

Disseminated Cryptococcosis with Eosinophilia: A Case Report

Shaoyang Deng, Xiangling He, Minhui Zeng

The Children's Medical Center of Hunan People's Hospital, Changsha Hunan
Email: andy168@foxmail.com

Received: Aug. 25th, 2017; accepted: Sep. 11th, 2017; published: Sep. 14th, 2017

Abstract

Objective: To investigate the clinical manifestations, diagnosis and treatment of disseminated cryptococcosis. **Methods:** The clinical data of one child with disseminated cryptococcosis diagnosed by our department were analyzed retrospectively. **Results:** The child was advised to be hospitalized because of frequently fever. Blood culture and bone marrow culture were performed to produce *Cryptococcus neoformans*. After treatment with amphotericin B and cytosine for 4 weeks, the child's body temperature returned to normal. The blood routine examination showed that the WBC count, eosinophil count and proportion decreased significantly, and the pulmonary image recovery. After discharge of sequential oral voriconazole (fluconazole sensitive) treatment for six months, children had stable condition, no fever, eosinophil count and lung image returned to normal. **Conclusion:** In clinical practice, patients with no underlying diseases have the clinical manifestations of recurrent fever and eosinophilia frequently and antibiotic with adequate dosage and duration treatment is invalid, we should consider fungal infection.

Keywords

Eosinophilia, Disseminated Cryptococcosis, Child, Diagnosis, Treatment

播散性隐球菌病伴嗜酸性粒细胞增高一例

邓绍阳, 贺湘玲, 曾敏慧

湖南省人民医院儿童医学中心, 湖南 长沙
Email: andy168@foxmail.com

收稿日期: 2017年8月25日; 录用日期: 2017年9月11日; 发布日期: 2017年9月14日

摘要

目的: 探讨隐球菌病临床表现、诊断和治疗。**方法:** 对我科诊断播散性隐球菌病患者的临床材料进行回顾

性分析。结果：患者因发热半月余住院，血培养、骨髓培养均培养出新型隐球菌。予两性霉素B及氟胞嘧啶规律治疗4周后患儿体温恢复正常，复查血常规示白细胞、嗜酸性粒细胞计数及比例较前显著下降，肺部影像好转。序贯口服伏立康唑(氟康唑不敏感)治疗6月，患儿病情稳定，未再发热，嗜酸性粒细胞计数、肺部影像恢复正常。结论：在临床工作中，无基础疾病患儿有反复发热、伴嗜酸性粒细胞增高的临床表现,且使用足量、足疗程抗生素抗感染治疗仍无效时，需警惕真菌感染。

关键词

嗜酸性粒细胞增高，播散性隐球菌病，儿童，诊断，治疗

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

播散性隐球菌是一种亚急性或慢性传染病，主要致病菌为新型隐球菌，文献报道大多发生于有基础疾病患者，临床表现多种多样，主要与受累器官有关，少数患者可出现嗜酸性粒细胞增高。将本院收治播散性隐球菌1例进行报道并文献复习。

2. 病例报道

病史：患儿男3岁，因“发热半月”入院。半月前，无明显诱因出现低热，无规则热型，无畏寒、寒战，偶诉腹痛，曾进食后呕吐1次，非喷射状，就诊于当地医院，查血常规示WBC明显升高，以嗜酸性粒细胞为主，予以住院。住院期间先后予以“头孢他啶、头孢吡肟、红霉素、阿奇霉素、克林霉素、头孢哌酮舒巴坦钠”等抗感染，复方甘草酸苷等抗过敏，间断使用地塞米松4次，经治疗12天后病情无明显好转。仍有反复发热，逐渐发展为高热，无抽搐、皮疹、咳嗽，无头痛、呕吐，为求进一步诊，于2016年4月5日收治湖南省人民医院儿童医学中心。

入院查体：T：37.5℃，P：104次/分，R：24次/分，BP：108/58 mmHg，WT16 kg，发育正常，营养良好，急性面容，全身皮肤、粘膜无黄染，皮肤弹性正常，无皮疹，耳后及颈部可触及数个肿大淋巴结，大者约1.5 cm × 1.5 cm，质硬，无触痛，活动性尚可；咽部粘膜充血，扁桃体I度肿大，无脓，颈软无抵抗，双肺呼吸音稍粗，无干湿啰音，心音有力，无杂音，腹软，无压痛、反跳痛，肝脏肋下约2.5 cm，脾脏肋下恰及，四肢肌力、肌张力未见异常，神经系统检查未见异常。

既往史：既往体健，有禽类及其他动物接触史，无鸽粪接触史，其他无特殊。无传染病史，无家族遗传病史。

辅助检查：血常规：WBC $43.51 \times 10^9/L$ 、E $27 \times 10^9/L$ 、E% 62.1% N 17.2%、HGB 122 g/L、PLT $366 \times 10^9/L$ ；肺炎支原体抗体(2015-09-07)：1:80(+); 腹部B超：腹腔少量积液，腹腔多发淋巴结肿大；腹部CT：腹膜后多发淋巴结肿大、脾大；胸片：未见明显异常；过敏原筛查：粉尘螨、户尘螨(+), IgE 59.68 IU/ml。

入院后完善相关检查：血常规：WBC $22.49 \times 10^9/L$ ↑、N $12.84 \times 10^9/L$ ↑、E $2.88 \times 10^9/L$ ↑、E% 12.9%↑、HBG 103 g/L↓、PLT $550 \times 10^9/L$ ↑，大小便常规、隐血试验无异常，肝肾功能、心肌酶、血糖、血脂、电解质、凝血功能、免疫全套大致正常，总IgE 459.68，炎症介质谱：Human IL-2 10.55 Pg/ml↑、

Human IL-4 8.78 Pg/ml↑、Human IL-6 84.65 Pg/ml↑、Human IL-10 4.48 Pg/ml、Human TNF- α 3.74 Pg/ml、Human IFN- γ 17.40 Pg/ml↑, 提示 IL-2、4、6 呈轻度升高, 风湿、狼疮全套无异常, 流式细胞学检查无明显异常, ESR 74 mm/h↑, PCT < 0.25 ng/ml, CRP 163 mg/L↑。病原学检查: 肺炎支原体抗体(-)、支原体 DNA 正常, 肺炎衣原体抗体(-); EB 病毒抗体及 DNA、呼吸道七项病毒抗原、呼吸道腺病毒 DNA 均无异常; 输血前四项阴性, 大便培养、尿培养、痰培养无异常, PPD(-)、结核 T 细胞斑点实验(-)、肺泡灌洗液未找到抗酸杆菌, 寄生虫抗体检测阴性, GM 实验、G 实验无异常。血隐球菌荚膜抗原试验阴性。血培养及骨髓培养: 均培养出新型隐球菌。胸部 CT: 双肺呈弥漫性病变, 性质待定。支气管镜检查: 支气管内膜炎症。

临床诊断: 播散性隐球菌病。入院后予万古霉素 + 头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗 1 周, 患儿仍有反复发热。血培养、骨髓培养均培养出隐球菌后改用两性霉素 B 及氟胞嘧啶治疗 4 周, 患儿体温恢复正常, 肿大的肝脏较前逐渐缩小, 复查血常规示白细胞、嗜酸性粒细胞计数及比例较前显著下降, 肺部影像好转出院。出院后序贯口服伏立康唑(氟康唑不敏感)治疗 6 月, 患儿病情稳定, 未再发热, 复查血常规及胸部 CT 示嗜酸性粒细胞计数、肺部影像恢复正常。停药后生活如正常同龄儿童。

3. 讨论

播散性隐球菌病是指患者同时有 2 个及 2 个以上间断部位受累隐球菌病[1] [2]。隐球菌是一种人类致病性病原微生物, 是仅位于曲霉菌、念珠菌之后的常见致病真菌, 广泛分布于自然界, 其中鸽粪被认为是重要的传染源, 主要致病菌为新型隐球菌和格特隐球菌。隐球菌可侵犯人体各个系统器官和组织, 中枢神经系统和肺脏[3]为易受侵犯部位, 原因不明。隐球菌病常发生于存在免疫功能低下患者, 如需长期使用免疫抑制药物患者、人类免疫缺陷病毒感染及白血病患者。外文文献报道隐球菌病发生于成人 HIV 阳性患者可达 80% [4], 而在 HIV 阳性儿童中仅为 18%~24%, 显著低于成人[5]。而我国文献报道 HIV 阴性隐球菌患儿中, 超过 50% 患儿存在基础疾病[6]。隐球菌病发病机制目前尚不完全清楚, 经呼吸道吸入空气中孢子为隐球菌感染主要途径。隐球菌荚膜是隐球菌进入人体后, 发挥毒性作用的重要因素。隐球菌荚膜主要成分是葡萄糖醛酸木糖甘露聚糖、半乳糖木糖甘露聚糖和甘露糖蛋白, 其中葡萄糖醛酸木糖甘露聚糖是荚膜毒性因子致病主要因素, 也是荚膜抵抗巨噬细胞作用的主要物质[7]。隐球菌荚膜特定成分, 如荚膜多糖、葡萄糖吡喃甘露糖引起变态反应, 致使淋巴细胞产生嗜酸性粒细胞集落形成因子、白细胞介素-5, 使骨髓中嗜酸性粒细胞分化增加, 从而使外周嗜酸性粒细胞增多。目前具体机制不清楚[8]。

临床表现主要与受累器官有关。中枢神经系统受累时, 常常起病比较缓慢, 多以阵发性、不剧烈头痛起病, 后症状逐渐加重, 可自行缓解, 但经常反复; 可伴有发热、恶心、呕吐、眩晕、抽搐、肢体乏力、面瘫等临床表现, 少数可出现听神经、视神经损害, 如未及时治疗, 常常在数周或数月后出现颅内压增高症状, 如脑膜刺激征、颈项强直阳性, 视乳头水肿。部分神经系统受累患儿可无神经系统症状。如不及时治疗, 可出现失语、偏瘫、共济失调等一系列运动障碍, 最终往往因呼吸衰竭死亡。头部 CT 无特征性表现。可有脑室扩大、脑水肿、脑积水、脑软化、结节、脑膜增强、低密度病变等, 早期感染, 头部 CT 可为正常。头部 MRI 有一定特征性表现: 典型胶状囊肿、隐球菌瘤形成, “串珠征”、“葡萄征”, 可提示隐球菌诊断[9], 但需与其他慢性脑膜炎相鉴别(如结核性脑膜炎)。肺隐球菌起病多隐匿, 可单独发生, 或继发于肺结核、支气管扩张、慢性支气管炎等, 常与中枢神经系统隐球菌病共发, 少数患者可无临床症状。起病症状多为咳嗽、咳痰、发热、胸痛, 部分患者起病可有咯血、头痛、气促、乏力、盗汗、体重下降等, 不伴其他部分感染且出现症状是, 不易与肺结核鉴别, 如可低热、咳嗽、体重下降等临床表现, 但多趋于自愈。部分患者可呈急性肺炎表现, 有高热、呼吸困难, 病情进展快, 短期内可导致呼吸衰竭。体检可有干、湿啰音、局部呼吸音减弱及颈部淋巴结肿大、肝脾触诊肿大等。影像

学表现有：1) 胸膜下纤维结节，通常直径小于 1 cm。2) 隐球菌结节或大的肉芽肿，常呈凝胶状，有时形成中心性坏死或空洞。3) 浸润阴影：表现为支气管周围和肺实质浸润阴影，常伴纵膈或肺门淋巴结肿大。4) 双肺粟粒性波散。以上征象可单独或混合存在。Meta 分析示我国大陆肺隐球菌病患者影像学表现常见的是结节肿块和片状浸润影，分别占 71.8%、20.8%，而弥漫混合病变最为少见[10]。骨髓受累多发生于脊柱、颅骨、股骨等，表现为肿胀、疼痛，X 线无特征性表现。皮肤受累多发生于 HIV 阳性患者，多为轻微皮肤损害，好发于头颈部，表现多样，无特异性，可为多发的丘疹和硬结，坏死形成溃疡及蜂窝织炎等。

目前儿童侵袭性隐球菌诊断采用分级诊断模式，诊断依据有宿主(危险)因素、临床证据、真菌学证据、组织病理学证据四个部分组成，分为确诊、临床诊断、拟诊 3 个级别[11] [12] [13]。HIV 阴性患者的肺隐球菌病治疗[14]：① 免疫功能无异常且无症状患者必须密切监测或采用氟康唑，200~400 mg/d 治疗 3~6 个月。② 有轻至中度症状而无其他系统累及患者采用氟康唑 200~400 mg/d 治疗 6~12 个月，对不能耐受氟康唑患者可采用伊曲康唑，200~400 mg/d 治疗 6~12 个月，不能口服患者，可选用两性霉素 B，0.5~1 mg/kg/d，总剂量 1000 mg~2000 mg。③ 免疫抑制伴弥漫性感染或严重肺炎患者治疗同隐球菌中枢神经系统感染。对于内科治疗效果欠佳而肺部病灶局限的患者，可考虑手术治疗。中枢神经系统隐球菌感染治疗可分为两个阶段[14]：1) 诱导治疗：两性霉素 B (0.5~1 mg/kg/d)联合氟胞嘧啶(100 mg/kg/d)至少治疗 8 周。巩固治疗：氟康唑 200~400 mg/d 治疗至少 12 周，对不能耐受氟康唑患者，可采用伊曲康唑 200~400 mg/d 治疗至少 12 周。皮肤隐球菌感染可采用氟康唑 200~400 mg/d 治疗 1~3 个月。部分病例可采用两性霉素 B 治疗，必要时可采用手术切除。

4. 小结

侵袭性隐球菌病大多发生于免疫抑制或危重症患者。但近年来，文献报道隐球菌病发生无基础疾病的儿童病例越来越多。本例患儿无基础疾病史，但伴有长时间反复发热、嗜酸性粒细胞增高，血培养、骨髓培养均培养出新型隐球菌，因此在临床实践中，遇到虽既往体健，但临床表现有长时间反复发热、嗜酸性粒细胞增高，仍需警惕隐球菌感染，需尽快完善体液培养等相关检查以协助诊断。

参考文献 (References)

- [1] De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., *et al.* (2008) Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Diseases Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, 1813-1821. <https://doi.org/10.1086/588660>
- [2] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1151.
- [3] Bicanic, T. and Harrison, T.S. (2005) Cryptococcal Meningitis. *British Medical Bulletin*, **72**, 99-118. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh043>
- [4] Pyrgos, V., Seilz, A.E., Steiner, C.A., *et al.* (2013) Epidemiology of Cryptococcal Meningitis in the US: 1997-2009. *PLoS One*, **8**, e56269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056269>
- [5] Joshi, N.S., Fisher, B.T., Prasad, P.A., *et al.* (2010) Epidemiology of Cryptococcal Infection in Hospitalized Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **29**, e91-e95. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fbc83d>
- [6] Huang, K.Y., Huang, Y.C., Hung, I.J., *et al.* (2010) Cryptococcosis in Nonhuman Immunodeficiency Virus-Infected Children. *Pediatric Neurology*, **42**, 267-270. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.10.015>
- [7] Zaragoza, O., Rodrigues, M.L., De Jesus, M., *et al.* (2009) The Capsule of the Fungal Pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Advances in Applied Microbiology*, **68**, 133-216. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(09\)01204-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(09)01204-0)
- [8] 杨东亮, 叶嗣颖. 感染免疫学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 173-174.
- [9] 胡良波, 张翱. 中枢神经系统隐球菌病的 MRI 分析[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(20): 1955-1957.
- [10] 王葆青, 张含之, 范璧君, 何礼贤. 中国大陆地区肺隐球菌病临床表现的 Meta 分析[J]. 中国临床医学, 2013,

20(3): 351-354.

- [11] De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., *et al.* (2008) Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, 1813-1821. <https://doi.org/10.1086/588660>
- [12] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(2): 96-98.
- [13] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(6): 426-429.
- [14] Perfect, J.R., Dismukes, W.E., Dromer, F., *et al.* (2010) Clinical Practice Guideline for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, **50**, 291-322. <https://doi.org/10.1086/649858>

Hans 汉斯

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2328-045X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acrp@hanspub.org