

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20233619

论著 · 临床病例讨论

以胆道梗阻伴胆管炎为首发表现的播散性隐球菌病 1 例

许振宇¹, 李沛真¹, 许允¹, 熊力², 舒怡³, 杨敏⁴, 王小伟⁵, 张旻¹, 周宁¹

(中南大学湘雅二医院 1. 感染科; 2. 胆胰外科; 3. 神经内科; 4. 呼吸危重症医学科; 5. 病理科, 湖南长沙 410011)

[摘要] 播散性隐球菌病主要是由隐球菌引起的全身不连续的两个及以上部位感染的疾病, 其临床表现多样, 常诊断困难。某院收治 1 例因“腹胀、间断低热 2 个月, 身目黄染 1 个月, 高热伴头痛 11 d”入院的 34 岁女性患者, 该患者无免疫力低下情况, 病程中患者最先表现为腹胀、身目黄染、间断低热, 继而出现高热、头痛, 辅助检查发现胆管壁增厚并胆道梗阻, 肺部渗出性病变, 心内膜赘生物, 纵膈、肝门、腹膜后多发淋巴结肿大, 腰穿脑脊液压力 >400 mmH₂O, 脑脊液感染病原体宏基因组二代测序及培养均发现新生隐球菌, 腹膜后淋巴结及肝脏病理检查均提示隐球菌感染, 患者最终诊断为播散性隐球菌病。本文就该病例进行分析, 旨在提高临床对播散性隐球菌感染的认识。

[关键词] 播散性隐球菌病; 胆道隐球菌病; 机会性感染; 宏基因组二代测序

[中图分类号] R519.4 R575.7

One case of disseminated cryptococcosis initially characterized by obstruction of biliary tract and cholangitis

XU Zhen-yu¹, LI Pei-zhen¹, XU Yun¹, XIONG Li², SHU Yi³, YANG Min⁴, WANG Xiao-wei⁵, ZHANG Min¹, ZHOU Ning¹ (1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery; 3. Department of Neurology; 4. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine; 5. Department of Pathology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[Abstract] Disseminated cryptococcosis is a disease caused by *Cryptococcus spp.* that affects two or more non-adjacent body parts. The clinical manifestations of the disease are diverse, often leading to diagnostic challenges. A 34-year-old female patient was admitted to a hospital due to abdominal distension, intermittent low fever for 2 months, jaundice for 1 month, and high fever with headache for 11 days. The patient was not immunocompromised. During the disease course, the patient initially presented with abdominal distension, jaundice, and intermittent low fever, followed by high fever and headache. Auxiliary examination revealed thickened bile duct walls and biliary obstruction, pulmonary exudative lesions, endocardium vegetations, multi-lymph node enlargement in mediastinum, hepatic hilum and retroperitoneal space, cerebrospinal fluid pressure >400 mmH₂O on lumbar punctures. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) and culture of cerebrospinal fluid detected *Cryptococcus neoformans*. Pathological examination of retroperitoneal lymph nodes and liver suggested *Cryptococcus* infection. The patient was ultimately diagnosed with disseminated cryptococcosis. The case analysis aims to enhance clinical understanding on disseminated cryptococcal infection.

[Key words] disseminated cryptococcosis; biliary cryptococcosis; opportunistic infection; metagenomic next-generation sequencing

[收稿日期] 2022-11-22

[作者简介] 许振宇(1991-), 男(汉族), 湖南省娄底市人, 住院医师, 主要从事感染性疾病研究。

[通信作者] 周宁 E-mail: zhouning1@csu.edu.cn

1 病例介绍

李沛真住院医师:患者女性,34岁,因“腹胀、间断低热2个月,身目黄染1个月,高热伴头痛11d”于2021年11月19日入院。

患者于2个月前无明显诱因出现中上腹胀痛不适,当时患者有低热,体温最高 38°C ,无腹泻、恶心、呕吐等不适,自行服用“中药”治疗(具体成分不详),症状未见明显好转,仍有间断发热。1个月前患者出现全身皮肤黏膜及巩膜黄染,尿色黄,无皮肤瘙痒,无陶土样便,未予重视及就诊。入院11天前患者出现高热,体温最高达 40°C ,伴右眼睑下垂,发热时有额部及枕部头痛,程度不剧,退热后头痛好转,无咳嗽、咳痰、胸闷、气促等不适,无喷射样呕吐。当地医院考虑“胆道感染”,予头孢类抗生素抗感染,并予护肝、退热、营养神经、补液等对症支持治疗,患者发热未见明显好转,遂于2021年11月19日至我院门诊就诊,门诊拟“发热黄疸查因:胆管炎?”收住入院。病程中患者精神一般,食欲及睡眠欠佳,体重2个月内减轻约6kg。患者既往体健,否认其他慢性病、传染病及家族遗传病史。

入院体格检查:体温 36.9°C ,脉搏86次/分,呼吸20次/分,血压108/76 mmHg。神志清楚,精神一般,计算力、定向力正常,右侧眼睑下垂,双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm,对光反射灵敏,无复视,无眼震,颈软无抵抗感。全身皮肤及巩膜轻度黄染,未见肝掌及蜘蛛痣,全身浅表淋巴结未触及肿大。双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音及胸膜摩擦音,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软,全腹无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,肝肾区无叩击痛。双侧Babinski征、Kerning征、Burdzinski征均阴性。

许振宇住院医师:入院后完善相关实验室检查,血常规白细胞计数 $6.48 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白99 g/L,血小板计数 $412 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞比值70.2%;尿常规(-),粪便常规(-),隐血试验(+).炎症指标:血沉65 mm/h,降钙素原(PCT)0.083 ng/mL,全血C反应蛋白(CRP)1.18 mg/L。肝功能:丙氨酸转氨酶(ALT)210.5 μL ,天冬氨酸转氨酶(AST)165.2 μL ,碱性磷酸酶(ALP)809.0 μL ,谷氨酰转氨酶(GGT)903.0 μL ,清蛋白37.3 g/L,总胆红素(TBil)69.6 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(DBil)51.3 $\mu\text{mol/L}$,胆碱酯酶3843.1 μL 。因患者肝功能异常,予完善肝损伤病因相关检查,患者甲、乙、

丙、戊型病毒性肝炎抗体均为阴性,EB病毒DNA、巨细胞病毒DNA、自身免疫性肝炎、铜蓝蛋白、血吸虫抗体均阴性。患者病程中反复发热,入院后查结核菌素试验(PPD)、结核斑点、 β -D-葡聚糖试验(G试验)、半乳甘露聚糖抗原(GM)试验、类风湿因子、抗核抗体(ANA)、可提取性核抗原(ENA)、血管炎、肿瘤标志物C12、梅毒、人类免疫缺陷病毒抗体均阴性,免疫球蛋白检测全套及淋巴细胞亚群分析等结果均未见免疫功能异常。

入院后患者未再出现高热,但体温持续维持在 $37.5 \sim 38^{\circ}\text{C}$,予对症物理退热,完善尿培养、3次外周血培养,并进一步完善影像学检查。患者肝胆彩超(见图1A):胆囊壁、胆总管管壁明显增厚,肝内胆管扩张(胆总管上段内径11 mm,壁厚5 mm),肝内胆管及胆总管内低回声物,第一肝门区及腹膜后多发肿大淋巴结(较大者约23 mm \times 17 mm),肝实质回声增粗。心脏彩超(见图1B):二尖瓣前瓣瓣间可见一细小强回声结节(4 mm \times 3 mm),赘生物可能。肺部CT平扫+增强(见图1C、D):双肺多发病变,考虑感染可能性大;纵膈淋巴结肿大(较大者短径13 mm),性质待定。上腹部CT增强(见图1E、F):肝内胆管扩张,考虑肝门部胆管细胞癌可能;肝胃间隙、肝门区及腹膜后多发稍大淋巴结,可疑转移。

周宁主治医师:患者入院后持续低热,最高体温未超过 38°C ,因患者血象、炎症指标不高,故未给予抗菌药物治疗,治疗上给予异甘草酸镁、谷胱甘肽护肝,泮托拉唑护胃,并予补液、维持电解质平衡、营养支持等治疗。入院第5天复查血常规:白细胞计数 $6.31 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白100 g/L,血小板计数 $289 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞比值68%。炎症指标:血沉54 mm/h,PCT 0.087 ng/mL,全血CRP 0.96 mg/L。肝功能:ALT 179 μL ,AST 86.1 μL ,ALP 652.7 μL ,GGT 937.9 μL ,清蛋白29.6 g/L,TBil 48.8 $\mu\text{mol/L}$,DBil 36.6 $\mu\text{mol/L}$ 。经护肝治疗后患者转氨酶、胆红素较入院时稍有下降。

患者以腹胀、发热、黄疸起病,转氨酶、胆红素轻度升高,伴胆酶(ALP、GGT)显著升高,影像学见肝内胆管、胆总管管壁增厚,胆道梗阻,肝门区、腹膜后多发肿大淋巴结,发热病因考虑为胆道梗阻,胆道感染后细菌入血导致血流播散感染,心内膜及肺部病变提示心肺均受累及。

请肝胆外科初次会诊患者,外科初步诊断为“梗阻性黄疸:肝门部胆管癌Bismuth IV型(左右肝管均受累)并肝胃间隙、肝门区、腹膜后多发淋巴结转

移可能性大”。肝胆外科建议完善 PET-CT 检查，并考虑淋巴结活检进一步明确病理诊断。

患者不同意 PET-CT 检查，入院第 5 天为患者安排超声胃镜检查，检查提示：纵膈、腹膜后、肝门区多发肿大淋巴结，胆囊管、胆囊壁多发病变，性质待定。术中细针穿刺腹膜后淋巴结行细胞学涂片，病理见少量炎症细胞，初步考虑炎性病变可能。予完善内镜下腹膜后淋巴结穿刺活检检查。

因患者超声胃镜下细针抽吸细胞学涂片检查未找到肿瘤证据，考虑患者同时存在肺部多发渗出性病变并纵膈淋巴结肿大，建议患者完善纤维支气管镜灌注 + 宏基因组二代测序(mNGS)检测 + 纵膈淋巴结活检，患者不同意纤维支气管镜检查。

住院第 6 天起，患者体温较前升高，持续维持在 38~38.5℃，头痛较前稍加重，但无恶心及喷射性呕吐，脑膜刺激征阴性，神经系统病理征均阴性。因患者存在右侧眼睑下垂，予预约头颅磁共振成像(MRI) + 增强，以明确是否存在颅内病变，同时完善肝脏磁共振胆胰管成像(MRCP)检查。

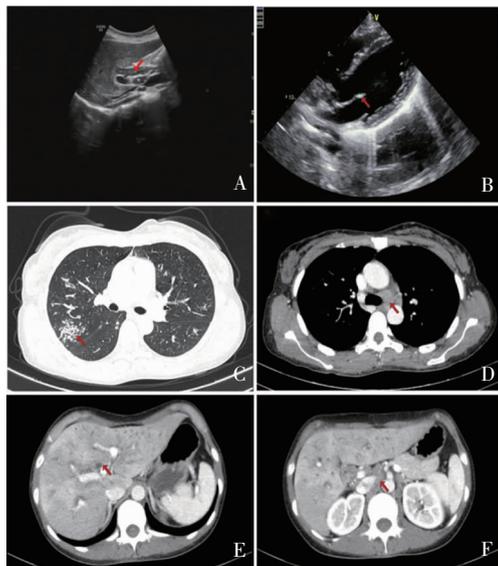
许振宇住院医师：入院第 7 天，患者完善 MRI 检查，肝脏磁共振增强 + MRCP(见图 2A)，肝门部胆管增厚并梗阻性肝内胆管扩张，肝胃间隙、肝门区及腹膜后多发稍大淋巴结；性质待定，炎性病变？肿瘤？头部 MRI + 增强(见图 2B)提示：颅内广泛脑膜增厚强化，并右侧小脑半球表面、左侧丘脑、左侧侧脑室后角旁及皮层广泛异常信号，考虑炎性病变(颅内感染)可能性大，不排除肿瘤转移。

周宇主治医师：患者头颅 MRI 发现广泛脑膜强化增厚，有待进一步行脑脊液细胞学及病原微生物检查协助诊断。入院第 9 天为患者行腰椎穿刺术检查，完善腰穿结果提示：脑脊液压力 >400 mmH₂O，脑脊液常规：白细胞数 110 × 10⁶/L(升高)，单个核细胞比例 0.1，多个核细胞比例 0.9；脑脊液生化：蛋白定量 931.0 mg/L(升高)，葡萄糖 1.76 mmol/L(降低)，氯化物 116.6 mmol/L(降低)；潘迪氏试验阳性；脑脊液革兰染色找到真菌孢子；抗酸染色阴性；墨汁染色阳性。详细追问流行病学史得知患者居住在农村，隔壁邻居家中饲养鸽子，鸽子经常飞入患者家庭院中，但患者未直接接触或喂食鸽子。

张昱主任医师：入院第 10 天患者腹膜后淋巴结穿刺组织病理正式回报，送检组织切片可见个别多核巨细胞浸润，多核巨细胞和间质内可见较多厚荚膜孢子，考虑隐球菌感染。患者脑脊液、腹膜后淋巴结均发现明确的隐球菌感染证据，结合本例患者病

史及辅助检查，胆道、肺部、纵膈淋巴结、心内膜病多发灶初步考虑均为隐球菌播散性感染灶。

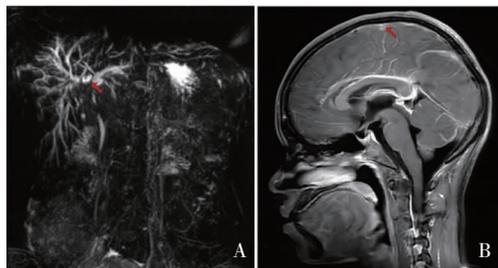
入院第 10 天开始予以使用两性霉素 B + 氟胞嘧啶抗真菌治疗(两性霉素逐渐加量至 40 mg 静脉滴注，qd，联合氟胞嘧啶片 1.5 g 口服，Q6h)，同时予护肝、补钾等对症支持治疗，动态监测患者肾功能及电解质水平变化。治疗开始后患者体温逐渐下降，头痛好转。



注：A. 患者入院肝胆超声示胆总管明显扩张，内径 11 mm，胆总管内可见低回声物(1A 中红色箭头所指)，第一肝门淋巴结肿大(23 mm × 17 mm)；B. 心脏彩超提示二尖瓣前瓣间可见一 4 mm × 3 mm 细小赘生物(1B 中红色箭头所指)；C. 肺部 CT 提示双肺多发渗出病变，右上肺为主(1C 中红色箭头所指)；D. 肺部 CT 纵膈窗可见纵膈淋巴结肿大(1D 中红色箭头所指)；E. 腹部 CT 增强可见肝内胆管扩张(1E 中红色箭头所指)，影像学考虑肝门部胆管细胞癌可能；F. 腹部 CT 增强见肝门区及腹膜后多发肿大淋巴结(1F 中红色箭头所指)。

图 1 患者入院后超声及 CT 影像学检查结果

Figure 1 Ultrasound and CT imaging examination results of the patient after admission



注：A. 患者肝脏 MRCP 可见肝门部梗阻性肝内胆管扩张(2A 中红色箭头所指)；B. 头部 MRI + 增强提示颅内广泛脑膜增厚强化(2B 中红色箭头所指)。

图 2 患者肝脏及头颅 MRI 检查结果

Figure 2 Patient's liver and cranial MRI examination results

2 鉴别诊断

周宁主治医师:患者为 34 岁青年女性,以消化道症状腹胀起病,病程 2 个月,期间伴有间断低热,1 个月前出现身目黄染,近十余天出现高热伴头痛。查体发现全身皮肤黏膜及巩膜轻度黄染,神经系统病理征阴性,但右侧眼睑下垂。辅助检查血象、炎症指标不高,肝酶、胆红素轻度升高,伴 GGT 显著升高,影像学见肝内胆管、胆总管管壁增厚,胆道梗阻,肝门区、腹膜后多发肿大淋巴结,肺部散在渗出性病变,纵膈淋巴结肿大,心瓣膜赘生物,颅内广泛脑膜增厚、强化并脑实质多发异常信号灶。患者脑脊液墨汁染色结果提示颅内隐球菌感染,腹膜后淋巴结穿刺组织病理发现隐球菌孢子,以疾病一元论考虑,患者全身多发病灶考虑播散性隐球菌感染可能性大,但应注意与以下疾病进行鉴别。

(1)肝门胆管癌并转移。肝门胆管癌是一种起源于胆管黏膜上皮的胆道常见恶性肿瘤,占胆管癌的 50%~60%^[1]。肝门胆管癌症状隐蔽,诊断相对比较困难,早期可出现上腹闷胀不适、纳差、厌油腻、体重减轻、瘙痒等非特异性症状,病情进展后可出现梗阻性黄疸的症状和体征,部分患者表现为右上腹隐痛、寒战、高热等急性胆管炎表现。肝门胆管癌肿瘤转移以直接浸润和淋巴转移为主,最常见侵及门静脉、肝动脉、肝门组织,常见肝门区和肝十二指肠韧带淋巴结转移。

本例患者以消化道症状起病,临床表现符合胆道梗阻及胆管炎过程,且腹部 CT 增强及 MRI 检查高度怀疑肝门胆管癌并淋巴结转移。约 85% 的胆管癌患者会出现糖类抗原 19-9(CA19-9)升高,部分患者会出现糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)升高,联合 CA19-9、CEA、CA125 等多项肿瘤指标可提高肝门胆管癌鉴别诊断率。而本例患者肿瘤标志物 C12 未见异常,虽然患者胆道梗阻,腹腔、纵膈淋巴结肿大均可用肝门胆管癌解释,但患者超声内镜下淋巴结细针吸取细胞学未发现恶性肿瘤细胞,倾向炎性病变,肝门胆管癌伴淋巴结转移诊断依据不足。患者腹膜后淋巴结活检正式病理发现隐球菌孢子,更间接提示胆道病变为隐球菌感染可能,必要时亦可考虑内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)下行胆汁培养或肝门部胆管组织活检以进一步协助鉴别。

(2)败血症。初诊本例患者,患者发热,医生第一印象为胆道梗阻后胆道细菌入血,菌血症导致肺

部感染、细菌性心内膜炎,但患者血象、炎症指标均无升高,三次血培养均阴性,并不支持胆道细菌感染、细菌入血诊断。患者肺部虽有多发渗出性病变,但无明显呼吸道症状,不符合肺部细菌感染典型临床表现;导致心内膜炎的常见细菌一般是链球菌、葡萄球菌、肠球菌等,而胆道细菌感染常见病原菌一般为肠杆菌目、铜绿假单胞菌等革兰阴性菌,较少引起感染性心内膜炎;患者腹腔、纵膈多发淋巴结肿大,难于以普通细菌感染解释病情。可考虑完善外周血感染病原体 mNGS 检测以排查特殊病原体感染。

(3)播散性结核/非结核分枝杆菌感染。血行播散性结核是由结核分枝杆菌血行播散所致,发病率占结核病的 1%~2%,常见于免疫抑制人群,最常累及肺部,可累及全身各脏器,临床表现多样且非特异性。从患者临床表现上来看,患者反复低热、肺部多发病变、多发淋巴结肿大、胆道和脑膜受累,均可用播散性结核分枝杆菌感染解释。目前非结核分枝杆菌感染亦逐渐增多,临床表现与播散性结核分枝杆菌感染患者类似,同样易累及全身多脏器,亦需格外警惕。但此例患者 PPD 皮试、结核分枝杆菌感染特异性 T 细胞检测(T-SPOT)均阴性,脑脊液细胞学以多核细胞升高为主而非单核细胞升高,脑脊液生化虽有低糖、低氯、高蛋白并外周血生化血氯降低,但抗酸染色阴性、墨汁染色阳性,不支持颅脑结核诊断。对患者淋巴结活检病理切片行 X-pert 检查可以进一步协助鉴别。

(4)淋巴瘤。患者肝门、腹膜后、纵膈多发淋巴结肿大,胆道梗阻,双肺散在渗出性病灶,颅内广泛脑膜强化,需考虑淋巴瘤肝、肺、脑浸润可能,但患者浅表淋巴结未发现肿大,入院乳酸脱氢酶水平不高,外周血淋巴细胞分类未见异常,骨髓穿刺细胞学及骨髓活检未见异常淋巴细胞,且肝、肺病灶并非均一弥漫浸润性病变,这些实验室及影像学检查均不支持淋巴瘤诊断,患者腹膜后淋巴结细针穿刺细胞学涂片仅见少量炎细胞,病理表现亦不支持淋巴瘤,可对淋巴结活检组织行免疫组化检查以协助鉴别。

(5)寄生虫感染。患者肝、胆、肺、颅内广泛病变,需警惕寄生虫感染,特别是血吸虫、肝吸虫等重叠感染可能,但患者病史无血吸虫疫水接触史,无生食鱼虾病史,嗜酸性粒细胞水平不高,淋巴结、心内膜病变难以用寄生虫异位损伤解释,完善寄生虫相关抗体检测及血液或脑脊液感染病原体 mNGS 可帮助与本病鉴别。

3 临床诊断

播散性隐球菌病(脑、肺、肝、胆道、心内膜、纵膈淋巴结、肝门区及腹膜后淋巴结广泛受累)。

4 病理检查

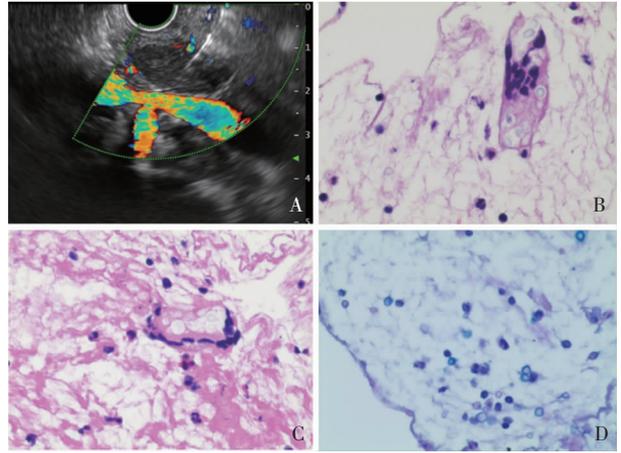
王小伟主治医师(病理科):病理学检查是诊断隐球菌病的有效手段,隐球菌菌体 HE 染色下常可被发现,可被如墨汁染色、PAS 染色、六胺银染色、奥尔辛蓝染色和黏液卡红染色等特殊染色方法检出^[2],其中 PAS 和六胺银染色对隐球菌的阳性检出率较高,但缺乏特异性,而黏液卡红染色对隐球菌具有特征性诊断意义。患者送检淋巴结穿刺组织病理改变(见图 3),HE 染色可见个别多核巨细胞浸润,多核巨细胞和间质内可见较多厚荚膜孢子,菌体呈圆形,淡蓝色,周围可见透明区,未见明显菌丝,AB/PAS 查真菌(+),同时行抗酸染色呈杆菌(-),考虑隐球菌感染。

胆道隐球菌病患者一般外科手术后病理可发现胆管壁呈炎症改变,有较多淋巴浆细胞及多核巨细胞浸润,多核巨细胞内可见隐球菌。淋巴结隐球菌病通常也是通过整个淋巴结手术切除,行组织病理检查而诊断。本例患者超声内镜下淋巴结活检为患者临床诊断提供了有力支持,患者淋巴结组织中发现大量隐球菌孢子(见图 3B、D)。

罗开忠主任医师(感染科):为明确患者肝脏受累情况,为患者完善了经皮肝穿刺活检。送检患者肝组织 1 条,长约 1.8 cm,可见 10 个汇管区,HE 染色镜下整条肝组织被 2 个坏死区分隔开,坏死区约占 40%,交界处尚整齐。坏死区肝组织结构消失,见大量纤维组织增生,伴淋巴细胞为主的炎症细胞浸润,镜下见多个巨核细胞,部分巨核细胞内见脂滴沉积,胆管细胞增生明显。其余肝组织结构尚完整,肝板排列尚整齐,肝小叶内见少量点灶性坏死,未见桥样坏死及融合性坏死。进一步对肝活检组织行六胺银染色发现肝内散在隐球菌孢子(见图 4D)。

在免疫功能正常患者中,隐球菌组织学改变常表现为肉芽肿性炎症反应,此例患者肝活检病理提示肝组织内慢性肉芽肿性炎症形成,多核巨细胞显著增生,符合播散性隐球菌感染累及肝脏表现。此

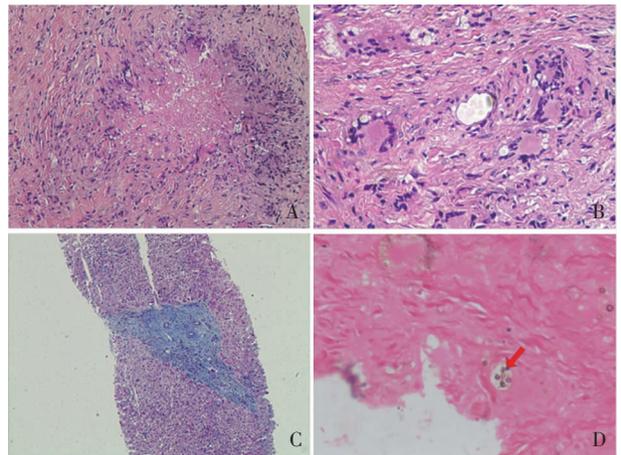
患者病理改变应注意与结核病变相区别,结核病变往往伴有一定量的干酪样坏死,抗酸染色阳性,多数巨噬细胞胞浆内查不到隐球菌,以此可以鉴别。



注:A.超声内镜下对腹膜后淋巴结行穿刺活检;B.穿刺淋巴结组织病理 HE 染色(400×),多核巨细胞和间质内可见较多菌体呈圆形,淡蓝色,周围可见透明区,无菌丝;C. HE 染色(400×),可见个别多核巨细胞浸润,内可见较多孢子,无菌丝;D. AB/PAS 染色(400×),可见较多厚荚膜孢子,未见明显菌丝,AB/PAS 查真菌(+).

图 3 患者腹膜后淋巴结活检病理检查结果

Figure 3 Pathological examination results of the patient's retroperitoneal lymph nodes



注:A、B.肝组织 HE 染色,多核巨细胞显著增生,肝组织内见慢性肉芽肿性炎症形成;C.肝组织 Masson 染色,可见坏死区纤维化,形成宽大的纤维块;D.肝活检组织六胺银染色发现肝内隐球菌孢子(图 D 中红色箭头所指)。

图 4 肝穿刺活检病理检查结果

Figure 4 Pathological examination results of the patient's liver puncture

5 病原微生物检查

周宁主治医师:留取患者初次腰穿的脑脊液进行脑脊液隐球菌抗原检测、感染病原体 mNGS 测定、真菌培养及药敏检查。患者脑脊液隐球菌抗原滴度为 1:20(阳性);脑脊液感染病原体 mNGS 检出新生隐球菌;最终脑脊液培养+药敏提示:新生隐球菌,对两性霉素、5-氟胞嘧啶、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑敏感,卡泊芬净、米卡芬净耐药。同时完善患者外周血隐球菌荚膜抗原检测提示外周血隐球菌抗原滴度为 1:640(阳性)。

6 病理及病原微生物诊断

播散性隐球菌病。

7 治疗过程

周宁主治医师:患者诊断考虑为“播散性隐球菌感染,脑、肺、肝、胆道、心内膜、纵膈淋巴结、肝门区及腹膜后淋巴结广泛受累”。患者为非人类免疫缺陷病毒感染(HIV)、非免疫缺陷患者,治疗参照美国感染病学会(IDSA)2010年的推荐方案^[3]及国内2010版《隐球菌感染诊治专家共识》^[4],采取分期治疗的方式进行。在患者初期的诱导治疗中,联合应用两性霉素 B(0.8 mg/kg·d)和氟胞嘧啶(100 mg/kg·d)作为诱导,维持时间6周。

患者开始抗真菌治疗后,体温逐渐下降,头痛明显好转,动态复查转氨酶、胆红素水平进行性下降,脑脊液细胞数及蛋白逐渐降至正常,血及脑脊液隐球菌荚膜抗原滴度也逐渐下降(见表1)。诱导治疗6周过程中动态复查患者腹部超声,影像学检查提示胆管狭窄好转、肝门及淋巴结明显缩小,心脏彩超提示二尖瓣赘生物变小,肺部CT提示渗出病变逐渐吸收,纵膈淋巴结缩小(见图5),头颅MRI增强发现治疗6周后颅内脑膜仍有轻度强化,但脑实质内病灶消失(见图6)。

使用两性霉素 B 的常见不良反应包括恶心、呕吐、低钾血症及严重的肾功能损伤,在本例患者治疗过程中患者除出现低钾血症外并没有出现严重并发症,经积极补钾治疗后电解质可维持稳定。同时,本例患者使用氟胞嘧啶进行诱导期治疗过程中未出现

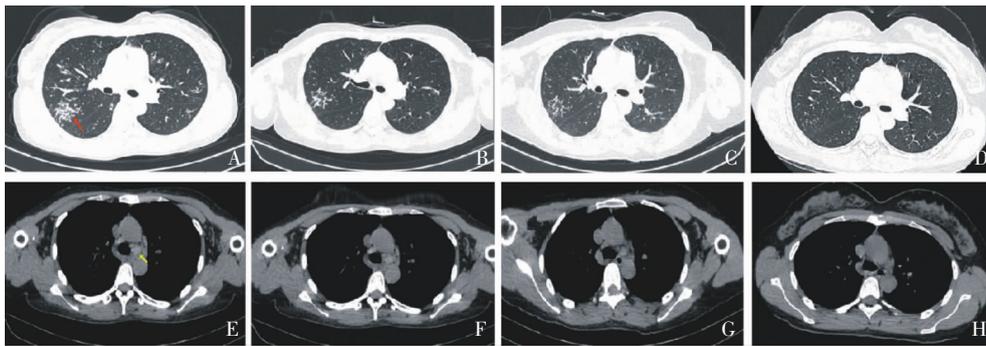
明显骨髓抑制。

本例患者经过6周两性霉素 B+氟胞嘧啶诱导治疗后,改为氟康唑(300 mg 口服,qd)治疗,持续巩固期用药6个月。治疗6个月后随访复查:患者肝功能已完全恢复正常,血液隐球菌荚膜抗原滴度转阴;肝胆B超提示胆总管内径恢复正常,肝门未见肿大淋巴结;心脏彩超发现心瓣膜细小赘生物已钙化;胸部CT提示肺部渗出性病变完全吸收,纵膈淋巴结无肿大;头颅MRI增强提示颅内病变完全消失,肝脏MRI增强提示肝门部胆管仍轻度狭窄,伴右肝内胆管稍有扩张。

表1 患者诱导期抗真菌治疗前后血液及脑脊液检查动态变化

Table 1 Dynamic changes in blood and cerebrospinal fluid examination results before and after antifungal therapy during the induction period of patients

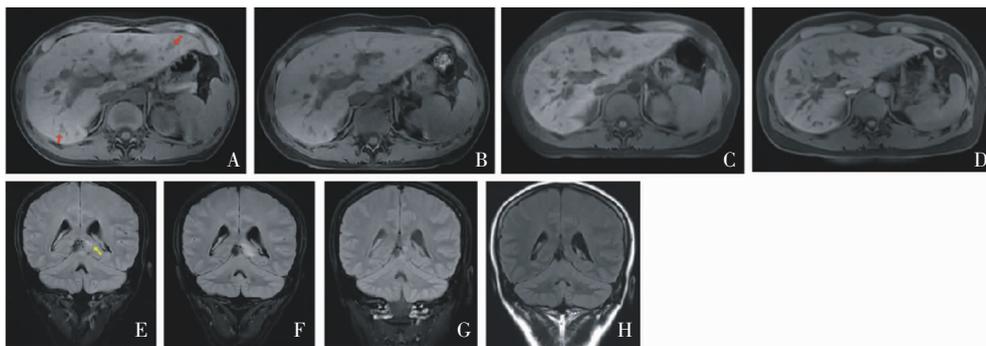
项目	入院时	治疗2周	治疗6周
血液学检查			
ALT(U/L)	130.6	69.0	83.9
AST(U/L)	85.6	32.7	54.8
ALP(U/L)	663.7	272.4	392.3
GGT(U/L)	927.1	510.5	480.0
TBil(μ mol/L)	37.8	22.8	22.1
DBil(μ mol/L)	29.6	14.7	12.5
清蛋白(g/L)	32.9	31.6	37.3
肌酐(μ mol/L)	55.0	57.6	77.9
钾(mmol/L)	3.61	3.52	3.24
隐球菌荚膜抗原滴度	1:640	1:320	1:80
脑脊液检查			
压力(mmH ₂ O)	>400	230	180
白细胞($\times 10^6$ /L)	110	0	6
单个核细胞	0.1	/	6.0
多个核细胞	0.9	/	0
潘氏试验	阳性	阳性	阳性
蛋白定量(mg/L)	931	603	459
葡萄糖(mmol/L)	1.76	2.0	3.57
氯化物(mmol/L)	116.6	127.8	131.3
革兰染色	找到真菌孢子	阴性	阴性
抗酸染色	阴性	阴性	阴性
墨汁染色	阳性	阴性	阴性
隐球菌荚膜抗原滴度	1:20	1:20	1:5



注:A.患者入院肺部CT提示双肺多发渗出病变,以右上肺为主(红色箭头所指);B.抗真菌治疗2周后,肺部渗出病变较前吸收;C.抗真菌治疗6周后,双肺多发病变进一步吸收;D.治疗6个月后复查肺部CT病变已完全吸收;E.入院CT纵膈窗可见纵膈淋巴结肿大(较大者短径13mm);F.抗真菌治疗2周后,纵膈淋巴结大致同前;G.抗真菌治疗6周后,纵膈肿大淋巴结较前缩小(较大者短径9mm);H.治疗6个月后复查肺部CT纵膈未见明显肿大淋巴结。

图5 患者抗真菌治疗前后肺部CT动态变化

Figure 5 Dynamic changes in lung CT scans of patients before and after antifungal therapy



注:A.患者入院后肝脏MRI提示肝门部胆管增厚,肝内胆管扩张明显(红色箭头所指为肝内扩张胆管);B.抗真菌治疗2周后复查MRI提示,肝门胆管较前缩小、变薄,肝内胆管扩张较前稍减轻;C.抗真菌治疗6周后,仍见肝门胆管稍增厚,肝内胆管稍扩张;D.抗真菌治疗6个月后,肝门胆管狭窄减轻,仍有右肝内胆管扩张;E.入院后头颅MRI检查FLAIR序列可见左侧侧脑室后角旁皮层(黄色箭头所指)异常信号;F.抗真菌治疗2周后,皮层病变仍明显;G.抗真菌治疗6周后,双侧脑实质内未见异常信号;H.治疗6个月后复查头颅MRI病变完全消失。

图6 患者抗真菌治疗前后肝脏MRI及头颅MRI增强动态变化

Figure 6 Dynamic changes in liver and cranial MRI enhancement of patients before and after antifungal therapy

8 讨论

许允副主任医师:隐球菌是一种广泛存在于自然界的荚膜酵母菌,存在于空气、土壤、树木和鸽粪便中,其中绝大部分都不具致病性,引起人类感染的隐球菌主要是新生隐球菌和格特隐球菌^[5-6]。新生隐球菌主要感染免疫抑制人群,常引起中枢神经系统感染^[7],而格特隐球菌主要感染免疫力正常人群并以肺部感染为主^[8]。全球每年约有100万人感染隐球菌,并且导致约63万人死亡。在免疫功能正常的人群中,隐球菌的感染率约为1/10万^[9],而在免疫抑制患者中,隐球菌感染的发病率约为5%~10%;在艾滋病患者中,隐球菌的感染率可高达30%^[10]。

隐球菌可以侵袭人体任何组织和脏器,常见部位依次为中枢神经系统、肺、皮肤、前列腺、眼、肾上腺、骨髓,肝及胆道系统受累相对罕见^[11]。此例患者未直接接触鸽子,但邻居家有饲养鸽子,考虑到患者以腹胀、低热、黄疸等症状为首表现,且胆道变重,肺部及其他病变相对较轻,感染途径可能是患者食入被隐球菌污染的食物,肠道感染隐球菌后经门静脉入肝而导致肝及胆道系统感染,胆道梗阻后继而出现血源性传播及肺、心内膜、颅内感染。

同时两个不连续部位感染或者隐球菌抗原效价 $\geq 1:512$ 高真菌负荷的隐球菌病可诊断为全身播散性隐球菌病。本例患者淋巴结、肝脏病理均支持隐球菌感染诊断,脑脊液病原学检查发现新生隐球菌,罕见的出现全身广泛受累(包括中枢神经系统、肺、

心内膜、肝及胆道、纵膈及腹腔淋巴结),符合全身播散性隐球菌病的诊断。本例患者长期居住在农村,无糖皮质激素及免疫抑制剂使用史,HIV、肝炎全套、常见慢性疾病均已排查,免疫球蛋白、淋巴细胞亚群均正常,且诊断完成后对患者进行了原发性 B 细胞、T 细胞及联合免疫缺陷多基因检测以及抗干扰素 γ 自身抗体检测,均未发现患者有免疫缺陷存在,患者免疫力正常情况下发生如此广泛播散的新生隐球菌感染实数罕见。

周宇主治医师:对播散性隐球菌病进行文献复习,以“隐球菌、播散性隐球菌病、全身性隐球菌病”为中文关键词检索维普数据库、万方数据库、中国知网数据库,以“disseminated cryptococcosis”为英文关键词检索 PubMed 英文文献,检索近 10 年病例(时间:2012 年 1 月 1 日—2022 年 8 月 1 日),共检索到 176 篇相关文献,其中报道了 209 例播散性隐球菌病,其中男性 144 例,女性 65 例;年龄 2~88 岁,患者以成人人居多;儿童患者 33 例,成人患者 176 例;死亡 46 例,病死率 22.0%。所报道的 209 例患者中免疫功能正常者 46 例,存在免疫缺陷者 163 例,其中获得性免疫缺陷综合征(AIDS)25 例,脏器移植术后 24 例(肾移植术后 22 例,心移植术后 1 例,肝移植术后 1 例),糖尿病 13 例,肾病综合征 4 例和系统性红斑狼疮(SLE)2 例,肺结核 3 例,还有合并原发性血小板减少性紫癜、特发性 CD4⁺ T 淋巴细胞减少、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、类风湿性关节炎等多种基础疾病。

176 篇相关文献中,报道伴肝胆系统受累的播散性隐球菌病患者的文献 13 篇,共 15 例患者^[12-24]。患者年龄 2~70 岁,儿童患者 8 例(其中使用糖皮质激素 1 例,原发性 CARD9 免疫缺陷 2 例,慢性 EB 病毒感染 1 例),成人 7 例(其中 HIV 感染者 2 例、肾病综合征 1 例、原发性骨髓纤维化 1 例、肝移植术后 1 例、糖尿病 1 例、乙型肝炎肝硬化 1 例),所报道的成年患者均存在导致免疫力下降的基础疾病。从预后来看,8 例儿童患者中 4 例好转、4 例放弃治疗;7 例成人患者中 1 例好转、6 例死亡。从文献复习中看,无论成年人还是儿童,发生播散性隐球菌感染并伴有胆道受累的情况下,患者预后极差。伴肝胆系统受累的播散性隐球菌病患者仅凭影像学结论极易误诊漏诊,病原学检查及病理组织活检在诊断过程中尤为关键,部分患者靠尸检才得以最终明确诊断。而本例患者早期及时明确诊断后,经积极规范化、足疗程抗真菌治疗,患者病情迅速好转。

熊力副主任医师(肝胆胰外科):本例患者从入院腹部影像学上看,支持非结石性胆道感染,病史和肿瘤标记物均不倾向于肝门胆管癌等恶性病变,胆红素、ALP、GGT 水平呈梗阻性表现,但在入院后护肝治疗中逐渐下降,亦不符合肝门胆管癌表现。本例患者临床诊断困难且病情复杂,可先从无创、微创性、有创性检查逐级深入,如从血、体液标本进行感染病原学筛查,排除 IgG4 相关性疾病,采用超声内镜进一步排除外科黄疸相关疾病,内镜引导下淋巴结穿刺活检等逐步确诊。

患者胆道及腹腔淋巴结感染病原体最终明确为新生隐球菌,胆道隐球菌的发病率极低,由于临床表现无特异性,胆道隐球菌病患者易误诊为胆管细胞癌、原发性硬化性胆管炎,甚至予以外科手术,最终通过病理学检查或胆汁培养诊断明确^[25-26]。经过此例患者的诊治,获得的经验是针对非结石性胆管炎、呈现胆道梗阻表现的患者,特别是在无外科急腹症、有多器官系统受累的情况下,更加要加强病史询问,以及感染病原学检查,争取采用无创、微创检查来明确诊断。此例患者规律抗真菌治疗后患者恢复可,可定期随访,抗真菌治疗同时动态观察肝门胆道病变及肝内胆管扩张情况,并注意预防与感染源的再接触。

舒怡副主任医师(神经内科):中枢神经系统真菌感染中以新生隐球菌感染最为常见。隐球菌性脑膜炎临床表现多样,起病形式多以亚急性或慢性起病,通过腰穿墨汁染色、隐球菌荚膜抗原检测、脑脊液培养或 mNGS 检查能够明确诊断,头部影像学,尤其是 MRI 检查有助于评估病情和解释神经系统定位体征、颅高压症状、精神状态异常等。

决定隐球菌性脑膜炎患者管理成败的有两个关键环节。第一,规范的隐球菌脑膜炎的抗菌治疗。近年来对于包括免疫功能正常患者在内的非 HIV/AIDS 相关隐球菌性脑膜炎治疗近年来仍存在一定争议,我国《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》推荐首选两性霉素 B(0.5~0.7 mg/kg·d)联合氟胞嘧啶(100 mg/kg·d),亦可选用两性霉素 B 联合氟康唑、单用两性霉素 B、氟康唑联合氟胞嘧啶、伊曲康唑联合氟胞嘧啶、伏立康唑联合氟胞嘧啶等;当诱导期治疗 4 周以上,且病情稳定后,可进入巩固期治疗,高剂量氟康唑(600~800 mg/d)具有较好疗效,还可以联合氟胞嘧啶治疗^[27]。隐球菌性脑膜炎疗程长,具体疗程判定宜个体化,结合患者临床症状体征消失,脑脊液常规、生化恢复正常,脑脊液染色和培养

阴性,方可考虑停药,疗程通常 10 周以上,长者可达 1~2 年甚至更长。第二,患者颅高压的管理。脑脊液压力水平升高与脑脊液内高真菌负荷有关^[28],及时有效控制颅高压决定着隐球菌性脑膜炎治疗结局的走向^[29]。若处理不及时,患者在确诊 2~4 周内病死率最高。腰椎穿刺术对诊治隐球菌性脑膜炎极其重要,每次腰穿都应测定颅内压。颅内压增高者需要积极降压治疗。常用降颅压方法有药物降压,包括 20%甘露醇、甘油果糖、呋塞米、高渗盐水等,还有有创降颅压方法,包括间断腰穿引流、持续腰大池置管引流、侧脑室外引流、脑室-腹腔分流术等。此例患者开始抗真菌治疗并应用小剂量甘油果糖后,头痛症状迅速缓解,脑脊液压力明显下降,故无需进一步降颅压处理。

本例患者发病 2 个月,初期未出现典型中枢神经系统受累的表现,入院前 11 d 患者开始出现 40℃ 高热伴前额及枕部疼痛,体温下降后头痛好转,持续性眼睑下垂。入院神经系统查体未查到脑膜刺激征和神经系统局灶性功能缺损症状,也未见意识改变、精神症状以及癫痫发作。患者起病后期表现出头痛、上睑下垂,可能与隐球菌感染所致颅内高压及动眼神经受累相关,而患者这一临床表现在诊疗过程中未得到及时重视,入院后对患者的诊断关注点集中在胆道系统及肺、心瓣膜病变上,最终发现颅内病变后完善腰穿检查,患者诊断才得以迅速明确。今后对于此类多部位受累患者应注意系统排查全身病灶,不应放过任何的潜在诊断线索,努力提高对全身播散性真菌感染的诊治水平。

台适副主任医师(心内科):有关患者感染性心内膜炎诊断,根据 Duke 诊断标准,该患者有心内膜感染证据(超声心动图),长期发热(体温>38℃),符合 1 个主要标准和 1 个次要标准,临床疑诊感染性心内膜炎成立。虽患者血培养未发现隐球菌,但血中新生隐球菌荚膜抗原滴度显著升高亦为患者血流感染依据,结合本患者在心外其他组织均证实新生隐球菌感染,考虑播散性隐球菌感染累及心脏瓣膜。

真菌性心内膜炎发病率相对较低,占有感染性心内膜炎的比率<10%^[30],但预后差,易复发。真菌性心内膜炎的临床表现和普通细菌性感染性心内膜炎类似,但真菌性心内膜炎的赘生物一般较大(>1 cm)、且容易脱落,更易并发动脉栓塞。尽管本例患者并非是大而脆的二尖瓣赘生物,但经过抗真菌治疗后,赘生物缩小并最终钙化,二尖瓣赘生物形态动态变化过程,亦支持隐球菌相关感染性心内

膜炎诊断。

从病原学角度分析,真菌性心内膜炎致病真菌常以念珠菌最为多见,约占所有病例的 50%~80%,其次是曲霉,在既往的文献^[31]报道中也可见新生隐球菌报道,但发生比例极低。近年来随着人们对疾病认识的增加、检测及诊断技术的提高,罕见菌种引起的真菌性心内膜炎的病例报道越来越多。

真菌性心内膜炎的总治愈率低,且易复发,关于真菌性心内膜炎的治疗,目前尚无统一标准。对于念珠菌性心内膜炎,目前国外指南均推荐选用两性霉素 B 或棘白菌素类药物作为初始治疗,待病情稳定、血培养阴性后改氟康唑作为降阶梯治疗方案,如无手术禁忌证,应积极选择手术干预联合抗真菌治疗,以降低栓塞并发症和瓣膜失代偿^[32-33]。但目前关于手术治疗的指征尚有争议,有研究^[34]表明念珠菌性心内膜炎单纯药物治疗也可取得较好疗效。对于隐球菌性心内膜炎,目前尚无相关指南推荐意见,药物选择可参照念珠菌性心内膜炎治疗方案及药敏试验结果。本例患者经过 6 个月抗真菌治疗后发现赘生物缩小并钙化,且并未发生瓣膜毁损及外周栓塞事件,可暂不考虑手术治疗,继续随访观察。

杨敏副主任医师(呼吸内科):肺隐球菌病是由隐球菌感染引起的一种亚急性或慢性肺部真菌病,多发生于免疫力低下的人群中,近年来发现免疫功能正常的肺隐球菌病患病率逐年升高。通过呼吸道吸入隐球菌孢子是肺隐球菌病主要的感染途径。肺隐球菌病的临床表现无特异性,易出现误诊漏诊,部分患者隐匿性起病,甚至体检中发现无症状肺隐球菌病。肺隐球菌病诊断的金标准是肺组织培养出隐球菌,而痰培养和支气管肺泡灌洗术如能发现隐球菌亦具有诊断价值。

本例患者虽无明显咳嗽、咳痰,但存在发热等感染症状,肺部出现多肺叶、肺段渗出病变,肺部感染,尤其是非典型病原体感染需要首先考虑。患者出现多系统受累,且多部位病原及病理标本检查均确诊为隐球菌感染,虽未能行纤支镜肺泡灌洗,但用一元论解释,亦考虑为隐球菌肺炎。治疗上,患者出现了中枢神经系统受累,此类播散性隐球菌病患者治疗方案一般同隐球菌性脑膜炎,结合患者治疗过程中肺部影像学改变,患者仅进行抗真菌治疗而未使用抗细菌药物,肺部渗出性病变进行性吸收,纵膈肿大淋巴结逐渐缩小直至消失,说明治疗有效,进一步验证了患者肺部病变为隐球菌感染所致。

张旻主任医师:本例患者发热、黄疸起病,无服

用糖皮质激素及免疫抑制剂病史, HIV 阴性, 既往无特殊疾病病史。患者入院 CT 影像学提示肝内胆管扩张、肝门胆管狭窄, 初期考虑患者胆管细胞癌, 但超声胃镜下行腹膜后淋巴结穿刺活检不支持肿瘤诊断。结合患者有发热、头痛症状, 虽神经系统病理征均为阴性, 有眼睑下垂, 完善头颅 MRI 提示颅内病变, 进一步完善腰穿, 发现脑脊液墨汁染色、隐球菌荚膜抗原阳性, 脑脊液 mNGS 及培养均可确诊为隐球菌脑膜炎。对患者腹膜后淋巴结穿刺组织行病理特殊染色提示隐球菌感染, 进一步完善肝穿刺活检考虑播散性隐球菌感染累及肝脏。最终患者诊断为全身播散性隐球菌病。

查阅以往肝脏及胆道受累的播散性隐球菌病病例, 病理学检查以及胆汁培养在本病诊断过程中起关键作用, 同时隐球菌荚膜抗原乳胶凝集试验亦可为诊断隐球菌病提供重要帮助。回顾本例患者的诊治过程, 本例患者的脑脊液检查及超声内镜下淋巴结穿刺活检病理结果为患者临床确诊提供了关键性指向。

9 随访

张旻主任医师: 患者巩固抗真菌治疗 6 个月后, 血液隐球菌荚膜抗原滴度转阴, 复查发现颅内、腹膜及纵膈淋巴结、肺部、心瓣膜原有病变均消失, 肝门胆管仍轻度狭窄, 右肝内胆管稍扩张。此后患者未再出现明显不适, 恢复正常生活工作, 定期门诊复查无病情反复, 治疗 1 年后复查, 患者各项指标均未见异常。

10 最终诊断

播散性隐球菌病(脑、肺、肝、胆道、心内膜、纵膈淋巴结、肝门区及腹膜后淋巴结广泛受累)。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8): 691-699.

[2] Kourbeti IS, Mylonakis E. Fungal central nervous system infections: prevalence and diagnosis [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(2): 265-273.

[3] Perfect JR, 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.

[4] 《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, 86. Editorial Committee of the Chinese Journal of Mycology. Chinese expert consensus statement on management of cryptococcal infection [J]. *Chinese Journal of Mycology*, 2010, 5(2): 65-68, 86.

[5] Colombo AC, Rella A, Normile T, et al. *Cryptococcus neoformans* glucuronoxylomannan and sterylglucoside are required for host protection in an animal vaccination model [J]. *mBio*, 2019, 10(2): e02909-18.

[6] Tseng HK, Liu CP, Ho MW, et al. Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics and outcomes of patients with cryptococcosis in Taiwan, 1997-2010 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61921.

[7] Almeida F, Wolf JM, da Silva TA, et al. Galectin-3 impacts *Cryptococcus neoformans* infection through direct antifungal effects [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1968.

[8] Marr KA, Datta K, Pirofski LA, et al. *Cryptococcus gattii* infection in healthy hosts: a sentinel for subclinical immunodeficiency? [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(1): 153-154.

[9] May RC, Stone NRH, Wiesner DL, et al. *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(2): 106-117.

[10] McKenney J, Bauman S, Neary B, et al. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012 [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(6): 959-965.

[11] Lao MX, Li C, Li J, et al. Opportunistic invasive fungal disease in patients with type 2 diabetes mellitus from Southern China: clinical features and associated factors [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(3): 731-744.

[12] 汪晓, 李东良, 方坚, 等. 小儿肝脏播散性隐球菌病 1 例临床诊断治疗分析 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(12): 1278-1279. Wang X, Li DL, Fang J, et al. Clinical diagnosis and treatment of pediatric liver disseminated cryptococcosis: one case report [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013, 22(12): 1278-1279.

[13] 谢新宝, 朱燕凤, 王晓红, 等. 儿童播散性隐球菌病 8 例临床特征和预后 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10(4): 281-286. Xie XB, Zhu YF, Wang XH, et al. Clinical features and prognosis of disseminated cryptococcosis in 8 children [J]. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*, 2015, 10(4): 281-286.

[14] 齐小蜜, 张宝玺, 赵晓庆, 等. 播散性隐球菌病伴肝脾淋巴结肿大及嗜酸性粒细胞增多 1 例报告 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2016, 21(5): 278-280.

- Qi XM, Zhang BX, Zhao XQ, et al. A report of disseminated cryptococcosis with hepatosplenomegaly and increased eosinophil cells[J]. Journal of China Pediatric Blood and Cancer, 2016, 21(5): 278 - 280.
- [15] 樊志文, 赵玲玲, 戴红梅. 以梗阻性黄疸、抽搐为表现的播散性隐球菌感染 1 例报告[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(10): 744 - 746.
- Fan ZW, Zhao LL, Dai HM. Disseminated cryptococcosis characterized by obstructive jaundice and convulsions; a case report[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2017, 35(10): 744 - 746.
- [16] Rochiani Y, Kuriakose K, Pothineni NV, et al. Fatal case of disseminated cryptococcosis in a young man[J]. J Ark Med Soc, 2017, 113(9): 218 - 220.
- [17] Clancy M, McGhan R, Gitomer J, et al. Disseminated cryptococcosis associated with administration of eculizumab[J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(14): 1018 - 1022.
- [18] Howard J, Thompson TZ, MacArthur RD, et al. Widely disseminated cryptococcosis manifesting in a previously undiagnosed human immunodeficiency virus (HIV)-positive 18-year-old[J]. Am J Case Rep, 2020, 21: e924410.
- [19] Nichols L, Rowley L, Lall A. Disseminated cryptococcosis and hemochromatosis; clues to diagnosis[J]. Autops Case Rep, 2020, 10(3): e2020180.
- [20] 陈文娟, 曹清, 罗丽娟, 等. 儿童新型隐球菌感染的临床特点分析[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(6): 452 - 457.
- Chen WJ, Cao Q, Luo LJ. Clinical features analysis of *Cryptococcus neoformans* infection in children[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2020, 27(6): 452 - 457.
- [21] 张蕾, 闫智慧, 王玉超. 儿童全身播散性隐球菌病 1 例报道并文献复习[J]. 中华全科医学, 2021, 19(3): 520 - 522.
- Zhang L, Yan ZH, Wang YC. A case report of disseminated cryptococcosis in a child and literature review[J]. Chinese Journal of General Practice, 2021, 19(3): 520 - 522.
- [22] Masel R, Herman K, Dapaah-Afryie K. A case of multiple organ disseminated cryptococcosis[J]. R I Med J (2013), 2021, 104(5): 44 - 46.
- [23] Saini V, Balikani L, Ahn J, et al. Axillary lymphadenopathy in a liver transplant recipient; Initial manifestation of disseminated cryptococcosis[J]. IDCases, 2022, 27: e01437.
- [24] Ogai A, Yagi K, Ito F, et al. Fatal disseminated tuberculosis and concurrent disseminated cryptococcosis in a ruxolitinib-treated patient with primary myelofibrosis; a case report and literature review[J]. Intern Med, 2022, 61(8): 1271 - 1278.
- [25] 孔美娟, 刘家云, 徐修礼, 等. 1 例胆道隐球菌感染的分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 895 - 896.
- Kong MJ, Liu JY, Xu XL, et al. Analysis of a case of biliary cryptosporidiosis infection[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2021, 42(7): 895 - 896.
- [26] 胡伟玲, 戴宁, 吴加国, 等. 胆道隐球菌病一例[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11): 943 - 944.
- Hu WL, Dai N, Wu JG, et al. A case of biliary cryptosporidiosis[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2007, 46(11): 943 - 944.
- [27] 刘正印, 王贵强, 朱利平, 等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(5): 317 - 323
- Liu ZY, Wang GQ, Zhu LP, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2018, 57(5): 317 - 323.
- [28] Park MK, Hospenthal DR, Bennett JE. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting[J]. Clin Infect Dis, 1999, 28(3): 629 - 633.
- [29] Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID mycoses study group and AIDS cooperative treatment groups[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(1): 47 - 54.
- [30] Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis; evidence in the world literature, 1965 - 1995[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(1): 50 - 62.
- [31] 张涛, 孙爱军, 胡静, 等. 真菌性心内膜炎病原学及临床治疗的国内文献分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2014, 41(6): 424 - 426.
- Zhang T, Sun AJ, Hu J, et al. Analyze on the aetiology and clinical treatment of fungal endocarditis in China: a review of domestic literature[J]. International Journal of Epidemiology and Infectious Disease, 2014, 41(6): 424 - 426.
- [32] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 132(15): 1435 - 1486.
- [33] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1 - e50.
- [34] Talarmin JP, Boutoille D, Tattevin P, et al. *Candida* endocarditis; role of new antifungal agents[J]. Mycoses, 2009, 52(1): 60 - 66.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:许振宇,李沛真,许允,等.以胆道梗阻伴胆管炎为首发表现的播散性隐球菌病 1 例[J].中国感染控制杂志,2023,22(7):828 - 838. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20233619.

Cite this article as: XU Zhen-yu, LI Pei-zhen, XU Yun, et al. One case of disseminated cryptococcosis initially characterized by obstruction of biliary tract and cholangitis[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(7): 828 - 838. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233619.