

## 原发性骨髓纤维化患者合并隐球菌性脑膜炎 1 例并文献分析

梁培<sup>1</sup> 杨静<sup>2</sup> 李明霞<sup>2</sup>

1. 山东中医药大学 山东 济南 250355

2. 潍坊市中医院 山东 潍坊 261041

**摘要:**目的:分析原发性骨髓纤维化(PMF)患者合并隐球菌性脑膜炎的临床特点,提高血液病患者合并少见感染的诊治水平。方法:回顾性分析2022年5月潍坊市中医院收治的1例合并隐球菌性脑膜炎的PMF患者的诊治经过,并复习相关文献。结果:该患者确诊原发性骨髓纤维化,经系统治疗达临床改善。后患者出现头痛、烦躁不安等神经系统症状,提示存在中枢神经系统感染可能,行脑脊液涂片及培养,确诊为隐球菌性脑膜炎,并给予抗真菌治疗,病情好转。结论:血液病患者若出现中枢神经系统感染的症状,在排除恶性血液病中枢神经系统侵犯的前提下,应高度警惕隐球菌性脑膜炎的可能,并联合脑脊液培养及隐球菌荚膜抗原等检测,以明确诊断,尽早规范治疗。

**关键词:**原发性骨髓纤维化;隐球菌性脑膜炎;病案报道

隐球菌性脑膜炎是由隐球菌属引起的一种致死性疾病,当发生于血液系统疾病等免疫功能低下的患者时,由于其起病隐匿,临床表现可能与原发病类似或重叠,导致疾病的诊断、治疗难度增加。我们报道了1例PMF患者合并隐球菌性脑膜炎的治疗经过,并进行文献复习,为临床提供参考。

## 1 病案

患者,女性,64岁,因确诊骨髓纤维化29月,头痛、头晕20天,于2022年5月8日收住我院。患者2019年11月查体发现血象异常,红细胞 $3.43 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 $101g \cdot L^{-1}$ ,血小板 $60 \times 10^9/L$ 。完善相关专科检查,骨髓细胞形态学示:骨髓有核细胞增生减低及血片中原始细胞、幼稚细胞及幼稚红细胞可见,骨髓纤维化不能除外;骨髓活检示:巨核细胞增生伴异形性和纤维组织明显增生,原发性骨髓纤维化可能,建议JAK2、MPL、CALR突变等检查;融合基因突变:BCR-ABL(P190、P210、P230)融合基因阴性,JAK2-V617F突变阴性,MPL、CALR突变阴性,最终诊为原发性骨髓纤维化,给予沙利度胺50mg qn,泼尼松5mg tid,达那唑0.2g bid治疗,后门诊定期复查血常规调节用药,近一个月血小板在 $80-116 \times 10^9/L$ 之间。患者长期应用激素治疗,骨质疏松严重,腰椎压缩性骨折,长期卧床。患者入院前20天出现头痛、头晕,进行性加重,伴恶心,呕吐1次,为胃内容物,自服布洛芬治疗,效果欠佳,来诊。症见:头痛,烦躁不安,伴恶心,呕吐1次,为胃内容物,伴反酸,偶有咳嗽,无痰,腰痛明显,长期卧床,活动受限,无发热恶寒,无明显心慌胸闷,皮肤黏膜无出血点,纳差,眠尚可,小便黄,大便正常,体重近期稳定。查体:神志清,精神不振,双瞳孔约5mm,光反射迟钝,球结膜充血,片状出血,言语流利,颈软,克

氏征阴性,四肢肌力肌张力对称。血常规:白细胞计数: $10.24 \times 10^9/L$ ;血红蛋白: $171g \cdot L^{-1}$ ;血小板计数: $76 \times 10^9/L$ 。头颅磁共振成像(MRI)平扫示:(1)双侧额顶叶、左侧外囊、放射冠区及颞叶软化灶伴胶质增生(2)侧脑室周围脑白质脱髓鞘改变(3)T7、T8、T9、T11、L4椎体压缩性骨折(4)T6、L1椎体楔形变(5)胸、腰椎退行性变;腰椎欠稳(6)T3-5椎体后缘后纵韧带肥厚或伴钙化(7)L3/4椎间盘轻度膨出;L4/5椎间盘膨出并伴椎管狭窄(8)胸腰椎诸骨信号异常,符合骨髓纤维化改变。颅脑MRI增强示:(1)可疑左侧小脑半球近脑膜处轻度强化结节灶(2)双侧额顶叶软化灶可能。请多学科会诊,考虑不排除颅内感染,给予止痛、护胃、甘露醇125ml静滴等对症支持治疗,效不佳。流行性出血热病毒抗体测定IgM阴性,新型隐球菌荚膜抗原测定弱阳性。行腰椎穿刺,脑脊液压力240 mm H<sub>2</sub>O(1 mm H<sub>2</sub>O=0.009 8 kPa),氯 $110.4mmol \cdot L^{-1}$ ( $120 \sim 132mmol \cdot L^{-1}$ ),葡萄糖 $2.1mmol \cdot L^{-1}$ ( $2.2 \sim 3.9mmol \cdot L^{-1}$ ),脑脊液蛋白 $1.44g \cdot L^{-1}$ ( $0.08 \sim 0.43g \cdot L^{-1}$ ),脑脊液培养提示新型隐球菌。

患者新型隐球菌性脑膜炎诊断明确,2022.05.16给予安复利克(注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物) $3mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 抗真菌治疗。患者症状加重,反复低热,于2022.05.27加用氟康唑0.4g qd治疗,复查腰穿,脑脊液培养仍阳性,患者症状虽较前减轻,考虑安复利克耐受性增强,2022.06.05加用氟胞嘧啶 $1.5g$  qid治疗,三药联用抗真菌治疗。患者血小板持续低下,予对症输血小板治疗,2022.06.15调整氟胞嘧啶为 $1.0g$  qid。患者脑脊液培养阴性,无头痛、低热等症状,遵医嘱远程会诊意见,2022.07.15调整为伏立康唑200mg q12h口服抗真菌巩固治疗。2022.08.15,患者复查新

型隐球菌荚膜抗原测定阳性,脑脊液培养阴性,继续伏立康唑 200mg q12h 口服抗真菌巩固治疗。

## 2 讨论

患者入院初治过程中,头痛进行性加重,考虑合并中枢神经系统感染可能性大,患者脑膜刺激征阴性,完善相关影像学检查,追溯患者家养鹦鹉的生活史,行新型隐球菌荚膜抗原测定,同时完善腰椎穿刺,从而最终确诊。

在血液学表现上,本例患者以贫血、血小板减少为主要表现,给予糖皮质激素、雄激素、免疫抑制剂等治疗,达到临床改善,后脑膜感染新型隐球菌。我们在继续当前治疗基础上给予抗真菌治疗,根据 2016 年德国血液病学会在中枢神经系统感染指南中建议,考虑到两性霉素 B 在血液病患者应用的不良反应会更大,血液系统疾病患者并发隐球菌性脑膜炎治疗首选两性霉素 B 脂质制剂<sup>[1]</sup>,故予安复制克诱导治疗,根据患者病情变化,不断调整用药,患者症状、体征消失,脑脊液培养阴性,给予伏立康唑抗真菌巩固治疗。

原发性骨髓纤维化是一种起源于造血干细胞克隆的增殖性疾病,目前认为本病发生与 JAK 激酶/信号转导子和转录激活因子(JAK-STAT)信号通路失调,持续激活导致造血干细胞异常增殖密切相关<sup>[2]</sup>。本病起病隐匿,在我国好发于 50 岁以上人群,临床以贫血、脾大、骨髓纤维化等表现为特征,多伴有 Janus 激酶蛋白 2(JAK2)、钙网蛋白(CALR)等基因突变,预后差,治疗难度大,有转化为白血病的风险。西医尚无特效疗法,目前主要依据患者存在的临床问题进行治疗,治疗措施主要包括降低白细胞、改善贫血、缩脾、JAK2 抑制剂靶向治疗等,可部分减轻症状、缓解病情,但难治性贫血、巨脾及白血病转化等方面的治疗仍然十分棘手,异基因造血干细胞移植是目前可能治愈 PMF 的唯一方法,但有相当高的治疗相关死亡率和并发症发生率<sup>[3-4]</sup>。

隐球菌性脑膜炎(CM)是一种全球性侵袭性真菌感染,具有较高的发病率、死亡率和神经系统后遗症风

险。隐球菌性脑膜炎既往与免疫抑制有关<sup>[5]</sup>,广泛认为其几乎仅发生于免疫抑制的患者<sup>[6]</sup>。新生隐球菌感染在免疫系统健康的人群中仍然很少见。与免疫抑制相关的疾病包括白血病、糖尿病、使用免疫抑制剂的移植受者、自身免疫性疾病、慢性类固醇使用以及先天性 B 细胞和 T 细胞缺陷<sup>[7]</sup>。非 HIV 感染患者隐球菌性脑膜炎的临床表现多种多样。大部分患者呈慢性发病,在诊断前可有长达数月的症状。临床主要表现包括发热(多低热)、渐进性头痛、精神和神经症状(精神错乱、易激动、定向力障碍、行为改变、嗜睡等)<sup>[8]</sup>。本例患者出现意识改变前以头痛和胃纳差为主要表现,缺乏典型的体征,给早期诊断带来一定困难。CM 是一种机会性感染,当宿主的免疫系统受到损害时才变得活跃<sup>[9]</sup>。未清洗的生水果、鸟粪、树干空洞、蝙蝠粪便以及接触桉树的情况都曾被记录为来源<sup>[10-11]</sup>。宠物鸟暴露作为隐球菌感染的来源经常被忽视。在非特异性症状和已知宠物鸟暴露的情况下,高度怀疑隐球菌感染可能导致更早的诊断,因此,更早的治疗,潜在地减少神经系统后遗症。

而隐球菌性脑膜炎一旦发生,及时有效控制颅内高压是决定其结局最为关键的因素之一,若不及时处理,在该病确诊 2~4 周内病死率最高。脱水药物联合反复腰椎穿刺放液仍是国内目前治疗隐球菌性脑膜炎颅内压增高的常用方法。本例患者在病程中反复出现颅内压增高,一直在使用脱水药物治疗,颅内压监测和及时有效处理颅内高压至关重要。

尽管感染是血液病患者最常见的并发症,但中枢神经系统感染的诊治仍是一个挑战。由于隐球菌性脑膜炎起病隐匿,临床表现多样且常为非特异性,更是增加了诊断的难度。多学科会诊可帮助提供新思路。对于免疫功能低下的血液病患者,一旦出现头痛、发热、意识障碍等神经系统症状,在排除原发病复发的同时,务必要意识到中枢神经系统感染的可能,并尽早行相关检查。

## 参考文献:

[1]Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)—Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2016 Jul;27(7):1207–25. doi: 10.1093/annonc/

mdw155.

[2]Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1117–27.

[3]中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019年版)[J].

中华血液学杂志, 2019,40(1):1-7.

[4] 李信阳, 杨威. 原发性骨髓纤维化诊治进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2018,38(2):107-112.

[5] Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull. 2005 Apr 18;72:99-118.

[6] Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. Clin Epidemiol. 2014 May 13;6:169-82.

[7] Bratton EW, El Husseini N, Chastain CA, et al. Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis: HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant. PLoS One. 2012;7(8):e43582.

[8] 中华医学会感染病学分会. 隐球菌性脑膜炎诊

治专家共识. 中华传染病杂志, 2018,36 (4):193-199. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.04.001.

[9] Saha DC, Goldman DL, Shao X, et al. Serologic evidence for reactivation of cryptococcosis in solid-organ transplant recipients. Clin Vaccine Immunol. 2007 Dec;14(12):1550-4.

[10] Elhariri M, Hamza D, Elhelw R, et al. Eucalyptus Tree: A Potential Source of Cryptococcus neoformans in Egyptian Environment. Int J Microbiol. 2016;2016:4080725.

[11] Dongmo W, Kechia F, Tchuenguem R, et al. In Vitro Antifungal Susceptibility of Environmental Isolates of Cryptococcus spp. from the West Region of Cameroon. Ethiop J Health Sci. 2016 Nov;26(6):555-560.

#### 作者简介:

梁培, 女, 山东中医药大学 2021 级专硕研究生, 研究方向: 中西医结合血液。

通信作者: 杨静, 女, 副主任医师, 医学硕士, 研究方向: 中西医结合血液。