

确诊中枢神经系统曲霉病 1 例并文献复习^{*}

宫立众¹ 杜亚楠² 路平³ 尹文杰¹ 李莉¹ 陈晓平¹ 沈建良¹

[摘要] 目的:提高对中枢神经系统曲霉病(CNS-A)的认识。方法:报告 1 例急性白血病患者造血干细胞移植后经过真菌培养和病理确诊的 CNS-A,并进行相关文献复习。结果:急性白血病患者,相关不合移植后免疫残留升高,减停免疫抑制剂后出现移植物抗宿主病,加用免疫抑制剂后出现发热和癫痫,头颅 MRI 可见右侧额叶和枕叶两个长 T1 长 T2 病灶,给予伏立康唑后好转,立体定向下活检病理可见大量的曲霉菌丝,引流液培养出有丝真菌。结论:骨髓移植后中枢神经系统曲霉病不少见,发展迅速,预后恶劣,临床表现和影像学表现缺乏特异性,快速诊断困难,一旦考虑 CNS-A 就应及时尽早使用伏立康唑治疗。伏立康唑和手术治疗是目前治疗 CNS-A 的有效手段。

[关键词] 中枢神经系统;曲霉病;侵袭性真菌感染
[中图分类号] R338 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)03-0183-04

Central nervous system aspergillosis: A proven case report and literature review

GONG Lizhong¹ DU Yanan² LU Ping³ YIN Wenjie¹ LI Li¹
CHEN Xiaoping¹ SHEN Jianliang¹

(¹Department of Hematology, Navy general Hospital of PLA, Beijing, 100048, China; ²Department of Neurosurgery, Navy general Hospital of PLA; ³Department of Pathology, Navy general Hospital of PLA)

Corresponding author: GONG Lizhong, E-mail: gonglizhong@hotmail.com

Abstract Objective: To improve the understanding of central nervous system aspergillosis (CNS-A) after hematopoietic stem cell transplantation. **Method:** A proven case of CNS-A was reported and relevant literatures were reviewed. **Result:** Immunosuppressive agents for patient with acute leukemia were withdrawn after related mismatched bone marrow transplantation due to elevated minimal residual disease detected by flow cytometry. Graft versus host disease (GVHD) occurred and immunosuppressive agents restarted. Fever and seizure were presented. MRI of head showed two lesions in right frontal and occipital lobe. Stereotactic brain biopsy were performed after twenty-four days Voriconazole treatment. Pathology showed abundant branched septated hyphae. Fungal culture of purulent was positive. **Conclusion:** CNS-A is not uncommon after hematopoietic stem cell transplantation. The diagnosis is difficult because clinical manifestation and CT scan and MRI are not specific. Voriconazole should be given as soon as the diagnosis is considered. Voriconazole and surgery treatment may be the best effective treatment.

Key words central nervous system; aspergillosis; invasive fungal infection

侵袭性曲霉病的病例报道逐渐增多,中枢神经系统曲霉病(central nervous system aspergillosis, CNS-A)作为侵袭性曲霉病的特殊位置的感染,临床进展迅速,预后恶劣,死亡率很高^[1-2]。由于患者发病时全身情况差和血小板减少,常不能进行活组织检查,加上临床表现和影像学表现缺乏特异性,因此确诊困难。我们确诊 1 例 CNS-A,结合文献报道对该患者资料进行回顾性复习。

1 病例资料

患者,男,24 岁,未婚,因诊断急性混合细胞白

血病 15 个月,母供子 HLA4/6 相合异基因造血干细胞移植术后 7 个月余,发现巩膜黄染 3 周于 2012 年 4 月 18 日入院。患者于 2011 年 2 月无明显诱因出现头晕、乏力,在当地医院根据血常规、骨髓细胞分类和免疫分型诊断为急性混合细胞白血病。给予联合化疗,1 个疗程取得完全缓解,之后又强化 5 个疗程。白血病一直处于完全缓解状态。2011 年 5 月,化疗后出现发热、咳嗽,肺 CT 提示:左上肺大片状高密度影,后经美罗培南、伏立康唑、两性霉素 B 治疗后,体温控制,病灶局限缩小,诊断肺部感染(真菌,临床诊断)。于 7 月 3 日行电视胸腔镜左肺上叶切除术。左上肺病理组织切片示:肺组织及周围纤维组织、骨骼肌组织可见坏死,片状炎细胞浸润,脓肿形成,纤维组织增生伴玻璃样变,可见

^{*} 基金项目:海军总医院创新基金资助(No: CX200907)
¹ 海军总医院血液科(北京,100048)
² 海军总医院神经外科
³ 海军总医院病理科
通信作者:宫立众, E-mail: gonglizhong@hotmail.com

组织细胞及异物巨细胞反应,肺组织中可见支气管扩张,管腔内可见脓肿形成,未见明确肿瘤成分。2011 年 9 月 2 日行母供子 HLA4/6 相合异基因造血干细胞移植术,过程顺利,一直口服免疫抑制剂预防移植物抗宿主病(GVHD)。2012 年 3 月 1 日评估骨髓时发现 WT1 融合基因 0.75%(正常小于 0.6%),减停环孢素 A,并给予皮下注射白细胞介素-2。3 月 28 日出现巩膜黄染,查总胆红素(TBIL)52.0 $\mu\text{mol/L}$,加用环孢素 100 mg/d 和泼尼松 40 mg/d,4 月 12 日查 TBIL 140 $\mu\text{mol/L}$,进行性升高,调整环孢素 A 为 150 mg/d,4 月 17 日, TBIL 188 $\mu\text{mol/L}$,黄疸进行性升高,为进一步治疗入院。

入院体检:消瘦,皮肤和巩膜黄染,无贫血、出血和浅表淋巴结肿大,左侧胸部可见 3 个长约 3 cm 的手术切口,愈合良好。余无异常。住院后予以环孢素、甲泼尼龙、硫唑嘌呤治疗。经过治疗后, TBIL 缓慢降低。2012 年 5 月 11 日出现发热、咳嗽、咳痰,体温最高 37.6℃,黄色黏痰。体检:双肺呼吸音稍粗,未闻及干湿性啰音,腹部平软,肝脾肋下未及。胸部 CT 检查左肺容积略小,双侧肺纹理清晰,双下肺散在小片状模糊影及少许条索影,印象:双下肺多发感染,真菌可能。加用美罗培南和米卡芬净治疗,4 d 后体温恢复正常,咳嗽、咳痰较前减轻。5 月 19 日患者出现 2 次癫痫发作,持续约 5 min,可自行缓解,缓解后自诉视物模糊。体检:T 37.4℃,未见明显的定位体征。行头颅核磁共振成像(MRI)检查(图 1):右侧枕叶、右额叶前中线旁可见大小约 53 mm×36 mm 和 23 mm×19 mm 的病灶,长 T1 信号,边缘模糊;长 T2 信号,环状强化,水肿不明显;弥散成像(diffusion-weighted imaging, DWI)为散在不均匀高信号,侵及皮层,占位效应不明显。脑室系统未见明显病变征象,脑沟、脑裂未见增宽,中线结构无移位。意见:脑内多发性异常信号,考虑感染或白血病浸润的可能性大。

血半乳甘露聚糖(GM)试验 0.38, G 试验因胆红素高测不出。结合临床,考虑中枢神经系统曲霉病可能性大,改米卡芬净为静脉伏立康唑,使用伏立康唑静脉注射 5 d 后体温正常。

2012 年 6 月 12 日局部麻醉下行立体定向活检术,穿刺成功后,负压抽吸见少量黄色脓性液体流出,送检培养,再取少许灰色异常组织送冰冻病理。术中冰冻病理结果回报为可见真菌菌丝。6 月 15 日石蜡包埋苏木精-伊红染色病理:真菌菌丝伴坏死(图 2)。细菌培养提示:丝状真菌菌落生长。

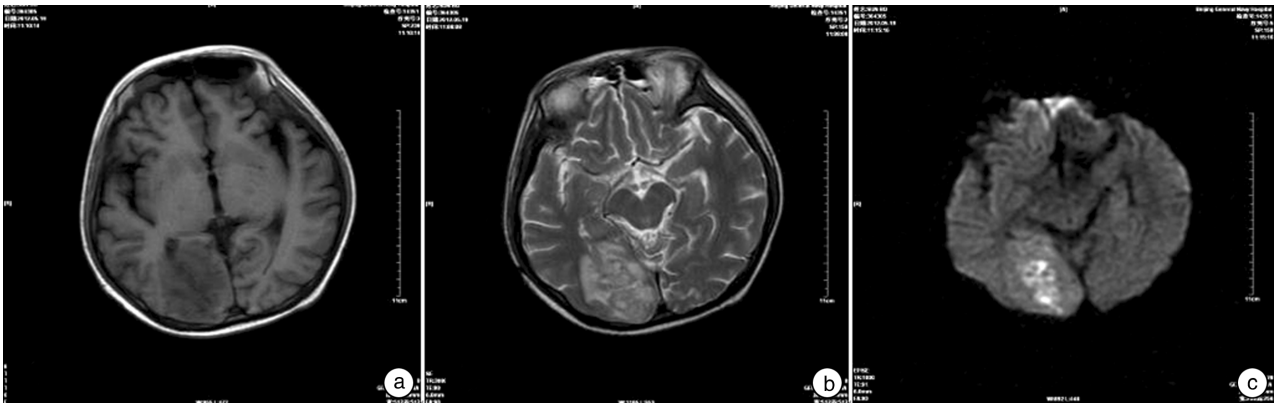
最终诊断:①中枢神经系统曲霉病(确诊);②肺部感染(曲霉可能性大,临床诊断);③移植物抗宿主病;④母供子 HLA4/6 相合骨髓移植术后;⑤急性杂合性白血病。

后续治疗及随访:中枢神经系统曲霉病给予伏立康唑静脉注射 14 d 后改口服,现已口服伏立康唑 1 个月余,患者一般情况好,未再发作癫痫,血常规正常,肝肾功正常,肿瘤免疫残留阴性, WT1 融合基因 0.12%,继续随访中。

2 讨论

患者为急性白血病患者,化疗期间曾出现过发热,临床诊断肺部真菌感染,切除病灶病理没有发现真菌。相关不合移植后,出现微小残留病变升高,为了诱导移植物抗白血病反应,予以减停免疫抑制剂和皮下注射白细胞介素-2 后出现 GVHD,重新使用免疫抑制剂后 GVHD 控制过程中,出现发热,肺部 CT 发现炎性改变,予以美罗培南和米卡芬净抗感染治疗,体温控制过程中出现头痛、癫痫发作,头颅 MRI 发现右侧额叶和枕叶 2 个长 T1 和长 T2 信号病灶, DWI 为稍高信号,考虑 CNS-A,换米卡芬净为伏立康唑。立体定位下头颅占位活检,有黄色脓液吸出,活检冰冻和石蜡切片可见曲霉,脓液培养可见丝状真菌生长,符合 CNS-A 的诊断标准^[2],确诊 CNS-A。

CNS-A 临床并不少见,且有逐渐增多趋势^[3],



a: T1 加权像; b: T2 加权像; c: DWI 像

图 1 头颅 MRI 横轴位

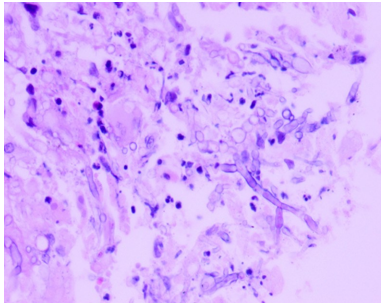


图 2 脑组织活检 苏木精-伊红染色×10

20 世纪 80 年代的尸检中,CNS-A 的检出率为 0.4%,90 年代的检出率为 1.4%。造血干细胞移植后 CNS-A 的发生率可达 3%^[4],占侵袭性曲霉病的 10%~15%^[5]。主要的危险因素为粒细胞缺乏、造血干细胞移植后、移植物抗宿主病、大剂量激素使用,大剂量化疗和巨细胞病毒感染等,多从肺部的感染灶血行播散或颅底直接扩散而来。

此例患者主要表现为发热、癫痫和视物障碍,系病灶侵犯中枢神经系统所造成相关损伤的表现。CNS-A 可以表现为发热、头痛、恶心、呕吐、昏迷、惊厥、癫痫、抽搐、偏瘫、偏盲、不能说话、不能书写、行为异常、健忘、感觉丢失、注意力不集中,还可以出现精神改变和情绪异常,症状常快速进展,迅速恶化,症状出现到死亡平均只有 7 d^[4,6-10],因此,有侵袭性曲霉病高危因素的患者,在有肺部侵袭性曲霉病后出现神经精神症状后,应高度警惕 CNS-A,应及时完善有关检查,尽早明确诊断。

针对 CNS-A 的实验室检查有血 GM 试验,脑脊液常规、生化、曲霉培养、GM 试验和 PCR,脑脓肿引流液培养^[4,8,10-12]等。CSF 或脑脓液培养出曲霉菌或涂片找到菌丝均具有确诊作用。血中 GM 试验可以阳性,也可以阴性。脑脊液常规中可有白细胞的升高,蛋白的轻度增加,白细胞可以增加,很小部分患者脑脊液涂片可找到菌丝。脑脊液中 GM 值可明显升高,脑脊液中的半乳甘露聚糖主要产自中枢神经系统,受血中 GM 水平影响很小,具有明确的诊断和鉴别诊断作用。脑脊液中泛真菌的多聚酶链反应(panfungal-PCR)似乎比 GM 试验更敏感,可以检测到 GM 阴性的 CNS-A。此例患者的血 GM 试验 0.38,阴性,说明血中 GM 测定对 CNS-A 的诊断价值不大。脑脊液生化和常规的改变,提示炎性改变,不具特异性。惜此例患者未行脑脊液检查。

脑 CT/MRI 常成为辅助诊断 CNS-A 的重要依据,也为手术治疗方式的选择和疗效判断提供依据,MRI 比 CT 更有优势,更能精确反映颅内病灶情况。影像学检查可以确定病灶的位置、大小、数目、范围、病灶对脑大体结构的影响,也可以初步判

断病灶的性质^[2-4,6-8,13-14]。移植后出现的 CNS-A 病灶可以在大脑,也可在小脑、脑干和基底神经节,也可在脑膜和脊髓;病灶大小和数目不一,可以从几个毫米到几个厘米大小,多为多个病灶,CT 多为低密度影,似薄壁空洞。MRI 在 T1 加权像上表现长信号,边缘可有强化,T2 加权像上,主要表现为长信号,边缘短信号,病灶周边可以有水肿带,弥散象上为不规则的长信号,信号判断上类似梗死、脓肿、坏死或出血。此例患者未行脑 CT 检查,MRI 示长 T1 长 T2 信号,边缘模糊,信号混乱,与文献报道的基本一致。

组织活检、手术切除病灶后病理检查、尸检对 CNS-A 具有确诊作用,文献中相当部分患者是在死后尸检明确诊断的。大体病理主要表现为,单个或多发的出血、缺血、坏死和脓肿性病灶,组织病理主要表现为炎症、出血、梗死、脓肿,其间可见分枝生长的曲霉菌丝,六胺银染色阳性^[3-4,7]。

由于临床表现缺乏特异性,实验室检查和影像学检查缺乏特异性,因此,在遇到血液病患者在出现神经系统症状,CT 或 MRI 可见多发病灶时,不仅要考虑到出血、脓肿、梗死、肿瘤浸润、感染等,尤其要考虑到预后十分恶劣的 CNS-A。

由于两性霉素 B、伊曲康唑、米卡芬净和卡泊芬净穿透血脑屏障的能力有限,造成使用这些药物治疗 CNS-A 效果不佳^[15],一般不用这些药物作为首选治疗 CNS-A。伏立康唑具有很好的血脑屏障穿透能力,甚至还有在脑中富集的能力,明显改善了 CNS-A 的治疗效果,伏立康唑常为治疗 CNS-A 首选药物^[2],结合手术治疗能明显改善造血干细胞移植后 CNS-A 患者的预后^[2,16],手术治疗包括开颅脓肿切除、脓肿引流、脑室分流、Ommaya 囊留置等,开颅脓肿切除和引流时,可以局部使用两性霉素 B^[7]。至于选择什么方式的手术治疗,取决于患者的全身情况、病灶的大小、病灶的数目、病灶的位置等等,如果病灶孤立,使用抗真菌药物病情控制后,此时应首选的治疗是手术切除。手术清除脓液和脓腔壁后,静脉使用两性霉素 B 和伊曲康唑治疗会有效^[7]。如果脓肿巨大,严重影响到脑功能,甚至出现危及生命的脑疝时,可能需要在抗真菌药物的基础上,脓肿引流减压十分必要。由于 CNS-A 发展迅速,预后恶劣,及早治疗十分必要。如果恶性血液病患者,在肺或其他脏器诊断真菌感染的基础上,出现神经系统临床表现,CT/MRI 出现多发性病灶,就应考虑到 CNS-A,就应及时开始伏立康唑的抗真菌治疗。

参考文献

[1] DENNING D W. Therapeutic outcome of invasive aspergillosis[J]. Clin Infect Dis,1996,23:608-615.
[2] SCHWARTZ S, RUHNKE M, RIBAUD P, et al. Im-

proved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment[J]. *Blood*, 2005, 106: 2641—2645.

[3] KLEINSCHMIDT DEMASTERS B K. Central nervous system aspergillosis; a 20-year retrospective series [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33: 116—124.

[4] JANTUNEN E, VOLIN L, SALONEN O, et al. Central nervous system aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31: 191—196.

[5] OKAFUJI T, YABUUCHI H, NAGATOSHI Y, et al. CT and MR findings of brain aspergillosis [J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2003, 27: 489—492.

[6] MASCHKE M, DIETRICH U, PRUMBAUM M, et al. Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 23: 1167—1176.

[7] ERDOGAN E, BEYZADEOGLU M, ARPACI F, et al. Cerebellar aspergillosis; case report and literature review [J]. *Neurosurgery*, 2002, 50: 874—877.

[8] LIAPIS K, MANAKA K, BALTADAKIS I, et al. Cerebral aspergillosis [J]. *Eur J Haematol*, 2009, 82: 327—328.

[9] HIDRON A I, GONGORA M C, ANDERSON A M, et al. Prolonged survival of a patient with AIDS and central nervous system aspergillosis [J]. *Med Mycol*, 2009, 47: 327—330.

[10] VISCOLI C, MACHETTI M, GAZZOLA P, et al. Aspergillus galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipient with probable cerebral aspergillosis [J]. *J Clin Microbiology*, 2002, 40: 1496—1499.

[11] WEBER C, SCHAPER J, TIBUSSEK D, et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41: 253—259.

[12] KOMATSU H, FUJISAWA T, INUI A, et al. Molecular diagnosis of cerebral aspergillosis by sequence analysis with panfungal polymerase chain reaction [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26: 40—44.

[13] LACERDA J F, MARTINS C, CARMO J A, et al. Invasive aspergillosis of the central nervous system after allogeneic stem cell transplantation [J]. *J Infect*, 2005, 51: e191—194.

[14] YAMADA K, SHRIER D A, RUBIO A, et al. Imaging findings in intracranial aspergillosis [J]. *Acad Radiol*, 2002, 9: 163—171.

[15] SCHWARTZ S, RUHNKE M, RIBAUD P, et al. Poor efficacy of amphotericin B-based therapy in CNS aspergillosis [J]. *Mycoses*, 2007, 50: 196—200.

[16] SCHWARTZ S, REISMAN A, TROKE PF, et al. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections; a retrospective analysis [J]. *Infection*, 2011, 39: 201—210.

(收稿日期: 2012-07-18 修回日期: 2012-08-20)

(上接第 182 页)

[11] INOUE K, SUGIYAMA H, OGAWA H, et al. WT1 as a new prognostic factor and a new marker for the detection of minimal residual disease in acute leukemia [J]. *Blood*, 1994, 84: 3071—3079.

[12] LEE B H, HECHT J L, PINKUS J L, et al. WT1, Estrogen receptor and progesterone receptor as markers for breast or ovarian primary site in metastatic adenocarcinoma to body fluids [J]. *Am J Clin Pathol*, 2002, 117: 745—750.

[13] BARBOLINA M V, SHEA L D, ADLEY B P, et al. Wilms tumor gene protein 1 is associated with ovarian cancer metastasis and modulates cell invasion [J]. *Cancer*, 2008, 112: 1632—1641.

[14] FUKUZAWA R, HEATHCOTT R W, SANO M, et al. Myogenesis in Wilms' tumors is associated with mutations of the WT1 gene and activation of Bcl-2 and the Wnt signaling pathway [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2004, 7: 125—137.

[15] LI C M, KIM C E, MARGOLIN A A, et al. CTNNB1 mutations and overexpression of Wnt/beta-catenin target genes in WT1-mutant Wilms' tumors [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165: 1943—1953.

[16] KIRSCHNER K M, WAGNER N, WAGNER K D, et al. The Wilms tumor suppressor Wt1 promotes cell adhesion through transcriptional activation of the alpha4 integrin gene [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 31930—31939.

(收稿日期: 2013-01-05)