

· 病例报告 ·

发热伴血小板减少综合征并发脑室出血
及侵袭性肺曲霉菌病一例临床分析尚振德¹ 孙密密² 孙即奎¹ 孟宪兵¹ 武涛¹ 姬广福¹

【摘要】目的 提高对发热伴血小板减少综合征并发自发性脑室出血、侵袭性肺部曲霉菌病的临床特点的认知。方法 结合1例发热伴血小板减少综合征并发脑室出血及侵袭性肺部曲霉菌感染者的临床资料及文献复习,对本病的临床表现、实验室指标、影像学特征、诊断及治疗加以分析。结果 发热伴血小板减少综合征以白细胞及血小板减少为主要特点,以发热、乏力、咳嗽、咯痰为主要临床表现,可引起心、肝、肾、凝血等多脏器损害,重者病死率高;脑室出血可因凝血功能异常导致,及时恰当的救治预后较好;侵袭性肺曲霉菌病在难以取得活检组织病理结果的情况下,应结合宿主因素、肺部感染的临床特征、生物学指标及时做出临床诊断,尽早治疗可降低病死率。结论 发热伴血小板减少综合征合并脑室出血及侵袭性肺曲霉菌感染的病例临床罕见,其发生可能与白细胞及血小板减少、免疫力低下、凝血异常有关。

【关键词】发热伴血小板减少综合征;脑室出血;侵袭性肺曲霉菌病

Clinical analysis of a case with severe fever and thrombocytopenia syndrome complicated with spontaneous intraventricular hemorrhage and invasive pulmonary aspergillosis Shang Zhende¹, Sun Mimi², Sun Jikui¹, Meng Xianbing¹, Ji Guangfu¹. ¹Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Tai Shan Medical College; ²Liver Diseases Diagnosis and Treatment Center of PLA, The 88th Hospital of PLA, Taian 271000, China

Corresponding author: Shang Zhende, Email: shangzhende@163.com

【Abstract】Objective To improve the understanding of the clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) incorporating spontaneous intraventricular hemorrhage and invasive pulmonary aspergillosis (IPA). Methods The clinical manifestations, laboratory tests, radiographic, diagnosis and treatment of the case suffering from SFTS complicated with spontaneous intraventricular hemorrhage and IPA were analyzed through the literature review. Results The prominent feature of SFTS was leukocytopenia and thrombocytopenia. Fever, malaise, cough and expectoration were the main clinical manifestations of SFTS. Damage of multiple-organ (such as liver, kidney, heart and coagulation) may occur. Spontaneous intraventricular hemorrhage was caused by dysfunction of blood coagulation. As it was hard to get the pathological data of lung, IPA should be diagnosed through risk factors, clinical symptoms of pulmonary infection, biological indicator so as to start empirical antifungal treatment as early as possible and reduce the mortality. Conclusions The occurrence of SFTS complicated with spontaneous intraventricular hemorrhage and IPA is rare in clinic. It may be related to leukocytopenia, thrombocytopenia, hyp immunity and coagulopathy.

【Key words】Severe fever with thrombocytopenia syndrome; Intraventricular hemorrhage; Invasive pulmonary aspergillosis

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrom, SFTS)是近几年在我国部分地区发现的新型布尼亚病毒导致的以发热、白细胞减少、血小板减少为主要临床表现的感染性疾病。同时并发自发性

脑室出血及肺部曲霉菌感染的病例临床罕见报道。现分析本院确诊的1例发热伴血小板减少综合征并发脑室出血及肺部曲霉菌感染者的临床特点、实验室指标、影像学资料、治疗方法,并结合相关文献以提高对该病的认识,现报道如下。

一、临床资料

患者,男性,47岁,农民,从事果园管理工作,半月前可疑蜱虫咬伤史,近期有农药接触史。因发热伴乏力7 d

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.01.024

作者单位: 271000 泰安市,泰山医学院附属医院神经内科¹; 271000 泰安市,解放军第88医院全军肝病诊治中心²

通信作者: 尚振德, Email: shangzhende@163.com

入院。患者于入院7 d前出现发热、乏力,伴有咳嗽、咯痰,于当地医院输注抗菌药物(具体不详)治疗,体温最高38.8℃,热退后感乏力加重、伴有恶心、呕吐,血细胞分析提示白细胞、血小板减少,遂就诊于本院,门诊以“白细胞、血小板减少症”收入院。患者既往体健,否认高血压、糖尿病病史。吸烟史:20~40支/d,20余年。

二、入院查体

患者T: 38.9℃, P: 92次/min, R: 23次/min, BP: 90/50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。意识清楚,精神差,全身多处散在点片状皮下淤血,颈前、腹股沟等浅表淋巴结可触及肿大,伴有压痛,双肺呼吸音稍粗,未闻及干湿啰音。心律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及,神经系统查体未见明显阳性体征。

三、辅助检查

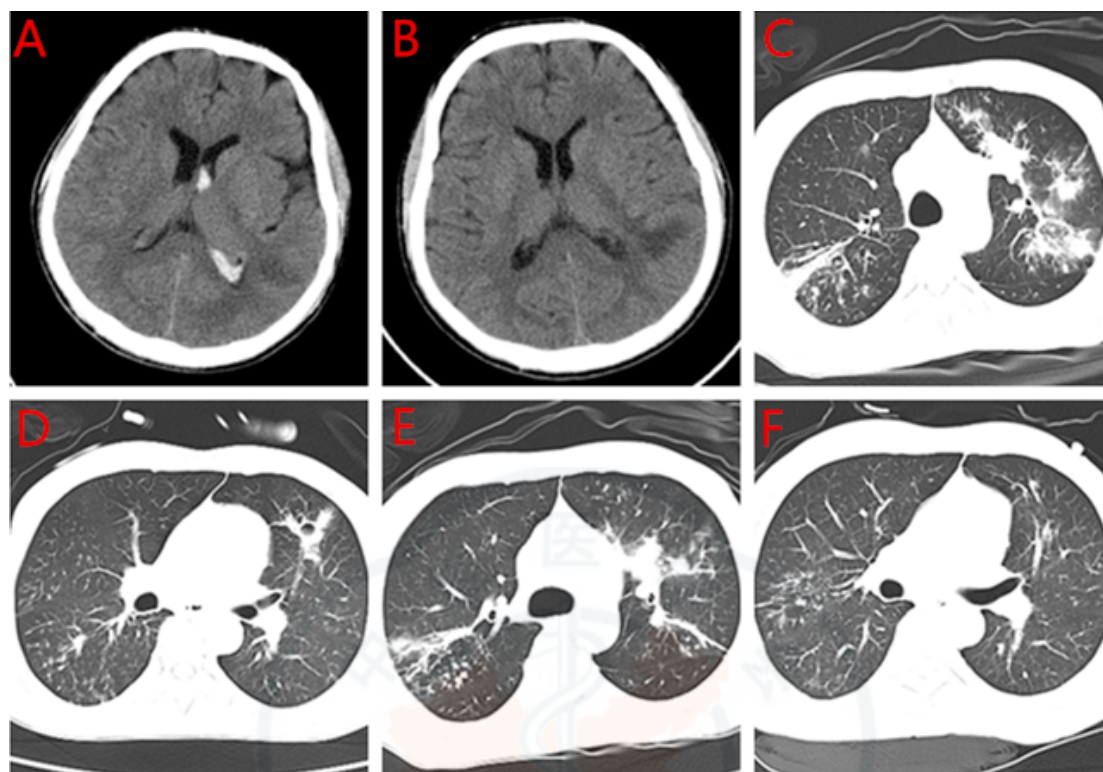
患者入院当天血细胞分析提示白细胞(WBC)计数为 $3.69 \times 10^9/L$,血小板(PLT)计数为 $51 \times 10^9/L$ 。随后定期复查血细胞分析提示:WBC计数最低为 $3.69 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数最低 $1.87 \times 10^9/L$,PLT计数最低为 $39 \times 10^9/L$,血红蛋白最低为79 g/L;定期复查血生化提示丙氨酸氨基转移酶(ALT)最高为1 294 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)为2 274 U/L,白蛋白最低为27.4g/L,乳酸脱氢酶最高为2 339 U/L,肌酸激酶最高为2 249 U/L,超敏肌钙蛋白阴性;超敏C-反应蛋白最高为95.1 mg/L;尿素最高为11.52 mmol/L,肌酐低于正常值。以上指标提示存在肝肾功能损害、心肌损害;胆碱酯酶为5 017 U/L(低于正常范围),排除农药中毒的可能;HBV表面抗体阳性,其余病毒标志物均阴性,排除病毒性肝炎的可能;凝血分析提示部分凝血酶原时间43.9 s,凝血酶原时间38.4 s,提示凝血异常。外斐反应、肥达反应均阴性基本排除伤寒副、伤寒;流行性出血热抗体阴性。血培养及尿培养未见细菌生长。脑脊液化验提示正常,未见脑脊液中细菌生长。入院早期胸部CT提示双肺炎症性改变。

四、治疗过程及病情演变

患者入本院血液内科后给予抗病毒、保肝、营养心肌、抑酸保护胃黏膜及支持等药物治疗,入院当日晚即出现意识丧失、口吐白沫、角弓反张、呼吸急促、血氧饱和度低,持续时间较长,考虑癫痫发作持续状态,遂行气管插管后转入ICU进一步呼吸机辅助监护治疗,给予镇静、抗癫痫药物治疗,因血小板进行性降低,遂给予多次输注血小板;入院后第2天行颅脑CT检查提示左侧侧脑室后角及四脑室内高密度影,脑室系统无扩张(图A);考虑患者癫痫发作与脑室出血有关,给予止血、神经营养等药物治疗;后期完善颅脑CTA检查未见颅内异常血管畸形团及动脉瘤,患者既往无高血压病史,其颅内出血的主要原因

为血小板减少、凝血异常导致的自发性出血。动态颅脑CT检查提示脑室内出血较前无增加、无脑积水表现,遂继续给予药物保守治疗。入院后第5天由山东省疾病预防控制中心确认血清新型布尼亚病毒核酸检测阳性(PCR法),故新型布尼亚病毒感染致发热伴血小板减少综合征诊断成立。当日患者意识障碍程度好转,呈嗜睡状态,自主呼吸较好,拔除气管插管,但咳嗽、咯痰明显,胸部CT提示双肺炎症,遂给予头孢菌类抗菌药物控制肺部炎症,入院后第6天痰液培养结果提示肺炎克雷伯菌肺炎亚种、鲍曼不动杆菌,其中肺炎克雷伯菌对头孢类、亚胺培南、哌拉西林舒巴坦敏感,但鲍曼不动杆菌属于多重耐药菌,仅对替加环素中介、多黏菌素B敏感,遂在应用头孢菌素的基础上加用替加环素进一步抗炎治疗。入院第11天痰液培养结果提示,铜绿假单胞菌对替加环素耐药,对亚胺培南、美罗培南敏感,遂更换亚胺培南继续抗炎3 d后,疗效欠佳,复查胸部CT提示双肺多发散在斑片状和结节样高密度灶、局部呈实变高密度影,部分病灶周围可见磨玻璃样密度影环绕即“晕征”,部分结节灶内可见空洞形成,怀疑真菌性肺炎(图C~D)。遂给予伏立康唑(0.2 g、1次/12 h)抗真菌治疗,期间密切监测肝功能及电解质,同时G试验提示强阳性,GM试验阴性;治疗2周后,复查颅脑CT提示颅内血肿吸收完全、无脑积水形成(图B),胸部CT提示双肺病灶较前明显减小,同时G、GM试验均呈阳性。患者体温正常,偶有咳嗽、咯痰,血细胞分析、凝血、肝肾功及无机离子等各项指标基本正常,患者及家属要求出院,出院后继续口服伏立康唑片(200 mg、2次/d)控制肺部炎症,每2周复查1次胸部CT及肝功能,病情逐渐好转(图E~F)至康复。

讨论 发热伴血小板减少综合征(SFTS)是以发热伴血小板减少为主要临床表现的感染性疾病,少数重症患者可因多脏器功能衰竭而死亡,病死率为2.5%~30%,平均为12%^[1]。目前,研究已证实为新型布尼亚病毒科白岭病毒属的一种新病毒所致^[2],该病毒因其感染靶细胞的泛嗜性,可广泛损伤组织和细胞导致多个脏器组织损伤和功能障碍,该病毒传播媒介尚不明确,蜱虫叮咬可能为主要传播途径之一,由于急性期和潜伏期患者血液或血性分泌物具有传染性,直接接触患者血液或血性分泌物可能导致人与人之间传播,安徽、江苏、山东、河南等多省医院都有此类事件报道^[3-4]。SFTS临床表现无特异性,主要表现为不明原因的发热、乏力、胃肠道症状如恶心、呕吐,多个脏器功能损害;查体常有颈部及腹股沟区等浅表淋巴结肿大伴有压痛;实验室指标可有外周血白细胞及血小板计数减少,凝血功能异常,肝肾功能及心肌酶异常^[5];SFTS因临床症状体征无特异性,常常不能引起足够重视,容易误诊、漏诊,延误治疗,故病死率高达12%~30%^[6]。该患者



注: 图A: 左侧侧脑室内出血; 图B: 治疗后侧脑室内出血吸收完全; 图C: 双肺多发散在斑片状和结节样高密度灶、局部呈实变高密度影, 部分病灶周围可见磨玻璃样密度影环绕即“晕征”; 图D: 结节灶内可见空洞形成; 图E~F: 治疗后病灶较前明显减小

图1 患者治疗过程中颅脑及胸部CT表现

就是以发热、乏力、咳嗽、咯痰起病就诊, 起初当地卫生所以普通感冒治疗, 疗效欠佳, 才转至本院。入院后结合患者蜱虫叮咬接触史, 怀疑SFTS, 进一步完善相关检验、检查, 排除其他相关疾病如立克次体病、人粒细胞无形体病、经省疾病预防控制中心确认血清新型布尼亚病毒核酸检测阳性确诊为SFTS。SFTS的治疗无特异性, 主要是对症支持治疗, 严密监测白细胞、血小板、凝血、肝肾功、心功能等各项指标, 积极预防并发症的发生。本例患者在治疗过程中出现了全身多处皮下淤血、脑室内出血, 多次给予血小板、血浆输注, 改善凝血功能, 未见大量出血发生。

该类患者脑室内出血发病率不高, 仅占自发性脑出血的1.96%~8.6%^[7], 其出血原因主要有脉络丛动脉瘤、脑动静脉血管畸形、烟雾病、凝血异常、高血压、肿瘤卒中、肌纤维发育不良^[8]等。本例患者既往无高血压病史, 入院收缩压在120~140 mmHg左右, 颅脑CTA检查未见颅内动脉瘤及异常血管畸形团存在, 其出血原因基本排除高血压、动脉瘤、脑血管畸形; 根据血常规及凝血指标分析患者PT、APTT明显延长、血小板曾一度低至 $39 \times 10^9/L$, 考虑凝血异常导致脑室出血的可能性大, 经过积极输血改善凝血指标, 其脑室内出血量未见增多。Graeb等^[9]将脑室内出血分为轻、中、重度3级, 对于轻、中度的脑室出血常采用

保守治疗便可得到较好预后, 重度脑室内出血首选脑室外引流治疗^[10], 但常因严重梗阻性脑积水长时间得不到缓解而死亡。本例患者脑室内出血较少, 仅侧脑室、四脑室内有少量出血, 未形成梗阻性脑积水, 经过止血、神经营养等药物治疗后血肿吸收完全, 多次复查未见急性及慢性梗阻性脑积水发生。

侵袭性肺部真菌感染在临床上属少见的肺部感染性疾病, 常见于医院内感染, 以曲霉菌感染为主, 多属于继发性感染, 近年来呈上升趋势, 病死率较高^[11-12]。分析该例患者获得继发性侵袭性肺部曲霉菌感染的原因主要有: ①蜱虫叮咬后获得发热伴血小板减少综合征, 引起白细胞减少, 导致免疫功能低下; ②脑室出血后继发癫痫发作导致意识障碍, 长期卧床, 同时行气管插管呼吸机辅助呼吸等侵袭性操作, 出现严重的肺部感染; ③长期应用大剂量广谱抗菌药物, 导致肺部菌群失调; ④ICU住院时间长, 肝肾功能障碍。胸部CT检查如发现高危患者出现“晕征”及空洞对协助早期诊断及早期抗真菌治疗有指导意义^[13]。根据2006年《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准及治疗原则(草案)》, 该病确定诊断标准较为严格, 由宿主因素、肺部感染的临床特征、微生物学、组织病理学依据4部分组成。该草案及有关指南将诊断分为确诊、临床诊断和拟诊3个级别, 要达到确诊需进行有创的肺组织病理学检查^[14]。这一

点在临床实际工作中受到限制。本例患者诊断侵袭性肺部曲霉菌感染也只是达到临床诊断,未能取得病理学诊断依据。侵袭性肺曲霉菌病的治疗目前首选伏立康唑药物治疗^[15]。本例患者选用伏立康唑静脉治疗2周后逐渐好转,后改为伏立康唑片剂继续服用,随访患者症状体征及胸部CT结果提示效果良好。

综上所述,新型布尼亚病毒所致的发热伴血小板减少综合征可导致白细胞、血小板显著减少,凝血异常,肝肾功能损害,导致患者免疫力低下,容易导致自发性颅内出血、侵袭性肺曲霉菌感染,临床上应提高对该病的认识,准确诊断,及时有效的抢救治疗,注重支持治疗,提高免疫力可降低该类患者的病死率。

参 考 文 献

- [1] Zhang YZ, He YW, Dai YA, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(4): 527-533.
- [2] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China[J]. N Engl Med, 2011, 364(16): 1523-1532.
- [3] Bao CJ, Guo XL, Qi X, et al. A family cluster of infections by a newly recognized bunyavirus in eastern China, 2007: further evidence of person-to-person transmission[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(12): 1208-1214.
- [4] Gai Z, Liang M, Zhang Y, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(2): 249-252.
- [5] Liu S, Chai C, Wang C, et al. Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome: virology, epidemiology, and clinical characteristics[J]. Rev Med Virol, 2014, 24(2): 90-102.
- [6] Liu Y, Li Q, Hu W, et al. Person to person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2012, 12(2): 156-160.
- [7] 刘玉光. 原发性脑室内出血: 附58例报告[J]. 山东医科大学学报, 1993, 9(3): 226-228.
- [8] Angelopoulos M, Gupta SR, Axat KB, et al. Primary intraventricular hemorrhage in adults: clinical features, risk factors, and outcome[J]. Surg Neurol, 1995, 44(5): 433-436.
- [9] Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, et al. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage[J]. Etiology and prognosis. Radiology, 1982, 143(1): 91-96.
- [10] Findlay JM, Jacka MJ. Cohort study of intraventricular thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for aneurysmal intraventricular hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2004, 55(3): 532-537.
- [11] Cornet M, Fleury L, Maslo C, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area[J]. Hosp Infect, 2002, 51(4): 288-296.
- [12] Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(3): 358-366.
- [13] Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(3): 373-379.
- [14] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8): 697-700.
- [15] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96-128.

(收稿日期: 2015-08-22)

(本文编辑: 孙荣华)

尚振德, 孙密密, 孙即奎, 等. 发热伴血小板减少综合征并发脑室出血及侵袭性肺曲霉菌病一例临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(1): 101-104.