

# 误诊为胶质瘤的脑干隐球菌瘤

石晶<sup>1,3</sup> 张慧芳<sup>2,3</sup> 何绵旺<sup>3</sup> 赵红<sup>3</sup> 张家堂<sup>3\*</sup>

1. 蒙阴县联城镇卫生院 山东临沂 276222

2. 山东省东营市人民医院, 神经内科 山东东营 257000

3. 中国人民解放军总医院第一医学中心神经内科医学部 北京 100853

**摘要:** 背景: 隐球菌病是一种侵袭性真菌感染, 主要影响肺部, 并可能扩散到中枢神经系统 (CNS)。CNS 隐球菌病感染常被误诊为其他感染性疾病, 而类似于胶质瘤的隐球菌瘤却很少被报道。在这里, 我们报道了一个非常罕见的病例, 脑隐球菌瘤最初被误诊为胶质瘤。

**关键词:** 神经隐球菌病; 脑肿瘤; 恶性胶质瘤; 鉴别诊断; 脑活检

**病例描述:** 一名 37 岁男性患者, 表现为进行性波动性双眼睑下垂和视力模糊。神经影像学检查显示双侧丘脑、中脑、右脑桥信号异常, 幕上脑室扩张; PET-CT 提示脑桥局部高代谢灶伴外周水肿, 在当地医院考虑为脑干胶质瘤, 接受了立体定向脑活检, 结果显示为隐球菌瘤, 之后实验室检测显示血清和脑脊液荚膜隐球菌抗原呈阳性。结论: 这个罕见的病例强调了根据临床或影像学来区分隐球菌瘤和肿瘤很困难, 为了避免不必要的脑组织活检, 在某些情况下, 需要进行充分的实验室检测。

## 引言

隐球菌病是一种侵袭性真菌感染, 主要影响肺部, 并可能扩散到 CNS<sup>[1]</sup>。CNS 隐球菌感染主要包括隐球菌性脑膜炎 (伴或不伴脑实质囊肿) 和隐球菌瘤 (又称隐球菌脓肿或隐球菌性肉芽肿)。由于临床和影像学表现多样化, 容易造成漏诊误诊, 需提高警惕。

CNS 隐球菌感染主要通过脑脊液隐球菌抗原检测和脑脊液培养来确诊。①脑脊液隐球菌抗原检测: 可用于确诊隐球菌脑膜炎的诊断。②脑脊液培养: 多数患者行腰椎穿刺测压, 以及通过墨汁染色和 (或) 隐球菌抗原检测等评估手段应能提示诊断, 培养几乎总能确立诊断。其中大多数实验室在进行腰椎穿刺后可很快获得抗原检测的结果。

隐球菌病的诊断通常是基于临床表现、神经影像检查和脑脊液评估等综合诊断。一旦确诊, 通过抗真菌治疗就有可能获得成功<sup>[1-3]</sup>。然而, 由于该病的临床表现存在非特异性表现, 神经影像也极具挑战性, 尤其是在免疫功能良好

的人群中, 易被误诊为其他感染性疾病, 如肉芽肿病、结核病、结核, 甚至是肿瘤。另外在神经影像方面, 其表现也可能与其他病变如化脓性脑脓肿、胶质瘤、转移瘤等难以鉴别。临床中容易出现误诊误治, 在没有完善隐球菌相关实验室检测时就先进行了有创的脑组织活检。因此, 在这篇文章中, 我们提出了一个非常罕见的病例, 脑隐球菌瘤最初被误诊为胶质瘤, 反映了根据临床或影像学表现来区分隐球菌瘤和肿瘤是很困难的, 为了避免不必要的脑组织活检, 在某些情况下, 需要进行适当的实验室检测。

## 1 病例描述

患者, 男, 37 岁, 因双眼睑下垂 8 月余、视物不清 7 月余于 2024 年 07 月 18 日入我院。患者既往有强直性脊柱炎病史, 平素口服沙利度胺免疫抑制剂。患者于 2023 年 12 月中旬无明显诱因出现右眼睑下垂, 开始症状呈波动性, 有晨轻暮重, 无视物下降及眼球活动障碍, 完善视力视野、视盘的黄斑 OCT 等检查, 发现右眼睑微小肿物, 行肿物切除术后上述症状无改善。2024 年 2 月 1 日出现持续性双侧眼睑下垂、视物重影, 疲劳试验阳性, 拟诊“重症肌无力”收入院。当时神经系统查体未见阳性体征。患者自发病以来精神状态良好, 体力正常, 食欲正常, 睡眠正常, 体重无明显变化, 大小便正常。

## 2 辅助检查

2023 年 3 月 3 日行颅脑 CT 平扫提示: 脑桥腹侧高密度灶伴周围水肿, 中脑导水管变窄, 幕上脑室系统扩大 (见图 A); 颅脑 MR 提示双侧丘脑、脑干及右侧桥臂异常信号,

伴幕上脑室系统积液扩张（见图 A）；颅脑增强磁共振提示脑干团块状均匀强化（见图 B）。PET-CT 提示脑桥局部高代谢灶伴周围水肿，考虑为“脑干肿瘤（胶质瘤可能）”。2024年3月5日行脑血管造影术检查未见异常。为明确诊断，3月8日行立体定向脑活检术。2024年3月21日行腰穿检查脑脊液常规、生化未见异常（见表 1）；脑脊液荚膜抗原弱阳性、血荚膜抗原阳性。

### 3 病理报告

术后病理回示：多量淋巴细胞、多核巨细胞、散在嗜酸性粒细胞、中性粒细胞聚集，部分多核巨细胞，内可见荚膜样圆形物，符合诊断：隐球菌感染、慢性肉芽肿性炎；免疫组化及特殊染色：ROSE(可见隐球菌)；镜下可见隐球菌。

### 4 治疗经过

予以“两性霉素 B 注射液联合氟胞嘧啶片、氟康唑”等药物治疗后，分别于 2024 年 4 月 19 日、05 月 08 日、05

月 20、7 月 19 日复查腰穿示脑脊液常规、生化未见异常，血 + 脑脊液二代测序无异常，血清及脑脊液新型隐球菌荚膜抗原定量逐渐下降直至阴性。04 月 24 日复查头颅磁共振 + 增强扫描提示：“桥脑后上方异常强化灶伴周围水肿，较前略缩小、好转”（见图 C）。治疗期间于 4 月 25 日出现肌酐升高，最高达 143.8 $\mu$ mol/L，后监测肌酐水平下降至正常。2024 年 07 月 24 日复查头颅磁共振 + 增强示：桥脑后上方异常小片状强化灶，周围无明显水肿，病灶较前明显缩小、好转（见图 D）。

### 5 结果和随访

患者未再出现眼睑下垂、视物双影。2024 年 7 月 24 日复查头颅磁共振 + 增强扫描提示：“桥脑后上方异常小片状强化灶，周围无明显水肿，病灶较前明显缩小、好转”（见图 D）。

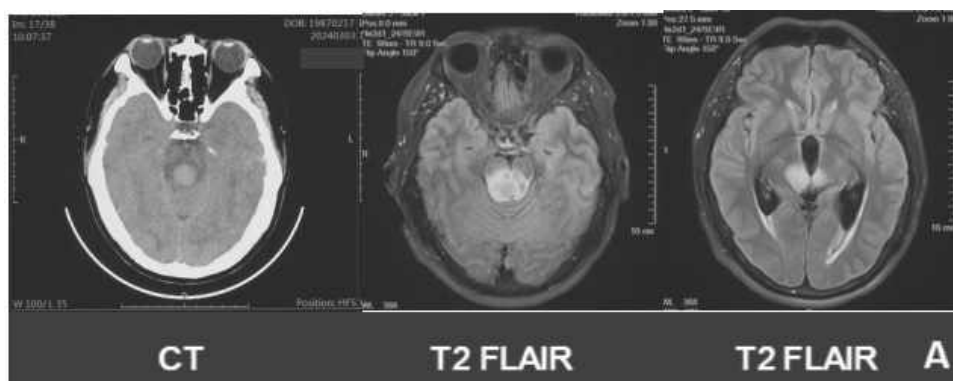


图 A 颅脑 CT 平扫提示：脑桥腹侧高密度灶伴周围水肿，中脑导水管变窄，幕上脑室系统扩大。颅脑 MR 提示双侧丘脑、脑干及右侧桥臂 T1 低信号、T2 高信号、T2 FLAIR 高信号，伴幕上脑室系统积液扩张。

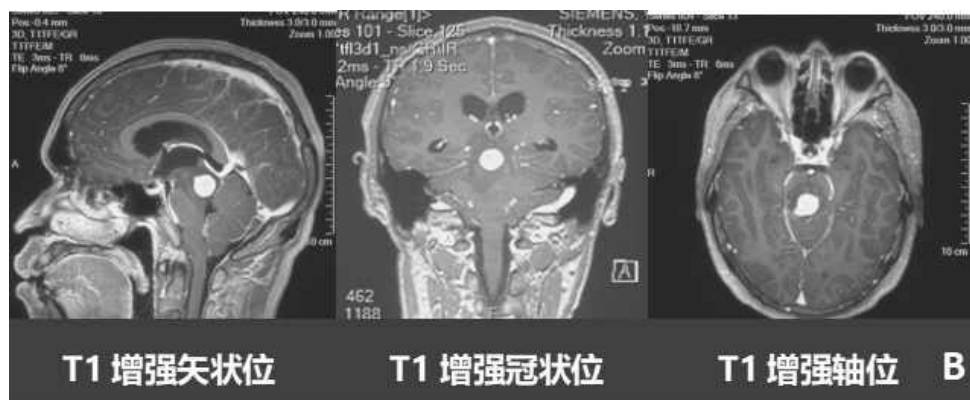


图 B 颅脑增强磁共振提示脑干团块状均匀强化。

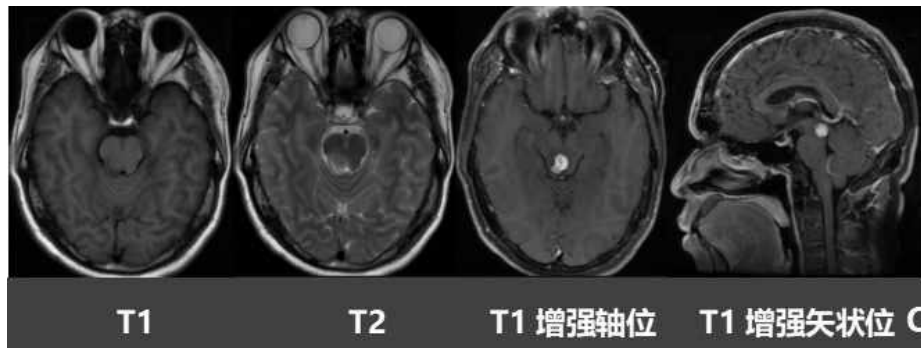


图 C 2024 年 04 月 24 日复查头颅磁共振 + 增强扫描示：桥脑后上方异常强化灶伴周围水肿，较前略缩小、好转。

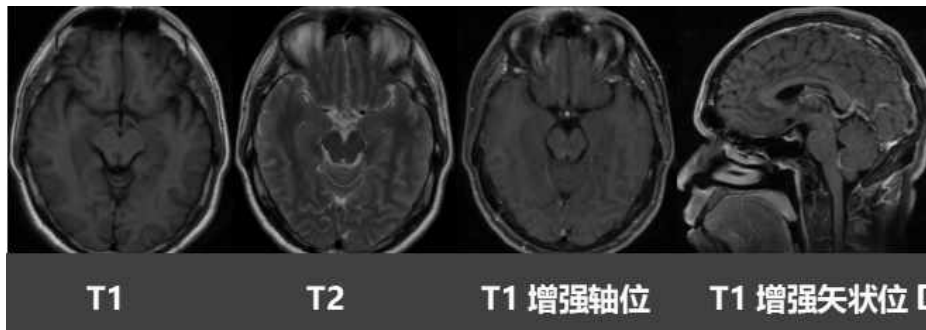


图 D 2024 年 07 月 24 日复查头颅磁共振 + 增强示：桥脑后上方异常小片状强化灶，周围无明显水肿，较前明显缩小、好转。

## 6 讨论

隐球菌病是一种侵袭性真菌感染，主要影响肺部，并可能扩散到 CNS<sup>[4,5]</sup>。新型隐球菌通常经呼吸道进入后，通过血液循环系统入侵 CNS。一般来说，新型隐球菌感染脑部通常是弥散性的，即隐球菌性脑膜炎；但也可发生局限性感染，病灶局限被包裹，形成隐球菌瘤。在欧美国家主要以 AIDS 伴发的免疫力低下人群多见，我国则以正常免疫人群多见，其次为肿瘤、糖尿病以及长期使用免疫抑制剂的人群<sup>[11-12]</sup>。一项纳入 157 例人类免疫缺陷病毒阴性的 CNS 隐球菌病的多中心回顾性研究显示，30% 的患者没有明显的基础疾病。

CNS 隐球菌感染主要通过隐球菌抗原检测和脑脊液培养来确诊，另外大多数实验室在腰穿后可很快获得抗原检测的结果，因此脑脊液隐球菌抗原检测在该病的诊断中有着非常重要的作用，还可以避免不必要的脑组织活检带来的伤害。

另外，虽然磁共振是隐球菌病最敏感的神经影像检查，但该病可能与其他 CNS 病变，如原发性中枢神经系统恶性肿瘤、淋巴瘤、化脓性脓肿、转移瘤和结核瘤等难以区分<sup>[13-15]</sup>。临床中 CNS 隐球菌瘤的诊断可能被延迟，因为怀疑指数较低。其中免疫能力强的患者中有超过一半的病例被误

诊，通常误诊为脑肿瘤，最后在脑组织活检或手术切除后才确诊<sup>[15]</sup>。颅内隐球菌感染多表现为脑膜炎，而以肉芽肿表现的罕见。肉芽肿在 MRI 通常表现为 T1 低信号、T2 高信号，可伴有不均匀强化，脑膜强化可表现为脑叶软脑膜增厚强化，可伴有周围水肿<sup>[16-17]</sup>。脑实质性病灶的诊断中需与胶质瘤相鉴别，后者颅脑 CT 平扫为低密度改变，可伴钙化及出血，MRI T1 低信号 T2 高信号或 T1、T2 均为高信号。

文献报道了一些隐球菌颅脑病变在影像上提示肿瘤，最后通过脑及肺活检、血培养、血清及脑脊液隐球菌抗原检测，而最终确诊为隐球菌瘤<sup>[4-10]</sup>。Oliveira 等<sup>[8]</sup>描述了一个病例，患者有原发性肺癌，右侧颞叶发现一个扩张性病变，提示颅内为继发性受累，这例病例的最终诊断为隐球菌瘤。Misra 等人<sup>[6]</sup>报道了一例 55 岁的额叶扩张性病变的病例，术前影像学评估提示有转移病灶，没有明确的原发部位，术后发现隐球菌肉芽肿，脑脊液隐球菌抗原阳性。以上病例报道提示颅内隐球菌瘤在影像学表现上可以非常类似肿瘤，诊断上的确存在困难，部分病例最后是通过活检组织病理才确诊，因此在给予活检前应进行充分必要的血液、脑脊液隐球菌的相关检查。

治疗上我们选用了《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》<sup>[18]</sup>

推荐的非艾滋病患者诱导期首选方案：两性霉素 B 联合氟胞嘧啶，该患者对该治疗方案有良好的反应，治疗过程中层出现一过性的肾功能损害，未出现寒战、高热及肝功能损害等不良反应。经过规范抗真菌治疗后复查颅脑 MRI 可见病灶明显缩小，治疗有效。CNS 隐球菌病引起的脑积水可行外科手术，包括 Ommaya 囊植入引流、脑室-腹腔分流术等方法。该患者无颅高压的症状及体征，选择保守治疗后症状明显改善，该患者目前仍在进一步随诊中。

尽管 CNS 隐球菌病是一种有害和危及生命的疾病，但它也可以通过规范治疗后达到临床治愈。另外，胶质瘤以及包括转移瘤在内的其他肿瘤是预后不良的疾病，尽管经过放疗、化疗和手术，仍可导致患者死亡。因此对此类疾病的鉴别诊断至关重要。

本例患者以眼睑下垂、视物双影等颅神经损害为主要症状起病，最初误诊为重症肌无力，后影像学检查发现脑干占位性病变，考虑脑干胶质瘤可能性大，通过活组织病理检查发现隐球菌感染、慢性肉芽肿组织形成，进一步完善血及脑脊液荚膜抗原定性阳性最终明确诊断，经过规范抗真菌治疗后复查颅脑 MRI 可见病灶明显缩小，治疗有效。因此，该病例主要的学习点是，隐球菌瘤的表现也可能与其他肿块病变如转移瘤、恶性胶质瘤和化脓性脑脓肿等难以区分。因此，单纯根据临床或影像学发现来区分隐球菌瘤和肿瘤是困难的，为了避免不必要的脑组织活检，在某些情况下，应进行充分必要的实验室检测。

#### 参考文献：

[1]Chen S, Chen X, Zhang Z, Quan L, Kuang S, Luo X. MRI findings of cerebral cryptococcosis in immunocompetent patients. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:52-7.

[2]Beardsley J, Sorrell TC, Chen SC. Central nervous system cryptococcal infections in non-HIV infected patients. *J Fungi (Basel)* 2019;5:71.

[3]Ang SY, Ng VW, Kumar SD, Low SY. Cryptococcosis mimicking lung carcinoma with brain metastases in an immunocompetent patient. *J Clin Neurosci* 2017;35:73-5.

[4]Goldman DL, Khine H, Abadi J, Lindenberg DJ, La P, Niang R, et al. Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics* 2001;107:e66.

[5]Khandelwal N, Gupta V, Singh P. Central nervous

system fungal infections in tropics. *Neuroimaging Clin N Am* 2011;21:859-66.

[6]Li Q, You C, Liu Q, Liu Y. Central nervous system cryptococcoma in immunocompetent patients: A short review illustrated by a new case. *Acta Neurochir (Wien)*2010;152:129-36.

[7]Misra R, Kumar S, Sharma S. Cryptococcal granuloma of the frontal lobe in an immunocompromised HIV-negative patient. *Egypt J Neurosurg* 2020;35:4.

[8]Oliveira FD, Severo CB, Guazzelli LS, Severo LC. *Cryptococcus gattii* fungemia: Report of a case with lung and brain lesions mimicking radiological features of malignancy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007;49:263-5.

[9]Paiva AL, de Aguiar GB, Lovato RM, Zanetti AV, Panagopoulos AT, Veiga JC. Cryptococcoma mimicking a brain tumor in an immunocompetent patient: Case report of an extremely rare presentation. *Sao Paulo Med J* 2018;136:492-6.

[10]Rodrigues DB, De Oliveira Lima L, Pereira EL, de Oliveira Sousa U, de Oliveira MF, Lima AM, et al. Epidemiologia das neoplasias intracranianas no hospital do servidor público estadual de São Paulo: 2010-2012. *Arq Bras Neurocirurg Braz Neurosurg* 2014;33:6-12.

[11]Dimopoulos,MA;Roussou,M;Gavriatopoulou,M,et al.Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma Treated with bortezomib based regimens: identification of predictive factors.[J].*Clin Lymphoma Myeloma*.2009 Aug;9(4):302-6.

[12]Dromer,F;Mathoulin-P é lissier,S;Launay,O. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis:the CryptoA/D study.[J].*PLoS M ed*.2007 Feb;4(2):e21.

[13]Kovoor JM, Mahadevan A, Narayan JP, et al. Cryptococcal choroid plexitis as a mass lesion: MR imaging and histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*2002;23:273 - 6.

[14]Gologorsky Y,DeLaMora P,Souweidane MM,et al. Cerebellar cryptococcoma in an immunocompetent child. Case report. *J Neurosurg* 2007;107(Suppl 4):314 - 17.

[15]Li Q,You C,Liu Q,et al.Central nervous system cryptococcoma in immunocompetent patients: a short review

illustrated by a new case. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:129 – 36.

[16] 李超, 杜超, 许传军. 艾滋病相关性颅内隐球菌感染的 MRI 表现分析. [J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(10), 1858–1862.

[17] 李文凤, 刘玥, 彭芸. 儿童隐球菌脑膜脑炎发病机制及 CT、MRI 表现研究进展. [J]. 2018, 40(07), 687–689.

[18] 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.

#### 作者简介:

石晶 (1985—), 女, 汉族, 山东省临沂市人, 本科, 蒙阴县联城镇卫生院, 副院长, 神经内科

通讯作者\*: 张家堂