

• 临床病例讨论 •

一例血行播散性结核患者的临床诊治过程分析

赵雪瑶 韩利军 秦桂香 孙力

【摘要】 笔者收集整理了 1 例血行播散性结核病(DTB)患者的临床资料,通过对该患者临床诊治过程的分析讨论,希望增强临床医生对于 DTB 的重视与认识,提高诊断与治疗能力。该患者以发热、咳嗽 3 个月,活动后气促、头痛、双耳听力下降、双下肢水肿 5 d、双肺弥漫粟粒状结节影待查(血行播散性肺结核可能性大)入住长春市传染病医院结核性脑膜炎诊断与治疗中心,入院后综合患者实验室检查,行腰椎穿刺术、头颅 MR 增强扫描,发现颅内病灶,考虑诊断血行播散性肺结核、结核性脑膜炎(脑内结核球型)、肝功能异常,白细胞(WBC)减少症,血小板(PLT)减少症,胰腺肿大原因待查,根据肝功能情况及血液系统改变情况,给予抗结核、抗感染、保肝及支持对症治疗,患者病情无好转。自行出院后于多家医院就治疗(停用全部抗结核药物,仅给予激素治疗),肺部病变、血液系统改变较前好转,但颅内病灶较前加重,经颅内病变组织活检术后病理证实为结核病。综合患者前期实验室检查,考虑肝脏、胰腺、脾脏改变不排除播散性结核病可能,最终诊断为血行播散性结核病,给予积极抗结核、激素及支持对症治疗,但患者病情重,症状未见好转,经检查证实患者并发免疫功能低下疾病,经多次调整治疗方案无效后,最终死亡。

【关键词】 结核, 肺; 血行播散性结核病; 转诊和会诊; 结果与过程评价(卫生保健)

Analysis on clinical diagnosis and treatment of one patient with hematogenous disseminated tuberculosis ZHAO Xue-yao, HAN Li-jun, QIN Gui-xiang, SUN Li. Center for Tuberculosis Meningitis Diagnosis and Treatment, Changchun Infectious Disease Hospital, Changchun 130000, China
Corresponding author: HAN Li-jun, Email: 843556647@qq.com

【Abstract】 The clinical data of one patient with hematogenous disseminated pulmonary tuberculosis (DTB) was collected. Through the analysis and discussion, we hope to enhance the clinicians' attention and understanding to the hematogenous disseminated tuberculosis and improve their abilities on diagnosis and treatment of DTB. The patient was permitted to stay at the Center for Tuberculosis Meningitis Diagnosis and Treatment of Changchun Infectious Disease Hospital because he had fever and cough for 3 months, and with shortness of breath after movements, headache, binaural hearing loss, edema of both lower limbs for 5 days, lung shadows (highly suspected as hematogenous disseminated tuberculosis). After admission, the patient was given the lumbar puncture and head MRI enhanced scan examinations and the intracranial lesions were found. Combined with the comprehensive laboratory tests, the patient was considered to have hematogenous disseminated tuberculosis, tuberculous meningitis (brain tuberculoma), abnormal liver function, leukopenia, thrombocytopenia, pancreatic enlargement but reasons need to be investigated. According to the liver function condition and the changes in the blood system, the patient received the anti-TB treatment, anti-infective therapy, liver protection and symptomatic support treatment. The patient's condition did not improve. After discharge from our hospital, the patient visited several other hospitals for seeking further treatment (anti-TB drugs were stopped and only with hormone therapy). The lung lesions and the changes in blood system got better than before, but the intracranial lesions were worse. The brain biopsy was done and TB was confirmed by the pathology examination. According to all the preoperative examination results and considering the changes of liver, pancreas and spleen, the patient was finally diagnosed as hematogenous disseminated tuberculosis. The patient received anti-TB treatment again and with the hormones and symptomatic support treatments. However, the patient's condition became worse and worse, his symptoms had no improvement. The patient were later confirmed to be immunocompromised. After several times to adjust the treatment regimens due to no effects, the patient finally died.

【Key words】 Tuberculosis, lungs; Hematogenous disseminated tuberculosis; Referral and consultation; Outcome and process evaluation (health care)

患者,男,46岁,体力劳动者。因“间断发热、咳嗽3个月,活动后气促、头痛、双耳听力下降、双下肢水肿5d”,于2012年12月16日就诊于长春市传染病医院。患者3个月前无明显诱因出现间断发热,体温最高 41.0°C ,无明显规律性,偶有咳嗽,咯少量白痰,入住长春市某综合性医院;行肺部CT扫描等检查,未给予明确诊断,考虑肺部感染,给予抗感染治疗2周(治疗药物不详),患者发热症状略有改善后出院。此后间断发热,体温波动在 $38.0^{\circ}\text{C}\sim 39.0^{\circ}\text{C}$ 之间,自行口服中药对症治疗,症状时轻时重。于入院前5d开始出现活动后气促,伴有双耳听力下降及双下肢水肿,再次就诊于长春市某综合性医院;行胸部CT扫描,可见双肺弥漫粟粒状结节影,疑诊肺结核。为进一步明确诊断就诊于我院。患者神志清楚,精神萎靡,饮食、睡眠差,大便正常。既往体健,无结核病史及活动性结核病患者密切接触史。

入院当日(2012-12-16)患者体温 37.0°C ,脉搏120次/min,呼吸频率20次/min,血压120/80 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa);颈项强直阴性,克氏征可疑阳性,余神经系统阳性体征未引出;双肺听诊呼吸音粗糙,未闻及干湿性啰音;心率120次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及异常心音及病理性杂音;腹软,肝脾肋下未触及;双下肢中度水肿。

实验室检查:(1)生化21项检查发现患者的异常指标如下,丙氨酸氨基转移酶(ALT)47 U/L、直接胆红素(DBIL)17.8 $\mu\text{mol/L}$ 、间接胆红素(IBIL)47.2 $\mu\text{mol/L}$ 、总胆红素(TBIL)65 $\mu\text{mol/L}$ 、白蛋白33.9 g/L;(2)血常规检查结果如下,白细胞(WBC) $3.7\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞0.927,血小板(PLT) $44\times 10^9/\text{L}$ 。

影像学检查:(1)肺部CT扫描,可见双肺上、中、下叶均弥漫分布粟粒状结节影,部分融合;右肺上叶可见结节状密度增高影(图1,2)。(2)腹部CT扫描,可见肝脏密度减低,肝右叶见小类圆形低密度影;脾脏增大,胆囊周围可见条状液体样密度影;胰腺体积增大,胰管未见明显扩张;右肾见类圆形低密度影,右肾盂扩张。

综合以上检查,初步诊断为肺部阴影(考虑血行播散性肺结核可能性大),肺部感染,肝功能异常,WBC减少症,PLT减少症,胰腺肿大原因待查。给予头孢吡肟(2.0 g/次,2次/d,静脉滴注)抗感染治疗;并予以复方二氯醋酸二异丙胺注射液(80 mg/次,1次/d,静脉滴注)保肝治疗。

入院第2日患者行腰椎穿刺术检查,颅内压检测:190 mm H₂O(1 kPa=101.2 mm H₂O);脑脊液常规及生化检查:蛋白1.0 g/L,氯130 mmol/L,葡萄糖(GLU)4.2 mmol/L,WBC $8.0\times 10^6/\text{L}$ 。血常规检查:WBC $3.84\times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞0.903、PLT $48\times 10^9/\text{L}$ 。

蛋白芯片(DNA微阵列芯片法)检测血清结核抗体:38 kDa抗体(相对分子质量38 000抗体)阳性、脂阿拉伯甘露聚糖(lipoarabinomannan, LAM)抗体阳性;痰涂片抗酸杆菌阴性;痰脱落细胞中未检出癌细胞;血结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT, TB)阴性。根据以上结果临床诊断为血行播散性肺结核、结核性脑膜炎、肝功能异常、WBC减少症、PLT

减少症,以及胰腺、肝脏、脾脏肿大原因待查。给予诊断性抗结核药物治疗,治疗方案为H-E-Lfx,其中异烟肼(H)0.3 g+乙胺丁醇(E)0.75 g+左氧氟沙星(Lfx)0.6 g,1次/d,静脉滴注(因患者肝功能异常及WBC降低,不能够给予利福平及吡嗪酰胺治疗,暂采用左氧氟沙星替代);糖皮质激素治疗:地塞米松10 mg/次,1次/d,静脉滴注;抗感染治疗:头孢吡肟2.0 g/次,2次/d,静脉滴注;并予以保肝、退黄治疗:水飞蓟宾胶囊(70 mg/次,3次/d,口服)+熊去氧胆酸胶囊(250 mg/次,1次/d,口服)+复方二氯醋酸二异丙胺注射液(80 mg/次,1次/d,静脉滴注)。

第3日再次复查生化21项,患者异常指标如下:ALT 44 U/L、DBIL 32.7 $\mu\text{mol/L}$ 、TBIL 43.1 $\mu\text{mol/L}$ 。于19日行头颅MRI检查:脑干、双侧小脑半球及脑实质内可见多发结节状及环状长 T_1 长 T_2 信号改变、液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列图像呈异常高信号影,增强后呈环形强化(图3,4)。肝、胆、脾彩色超声扫描:可见肝右叶最大斜径183 mm,肝区回声增强、粗密;脾脏厚49 mm,脾区回声正常,考虑肝脾肿大。补充临床诊断:结核性脑膜炎(脑内结核球型)^[1],继续以上方案治疗。

为寻求血液系统改变的原因,患者于入院第4日行骨髓穿刺术检查,结果为粒细胞颗粒增多,考虑感染;产板型巨核细胞少,请结合临床诊断;骨髓病理提示造血面积80%(正常值31%~49%),脂肪面积10%(正常值20%~36%),骨小梁10%(正常值21%~31%),巨核细胞8个/ mm^2 (正常值7~15个/ mm^2),骨髓有核细胞增生明显活跃,核细胞分布正常,原始细胞易见。诊断意见:镜下可见小巨核细胞,原始细胞易见,请结合临床。血液科医生会诊,认为骨髓穿刺结果无疾病诊断意义。

患者于2012年12月24日复查生化21项,异常指标有:ALT 101 U/L、天冬氨酸氨基转移酶(AST)94 U/L、TBIL 25 $\mu\text{mol/L}$ 、DBIL 16.7 $\mu\text{mol/L}$;血常规检查:WBC计数 $3.18\times 10^9/\text{L}$ 、PLT $7\times 10^9/\text{L}$ 。肝功能异常及血液系统异常改变较前明显加重,因患者抗结核药物治疗效果不佳,其家属携带我院检查结果自行前往肿瘤医院会诊,考虑不排除胰腺癌、肺癌可能,遂于12月28日要求转至肿瘤医院治疗。肿瘤医院给予停用全部抗结核药物,仅应用糖皮质激素(地塞米松10 mg/次,1次/d,静脉滴注)治疗10 d(其他具体治疗家属叙述不详)。患者PLT、ALT、TBIL、DBIL均恢复正常,患者临床好转出院。

患者于2013年1月16日再次出现发热、头痛等症状,于1月17日在长春市某综合性医院行肺部CT扫描,可见双肺上中下叶散在分布少许结节影,右肺上叶可见结节状高密度影(图5,6),较上次入院时CT表现好转,患者继续于家中退热、对症治疗5 d(具体药物叙述不详),但症状持续无缓解。于1月23日行头颅MRI,可见脑干、双侧小脑半球及脑实质内多发结节状及环状长 T_1 长 T_2 信号改变、FLAIR图像呈异常高信号影,增强后呈环形强化(图7,8),较上次入院时的头颅MRI表现加重,遂入住该院治疗。给予抗感染、

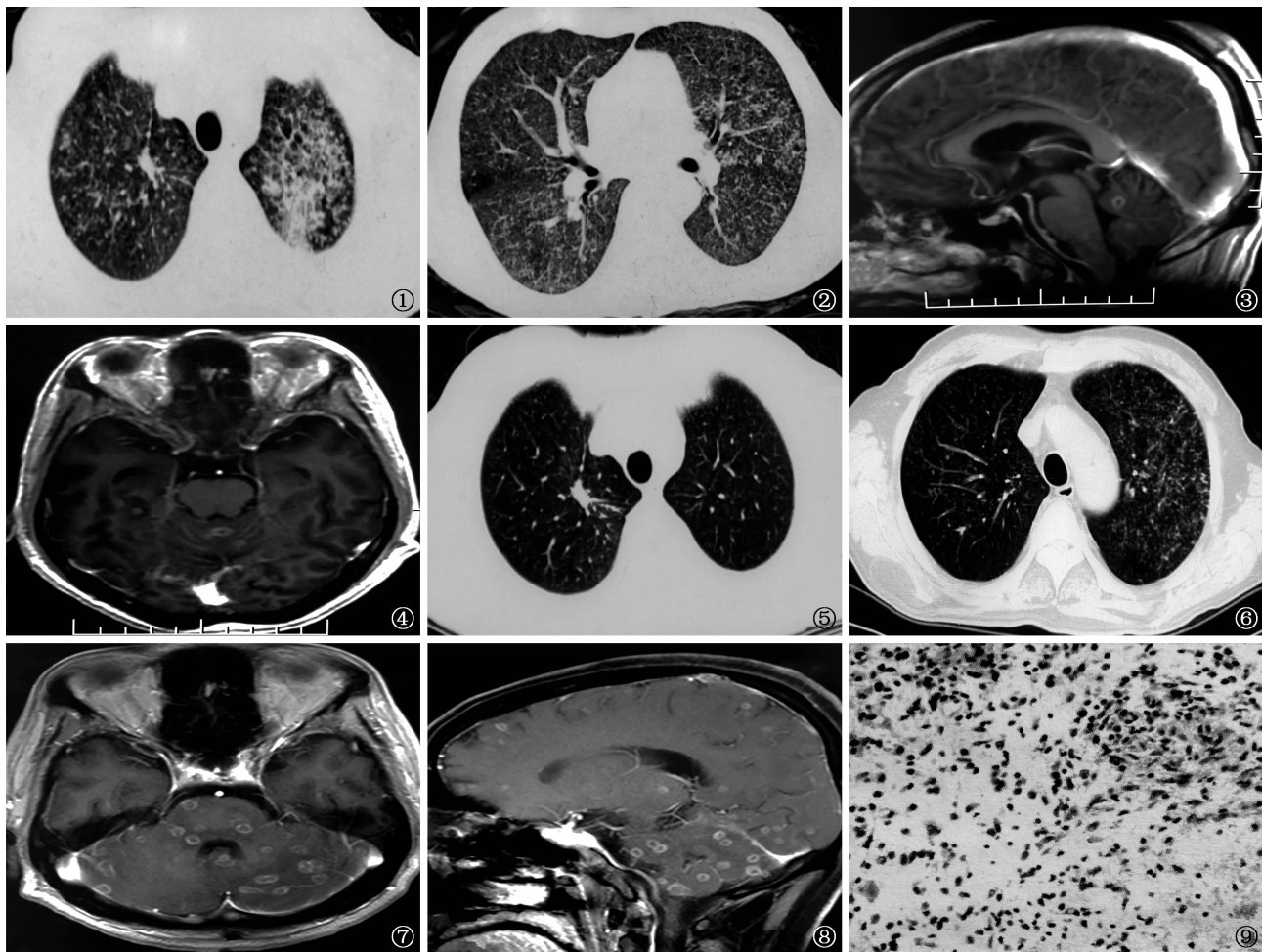


图 1,2 患者,男,46 岁。初步诊断:肺部阴影。肺部 CT 扫描(2012-12-16):可见双肺上、中、下叶呈弥漫分布的粟粒状结节影,部分融合,右肺上叶可见结节状密度增高影 图 3,4 血行播散性肺结核,结核性脑膜炎(脑内结核球型)。头颅 MRI 检查(2012-12-19),可见脑干、双侧小脑半球及脑实质内多发结节状及环状长 T_1 长 T_2 信号改变,FLAIR 图像呈异常高信号影,增强后呈环形强化 图 5,6 胸部 CT 扫描(2013-01-17),可见双肺上、中、下叶散在分布少许结节影,右肺上叶可见结节状高密度影 图 7,8 头颅 MRI 检查(2013-01-23),可见脑干、双侧小脑半球及脑实质内多发结节状及环状长 T_1 长 T_2 信号改变,FLAIR 图像呈异常高信号影,增强后呈环形强化 图 9 组织病理涂片(HE $\times 100$ 倍),镜下可见破碎的脑组织,其内见多个上皮样细胞结节形成,结节中央为凝固性坏死,伴有大量中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞及吞噬细胞浸润;局部蛛网膜下腔见大量炎细胞渗出,符合坏死性肉芽肿性炎诊断

对症治疗 20 d(具体用药家属叙述不详),患者发热、头痛症状较前无改善。为积极寻求诊断依据,于 2013 年 2 月 11 日行颅内病变组织活检手术,病理结果(HE 染色病理切片):镜下可见破碎的脑组织,其内多个上皮样细胞结节形成,结节中央凝固性坏死,伴有大量中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞及吞噬细胞浸润;局部蛛网膜下腔见大量炎细胞渗出,符合坏死性肉芽肿性炎诊断(图 9)。患者家属自行携带病理切片于北京协和医院病理科会诊,考虑诊断为结核性肉芽肿(2013 年 2 月 27 日),故于 2013 年 3 月 10 日再次转诊到我院。结合患者病理结果及影像学表现,从一元化角度考虑,诊断为血行播散性肺结核和结核性脑膜炎(脑内结核球型)。给予抗结核药物治疗 10 d,采用异烟肼 0.8 g/次+利福平 0.45 g/次,1 次/d,静脉滴注;乙胺丁醇 0.75 g/次+吡嗪酰胺 1.5 g/次,1 次/d,口服。辅以降颅内压治疗(甘露醇 250 ml/次,每 6 h 1 次,静脉滴注)、糖皮质激素治疗(地塞米

松 10 mg/次,1 次/d,静脉滴注)、保肝治疗[水飞蓟宾胶囊(70 mg/次,3 次/d,口服)联合复方二氯醋酸二异丙胺注射液(80 mg/次,1 次/d,静脉滴注)],于 3 月 19 日行痰结核分枝杆菌耐药(利福平、异烟肼)基因芯片检测,检出结核分枝杆菌耐药基因,为 *katG*、*inhA* 野生型。

患者经抗结核药物治疗后效果不佳,于 2013 年 3 月 20 日开始出现意识模糊,考虑存在免疫功能低下可能,于次日行 T 细胞亚群检查,结果为 $CD4^+$ T 淋巴细胞:280 个/ μ l(正常值 410~1590 个/ μ l);自然杀伤(natural killer, NK)细胞:51 个/ μ l(正常值 90~590 个/ μ l);B 细胞:15 个/ μ l(正常值 90~660 个/ μ l)。提示患者细胞免疫功能低下,遂调整治疗方案,抗结核治疗改为前述抗结核治疗方案加用 Lfx(0.3 g/次,2 次/d,静脉滴注)、糖皮质激素治疗改为地塞米松 10 mg/次,2 次/d,静脉滴注,并加用抗感染治疗(头孢吡肟 2.0 g/次,2 次/d,静脉滴注);治疗 17 d 后效果仍不佳,患者意识不清

逐渐加重,于 2013 年 4 月 5 日加用呋塞米(40 mg/次,2 次/d,静脉推注)脱水降颅压,患者病情仍无改善,于 2013 年 4 月 7 日死亡。最终临床诊断(2013-04-07)为血行播散性结核病(包括肺部表现、颅内表现,同时考虑胰腺、脾脏、肝脏都有结核感染可能)。

临床会诊过程

赵雪瑶(结核性脑膜炎诊断与治疗中心,医师):本例患者为中年男性,间断发热、咳嗽 3 个月后就诊。肺部 CT 扫描:双肺上、中、下叶可见弥漫分布的粟粒状结节影,部分融合,右肺上叶可见结节状高密度影,综合后期痰标本耐药基因芯片检查结果,考虑诊断为血行播散性肺结核。头颅 MRI 检查:可见脑干、双侧小脑半球及脑实质内多发结节状及环状长 T_1 长 T_2 信号改变、FLAIR 图像呈高信号的异常信号影,增强后呈环形强化。一般颅内结核结节多为结节中心干酪样坏死,周围肉芽肿包绕,但当直径较大或干酪样坏死组织融合面积较大时则表现为环形病灶(简称“肉芽肿环”),呈圆形、类圆形或不规则环形。 T_1 WI 可见中心干酪样坏死呈低信号,其外周肉芽肿环呈相等或略高信号; T_2 WI 表现分为 3 种:当干酪样坏死未液化时,中心区域为低信号、肉芽肿环为高信号;当干酪样坏死液化时,中心区域为高信号、肉芽肿环为低信号;当干酪样坏死部分液化时,中心呈混杂信号。增强后,肉芽肿环的 T_1 WI 均表现为明显强化^[2]。本例患者头颅 MRI 表现较符合脑实质结核特点,综合颅内病灶术后病理结果,颅内病变考虑诊断为结核性脑膜炎(颅内结核球型)。病程早期实验室检查提示肝功能异常,并存在 PLT 计数减少、WBC 计数降低;肝、胆、脾彩色超声检查提示脾脏、胰腺增大。综合后期患者经抗结核药物和糖皮质激素治疗后肝功能异常及血液系统检测均好转,虽无病理学诊断依据,但考虑不除外肝、脾、胰腺结核可能。综上,考虑诊断为血行播散性结核病。

患者入院时检查 T-SPOT. TB 阴性,痰涂片抗酸杆菌检测阴性,脑脊液细胞数正常,无脑膜炎表现,无结核病实验室诊断依据。且患者 PLT 减少明显,难以行支气管镜、经皮肺穿刺活检等检查,又因肝脏及血液系统受累明显,抗结核药物难以应用,导致早期抗结核药物治疗种类、力度不足,难以通过临床诊断性治疗来进一步明确诊断,为早期诊断带来困难。后期 T 细胞亚群检查提示患者细胞免疫功能差,这也可能是造成患者病程早期检查无结核病相关阳性结果及后期治疗效果不佳的原因。综上所述,可以看出,此类型患者可能因为感染结核分枝杆菌后,自身免疫功能被抑制,导致免疫功能低下^[3],进一步加重结核分枝杆菌播散,并可因多脏器损伤直接影响抗结核药物治疗的应用。故此类患者的早期诊断及治疗是十分重要的,临床综合诊断及诊断性治疗是正确诊治的首要措施,并应在治疗过程中逐步寻求实验室诊断依据,进一步完善诊断。

秦桂香(结核性脑膜炎诊断与治疗中心,主治医师):结合患者全身表现,本例患者符合血行播散性结核病特点。初

次就诊 T-SPOT. TB 检查阴性,痰抗酸杆菌、脱落细胞检查阴性,提示结核病症状不典型。应注意与下列疾病进行鉴别:(1)肺癌、脑转移瘤、胰腺肿瘤、血液系统肿瘤。患者双肺弥漫分布粟粒状阴影,部分融合,纵隔可见肿大淋巴结,颅内多发病灶,胰腺体积增大,应注意与肺癌、胰腺肿瘤鉴别。但患者发热明显,发热症状出现 3 个月后发现肺部阴影及多脏器受累,气促症状出现较晚,颅内病灶形态较符合典型脑实质结核影像学表现,腰椎穿刺术检查结果未见异常改变,故考虑诊断为肿瘤的可能性不大。(2)结节病:结节病是一种非干酪样坏死性上皮细胞肉芽肿炎性疾病,以侵犯肺实质为主,并可累及全身多脏器。其影像学改变可见双肺弥漫性病变及肺门淋巴结肿大。但此病多数患者可自行缓解,病情稳定,无症状者无需治疗,治疗上多以糖皮质激素为主。而本例患者全身症状重,颅内多发病灶,病情逐渐加重,不符合典型结节病患者的临床表现,可除外。综上,此患者虽实验室诊断依据不充分,但结合影像学变化及全身多器官系统受累情况,考虑诊断血行播散性肺结核。临床上在实验室诊断依据不充分的前提下,可给予诊断性临床治疗,观察疾病转归情况。一般状态良好的患者,应早期行组织病理学检查,积极寻求确诊依据,避免延误疾病的诊断及治疗。

孙力(结核性脑膜炎诊断与治疗中心,副主任医师):本例患者符合血行播散性结核病诊断,根据血行播散性结核病的病情特点和进展程度,应在抗结核药物治疗的基础上,辅以糖皮质激素治疗及支持对症治疗。(1)因为患者存在肝功能异常、PLT 及 WBC 计数减少、听力下降等症状,在抗结核药物的选择上,应避免使用有明显药物不良反应的药物,如利福平对血液系统、吡嗪酰胺对肝脏功能、氨基糖苷类药物对听力系统等,导致以上药物难以应用于抗结核药物治疗中;考虑氟喹诺酮类药物对肝脏损伤较小,并可透过血脑屏障,故抗结核治疗方案暂时为异烟肼(0.3 g/次,1 次/d,静脉滴注)+乙胺丁醇(0.75 g/次,1 次/d,口服)+左氧氟沙星(0.6 g/次,1 次/d,静脉滴注)。(2)糖皮质激素具有抗炎、抗过敏以及免疫抑制等作用,可减少炎性渗出物分泌量,减轻颅底和椎管粘连、阻塞,进而避免缺血性脑卒中的发生;另外,糖皮质激素能明显减少抗结核药物相关的不良反应,有效改善患者的预后,提高患者生活质量^[4]。尤其在结核性脑膜炎及血行播散性肺结核的治疗中,在有效抗结核药物保护下应用糖皮质激素治疗可取得良好的预后。本例患者为血行播散性结核病,以肺部及脑部受累为主要表现,同时存在血液系统改变及肝功能异常,早期糖皮质激素的应用有助于减少药物性肝损伤的发生^[5],还可起到提升 PLT 计数的作用。因此,糖皮质激素治疗无论是在短期内控制病情,还是改善预后及预防并发症方面都是十分重要的。而在治疗过程中如何把握糖皮质激素的用量、疗程及避免并发症的发生等问题,是现阶段必须研究的问题;同时不同种类的糖皮质激素应用的适应证、减量的方案,以及是否可以多种糖皮质激素联合应用?不同效价的糖皮质激素每日给药时间不同,能否出现不同的治疗效果?对于免疫功能低下的患者,应用

糖皮质激素过程中是否需要预防性应用抗真菌药物? 这些都是临床中有待解决的问题。(3) 此类患者存在多脏器损伤, 在抗结核药物及糖皮质激素治疗的基础上, 支持对症治疗十分重要。① 血液系统方面的治疗上主要以提升 WBC 药物及 PLT 药物为主, 并可给予间断输注机采 PLT, 一般可有所改善。② 对于脑实质结核的患者, 若未并发脑膜炎, 可不予频繁腰椎穿刺术检查及鞘内治疗, 腰椎穿刺术可作为常规复查项目, 明确是否存在颅内压增高, 并在出现病情变化时应首先注意是否并发脑膜炎。若患者颅内压增高, 应依据颅内压情况给予甘露醇脱水, 同时注意观察颅内病灶周围水肿情况, 减量过程中应随时观察患者病情变化。③ 因本例患者在未进行抗结核药物治疗前已存在肝脏的明显损伤, 加之抗结核药物治疗会进一步加重肝脏损伤, 故应注意给予积极的保肝治疗, 以利于抗结核药物治疗的治疗效果及转归。综上, 此类患者的治疗是一个综合的过程, 各个治疗环节相互影响, 相互制约, 制定切实有效的治疗方案, 是决定患者预后的关键。

韩利军(结核性脑膜炎诊断与治疗中心, 主任医师): 上述 3 名医生从患者的诊断、鉴别诊断、治疗方面提出了自己的意见。本例患者虽然诊断明确, 经积极治疗后肝功能异常、血液系统改变有所好转, 但最终预后不佳。分析治疗过程, 有以下几点问题需要进一步探讨:

1. 患者经抗结核药物治疗辅以糖皮质激素治疗后, 肺部病变吸收较快, 但颅内病变加重, 考虑肺部及脑部治疗效果不平行的原因可能为: (1) 结核性脑膜炎患者, 由于炎症反应导致血管通透性增强, 抗结核药物更易透过血脑屏障, 但本例患者脑内病灶表现为单纯结核球, 无并发脑膜炎, 药物难以透过血脑屏障, 异烟肼虽可透过血脑屏障, 但早期因患者存在肝损伤导致给药量明显不足, 难以达到结核性脑膜炎的治疗要求; (2) 患者虽病史较长, 但肺部病变出现较晚, 病变程度较轻, 糖皮质激素治疗对于肺部早期渗出性病变的吸收疗效较好; (3) 肺脏血供丰富, 致抗结核药物更易达到有效的血药浓度; (4) 后期虽给予积极有力的抗结核药物治疗和大剂量糖皮质激素治疗(地塞米松: 10 mg/次, 2 次/d, 静脉滴注), 但已错过结核性脑膜炎药物治疗的最佳时机; (5) 患者颅内病灶活检手术术后创口愈合不佳, 手术后机体免疫力进一步下降。综上原因, 最终导致治疗无效, 患者死亡。

2. 本例患者是否符合无反应性结核病诊断? 无反应性结核病是一种少见的严重的全身性结核病, 是血行播散性结核病的一种特殊类型^[6], 是细胞免疫抑制性结核病, T 细胞免疫功能低下是发病的关键因素^[7]。该病临床症状不典型, 由于常侵犯消化系统(如肝、肠管、脾、胰腺等)、中枢神经系统(如脑和脑膜等)和血液系统, 临床可表现为高热、寒战、周身疼痛、乏力, 肝脾及淋巴结肿大、黄疸、水肿、贫血、PLT 减少等症状, 而呼吸道症状轻微或出现较晚, 结核菌素试验多阴性, 病理形态不典型^[7]。本例患者症状及后期细胞免疫功能检查结果差, 均符合无反应性结核病特点。但术后病理改变提示, 可见多个上皮样细胞结节形成, 结节中央凝固性坏

死, 符合以下诊断: 坏死性肉芽肿性炎, 伴有大量中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞及吞噬细胞浸润; 局部蛛网膜下腔可见炎症细胞渗出。尽管本例患者病理改变存在凝固性坏死灶, 但还可见多个上皮细胞结节, 此不符合无反应性结核病病理特点(明显的变质坏死灶, 周围缺少类上皮细胞、朗格汉斯巨细胞等); 且患者颅内多发大小不等环形强化结节状病灶呈随机分布, 部分结节聚集成簇, 这些都是颅内结核性肉芽肿的典型影像学改变, 也不符合无反应性结核病特点。综上, 本例患者无反应性结核病诊断不成立。

讨 论

血行播散性结核病是结核分枝杆菌一次或反复多次通过淋巴系统或血液循环系统, 可累及全身多脏器系统病变, 绝大多数患者病程中会有肺脏受累表现, 是一种具有高致死可能性的结核感染形式。血行播散性肺结核为其常见播散形式, 其诊断依据为: (1) 出现不明原因发热, 伴或不伴呼吸道症状; (2) 存在乏力、纳差、消瘦等结核中毒症状; (3) 结核菌素试验强阳性, 血清抗结核抗体阳性; (4) 抗结核药物治疗有效; (5) 并发肺外病变的患者, 肺外组织病理检查证实为结核病变; (6) 痰结核分枝杆菌 PCR 检测阳性; (7) 胸部 X 线摄片或肺部 CT 扫描可见弥漫性粟粒状结节伴或不伴磨玻璃状及斑片状、条索状结节影, 伴或不伴胸腔积液及胸膜增厚、纵隔淋巴结肿大钙化等影像改变, 临床可除外其他非结核性肺部疾病; (8) 痰涂片或痰培养阳性; (9) 支气管肺泡灌洗液(BALF) 检出抗酸分枝杆菌; (10) 支气管或肺部组织病理证实为结核病变。判断标准: 10 条中具备第 7 条+1 至 6 条中的任何 2 项, 或具备第 7 条+9 至 10 条中的任何 1 项即可确诊^[8]。同时, 若出现结核分枝杆菌播散造成全身多脏器病变时, 则可诊断血行播散性结核病。不同于我们常见的结核病, 血行播散性结核病常缺乏结核病的典型症状, 缺乏单一系统受累所表现出的临床特异性, 临床表现多种多样, 而且随着近年来艾滋病患者的增加, 以及免疫抑制剂和糖皮质激素临床应用的增多, 并发 DTB 患者逐年增高, 导致 DTB 患者的临床表现更加不典型。若肺内病变影像学检查表现较典型, 则相对较易诊断, 但仍易忽视其他肺外系统、器官的结核病灶, 容易出现误诊、漏诊和误治。

本例患者为中年男性, 既往体健(体力劳动者), 以呼吸系统症状为首表现, 间断发热, 慢性起病, 病情进展迅速。入院时出现多脏器受累, 血液系统改变明显, 表现为 WBC、PLT 计数明显降低; 消化系统改变明显, 出现肝、脾、胰腺肿大, 同时伴有 ALT 及胆红素升高。脑脊液常规生化检查提示蛋白水平高于正常, 细胞数正常; 颅内病灶呈环状长 T₁ 长 T₂ 信号改变、FLAIR 图像呈异常高信号影, 增强后呈环形强化, 无脑膜炎表现, 仅为脑内结核球。入院检查显示: T-SPOT. TB 阴性、痰抗酸杆菌涂片阴性。治疗 3 个月后进行 T 淋巴细胞亚群检查(2013-3-21): CD4⁺ 细胞 280(410~1590)个/μl; NK 细胞 51(90~590)个/μl; B 细胞 15(90~660)个/μl。术后病理结果符合坏死性肉芽肿性炎诊断, 经

北京协和医院病理科会诊考虑为结核性肉芽肿。结合患者入院时实验室检查及影像学资料,以及后期颅内病变组织病理检查结果,可诊断为血行播散性肺结核、结核性脑膜炎(脑内结核球型)。同时患者出现多脏器损伤,在未使用抗结核药物治疗前已出现 WBC、PLT 降低,肝、脾、胰腺肿大及 ALT 和 AST、胆红素升高等表现,因患者家属不同意尸检,未能行其他脏器活检病理检查,但仍考虑不排除存在肺结核、脾结核、胰腺结核的可能,故最终诊断为血行播散性结核病。

结合本例患者的诊治过程,总结此类型患者常见误诊原因及诊断难点为:(1)临床表现不典型:常见症状发热、咳嗽、胸痛、气促等均易误诊为其他呼吸系统疾病,如:上呼吸道感染、慢性支气管炎等;血液系统改变易误诊为血液病而给予相应治疗;消化系统改变易误诊为其他消化系统疾病,如肿瘤类疾病。(2)影像学改变出现较晚,多数患者仅能在影像学出现典型结核影像后才被诊断为结核病。若为典型粟粒状结节影,则较易诊断,否则早期易诊断为其他肺部疾病,延误病情的诊治。(3)诊断性治疗是结核病诊断中的一个重要手段,若抗结核药物治疗有效,则可间接证明结核病诊断的正确性。本例患者在治疗过程中,因患者存在肝功能及血液系统异常,虽考虑有可能伴有肝、脾及胰腺结核,但未能明确诊断,导致抗结核药物应用剂量及种类均不足,使得诊断性抗结核药物治疗效果不佳,最终出现误诊为其他疾病的可能。(4)存在不同程度的免疫功能缺陷,导致结核病相关检查(如血清结核抗体、T-SPOT、TB 及结核菌素试验)均表现为阴性,而常规痰抗酸杆菌检查阳性率较低,均可影响疾病的诊断。(5)综合性医院医师对结核病警惕性不足,往往因症就诊,只注意某部位的症状体征,而忽视全身情况的检查^[9],易造成误诊、漏诊。

血行播散性结核病导致全身多脏器受累,早期治疗是决定患者预后的关键;但若早期诊断困难,在疾病晚期时才给予抗结核药物治疗,加之多数患者存在免疫功能低下及多脏器受累,对于抗结核药物不良反应的耐受性较差,导致用药种类及剂量均不足,难以得到良好的治疗效果,最终导致预后不佳。故对于此类患者的诊断,应尽量做到以下几点:(1)不明原因长期发热的患者应详细询问病史,认真进行体格检查,完善影像学及实验室检查,提高临床医生对于结核病的警惕性。(2)在早期诊断过程中,面对结核病相关检查的阴性结果不要轻易否定结核病,若临床中存在怀疑,应尽量寻求病理学及病原学诊断依据。如应用核酸扩增 PCR 方法检测痰标本,阳性率高于普通涂片;行纤维支气管镜刷检、支气管肺泡灌洗液标本涂片和病理检查,65%可获得快速诊

断^[10]。(3)临床诊断中高度怀疑结核病的患者,可早期给予诊断性抗结核药物治疗,密切观察病情进展情况。(4)出现多脏器功能损伤的患者,应及早进行相关科室会诊,给予相应治疗,避免抗结核药物的不良反应进一步加重多脏器损伤。(5)临床上治疗效果不佳的患者,也应注意是否存在耐药结核病的可能。(6)在抗结核药物治疗的基础上,还应给予全身对症支持治疗及营养支持治疗。昏迷患者应注意预防感染、保持呼吸道通畅;对于并发颅内结核的患者,应根据颅内压情况给予脱水降颅压治疗,并注意补充电解质;若脑脊液细胞数、蛋白及颅内压均增高,可给予鞘内注射治疗,但应注意无菌操作及治疗频率,随时根据患者脑脊液变化调整治疗方案。

当前结核病临床表现日趋复杂,且随着免疫抑制剂的大量应用,HIV 感染及免疫功能低下人群的逐渐增多,不典型结核病也逐渐增多。虽然此类血行播散性结核病患者诊断困难,但如果能认真做好结核病的筛查,做到早诊断、早治疗,则对改善患者预后,降低死亡率有重要意义。这就要求临床医生应不断提升自身的专业素质,做好结核病的检查及宣传教育工作,并能正确运用各种临床检查技术结合患者临床症状做出综合分析,以减少临床误诊、漏诊及误治。

参 考 文 献

- [1] 马均. 结核病学. 北京:人民卫生出版社,2006:256.
- [2] 中华医学会结核病学分会,结核影像学分型专家共识编写组. 颅内结核影像学分型专家共识. 中华结核和呼吸杂志,2015,38(11):805-809.
- [3] Wang J, Li BX, Ge PP, et al. *Mycobacterium tuberculosis* suppresses innate immunity by coopting the host ubiquitin system. Nat Immunol,2015,16(3):237-245.
- [4] 秦灵芝,李玮,黄月,等. 糖皮质激素在结核性脑膜炎治疗中的应用. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(23):91-92.
- [5] 李有才,沈明艳,周震,等. 糖皮质激素辅助治疗血行播散性肺结核的临床效果观察. 中国防痨杂志,2015,37(5):494-497.
- [6] 温文沛,梁国飞,梁国添. 细胞免疫抑制性肺结核的临床特征分析. 实用医学杂志,2009,25(1):14-16.
- [7] 王巍,王安生,王仲元,等. 无反应性结核病的临床特征与文献复习. 中国综合临床,2004,20(11):992-993.
- [8] 韩喜琴,高微微,黄学锐,等. 成人血行播散性肺结核 202 例临床及影像分析. 中国防痨杂志,2009,31(7):425-429.
- [9] 张钦发. 血行播散型结核病 69 例误诊探析. 临床误诊误治,2002,15(4):282-283.
- [10] 张晓彤,李龙芸,张力,等. 27 例血行播散型结核病临床分析. 中华内科杂志,2004,43(1):41-44.

(收稿日期:2016-11-09)

(本文编辑:孟莉 范永德)