

· 病例报告 ·

高龄非 HIV 新型隐球菌性脑膜炎伴低钠血症 1 例并文献复习

陈思芮¹, 李芳²

(成都市第六人民医院:1. 检验科;2. 药剂科, 四川 成都 610051)

[摘要] 回顾性分析该院收治的 1 例高龄非人类免疫缺陷病毒(HIV)相关新型隐球菌(CN)性脑膜炎(CNM)伴低钠血症患者的临床资料,并结合文献进行复习讨论。患者既往有糖尿病、长期使用糖皮质激素、症状性癫痫等病史。入院时查血钠 132.4 mmol/L;HIV 检测阴性,痰液抗酸杆菌涂片检查阴性;痰液细菌培养结果为大量铜绿假单胞菌生长,真菌培养阴性;血培养阴性。行腰椎穿刺查脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原阳性,墨汁染色检出隐球菌;真菌培养提示 CN 生长,对 5-氟胞嘧啶、两性霉素 B、氟康唑敏感。宏基因组二代测序检测提示 CN,序列数 943 024,相对丰度为 99.98%。遂诊断为 CNM。因患者经济原因,予氟康唑抗真菌治疗。由于病情进展迅速,颅内压过高导致脑疝,于 2024 年 8 月 23 日经抢救无效死亡。非 HIV 相关 CNM 患者起病隐匿,病程长,临床和影像学表现缺乏特异性,易漏、误诊。在临床工作中遇到症状性癫痫、发热、恶心、呕吐且持续性低钠血症者,应警惕颅内感染的存在。对有糖尿病、长期使用糖皮质激素等免疫功能低下的非 HIV 患者可进行血清或脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原检测,脑脊液墨汁染色,以利于快速筛查隐球菌感染。此外,积极联合脑脊液宏基因组二代测序检测和真菌培养可有效辅助临床医生对 CNM 的诊疗。

[关键词] 老年人; 非 HIV 感染; 隐球菌性脑膜炎; 低钠血症; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.01.042

文章编号:1009-5519(2026)01-0219-05

中图法分类号:R742; R379.5

文献标识码:B

隐球菌性脑膜炎(CM)是由隐球菌侵犯中枢神经系统造成的真菌感染性疾病,多由新型隐球菌(CN)引起。在全球范围内,CM 患者死亡率高达 75.8%^[1]。近年来,CM 在非人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的免疫功能低下的风险群体、免疫功能正常人群中的发病率逐年升高,在我国,非 HIV 相关 CM 在 CM 中的占比已高达 71%^[2]。由于 CM 起病隐匿,病程长,临床及影像学表现无特异性,且患者病情进展迅速,导致其漏、误诊,以及致残率、致死率均较高^[2]。一项全球大规模队列研究结果显示,非 HIV 相关 CM 患者漏诊率可达 33.6%^[3]。能早期确诊、及早予抗隐球菌治疗对提高患者生存率与生活质量尤为关键。

2024 年 7 月 30 日本院收治 1 例高龄非 HIV 相关新型 CM(CNM)患者,既往有糖皮质激素使用史、糖尿病史、症状性癫痫病史等,病初以细菌性肺炎、低钠血症住院治疗,入院半个月后确诊为 CNM。患者入院前 1 年内因肺部感染多次住院治疗,均未检测出隐球菌。现回顾性分析本例患者的临床资料,并结合相关文献探讨其临床特点,分析可能导致隐球菌感染漏、误诊的原因,旨在为临床医生早期诊治 CNM 提供帮助。

1 临床资料

患者,女,83 岁。因咳嗽、恶心、呕吐 10⁺ d,伴发热 1 d,于 2024 年 7 月 30 日收入本院。入院前 10 d 患者无明显诱因出现咳嗽,咳白色泡沫痰,恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,非放射性,无咖啡样物质;无

咯血、发热、畏寒、潮热、盗汗、眼花、黑朦、晕厥、心悸、胸痛、夜间阵发性呼吸困难、腹痛、腹泻等。入院前 1 d 患者在上述症状基础上出现发热,体温最高达 38⁺ °C,伴畏寒、寒战、纳差等,为进一步诊治至本院就诊。既往有糖尿病、高血压、肌炎、症状性癫痫等病史。无鸽子、鸟粪接触史。入院查体:体温 36.4 °C, 血压 153/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 双肺呼吸音粗,闻及湿性啰音,神清,纳差,无眼花、黑朦、头晕、头痛、中枢神经系统阳性体征等。实验室检查:血常规提示白细胞 $6.34 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 84.9%, 血红蛋白 95 g/L, 超敏 C 反应蛋白 1.61 mg/L, 白细胞介素-6 13.9 pg/ml, 降钙素原(PCT):0.13 ng/mL。血生化提示血钠(Na⁺):132.4 mmol/L(图 1)。肌酐 164.4 μmol/L, 估算肾小球滤过率 24.7 mL/(min · 1.73 m²), 尿蛋白(十), 胃泌素释放肽前体 224.4 pg/mL。HIV 检测阴性。痰液细菌培养结果为大量铜绿假单胞菌生长,真菌培养、抗酸杆菌涂片、血培养均阴性。真菌血清学(1-3)-β-D 葡聚糖、半乳甘露聚糖、血凝分析、甲状腺功能等均无明显异常。新型冠状病毒核酸、呼吸道病原体谱、流感病毒抗原、肺炎支原体检测均为阴性。头颅 CT 检查提示,老年性脑改变,脑萎缩,白质脱髓鞘;双侧基底节区、小脑多发对称性钙化;主动脉及冠状动脉壁钙化;双侧胸腔少量积液。肺部 CT 检查提示,右肺多发斑片影,考虑炎症。结合患者咳嗽、咳痰、发热等症状,以

及影像学及实验室检查结果考虑诊断:(1)铜绿假单胞菌肺炎;(2)低钠血症;(3)高血压;(4)腔隙性脑梗死;(5)大脑动脉粥样硬化;(6)贫血;(7)慢性肾功能不全。给予降血压、补钠、哌拉西林/他唑巴坦钠抗感染等治疗后效果不佳,病程第 3 天仍间断发热,查血 Na^+ 132.5 mmol/L,PCT 1.329 ng/mL,升级抗感染治疗方案为静脉滴注美罗培南(每 12 小时 1 次)后,患者体温维持在 36.4~37.1 °C。病程第 5 天复查 PCT 0.312 ng/mL, 血 Na^+ 138.3 mmol/L,痰液细菌培养结果为耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌生长,真菌培养阴性。病程第 6 天患者出现头痛,专科查体颈阻可疑阳性,脑膜刺激征阴性,否认鸽子、鸽粪接触史。结合患者曾因“晕厥”于 2024 年 6 月 11 日入本院神经内科住院诊断“症状性癫痫”的情况,故考虑颅内感染转入本院神经内科治疗。患者的家属拒绝进行腰椎穿刺,故继续给予对症治疗,治疗期间患者病情逐渐恶化,头痛加重,体温最高达 38.2 °C。经多学科会诊讨论认为患者为老年糖尿病者,长期服用甲泼尼龙,有隐球菌感染的易感因素,近 1 年来反复咳嗽、咳痰伴发热、低钠等,不排除隐球菌经呼吸道进入体内,导致出现肺部感染症状,进而扩散至中枢神经系统,导致 CM。与患者的家属多次沟通后其同意进行腰椎穿刺检查,以明确致病的病原体。而后行腰椎穿刺脑脊液检查提示白细胞 $16.8 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$,葡萄糖 0.12 mmol/L, Na^+ 148.2 mmol/L,氯(Cl^-) 123.8 mmol/L,TP 510.0 mg/L,LDH 103 U/L,墨汁染色查见 CN(图 1),隐球菌荚膜多糖抗原(CrAg)检测阳性,宏基因组二代测序(mNGS)检测提示 CN,序列数 903 424,相对丰度为 99.98%,真菌培养提示 CN 生长(图 2、3),对 5-氟胞嘧啶、两性霉素 B、氟康唑敏感,遂确诊为 CNM。患者的家属因经济原因拒绝应用两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗,故选用氟康唑抗真菌治疗。由于患者病情进展迅速,疗效差,因颅内压过高导致脑疝,于 2024 年 8 月 23 日经抢救无效死亡。

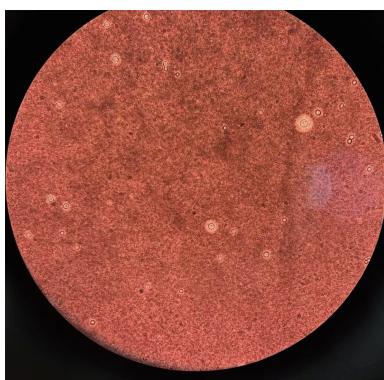


图 1 脑脊液墨汁染色涂片检查可见隐球菌



图 2 嗜血巧克力琼脂培养 48 h 菌落生长情况

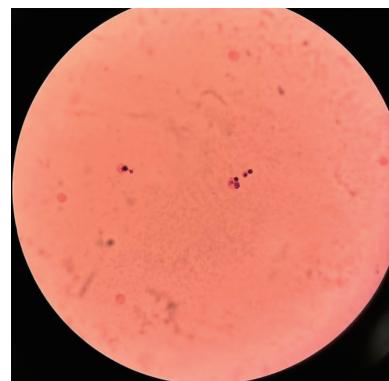


图 3 隐球菌菌落革兰染色镜下形态(1 000×)

2 讨 论

2.1 CNM 流行病学及发病机制 CM 主要由 CN 和格特隐球菌引起^[4],2022 年世界卫生组织已将感染最为常见的 CN 列为首要关注的真菌病原体^[5]。CN 不仅广泛存在于鸽粪和土壤中,还可存在于蝙蝠洞、农场、家畜、昆虫,甚至水果、牛奶等食物中^[6]。主要通过呼吸道传播感染,空气中的播散孢子或小芽膜菌体可经呼吸道进入肺泡间质中^[6],引起肺部疾病。免疫功能正常者感染 CN 后常局限于肺部,隐球菌可被免疫系统清除或潜伏于肉芽肿和巨噬细胞中形成无症状潜伏感染^[4]。然而,在长期使用免疫抑制剂、广谱抗生素、糖皮质激素或患有糖尿病、恶性肿瘤、系统性红斑狼疮、结核病、慢性肾病、肝硬化等基础疾病或有实体器官移植、长期流感病毒感染的患者中^[7-9]潜伏感染可被重新激活或发展为肺部感染,其中一些可穿越肺泡毛细血管屏障进入血液^[6],而后通过转胞吞作用^[10]、细胞旁路途径或“特洛伊木马”机制穿过血脑屏障进入蛛网膜下腔^[11],从而扩散到中枢神经系统,导致 CNM。

2.2 CNM 患者的临床表现 CNM 患者临床表现、影像学检查均无特异性,起病前大部分为无症状或出现肺隐球菌病、肺炎或上呼吸道感染症状^[9],多数患者可有不规则发热,少数患者无发热^[12]。重者就医时病情已复杂,表现为严重低钠血症、颅内压增高症状和脑膜刺激征,如剧烈头痛、视物模糊、精神状态改变、癫痫发作等^[3]。据文献报道,低钠严重程度与患

者住院时间与死亡率增加明显相关^[13],由于低渗透压,低钠血症会加重脑水肿,引起颅内压进一步增高进而形成脑疝^[14],最终加速患者死亡。然而,临床实践中老年患者低钠血症尤为常见,不同病因所致的低钠血症在病程早期表现可能均很轻微或无特异性,如与本例患者一样,仅表现为认知功能下降、恶心、呕吐、厌食、乏力、嗜睡等^[15]。此前有研究表明,老年患者低钠血症高发因素主要归因于心血管系统疾病、胃肠道液体丢失、肾脏系统疾病、药物作用等^[18],并且多数临床医生对低钠血症相关认识不够深入^[16],导致在患者病程前期易忽略其持续性低钠血症、恶心、呕吐等可能为颅内真菌感染所致^[17]。且本例患者病程长,多次痰液细菌培养为铜绿假单胞菌生长,真菌培养阴性,也给诊断方向带来一定干扰。最新研究表明,在 80 岁以上高龄低钠血症患者的常见病因中,中枢系统疾病(8.9%)仅次于呼吸系统疾病(25.0%)、肿瘤(23.1%)和心血管疾病(19.9%)^[13]。因此,对持续性低钠血症的高龄老年患者还应警惕其低钠是否为中枢神经系统疾病所致。对疑似 CNM 的患者,鉴于其非特异临床特点、发病初期病原体载量低,病程早期可通过 mNGS 检测联合脑脊液墨汁染色、CrAg 检测、真菌培养等以提高 CM 检出率。

2.3 诊断方法

2.3.1 墨汁染色 将脑脊液经 2 000 r/min 离心 15 min 后取沉渣制成涂片,用墨汁染色后置于光学显微镜下镜检,可见 CN 酵母细胞周围有一圈透亮的厚荚膜^[12],内有反光颗粒。墨汁染色法阳性率不高,非 HIV 相关 CM 患者脑脊液隐球菌墨汁染色灵敏度仅为 30%~50%^[18]。患者发病初期病原体载量低,墨汁染色常为阴性,需多次重复送检才能提高阳性率^[4]。但该方法简单、易行,基层医院也可开展,并且检测用时短,本例患者在 30 min 内检测报告为脑脊液墨汁染色阳性,为针对性治疗提供了依据。需要注意的是,墨汁染色法无法检出荚膜缺陷菌株^[3]。因此,CM 的诊断不能仅依赖于墨汁染色。

2.3.2 真菌培养 脑脊液真菌培养是诊断 CM 的“金标准”,常规选用沙氏葡萄糖琼脂培养基接种脑脊液。但隐球菌菌落生长较慢,接种 2~4 d,甚至可在 10 d 后才开始生长^[19],对经抗真菌治疗后的患者最迟可在 3 周后开始生长^[18]。本例患者脑脊液隐球菌菌落在接种 2 d 后开始生长,4 d 后药敏试验结果提示对 5-氟胞嘧啶、两性霉素 B、氟康唑均敏感。该方法特异性高,菌落生长后可进一步鉴别 CN 和格特隐球菌,并进行药敏试验,为治疗 CM 提供了用药依据。

2.3.3 CrAg 检测 荚膜多糖是 CN 最重要的毒力因子^[6],隐球菌入侵血液或中枢神经系统后可检测 CrAg,从而确定隐球菌感染的证据。目前,多采用胶体金免疫层析法检测 CrAg。《侵袭性真菌病真菌学检查指南》^[20]指出,对免疫功能低下患者高度怀疑

CM 时还应进行脑脊液 CrAg 检测,脑脊液、血清 CrAg 检测阳性可作为 CM 的确诊指标。该方法不仅操作简便、检测快速,且特异度和灵敏度均较高^[3,11,21-23]。一项 meta 分析发现,血清检测的灵敏度和特异度分别为 98.3%、93.8%,脑脊液检测的灵敏度和特异度分别为 99.0%、99.7%^[24]。但机体清除 CrAg 缓慢,有效治疗结束后抗原可持续存在。因此,不能依赖抗原是否转阴作为治愈的判定指标。

2.3.4 mNGS 检测 其对样本中病原体的核酸序列进行分析,可对所有已知的细菌、病毒、真菌、寄生虫同时进行检测明确感染的病原体。对怀疑中枢神经系统急性感染的患者,《中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识》^[25]推荐,在完成常规生化检查和培养后,若 3 d 内未获得明确的病原学依据且经验性抗感染治疗无效,则对脑脊液标本进行 mNGS 检测^[25];当无法明确且患者病情迁延不愈时,可将 mNGS 检测作为首选检查手段^[25]。本例患者病情重,由于 CN 具有厚荚膜,不利于吞噬细胞的吞噬、消化及细胞壁抗原的释放^[26],CN 感染所产生的真菌 (1-3)-β-D 葡聚糖水平低于检测下限^[26],血清真菌 G 试验检测阴性不能排除隐球菌感染。因此,在腰椎穿刺脑脊液的同时进行 mNGS 检测可对诊断隐球菌感染起到积极的指导作用。有学者指出,对使用糖皮质激素合并感染患者进行 mNGS 检测指导抗感染治疗可明显提高治疗成功率^[23]。

2.3.5 影像学检查 CM 患者的影像学检查无特异性,25%~50% 的患者可无异常表现^[27]。颅磁共振成像检查可表现为脑膜增厚、血管周围间隙扩大,在中脑、基底节、丘脑等部位出现典型的胶状假囊,呈“肥皂泡”状改变,以及肉芽肿、囊肿、脓肿和进行性脑积水^[3]。

2.4 CNM 患者的治疗 抗真菌药物的合理使用是影响 CNM 患者预后的重要因素。CNM 治疗方案多种且疗程较长,具体治疗方案及疗程判定宜采取个体化。目前,我国多采用低剂量两性霉素 B 联合氟胞嘧啶或氟康唑进行非 HIV 相关 CNM 的初始治疗,也可采用高剂量氟康唑(600~800 mg/d)或氟康唑联合氟胞嘧啶治疗^[12]。需要注意的是,两性霉素 B 相对不良反应较多,如贫血、电解质紊乱、肾损害等^[28],尤其是肾毒性,由于氟胞嘧啶具有骨髓抑制作用,两性霉素 B 导致的肾损害又会造成氟胞嘧啶蓄积,从而进一步导致剂量相关毒性。因此,治疗期间应密切观察患者肾功能、血常规、电解质等^[28]。对因有肾功能不全或药物毒性而不能耐受有效剂量两性霉素 B 的 CNM 患者,可采用毒性低、疗效更好的两性霉素 B 胆固醇硫酸酯^[29]联合氟胞嘧啶进行抗隐球菌治疗。该药物是两性霉素 B 和胆固醇硫酸酯交织而成,在肾脏分布少,具有较长的组织半衰期,在脑组织中浓度较高^[28]。但由于 CNM 早期诊断困难,易误、漏诊,病情进展较快,即使给予抗隐球菌治疗后致残率、复发率仍较高,

且病死率可高达 20%~60%^[30],甚至在合并严重低钠血症(<125 mmol/L)CNM 患者中,其死亡率可增加 2 倍以上^[31]。CNM 在经抗真菌、处理颅内压升高、癫痫发作等治疗后大多数情况下早期低钠血症可被纠正。如低钠血症在抗隐球菌治疗后持续存在,即需评估血容量状态等以区分抗利尿激素分泌不当综合征或脑耗盐综合征指导治疗^[32]。

综上所述,对临床高度怀疑颅内感染且既往有糖尿病、长期使用糖皮质激素的高龄患者,若出现难纠正的低钠血症需高度警惕隐球菌感染的可能,宜尽早进行血清或脑脊液 CrAg 检测、脑脊液墨汁染色;对病情迁延不愈、迟迟无法确定感染病原体患者可进行 mNGS 检测。多方面追问病史及采取相应积极、有效的检测手段可尽早地为临床医生提供诊疗依据,能更好地对患者进行有效且规范的抗真菌治疗,改善 CM 患者预后。

参考文献

- [1] DENNING D W. Global incidence and mortality of severe fungal disease[J]. Lancet Infect Dis, 2024, 24(7): e428-e438.
- [2] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎诊断的中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(10): 1093-1102.
- [3] SALAZAR A S, KELLER M R, OLSEN M A, et al. Potential missed opportunities for diagnosis of cryptococcosis and the association with mortality: a cohort study[J]. EClinicalMedicine, 2020, 27: 100563.
- [4] GUSHIKEN A C, SAHARIA K K, BADDLEY J W. Cryptococcosis[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(2): 493-514.
- [5] O'NEILL G, AZIZ A, KUBA M, et al. Report on influenza viruses received and tested by the Melbourne WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza during 2020—2021[J]. Communicable diseases intelligence(2018), 2022, 26: 46.
- [6] 朱信霖,扈东营,陈显振,等.新生隐球菌感染流行病学现状及耐药机制相关研究进展[J].菌物学报, 2022, 41(12): 1911-1920.
- [7] KIERTIBURANAKUL S, WIROJTANANUGOON S, PRACHARTAM R, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients[J]. Int J Infect Dis, 2006, 10(1): 72-78.
- [8] 周廉政,吴超杰,黄茂,等.隐球菌病的危险因素[J].国际呼吸杂志, 2020, 40(9): 712-716.
- [9] QU J, LV X. Cryptococcal meningitis in apparently immunocompetent patients[J]. Crit Rev Microbiol, 2024, 50(1): 76-86.
- [10] 王晓虎,任照文,张翩,等.病原微生物入侵中枢神经系统机制的研究进展[J].广东农业科学, 2024, 51(6): 1-12.
- [11] TUGUME L, SSEBAMBULIDDE K, KASIBANTE J, et al. Cryptococcal meningitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 62.
- [12] 中华医学会感染病学分会. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(4): 193-199.
- [13] ZHANG X, LI X Y. Prevalence of hyponatremia among older inpatients in a general hospital [J]. Eur Geriatr Med, 2020, 11(4): 685-692.
- [14] 王秋瑞. 颅内感染与中枢性低钠血症的临床关系探讨[D]. 大连: 大连医科大学, 2010.
- [15] 张淑艳,孙蜀宁. 高龄痴呆住院患者低钠血症的病因分析[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(2): 205-208.
- [16] 张宇,刘媛媛,潘金彬,等. 临床医生低钠血症相关知识知晓情况及学习要求现状调查[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(22): 3796-3801.
- [17] 吴维,陈叶,吴金岚,等. 膜性肾病继发颅内隐球菌感染致脑性耗盐综合征 1 例[J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(11): 967-969.
- [18] 李艳冰,鲁炳怀. 隐球菌病的实验室检测与临床研究进展[J]. 华西医学, 2020, 35(8): 894-900.
- [19] 刘永兰,汪燕岱久,樊红丽,等. 新型隐球菌感染诊断的现有实验室技术与进展[J]. 传染病信息, 2023, 36(6): 563-565.
- [20] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会,中华医学会检验医学分会临床微生物学组,中华医学会微生物学和免疫学分会微生物学组. 侵袭性真菌病真菌学检查指南[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(6): 541-557.
- [21] 魏丹丹,黄先琪,李小菊,等. 隐球菌抗原-胶体金免疫层析法在隐球菌性脑膜炎和隐球菌性肺炎诊断中的应用价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(9): 1281-1283.
- [22] 张晓慧,陆燕飞,许雨乔,等. 胶体金免疫层析法检测隐球菌荚膜抗原的诊断价值及隐球菌病患者的临床特征分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2714-2717.
- [23] 姚怡婷,潘允琪,曾健,等. 自身免疫性脑炎并发培养阴性抗原阳性肺隐球菌病的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(9): 1317-1320.
- [24] TEMFACK E, RIM J J B, SPIJKER R, et al. Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with human immunodeficiency virus: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): 1268-1278.
- [25] 编辑委员会.《中华传染病杂志》稿约[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(7): 446-448.
- [26] KEDZIERSKA A, KOCHAN P, PIETRZYK A, et al. Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnostics of invasive fungal infections in humans: galactomannan, mannan and (1→3)-β-D-glucan antigens[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26(11): 755-766.
- [27] 胡超,唐晓平,杜川,等. 新型隐球菌脑膜炎误诊病例报告并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(7): 16-17.
- [28] NGAN N T T, FLOWER B, DAY J N. Treatment of cryptococcal meningitis: how have we got here and where are we going? [J]. Drugs, 2022, 82(12): 1237-1249.
- [29] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,陈耀凯,李太生,等. 艾滋病合并隐球菌病诊疗专家共识(2024 年更新版)[J]. 中国艾滋病性病, 2024, 30(5): 447-458.

- [30] 陆新华, 马赞涛, 刘一兵, 等. 以意识障碍及癫痫持续状态起病的隐球菌性脑膜炎 1 例并文献复习[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(2): 68-71.
- [31] TUGUME L, FIEBERG A, SSEBAMBULIDDE K, et al. Association of hyponatremia on mortality in cryptococcal meningitis: a prospective cohort[J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(7): ofac301.

- [32] LEHMAN A, NALINTYA E, WELE A, et al. Hyponatremia as a predictor of cryptococcal meningitis and death among asymptomatic persons with HIV and cryptococcal antigenemia[J]. Open Forum Infect Dis, 2023, 10(3): ofad156.

(收稿日期: 2025-03-31 修回日期: 2025-09-13)

• 病例报告 •

儿童白血病继发播散型毛霉病死亡病例 1 例并文献复习

梁素桃, 吴秋蓉, 闫梦真, 吕 莹, 李素萍[△]

(中山大学附属第一医院儿科 ICU, 广东 广州 510080)

[摘要] 回顾性分析该院收治的 1 例儿童白血病继发播散型毛霉病死亡病例的临床资料, 并结合近年来国内外相关文献进行复习。儿童播散型毛霉病较为罕见, 临床表现不明显, 多起病于免疫力低下的患儿, 由呼吸道吸入或伤口定植毛霉菌而染病, 可通过组织活检和细胞学检查确诊, 主要治疗方案为抗真菌药物治疗和手术治疗, 病情进展迅速, 病死率高。儿童播散型毛霉病起病隐匿, 容易漏、误诊, 应在临床工作中加强对该病的认识, 进行早期诊治, 以改善患儿预后。

[关键词] 儿童; 白血病; 播散型毛霉病; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.01.043

文章编号: 1009-5519(2026)01-0223-04

中图法分类号: R733.7

文献标识码: B

毛霉病是指由毛霉目真菌引发的感染性疾病^[1-2], 其死亡率根据基础疾病和感染部位的不同, 介于 40%~80% 之间。其中血液系统恶性肿瘤合并感染毛霉病患者预后较差^[3], 而播散型毛霉病患者死亡率常高于 80%^[4]。现回顾性分析本院收治的 1 例儿童白血病继发播散型毛霉病最终导致脓毒性休克死亡病例的临床资料, 并复习了近年来国内外相关文献报道。

1 临床资料

患儿, 男, 汉族, 4 岁 7 个月。因确诊为急性淋巴细胞白血病 1 周返院化疗。起病以来间中有双膝、双踝关节疼痛, 近 3 d 加重, 不愿独走。出生史、家族史、生长发育史无特殊。体格检查未见异常。2022 年 2 月于本院行胸骨、髂骨两部位骨髓穿刺术, 结果提示胸骨骨髓片见 18% 原始细胞, 髂骨骨髓片见 26% 原始细胞, 外周血片白细胞数降低, 分类以淋巴细胞为主, 见 1% 原始细胞。骨髓流式检查提示异常幼稚 B 淋巴细胞比例约为 41.4%, 抗原表达为 HLA-DR、CD34、CD10、CD19、CD20、CD22、CD79a、CD38(+), sIgM、cyt(-), 免疫表型符合急性淋巴细胞白血病。化疗方案依据国家卫生健康委员会发布的《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范(2018 年版)》标准, 采用长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶联合地塞米松(VDLD)化疗方案。2022 年 2 月 22 日返院予行泼尼

松试验, 结果敏感。泼尼松 7 d 试验期间合并心功能不全、重症肺炎、急性重症胰腺炎、毛细血管渗漏综合征, 经治疗后好转。泼尼松试验后第 8 天骨髓涂片结果提示原始淋巴细胞(4.5%) + 幼淋巴细胞(18.5%) = 23%。骨髓流式共检测 56 107 个细胞, 表型异常的幼稚 B 淋巴细胞比例约为 13.53%, MRD 阳性, 提示白血病未缓解。考虑患儿合并感染和骨髓抑制, 一般情况差, 不能耐受 VDLD 化疗方案, 于 2022 年 3 月 11~13 日每天给予依托泊苷 140 mg 静脉输注, 渡过化疗。2022 年 3 月 15 日患儿因气促转入儿科重症监护病房, 动脉血气分析提示动脉血二氧化碳分压 64 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 给予气管插管接呼吸机辅助通气。全身可见散在紫黑色瘀斑, 以四肢为甚, 呈进展性。见图 1。



注: A. 2022 年 3 月 18 日; B.C. 2022 年 3 月 25 日。

图 1 患儿双手表现

[△] 通信作者, E-mail: lispeng3398@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251208.1825.012\(2025-12-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251208.1825.012(2025-12-09))