

· 病例分析 ·

1 例艾滋病并发弓形虫脑病的报告

刘莉¹ 卢洪洲^{1,2}

弓形虫脑病(TE)为中枢神经系统(CNS)的一种致命性感染,通常发生在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的晚期阶段。在 20 世纪 90 年代早期,TE 在 HIV 感染者中极为常见,平均年感染率为 0.4~0.7/100 人,而且在 CD4⁺ 细胞计数低下者中更为常见^[1]。随着高效抗反转录病毒治疗(HAART)的出现,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者出现机会性感染的概率大大降低,当然也包括 CNS 感染,如 TE^[2]。在欧洲,尽管 HAART 使 TE 的发病率减少到原来的 1/4,TE 仍然是 HIV 感染者中最重要的 CNS 机会性感染。目前,我国还没有 HIV 感染者中 TE 总发病率的统计,根据少量的病例报道,该病在我国 HIV 感染者中并不非常常见。近期我院收治了 1 例 AIDS 合并 TE 患者,经过治疗获得了满意的疗效。

病例资料

患者,马来西亚籍,男,34 岁。因左眼视物模糊 1 个月、左半身麻木 10 d、头痛 3 d 于 2007 年 7 月 12 日入院。

患者于 2007 年 6 月 10 日左右出现左眼视物模糊,当时即前往多家医院眼科就诊,均考虑为局部神经缺血所致,予以对症治疗但无明显效果。7 月 2 日患者突然出现左侧半身麻木,肢体运动迟钝,活动不利,但无明显感觉功能减退及异常感觉出现。由于自觉症状逐渐加重,于 6 d 前开始在综合性医院住院治疗。7 d 后患者开始出现头痛,行腰穿检查。脑脊液常规:白细胞计数 $3 \times 10^6/L$;脑脊液生化:蛋白 655 mg/L,糖 2.9 mmol/L,氯化物 125 mmol/L。同时弓形虫 IgG(血、脑脊液)均呈阳性。细胞免疫:CD4⁺T 细胞 5%。考虑“免疫缺陷原因待查”,头颅磁共振成像(MRI)提示颅内占位;考虑弓形虫病,为进一步治疗转来上海市公共卫生临床中心。

流行病学史:患者为马来西亚华裔,3 年前自马

来西亚来中国从事商务工作。5~6 年以来,患者与多名中外女子有过无保护性性行为。

查体:体温 38.5,心率 94 次/分,呼吸 24 次/分,血压 110/70 mmHg。患者自主体位,推车入病房,神志清晰,精神软,神情紧张,查体合作。颈软,双侧瞳孔等大、等圆,直径 3 mm,对光反射存在,双眼视力较前下降,左眼视物模糊。心率:94 次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。呼吸平稳,两肺呼吸音粗,两肺未闻及明显干、湿啰音及哮鸣音。腹平、软,无明显压痛、反跳痛及肌紧张,肝肋下 2 cm,质软,无压痛,脾脏肋下未触及。脊柱呈生理性弯曲,脊柱无压痛,无叩击痛;四肢关节无红肿、热痛,左侧上肢 90°被动屈曲,肌张力高;左下肢肌力 2 级,肌张力稍高;右侧肢体肌力、肌张力正常;双下肢无水肿。生理反射存在,病理反射未引出。

辅助检查:7 月 11 日 HIV 抗体初筛试验阳性,7 月 27 日经上海疾病控制预防中心(CDC)查 HIV 抗体确认阳性。

头颅 MRI:7 月 11 日示颅内多发大小不等异常信号,形态不规则,部分病灶周围可见不规则片状水肿影(图 1)。8 月 17 日颅内多发大小不等异常信号,与 7 月 11 日片相比,病灶变小、变少,水肿吸收(图 2)。9 月 4 日颅内多发大小不等异常信号,与 8 月 17 日片相比,病灶有吸收(图 3)。

脑脊液结果:7 月 9 日脑脊液无色、透明,红细胞计数 $7 \times 10^6/L$,白细胞计数 $3 \times 10^6/L$,一般细菌、结核分枝杆菌及隐球菌涂片均为阴性;脑脊液生化:蛋白 655 mg/L,氯化物 125.0 mmol/L,糖 2.9 mmol/L,同步血糖 5.4 mmol/L。弓形虫抗体 IgG 阳性。

细胞免疫:7 月 9 日 CD4⁺细胞,120 个/ μl ,CD4⁺细胞比例 8.00%。9 月 5 日 CD4⁺细胞计数 208 个/ μl ,CD4⁺细胞比例 10.00%

HIV-RNA:7 月 12 日病毒载量 38 194 拷贝/ml。

眼科检查:右视乳头边界清,颞下支血管见白色棉絮斑,黄斑中心凹光反射暗,左视乳头下方及颞下支血管渗出。巨细胞病毒-聚合酶链反应(CMV-PCR)为阳性。眼底图见图 4。

作者单位:1. 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心,上海 201508;2. 复旦大学附属华山医院传染科,上海 200040
通讯作者:卢洪洲, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn

诊断: AIDS; TE; HIV 相关眼病: 左眼 CMV 视网膜炎, 左眼视神经萎缩, 右眼 HIV 相关视网膜炎病变。

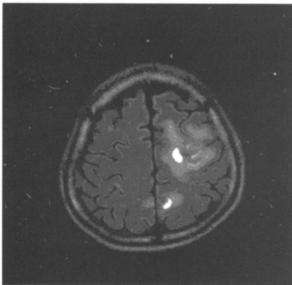


图 1 7 月 31 日头颅 MRI

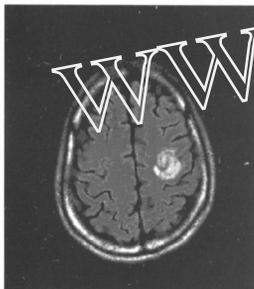


图 2 8 月 17 日头颅 MRI

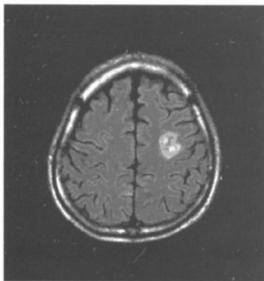


图 3 9 月 7 日头颅 MRI

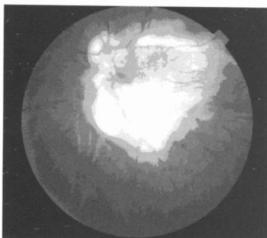


图 4 眼底照片

患者入院后根据临床症状、体征、实验室检查及影像学报告考虑为 TE。7 月 12 日开始予以阿奇霉素(0.5 g, 每日 1 次, 静脉滴注)、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑(TMP/SMZ)(3 粒, 每日 3 次, 口服)抗弓形虫治疗, 并予甘露醇降颅压、安定镇定、丙戊酸钠抗癫痫等对症支持治疗。后由于患者出现皮疹及恶心、呕吐症状, 考虑对 TMP/SMZ 耐受不佳, 故于 7 月 17 日

改用阿奇霉素、克林霉素(0.8 g 每日 3 次, 静脉滴注), 患者耐受性良好。经 6 周治疗后症状、体征缓解, 上肢肌张力较前明显下降, 下肢肌力明显改善, 上升为 4 级, 且头颅 MRI 示脑部病变明显改善, 给予停药, 并行针灸改善肌张力, 促进肢体运动能力的恢复。住院期间经眼科会诊后考虑 CMV 视网膜炎、左眼视神经萎缩, 予以更昔洛韦抗 CMV 及复方樟柳碱球后注射营养视神经治疗。7 月 15 日开始用克力芝(洛匹那韦/利托那韦)、双汰芝(齐多夫定+拉米夫定)抗反转录病毒治疗, 后因出现皮疹, 考虑双汰芝过敏, 于 7 月 28 日停双汰芝, 改用克力芝、施多宁(依非韦仑)、贺普丁(拉米夫定)方案, 患者使用后耐受良好。至 9 月 8 日患者 TE 疗程满 6 周, 一般情况明显好转, 可下床行走, 视力情况较前改善, 出院并到外院继续做康复治疗。

讨 论

目前国内并没有 AIDS 合并 TE 发病率的确切数据, 一般均以病例形式报道^[10, 11], 因此有必要对本病的发病情况进行统计和调查。根据上海市 CDC 统计, 包括本例患者在内, 上海至今发现 3 例 AIDS 合并 TE 患者, 另 2 例均死亡, 而本例患者因治疗及诊断及时, 病情得到了控制和缓解。

AIDS 并发 TE 的患者几乎都可出现抗弓形虫 IgG 抗体阳性^[3], 但此抗体的阳性无法为确诊提供相应的依据。TE 的确诊需要相关的症状, 如计算机 X 线断层扫描(CT)或 MRI 或其他影像学检测发现 1 个或多个病灶以及在临床标本中找到病原体。对于 TE, 确诊需要进行脑活检, 一般是在 CT 定向引导下进行穿刺活检。苏木精-伊红染色可发现病原体, 免疫过氧化物酶染色可提高敏感性^[4]。但由于活检为侵入性检查, 且存在一定的风险, 所以临床上一般首先根据经验进行诊断, 然后进行诊断性治疗, 通过临床症状及影像学的改善来肯定诊断。如果经验性治疗后患者并无明显临床改善, 可考虑脑活检。本例患者起病较缓慢, 并无明显头痛、呕吐等颅内压增高症状, 而以视物模糊及肢体活动障碍为首发症状, 影像学检查可见颅内多发大小不等异常信号, 形态不规则, 部分病灶周围可见不规则片状水肿影。患者 HIV 抗体确诊阳性, 病毒载量为 38 194 拷贝/ml, CD4⁺ 细胞计数为 120 细胞/ μ l, 因此 AIDS 诊断明确。腰椎穿刺查脑脊液压力常规生化反应基本正常, 但脑脊液弓形虫抗体 IgG 阳性。综合患者的临床表现、体征、实验室及影像学检查结果, 高度怀疑为艾

滋病并发的颅内弓形虫机会性感染,同时考虑视网膜膜改变亦为弓形虫病变引起,可能同时合并 CMV 感染,给予抗弓形虫及 CMV 诊断性治疗。仅仅治疗 4 周后,患者临床症状明显好转,肢体肌力及肌张力均明显改善,头颅 MRI 显示病灶吸收明显好转(见图 1、2),说明治疗有效,因此可确立 TE 的诊断。

根据美国 AIDS 治疗手册,TE 首选的治疗方案为乙氨嘧啶 + 磺胺嘧啶^[4]。有研究报道 TMP-SMX 同样有效,且比磺胺嘧啶有更好的耐受性^[5],所以也可应用乙氨嘧啶 + TMP-SMX 治疗 TE。

由于目前中国乏有厂家生产乙氨嘧啶,根据研究阿奇霉素治疗 TE 也是有效的^[6]。所以治疗方案一般采用阿奇霉素 + TMP-SMX。本例患者开始采用此方案进行治疗,但由于出现对磺胺类药物过敏(出现皮疹),故将治疗方案改为阿齐霉素 + 克林霉素,结果证明治疗有效,且患者耐受性良好。

治疗满 6 周后,患者临床症状明显改善,且影像学显示病灶明显变小。

根据研究,成功进行 6 周疗程治疗的 TE 患者应该接受终身的二级预防^[7],经 HAART 获得免疫重建,CD4⁺细胞计数 > 200 个/ μ l,TE 复发的危险性很小^[8]。本例患者经有效 HAART 治疗后,CD4⁺细胞计数由 120 个/ μ l 上升至 208 个/ μ l,所以并没有给予患者二级预防用药。由于目前对于 TE 二级预防与复发的研究还是有限,所以定期随访患者头颅 MRI 及 CD4⁺细胞计数水平。一旦 CD4⁺细胞计数 < 200 个/ μ l,还需重新开始 TE 的二级预防。

即使在目前的 HAART 治疗时代,TE 仍然是流行率极高的一种 CNS 机会性感染,在接受治疗及未治疗的 HIV 感染者中约 1/4 发生 TE^[9]。虽然我们并没有中国 TE 流行率的资料,而且 TE 的表现复杂且不具有特异性,尚无好的病原学诊断方法,所以在临床仍应保持高度的警惕性,特别是 CD4⁺细胞极低的 AIDS 患者,防止出现漏诊和误诊。国内目前的治疗方案大多参考国外资料,因此还需进行大型的临床研究验证或改进目前的诊断和治疗方案。

参 考 文 献

1. Belanger F, Derouin F, Grangeot Keros L, et al. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus infected patients: 1988-1995. *Clin Infect Dis*, 1999, 28: 575 ~ 581
2. D'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of CNS HIV-related diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol*, 2004, 55: 320 ~ 328
3. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS*, 1996, 10: 1521 ~ 1527
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recoom Rep*, 2004, 53: 1 ~ 112
5. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 1346 ~ 1349
6. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS*, 2001, 15: 583 ~ 589
7. Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, 19: 89 ~ 95
8. Zeller V, Truffot C, Agher R, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: 662 ~ 667
9. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 1681-1691
10. 吴燕京, 范丽娟, 汪雯, 等. 艾滋病合并中枢神经系统病变 13 例分析. *中国误诊学杂志*, 2007, 7: 5163 ~ 5164
11. 李 晶, 李秀惠, 郭彩萍. 获得性免疫缺陷综合征合并弓形虫脑病 8 例. *临床荟萃*, 2007, 22: 1020 ~ 1021

(收稿日期: 2008-05-06)