

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525069

· 临床报道 ·

颅底侵袭性曲霉菌感染的临床分析

李婕, 贺楚峰, 范若皓, 高可雷

(中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉重大疾病湖南省重点实验室 国家老年疾病临床医学研究中心, 湖南 长沙 410008)

摘要: **目的** 探讨免疫功能正常的颅底侵袭性曲霉菌感染患者的临床表现、诊断及治疗策略。**方法** 报道2例免疫功能正常的颅底侵袭性曲霉菌感染患者,详细描述其临床表现、影像学特征、手术及抗真菌治疗过程,并复习总结相关文献。**结果** 2例患者均通过鼻内镜手术切除病变组织,病理检查确诊为曲霉菌感染。术后给予伏立康唑长期抗真菌治疗,随访期间症状明显改善。**结论** 颅底侵袭性曲霉菌感染在免疫功能正常的患者中较为罕见,诊断困难。典型的影像学表现有助于鉴别诊断,鼻内镜手术联合长期抗真菌治疗是有效的治疗策略,早期诊断和积极治疗对改善预后至关重要。

关键词: 鼻内镜; 颅底; 侵袭性曲霉菌病; 免疫功能

中图分类号: R765.9

Clinical analysis of invasive aspergillosis of the skull base

LI Jie, HE Chufeng, FAN Ruohao, GAO Kelei

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital of Central South University, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Hunan Provincial Key Laboratory of Major Otorhinolaryngology Diseases, Changsha 410008, Hunan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical manifestations, diagnostic methods and treatment strategies of patients with invasive aspergillosis of the skull base in immunocompetent individuals. **Methods** Two cases of invasive aspergillosis of the skull base in immunocompetent patients were reported, detailing their clinical presentations, imaging features, surgical procedures, and antifungal treatments. Relevant literature was also reviewed. **Results** Both patients underwent endoscopic surgery to remove the lesions, with pathological confirmation of Aspergillus infection. Postoperative long-term antifungal therapy with voriconazole was administered, resulting in significant symptom improvement during follow-up. **Conclusions** Invasive aspergillosis of the skull base is rare in immunocompetent patients and challenging to diagnose. Typical appearances in image examinations are helpful for differential diagnosis. Endoscopic surgery combined with long-term antifungal therapy is an effective treatment strategy. Early diagnosis and aggressive treatment are crucial for improving prognosis.

Keywords: Nasal endoscopy; Skull base; Invasive aspergillosis; Immunologic function

颅底侵袭性真菌感染是一种罕见但危及生命的临床病症,其中曲霉菌属为主要致病菌^[1]。全球每年约有190万人受颅脑真菌感染影响,每年约有160万人因此死亡^[2]。而颅底侵袭性曲霉菌仅占所有颅脑真菌感染的5%^[3],发病率低,据Shah等^[4]报道,在2016年使用关键字“侵袭性曲霉菌”和“颅底”进行搜索时,在PubMed已发表文献中未找到涉

及该实体的病例系列。但该病的死亡率高,根据患者个体免疫功能不同,死亡率可达28%~95%^[3,5-6]。因其对邻近组织的快速浸润和破坏,临床表现无明显特异性、进展隐匿,在影像学中可有骨质破坏表现,故容易与肿瘤或肉芽肿性疾病混淆^[7],术前不易作出明确诊断,其诊疗常面临重大挑战。尤其是该病传统认为好发于免疫功能低下的

基金项目:湖南省自然科学基金青年基金项目(2022JJ40780)。

第一作者简介:李婕,女,在读博士研究生,住院医师。

通信作者简介:高可雷,男,博士,副主任医师。

宿主(如糖尿病、长期糖皮质激素使用或血液系统恶性肿瘤患者)^[8-9],这导致其在免疫功能正常患者中的诊断更为困难。

侵袭性曲霉菌感染的确诊仍需依靠组织病理学中菌丝结构的识别,以及PCR或宏基因组测序等非培养分子检测技术^[10]。采用长期全身抗真菌治疗(如伏立康唑)联合手术清创仍是核心策略^[10]。

本文报道了2例罕见的免疫功能正常患者颅底曲霉菌感染的临床表现和诊疗经过,着重强调了该病可用于鉴别诊断的影像学细节和积极手术联合长期抗真菌治疗对改善预后的关键作用。

1 病例分析

1.1 病例1

患者,男,51岁,既往体健,否认高血压、糖尿病等病史。4年前确诊为鼻咽癌(T3N2M0,IV期)后于当地肿瘤医院行紫杉醇+顺铂化疗+尼妥珠单抗免疫治疗,配合精准定位的螺旋断层放射治疗1疗程后病情好转,鼻咽部及颅底部病灶明显缩小,仅剩淋巴结仍有活性病灶残余。综合治疗后患者出现甲状腺功能减退、张口受限等后遗症。3年前患者继续规律行卡瑞利珠单抗+甲磺酸阿帕替尼靶向免疫治疗方案22次巩固疗效,后因发现肺部纤维化暂停治疗。1个月前患者外出旅游后出现左侧面部麻木,伴左耳痛、耳闷,放射至左侧头痛。随后出现左侧面部抽搐,且疼痛感日渐加重,自觉左耳听力较前下降。于当地医院行消炎、止痛、鼓室注药等对症治疗无好转。完善EB病毒三项联合检测提示EB病毒早期抗原IgA抗体(EA-IgA)阳性,PET-CT提示鼻咽左侧顶后壁、左侧眼眶尖下缘内侧、左侧筛顶后壁仍有代谢增高,考虑仍有活性病灶残余。患者遂于我院就诊,以左侧耳痛伴面部抽搐1个月入院。入院后完善相关检查,真菌(1-3)- β -D-葡聚糖检测(G试验)和曲霉菌半乳甘露聚糖检测(GM试验)结果为阴性,CT可见眶上裂内壁及前床突骨质增厚并部分缺损;MRI水平位可见自颈内动脉水平段前方向上至眶上裂的强化病灶,冠状位上可见左侧眶上裂至麦氏囊及颅中窝的不均匀强化灶,怀疑鼻咽癌复发,在排除手术禁忌证后于全麻鼻内镜下行颅底肿物切除术及颅底缺损重建术,术中在MRI提示的病灶区域均可见灰白色肿物,彻底清除肿物后以生物膜及游离鼻中隔黏膜瓣修补左侧中颅窝底缺损及裸露硬脑膜,术后病理见真菌孢子及菌丝,倾向曲霉

菌,未见鼻咽癌复发迹象。对标本进行宏基因组测序,提示烟曲霉菌感染。术后5d患者诉耳痛及头痛减轻,面部麻木感(V2、V3分布区域)加重,无面部抽搐。之后予口服伏立康唑(首日负荷剂量为400mg,维持剂量为200mg),持续抗真菌治疗6个月,按时监控血药浓度及肝肾功能,维持血药浓度在0.5~5mg/L。半年后复查,患者仍有面部感觉麻木,MRI结果对比术前见颈内动脉水平段前方、眶上裂与麦氏囊的病变已为瘢痕替代。病例1手术前后典型影像学图片见图1。

1.2 病例2

患者,女,59岁,既往体健,否认高血压、糖尿病等病史,免疫功能正常。1个月前因头痛半年、左眼视力下降3个月在当地医院鼻内镜下行蝶窦开窗术,术后病理示黏膜慢性炎症,有鳞状上皮化生、间质肉芽组织增生,伴大量淋巴组织、浆细胞浸润,继发感染,微脓肿形成。术后疼痛较术前缓解,但仍有反复。术后16d患者仍有头痛,并出现左上睑下垂、左眼球固定、活动受限,左眼球较右眼突出,于当地医院行抗炎止痛治疗后效果欠佳,转我院后完善检查,CT提示左侧蝶窦外壁、眶上裂内壁的骨质增生并破坏,MRI可见左侧眶上裂及颅中窝增强灶,病灶挤压包绕邻近的左侧颈内动脉海绵窦段-眼段,结合病史、体征及检查结果,考虑颅底侵袭性真菌病,遂在全麻鼻内镜下行颅底肿物切除及眶上裂病变切除术,术中磨除蝶窦下壁,见蝶窦内坏死病变突破左侧蝶窦外侧壁,眶尖及海绵窦内可见大量坏死及真菌样病变,彻底清除病变后以中鼻甲游离瓣覆盖蝶腭孔区。术后病理见真菌孢子及菌丝,倾向曲霉菌感染。真菌培养提示烟曲霉菌感染。术后5d,患者诉头痛较术前减轻。之后予口服伏立康唑(首日负荷剂量为400mg,维持剂量为200mg),每日2次,持续抗真菌治疗6个月,按时监控血药浓度及肝肾功能,维持血药浓度在0.5~5mg/L。术后半年复查,见左上睑无明显下垂,左眼球仅外展受限;MRI检查提示左侧眶上裂至海绵窦、包绕颈内动脉的病变已为瘢痕替代。病例2手术前后典型影像学图片见图2。

2 讨论

颅底侵袭性曲霉病大约占有所有颅脑真菌感染的5%^[3]。烟曲霉菌是最常见的病原体之一,因为它是一种最常见的空气传播腐生真菌,具有腐生特性,

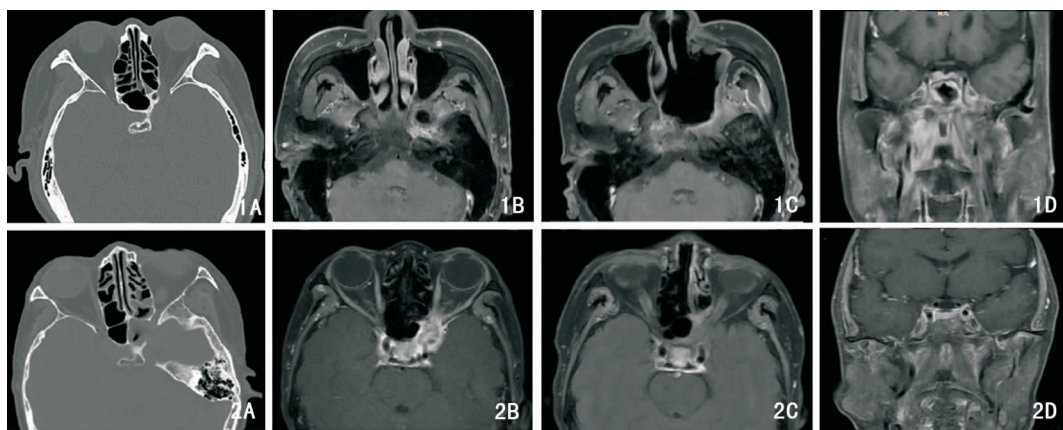


图1 病例1 治疗前后影像学检查 1A:治疗前水平位 CT;1B:治疗前水平位 MRI 增强;1C:治疗后6个月水平位 MRI 增强;1D:治疗后6个月冠状位 MRI 增强 图2 病例2 治疗前后影像学检查 2A:治疗前水平位 CT;2B:治疗前水平位 MRI 增强;2C:治疗后水平位 MRI 增强;2D:治疗后冠状位 MRI 增强

并且倾向于在鼻和鼻窦的微需氧环境中生长^[11]。颅脑曲霉病的发生很大程度上取决于患者的免疫状态:处于免疫抑制状态,比如患有艾滋病或长期应用免疫抑制剂的患者,由于不能对真菌产生有效的免疫反应,因而更容易发病。在免疫功能正常的患者中,真菌为了入侵,需要逃避吞噬细胞的吞噬,阻断T和B细胞的活化以及自然杀伤细胞的产生^[4]。

本报告第1例患者有鼻咽癌的多次综合治疗病史。鼻咽癌的综合治疗以放疗为主^[12],放疗范围通常包括了鼻咽及部分蝶窦和中颅窝底。放疗可以导致鼻咽及颅底局部的血供变差、软组织坏死及骨髓炎、局部屏障功能丢失及免疫功能下降。第2例患者的病变部位深在,蝶筛隐窝与蝶窦黏膜炎症肿胀后可能造成窦腔内压力增高,导致病变侵袭性增强;鼻腔和鼻窦被机械性阻塞时,也可形成有利于真菌生长的微需氧环境;既往鼻腔鼻窦手术导致局部黏膜缺损和骨质裸露,增加了真菌入侵深部组织的风险。

早期诊断和治疗对改善颅底受累患者预后至关重要。对于免疫抑制的患者,通常会将真菌感染等特殊的机会感染纳入鉴别诊断,但对于免疫功能正常的患者,其诊断有一定的难度:首先,该病的临床表现特异性不强,早期常表现为鼻塞、鼻出血和头痛,与一般的鼻-鼻窦炎性疾病较难鉴别,直到出现眼部症状和神经损害,提示眼眶、颅底或颅内侵袭,才会得到重视^[10],但当真菌侵犯到眶尖,就很容易扩散到海绵窦和中颅窝,导致更差的预后^[13]。其次,该病早期的鼻内镜检查结果特异性也不强,常表现为苍白增厚的鼻-鼻窦黏膜,直到晚期才可能演变

为深色、坏死的黏膜,伴有溃疡、结痂或鼻中隔和鼻窦的骨质破坏。第三,曲霉菌感染没有特定的血清学检测,尽管可以对血清、支气管肺泡灌洗液或脑脊液进行G/GM试验,但该检测的敏感性和特异性仅为71%和89%^[14]。

即使患者已经出现了累及颅底的症状,其影像检查仍存在一定的模糊性:颅底侵袭性真菌感染在CT中可以表现为含有高密度团块的软组织病灶,多伴有邻近颅底骨质的破坏和增生;在MRI的T1加权像呈中等信号强度,T2加权像呈低信号强度,受累区域明显强化。这些特征反映了真菌团块、真菌刺激引起的骨炎和真菌侵袭造成的骨质破坏,但也可以解释为细胞堆积紧密、间质水分缺失的恶性肿瘤破坏颅底骨质的同时刺激颅底骨质增生。

因此病理学检查是诊断的关键,既可以排除潜在的恶性肿瘤,也可提供确诊的依据。病检组织除了进行常规的HE染色外,还需要使用PAS、Gomori或甲胺银格罗科特染色来显示真菌菌丝的存在^[14]。新的病原体检测技术,比如宏基因组测序,可以在没有见到明确真菌组织的情况下帮助医生快速、便捷地确定可疑的病原体,因此提高了临床对该病的诊断能力^[8]。

真菌侵犯局限在鼻腔、鼻窦和颅底时,患者的预后相对较好,累及硬脑膜但尚未侵入硬脑膜下造成脑水肿和脑炎时预后相对较差,已经侵入硬脑膜下的患者预后极差^[4]。患者死亡通常与真菌菌丝侵入血管导致血管狭窄、动脉瘤、多发脑梗死、脑膜炎、交通性脑积水以及广泛的脑/脑室内播散有关。与免疫功能低下的患者相比,免疫功能正常的患者预

后较好,但因诊断延迟和疾病扩散,死亡率仍高达 28%^[4]。本文报道的 2 例患者,有硬脑膜累及但未侵入硬脑膜下,无明显的脑实质受累水肿的表现,因此预后相对较好。

由于该病的罕见性,目前还没有标准的治疗方案。治疗取决于疾病的严重程度和患者的状态,通常涉及鼻腔、鼻窦的开放/清创手术和后续长期的抗真菌治疗。手术目的在于去除可能的真菌和无血管的坏死组织,改善术腔的通气和引流情况。之后长期维持抗真菌治疗,首选第二代三唑类药物,因为它们有更好的耐受性和较少的副作用^[15]。治疗期间应进行一系列临床监测,包括肝功能评估。建议每日服用 200 ~ 400 mg 的三唑类药物,疗程为 6 ~ 8 个月。在治疗的第 16 周、第 6 个月以及治疗结束后(超过 6 个月)进行影像学检查,最好使用 MRI,以评估治疗反应。一般首选伏立康唑,因为它在中枢神经系统中的渗透率较高,对于难治性感染可以考虑伊曲康唑^[16]。

综上所述,对于出现进行性加重的眼部症状和颅底神经功能损害的患者,要积极完善内镜和影像学检查,考虑特殊感染,尤其是颅底侵袭性真菌感染的可能。对既往存在鼻腔、鼻窦手术或颅底放疗病史者,更不应只考虑病变复发的可能。手术是改善症状、明确诊断的重要手段,积极手术有利于尽快确诊并尽早抗真菌治疗。治疗过程中需要定期复查,监测肝功能和药物可能的不良反应,并根据复查的影像结果,指导治疗疗程。

参考文献:

[1] 冯恩山,梁庭毓,曹杨,等. 中枢神经系统真菌感染的临床诊治[J]. 中华神经外科杂志, 2018,34(6):596 – 600.

[2] Reguera-Gomez M, Dores MR, Martinez LR. Innovative and potential treatments for fungal central nervous system infections[J]. Curr Opin Microbiol, 2023,76:102397.

[3] Borges A, Ferreira L, Pacheco R, et al. Invasive aspergillosis of the skull base in an immunocompetent patient: A diagnostic challenge[J]. BMJ Case Rep, 2021,14(11):e245517.

[4] Shah SR, Keshri A, Patadia S, et al. Invasive aspergillosis of anterior skull base in the immunocompetent host: Outcomes with a combined treatment modality-an institutional experience [J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2017,78(1):89 – 95.

[5] Panackal AA, Williamson PR. Fungal infections of the central

nervous system[J]. Continuum (Minneapolis, Minn), 2015,21(6 Neuroinfectious Disease):1662 – 1678.

[6] Ma Y, Li W, Ao R, et al. Central nervous system aspergillosis in immunocompetent patients: Case series and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2020,99(44):e22911.

[7] Kandahari N, Johnson SM, Thorp BD. Granulomatous inflammation of the skull base: A rare case of mycobacterium tuberculosis in the united states[J]. Laryngoscope, 2024,134(9):4023 – 4027.

[8] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组, 中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病专业委员会. 颅内曲霉菌病诊治中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2023,56(7):729 – 737.

[9] 严波,危维,杨晓彤,等. 侵袭性真菌性鼻窦炎引发颅脑并发症的临床诊治[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023,29(1):31 – 37.

[10] Siddiqui AA, Shah AA, Bashir SH. Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: Clinical spectrum and outcome in 25 cases[J]. Neurosurgery, 2004,55(3):602 – 611.

[11] Garcia-Giraldo AM, Mora BL, Loaiza-Castaño JM, et al. Invasive fungal infection by Aspergillus flavus in immunocompetent hosts: A case series and literature review[J]. Med Mycol Case Rep, 2019,23:12 – 15.

[12] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021,28(3):167 – 177.

[13] Fadda GL, Gisolò M, Crosetti E, et al. Intracranial complication of rhinosinusitis from actinomycosis of the paranasal sinuses: A rare case of abducens nerve palsy[J]. Case Rep Otolaryngol, 2014,2014:1 – 5.

[14] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases Society of America[J]. Infect Dis, 2016,63:e1 – 60.

[15] Mouas H, Lutsar I, Dupont B, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: A worldwide experience of 20 cases[J]. Clin Infect Dis, 2005,40:1141 – 1147.

[16] 崔南南. 曲霉菌感染分类及治疗药物进展[J]. 天津药学, 2019,31(2):62 – 67.

(收稿日期:2025 – 02 – 16)

本文引用格式:李婕,贺楚峰,范若皓,等. 颅底侵袭性曲霉菌感染的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025,31(5):86 – 89. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202525069

Cite this article as:LI Jie, HE Chufeng, FAN Ruohao, et al. Clinical analysis of invasive aspergillosis of the skull base[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025,31(5):86 – 89. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202525069