: 17 years of experience in a State of the Brazilian Pantanal[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2018, 51 (4): 485-492.
- [3] Chang C C, Perfect J R. Repeated therapeutic lumbar punctures in cryptococcal meningitis—necessity and/or opportunity?[J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29 (6): 539-545.
- [4] Ssebambulidde K, Bangdiwala A S, Kwizera R. Symptomatic Cryptococcal Antigenemia Presenting as Early Cryptococcal Meningitis with Negative Cerebral Spinal Fluid Analysis[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68 (12): 2094-2098.
- [5] José E, Vidal A, Juliana G, et al. Role of quantitative CSF microscopy to predict culture status and outcome in HIV-associated cryptococcal meningitis in a Brazilian cohort[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2012 (3): 7368-7373.
- [6] Coetzee L M, Cassim N, Sriruttan C, et al. Cryptococcal antigen positivity combined with the percentage of HIV-seropositive samples with CD4 counts < 100 cells/μl identifies districts in South Africa with advanced burden of disease[J]. PLoS One, 2018, 13 (6): 993-1006.
- [7] Tong B, David S, Perlin, et al. Molecular mechanisms of cryptococcal meningitis[J]. Virulence, 2012 (3): 173-181.
- [8] York J, Bodi I, Reeves I, et al. Raised intracranial pressure complicating cryptococcal meningitis: immune reconstitution inflammatory syndrome or recurrent cryptococcal disease?[J]. J Infect, 2005 (51): 165-171.
- [9] David W, Denning, William W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities[J]. Cell, 2010 (18): 195-204.
- [10] Li Z, Liu Y, Chong Y, et al. Fluconazole plus flucytosine is a good alternative therapy for non-HIV and non-transplant-associated cryptococcal meningitis: A retrospective cohort study[J]. Mycoses, 2019 (21): 36-42.
- [11] Alvarez-Uria G, Midde M, Battula J, et al. Safety and tolerability of intrathecal liposomal amphotericin B (AmBisome) for cryptococcal meningitis: a retrospective study in HIV-infected patients[J]. Ther Adv Infect Dis, 2018, 12 (5): 77-81.
- [12] Zorrilla E P, Luborsky L, McKay J R, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review[J]. Brain Behav Immun, 2001, 15: 199-226.
- [13] Téllez R M, Salgueiro C C, Leiva Hernández M, et al. Cerebral cryptococcosis and immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. Case report Rev Med Chil, 2018, 146 (12): 1481-1485.

(收稿日期:2019-06-21)(本文编辑:张亮亮)