

# 系统性红斑狼疮并发隐球菌性脑膜炎: 1例报告并文献复习

黄晨 朱元杰 顾菊林 温海

(第二军医大学长征医院皮肤科, 上海 200003)

**【摘要】** 目的 探讨系统性红斑狼疮 (SLE)合并隐球菌性脑膜炎的诊断及鉴别诊断。方法 对1例SLE并发隐球菌性脑膜炎患者的临床及实验室检查特点进行分析,并结合文献复习进行讨论。结果 患者出现中枢感染前长期使用泼尼松治疗,曾误诊为狼疮脑病应用激素冲击治疗无效;治疗过程中出现狼疮活动,激素加量后症状缓解。结论 SLE并发隐球菌性脑膜炎患者的临床表现缺乏特异性,感染相关症状与SLE表现部分重叠,腰穿脑脊液墨汁染色找隐球菌和隐球菌抗原乳胶凝集试验是诊断的主要手段。及时诊断和有效抗真菌治疗可改善患者的预后。

**【关键词】** 红斑狼疮, 系统性; 隐球菌性脑膜炎; 狼疮脑病

**【中图分类号】** R 756.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2010)04-0223-04

## Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus one case report and literature review

HUANG Chen, ZHU Yuan-jie, GU Ju-lin, WEN Hai

(Department of Dermatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the diagnosis and discrimination of systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with cryptococcal meningitis. **Methods** One case of cryptococcal meningitis in SLE was reported and related literature was reviewed. **Results** The patient was treated by prednisone for a long time before central nervous system infection and misdiagnosed as a neuropsychiatric manifestation of SLE when she failed to respond to shock corticosteroid therapy. Lupus activity occurred during antifungal therapy. The symptoms were relieved after corticosteroid dosage increasing. **Conclusions** As the clinical findings of SLE patients with cryptococcal meningitis are non-specific and misleading CSF India ink stain and latex agglutination test for cryptococcal antigen should be performed which effective to establish an early diagnosis. Timely diagnosis and antifungal therapy could improve the prognosis of cryptococcal meningitis in SLE patients.

**【Key words】** systemic lupus erythematosus, cryptococcal meningitis, neuropsychiatric SLE

[Chin J Mycol 2010; 5(4): 223-226]

系统性红斑狼疮 (SLE) 患者是易感染人群, 疾病本身的遗传缺陷、免疫系统紊乱和治疗措施都增加了感染的发生概率, 感染是引起 SLE 患者死亡的最主要原因之一<sup>[1]</sup>。中枢神经系统 (CNS) 隐球菌感染是 SLE 的一种少见但通常是致命的并发症。其临床表现缺乏特异性, 易与狼疮脑病、结核性脑膜炎相混淆, 从而延误诊断和治疗, 甚至导致患者的死亡。本文报道 1 例 SLE 并发隐球菌性脑膜炎的患者并复习相关文献。

### 1 病例资料

患者女, 27岁, 因反复头痛伴发热 4 月余入院。患者于 2009 年 12 月无明显诱因下出现头痛, 逐渐加重, 并伴有发热 (最高达 39℃)、呕吐 (非喷射样) 以及视物重影。当地医院考虑为“狼疮脑病”, 予地塞米松 20 mg 冲击治疗, 体温降至正常, 但仍有头痛。后行腰穿脑脊液 (CSF) 检查, 涂片查见隐球菌, 诊断为“隐球菌性脑膜炎”。予抗真菌治疗: 氟康唑 (FLU) 200 mg 静滴, 2 次/d; 氟胞嘧啶 (5-FC) 6 g/d, 分 3 次口服; 鞘内注射两性霉素 B (AMB) 0.1 mg/次, 并逐渐增至 0.5 mg/次维持。同时予补钾等对症支持治疗, 症状仍有反复,

基金项目: 国家自然科学基金 (30972817)。

作者简介: 黄晨, 男 (汉族), 硕士研究生在读。E-mail: huangchen860416@126.com

通讯作者: 顾菊林, E-mail: wujigj@126.com

并出现耳鸣,于2010年4月21日转入我科治疗。患者既往有SLE病史1 a余,口服泼尼松从初始的40 mg/d逐渐减量至10 mg/d维持。查体:体温37°C,脉搏82次/min,呼吸16次/min,血压120/80 mmHg。神志清楚,精神较差,库欣氏面容,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在,胸廓对称,呼吸运动正常,双肺呼吸音轻,心浊音界无扩大,腹平软,颈稍硬,克氏征,布氏征阴性。实验室检查:血常规:白细胞 $14.1 \times 10^9/L$ ,红细胞 $3.17 \times 10^{12}/L$ ,中性粒细胞95%,淋巴细胞3.7%;血沉18 mm/h,电解质:血钾2.6 mmol/L;血清补体: $C_3$  0.657 g/L,  $C_4$  0.140 g/L; C反应蛋白13.3 mg/L; CD细胞计数:CD3 83%, CD8 54%;自身免疫抗体:抗核抗体1:1000弱阳性,抗SSA抗体阳性,抗双链DNA抗体阴性;CSF检查:颅内压 $> 400$  mmH<sub>2</sub>O,白细胞计数 $28 \times 10^6/L$ ,蛋白647 mg/L;CSF墨汁涂片查见隐球菌,菌体计数60个/mm<sup>3</sup>;CSF隐球菌抗原乳胶凝集试验阳性,抗原滴度1:320。血隐球菌抗原乳胶凝集试验阳性,抗原滴度1:5120。CSF和血真菌多次培养均阴性。头颅MRI双侧半卵圆中心、左侧侧脑室后角旁异常信号影,考虑隐球菌感染改变。尿、粪常规、肝肾功能以及腹部B超、心电图检查未见明显异常。血HIV抗体检查阴性。否认鸽粪接触史以及食用腐烂水果等情况。诊断:SLE合并隐球菌性脑膜炎。

治疗情况:确诊后即给予抗真菌治疗,AMB 15 mg 静滴,1次/d逐渐增至25 mg/d,5-FC 6 g 分3次口服,鞘内注射AMB由0.05 mg/次逐渐增至0.2 mg/次维持。同时延续外院治疗,口服泼尼松10 mg/d以及降颅压、补钾、保护胃黏膜等对症支持治疗。治疗1周后改为伏立康唑(VOR)联合5-FC治疗,VOR 200 mg 静滴,2次/d,5-FC 6 g 分3次口服。治疗2周后CSF检查:颅内压400 mmH<sub>2</sub>O,墨汁涂片隐球菌菌体计数10个/mm<sup>3</sup>,隐球菌抗原乳胶凝集试验阳性,抗原滴度1:160。血隐球菌抗原乳胶凝集试验阳性,抗原滴度1:2560。治疗第3周始改VOR为口服,剂量为200 mg 2次/d同时联合5-FC治疗。累计治疗33 d后出院,出院时患者头痛缓解,无发热,有轻度耳鸣。出院后继续口服VOR 400 mg/d,泼尼松10 mg/d。

出院20 d后患者再次出现头痛,视物模糊,耳鸣,并伴有明显的脱发,于2010年6月7日再次入院。查体:神志清楚,精神较差,库欣氏面容,脱发

明显,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在,胸廓对称,双肺呼吸音轻,心浊音界无扩大,腹平软,颈软,克氏征,布氏征阴性。实验室检查:抗核抗体1:1000阳性,抗双链DNA抗体弱阳性,抗SSA抗体阳性;血沉45 mm/h,补体 $C_4$  0.195 g/L;抗“O”、类风湿因子和免疫球蛋白检查未见明显异常。CSF检查:颅内压400 mmH<sub>2</sub>O,墨汁涂片隐球菌菌体计数24个/mm<sup>3</sup>;CSF隐球菌抗原乳胶凝集试验阳性,抗原滴度1:160。血隐球菌抗原乳胶凝集试验1:2560。考虑此次头痛发作系SLE活动所致,泼尼松增量至20 mg/d,VOR按照原剂量继续治疗,治疗2周后,患者自觉头痛明显缓解,脱发减少,视物模糊和耳鸣等症状也有所减轻。复查抗核抗体1:1000阳性,抗双链DNA抗体阴性,血沉14 mm/h。患者病情稳定出院,继续口服抗真菌治疗,目前仍在随访中。

## 2 讨 论

SLE是一种常见的自身免疫性疾病,可累及全身各器官系统。狼疮本身和感染是SLE最常见的死因,早期的研究发现约50%以上的SLE患者死于狼疮活动<sup>[2]</sup>。近年来,随着实验室检查敏感性特异性的提高,相关靶器官损害的早期发现,糖皮质激素、免疫抑制剂的有效应用以及肾脏替代疗法的进展,SLE患者的预后已大为改善。研究显示,感染是目前SLE最常见的合并症和死亡原因之一,SLE患者感染的发生率为14%~78%,20%~55%致死致残发生与之相关<sup>[3-4]</sup>。

SLE合并感染的好发部位为呼吸道、泌尿道和皮肤,呼吸道最常受累,三者约占2/3而病原体种类以细菌最为常见,其次为病毒和真菌<sup>[5]</sup>。近年来SLE患者中真菌感染呈逐年上升趋势,最常见的病原菌各项研究报道不一,多数以念珠菌属最常见,也有报道以隐球菌或曲霉菌属为最常见者<sup>[6-8]</sup>。

SLE合并CNS感染少见,在所有感染中比例低于5%<sup>[4]</sup>,但这类患者病死率、致残率很高。在感染的病因方面,除结核性脑膜炎外,隐球菌性脑膜炎的发病居高不下。2005年Hung等<sup>[9]</sup>报道中国台湾地区某医学中心的一项单中心研究结果,他们对既往20 a间伴CNS感染的SLE患者17例作回顾分析,其中隐球菌性脑膜炎10例,化脓性脑膜炎7例,7例患者短期内死亡(41.2%),死亡病例中5例为隐球菌性脑膜炎。2007年Yang等<sup>[10]</sup>报

道上海仁济医院既往 10 a间 38例伴 CNS感染的狼疮住院病例,其中 19例为结核性、12例为新生隐球菌感染、1例为烟曲霉感染、6例为非结核的细菌感染,总体病死率为 26.3%。2009年 Vargas等<sup>[11]</sup>报道菲律宾某医院既往 10 a间伴 CNS感染的 SLE患者 23例作回顾分析,其中脑膜炎表现 19例,脑脓肿 4例,致病菌方面,新生隐球菌感染 7例,结核菌感染 7例,非结核的细菌感染 4例,未分离到病原菌 5例,病死病残率为 60.1%。

隐球菌主要侵犯 CNS,引起隐球菌性脑膜炎。隐球菌感染多发生在免疫功能受损的患者,其在人群中的流行可看作其中全部免疫缺陷个体百分比的一种标记。SLE患者存在体液免疫和细胞免疫功能异常,如补体水平下降、多核粒细胞功能异常、T淋巴细胞减少等,在 SLE活动期更加明显<sup>[12]</sup>。激素和免疫抑制剂是治疗 SLE特别是控制 SLE活动的经典方案,糖皮质激素减弱机体的炎症反应,影响循环淋巴细胞的再分布及淋巴细胞功能,使细胞免疫功能异常,减少免疫球蛋白和补体合成,从而影响机体的防御机制。免疫抑制剂的使用使 SLE患者抗感染免疫力低下,导致感染机会加大,若同时合用大剂量糖皮质激素,危险性则更高<sup>[13]</sup>。本例患者 SLE病史 1 a余,口服泼尼松 10~40 mg/d维持治疗,血清补体水平下降,使其较普通人群更易发生感染。

临床上,SLE合并隐球菌性脑膜炎多呈亚急性或慢性起病,其主要症状和体征包括:头痛、发热、神经精神症状和脑膜刺激征等<sup>[14]</sup>。由于感染相关症状与 SLE表现部分重叠,相互掺杂,上述临床表现呈非特异性,是 SLE本身症状,抑或中枢感染,不易鉴别。同时,较大剂量激素的应用可掩盖脑膜炎的表现,可使患者的体温暂时下降,头痛减轻,脑膜刺激征不明显等。常误诊为狼疮活动、狼疮脑病和结核性脑膜炎等<sup>[15,16]</sup>。本例患者因既往有 SLE病史,病程中出现头痛、发热,初诊时曾被误诊为“狼疮脑病”,经激素冲击治疗,体温降至正常,但头痛症状持续存在;确诊为隐球菌性脑膜炎进行抗真菌治疗过程中又再次出现头痛并伴有明显脱发,时考虑感染未控制或狼疮活动,综合实验室检查(血沉显著加快,抗 dsDNA 抗体升高)结果和明显脱发等表现,最终考虑为狼疮活动,经激素加量后症状得到缓解。因此,当 SLE患者出现头痛、发热、神经精神症状或脑膜刺激征等表现,尤其是临

床上考虑 SLE活动或狼疮脑病,经激素加量、特别是在冲击治疗后无效甚至病情加重时,应想到合并 CNS感染的可能;此外,感染亦可诱发疾病活动,临床上 SLE活动和 SLE感染有时可同时存在。

腰穿 CSF检查是诊断 SLE并发隐球菌性脑膜炎的关键。CSF改变主要有颅内压明显升高;细胞计数轻至中度增多,常以淋巴细胞占优势;蛋白定量轻至中度增高,糖定量大多减低,氯化物轻至中度减低。由于狼疮脑病的患者及结核感染也可出现类似变化,上述 CSF的变化只能作为参考<sup>[9,17]</sup>。重要的是 CSF墨汁染色涂片或真菌培养发现隐球菌是诊断的主要依据,必要时需反复做腰穿,动态观察 CSF变化。建议同时做 CSF隐球菌抗原乳胶凝集试验,以提高检测阳性率。血真菌培养和隐球菌抗原乳胶凝集试验有助于判定是否合并隐球菌血症,后者在 SLE隐球菌性脑膜炎患者发生率较高<sup>[18]</sup>。本例患者初诊时虽曾被误诊为“狼疮脑病”,但当发现激素冲击治疗疗效不佳时,注意到了合并 CNS感染的可能,后经腰穿 CSF检查发现隐球菌而确诊。

SLE患者一旦确诊合并隐球菌性脑膜炎,应迅速实施积极的抗真菌治疗。到目前为止,有关 SLE人群 CNS隐球菌感染的治疗策略信息非常有限,多数是回顾性的或外推的。考虑到 SLE患者固有的细胞免疫异常和通常采用的激素及免疫抑制治疗,为减少疾病复发,维持治疗疗程应足够长,具体方案可参考美国感染病学会(IDSA)隐球菌病临床治疗指南和我国隐球菌感染诊治专家共识中有关免疫抑制人群 CNS隐球菌感染的治疗策略<sup>[19,20]</sup>。即治疗采用分期治疗,诱导阶段采用 AMB+5-FC治疗,后续的巩固和维持治疗阶段采用 FLU治疗。SLE患者常常伴有肝、肾功能损害,在选择抗真菌药物时,应引起重视。此外,SLE患者通常长期应用泼尼松治疗,尽管减少泼尼松用量(或相当剂量)到 10 mg/d可提高抗真菌疗效,但应注意病程中可能出现的疾病活动,并需与感染未控制相鉴别。本例患者我们在诱导治疗后期和后续治疗阶段尝试采用 VOR治疗,后者此前较多用于 HIV阳性患者 CNS隐球菌感染的治疗<sup>[19,21]</sup>,该例患者的远期疗效目前尚在随访评估中。

#### 参考文献

- [1] Gadhman DD, Hussain F, Ibañez D, et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus

- 2002, 11(4): 234-239
- [2] Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis [J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(6): 601-611.
- [3] Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002, 16(2): 281-291.
- [4] Khalifa M, Kaabi N, Bahri F, et al. Infection in systemic lupus erythematosus [J]. *Med Mal Infect*, 2007, 37(12): 792-795.
- [5] Al-Rayes H, Al-Swailem R, Arfin M, et al. Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis [J]. *Lupus*, 2007, 16(9): 755-763.
- [6] 詹钟平, 梁柳琴, 陈冬莹, 等. 系统性红斑狼疮合并医院内真菌感染的病原学分析与治疗 [J]. *中国药物与临床*, 2008, 8(9): 699-701.
- [7] Kim HJ, Park YJ, Kim WU, et al. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus: experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea [J]. *Lupus*, 2009, 18(7): 661-666.
- [8] Chen HS, Tsai WP, Leu HS, et al. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(3): 539-544.
- [9] 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.
- [10] Yang CD, Wang XD, Ye S, et al. Clinical features, prognostic and risk factors of central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(6): 895-901.
- [11] Vargas PJ, King G, Navarra SV. Central nervous system infections in Filipino patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Rheum Dis*, 2009, 12(3): 234-238.
- [12] Ng WL, Chu CM, Wu AK, et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *QJM*, 2006, 99(1): 37-47.
- [13] Bosch X, Guikbert A, Pallarés L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients [J]. *Lupus*, 2006, 15(9): 584-589.
- [14] 鲍春德, 季宏, 顾越英, 等. 系统性红斑狼疮合并隐球菌脑膜炎-附二例报道及文献复习 [J]. *中华风湿病学杂志*, 1999, 3(1): 23-26.
- [15] Zimmerman B, Spiegel M, Lally EV. Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1992, 22(1): 18-24.
- [16] 王颖莲. 系统性红斑狼疮合并新型隐球菌性脑膜炎一例 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2009, 41(5): 528.
- [17] 吕良敬, 陆方林, 鲍春德, 等. 系统性红斑狼疮合并隐球菌性脑膜炎临床分析 [J]. *中国临床医学*, 2006, 13(1): 134-135.
- [18] Gonzalez LA, Viquez G, Restrepo JP, et al. Cryptococcosis in systemic lupus erythematosus: a series of six cases [J]. *Lupus*, 2010, 19(5): 639-645.
- [19] Perfect R, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3): 291-322.
- [20] 中国真菌学杂志编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识 [J]. *中国真菌学杂志*, 2010, 5(2): 65-68.
- [21] 沈银忠, 卢洪洲, 齐唐凯, 等. 两性霉素 B 联合氟胞嘧啶与伏立康唑治疗艾滋病合并隐球菌脑膜炎的临床回顾性研究 [J]. *中国真菌学杂志*, 2009, 4(6): 338-342.

[收稿日期] 2010-05-29

[本文编辑] 王飞