DOI:10.16016/j.2097-0927.202211158

新型隐球菌感染导致肾上腺皮质功能减退症1例报告并文献复习

刘宏伟,李世豪,朱 奕,桂志明,许志坚 524001 广东 湛江,广东医科大学附属医院泌尿外科

[摘要] **目的** 探讨肾上腺隐球菌病的临床特征、诊断和治疗方案,以提高临床医师对该疾病的认识。**方法** 分析本院2022年6月收治的1例新型隐球菌感染导致肾上腺皮质功能减退患者的临床表现、检验指标、影像学资料、术后病理结果,并结合相关文献复习。**结果** 本例患者出现头晕、乏力症状,全身多处色素沉着,2022年6月24日上腹部平扫CT提示双侧肾上腺多发结节状软组织影,2022年7月1日上腹部增强CT提示双侧肾上腺结节呈轻度不均匀强化,考虑肾上腺肿瘤可能性大,遂于2022年7月13日行后腹腔镜下右侧肾上腺部分切除术,术后病理提示隐球菌病。术后予伊曲康唑抗真菌治疗2周后自行停用,术后3个月复查CT提示双侧肾上腺多发占位,再次服用伊曲康唑治疗。**结论** 肾上腺隐球菌病患者通常出现头晕、乏力、全身多处色素沉着等肾上腺皮质功能减退的症状,腹部增强CT通常表现为肾上腺结节伴不均匀强化。确诊需要依靠病理学检查,治疗上可考虑行肾上腺切除术,术后给予抗真菌治疗。

[关键词] 新型隐球菌;播散性隐球菌病;肾上腺;肾上腺皮质功能减退症
[中图法分类号] R519.4; R586.1 [文献标志码] A

Adrenocortical insufficiency caused by *Cryptococcus neoformans*: a case report and literature review

LIU Hongwei, LI Shihao, ZHU Yi, GUI Zhiming, XU Zhijian Department of Urology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong Province, 524001, China

[**Abstract**] Objective To explore the clinical features, diagnosis and treatment regimen of adrenal cryptococcosis so as to improve awareness of this disease for clinicians. Methods The clinical manifestations, laboratory indicators, imaging data and postoperative pathological results of a patient with adrenocortical insufficiency caused by *Cryptococcus neoformans* infection admitted to our hospital in June 2022 were collected and analyzed, and the related literature was reviewed. Results This patient presented with dizziness, fatigue, and multiple pigmentations throughout the whole body. Upper abdominal plain CT scan on June 24, suggested multiple nodular soft tissue shadows in the bilateral adrenal glands, and the scan on July 1 suggested mild inhomogeneous enhancement of bilateral adrenal nodules, which may be adrenal tumors. Retroperitoneal laparoscopic partial adrenalectomy was performed on July 13. Postoperative pathology indicated cryptococcosis. The antifungal treatment with itraconazole was stopped after 2 weeks by himself. In 3 months after the operation, CT revealed multiple adrenal masses on both sides, and itraconazole was taken again for treatment. Conclusion Patients with adrenal cryptococcosis usually have symptoms of adrenocortical insufficiency such as dizziness, fatigue, and multiple pigmentations throughout the whole body. Abdominal enhanced CT usually indicates adrenal nodules with inhomogeneous enhancement. The diagnosis depends on pathological examination, and antifungal therapy can be considered after adrenalectomy.

[**Key words**] *Cryptococcus neoformans*; disseminated cryptococcosis; adrenal gland; adrenocortical insufficiency

Supported by the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2022A1515012195) and the Graduate Education Innovation Plan Project of Guangdong Province (2021JGXM061). Corresponding author: LIU Hongwei, E-mail: lhwhongwei@gdmu.edu.cn

[基金项目] 广东省基础与应用基础研究基金(2022A1515012195);广东省研究生教育创新计划项目(2021JGXM061)
[通信作者] 刘宏伟,E-mail: lhwhongwei@gdmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2023, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

播散性隐球菌病是一种由隐球菌感染引起的严重真菌病。新型隐球菌通常存在于土壤和鸟类的粪便中,目前认为隐球菌病主要通过呼吸道吸入隐球菌的孢子而获得[1]。隐球菌病属于机会性感染的疾病,多见于免疫功能低下的患者,例如获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS)、恶性肿瘤或使用免疫抑制剂的患者[2-3]。隐球菌病通常累及肺部和神经系统而引起肺炎和脑膜炎[4],而肾上腺受累并引起肾上腺功能不全非常罕见。目前国外关于新型隐球菌感染导致肾上腺功能不全的报道有 11 例左右,而国内只有 3 例[5-7]。本研究拟通过分析本院 1 例新型隐球菌感染引起肾上腺皮质功能减退患者的临床资料,并结合相关文献讨论,以提高临床医师对该病的认识,避免漏诊和误诊。

1　资料与方法

1.1　基本信息

男性,52 岁,因“头晕、乏力 1 个月余”于 2022 年 6 月 24 日入院。患者于入院前 1 个月余出现头晕、乏力、恶心、食欲减退等症状,无发热、咳嗽及呼吸困难。既往史:患者 1 年余前和 1 个月前有鸽子接触史并食用鸽子肾、鸽子汤,既往无高血压、糖尿病、冠心病、恶性肿瘤、结核等病史。查体:体温 36.6 ℃,脉搏 103 次/min,呼吸 18 次/min,血压:131/91 mmHg,全身多处色素沉着,以腋窝、腹股沟、手掌处明显,其余心、肺、腹查体未见明显异常。

1.2　观察指标

包括血常规、肝肾功能、血皮质醇、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体、结核抗体、甲状腺功能、肿瘤指标(AFP、CA125、CA199、CEA、PSA)、胸片、心电图、颅脑 CT、脑垂体 MRI、上腹部 CT 等。

2　结果

2.1　实验室检查结果

2022 年 6 月 24 日本院急诊检验结果提示患者血白细胞 10.13×10^9/L,血钠 115.2 mmol/L。2022 年 6 月 27 日血皮质醇与 ACTH 检测结果见表 1,HIV 抗体、结核抗体检测结果均为阴性,甲状腺功能未见异常,AFP、CA125、CA199、CEA、PSA 均为阴性。

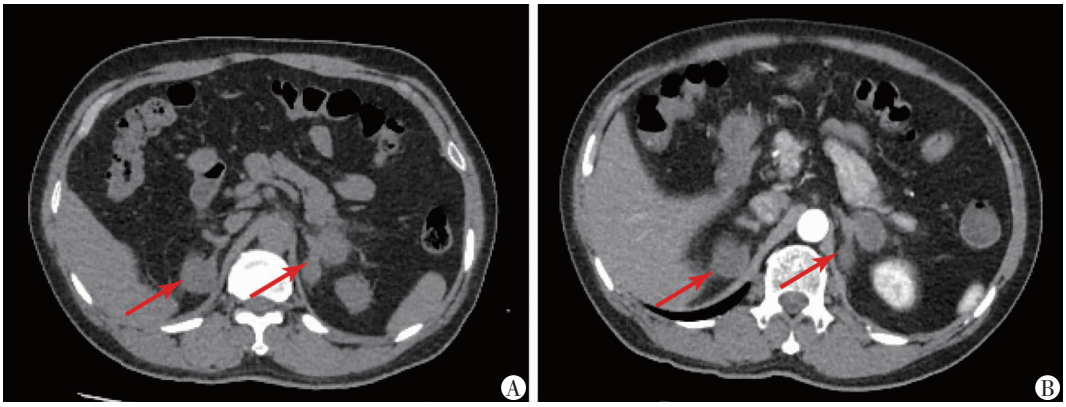
表 1　患者术前血皮质醇与 ACTH 检测结果

检测时间	皮质醇/μg·dL^{-1}	ACTH/pg·mL^{-1}
8 点	5.50(8.7~22.4)	892.00(0~46)
16 点	1.86(0~10)	9.57(0~46)
24 点	56.28(0~10)	49.66(0~46)

括号内数据为正常值范围

2.2　影像学检查结果

2022 年 6 月 24 日本院急诊颅脑 CT 平扫未见明显异常,上腹部 CT 平扫提示双侧肾上腺多发结节状软组织影,较大者约 21 mm×23 mm,考虑肿瘤性病变的可能性大(图 1A)。胸片、脑垂体 MRI 平扫未见明显异常;心电图提示窦性心动过速和 A 型预激综合征;2022 年 7 月 1 日上腹部增强 CT 提示双侧肾上腺多发结节,右侧肾上腺结节较大,约 24 mm×42 mm×34 mm,呈轻度不均匀强化(图 1B)。



A:平扫 CT　箭头示双侧肾上腺多发结节;B:增强 CT　箭头示双侧肾上腺结节呈轻度不均匀强化

图 1　患者术前腹部 CT 影像表现

2.3　诊疗经过与转归

根据患者的检验检查结果,初步诊断为:①双侧肾上腺腺瘤? ②肾上腺皮质功能减退症;③低钠血症。给予醋酸泼尼松片口服治疗(8 点 10 mg,16 点 5 mg)。2022 年 7 月 13 日在气管插管全麻下行后腹腔镜下右侧肾上腺部分切除术。术中见右侧肾上腺区不规则肿物,大小约 40 mm×35 mm,无明显包膜,质地较硬,与周围组织粘连严重。术后病理回报:右肾上腺坏死性肉芽肿性炎,镜下中央见大部分坏死,坏死组织内见大量空泡、亮环状的圆形/卵圆形孢子,周边上皮样细胞聚集及多核巨细胞反应,结合形态及特殊染色符合隐球菌病;免疫组化:CK(-),CD68(+);特殊染色:AB 染色(+),PAS 染色(+),六胺银染色(+),抗酸染色(-),见图 2。

患者最终诊断为肾上腺播散性隐球菌病。随后给予抗真菌治疗(伊曲康唑 100 mg,1 次/d),同时继续给予醋酸泼尼松片口服。患者抗真菌治疗 2 周后自行停用。2022 年 11 月 3 日复查血 ACTH 1 030 pg/mL(8 点),血皮质醇 1.09 μg/dL(8 点),血钠 133 mmol/L,血钾 4.28 mmol/L。2022 年 11 月 5 日上腹部增强 CT 提示:双侧肾上腺区见多发实质性肿块,边界清晰,较大者位于左侧肾上腺外支,大小约 24 mm×16 mm,增强扫描未见明显强化(图 3)。患者随后继续服用伊曲康唑抗真菌治疗。2023 年 2 月 16 日复查血 ACTH 1 131 pg/mL(8 点),血皮质醇 1.05 μg/dL(8 点),血钠 135 mmol/L,血钾 4.81 mmol/L。现患者继续服用伊曲康唑抗真菌治疗,疗效有待持续随访观察。

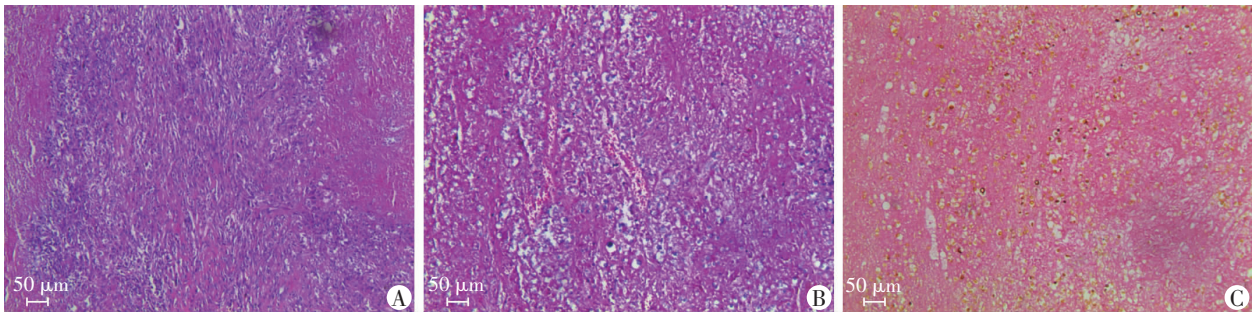
3　讨论

3.1　播散性隐球菌病的定义和病因

新型隐球菌是一种存在于土壤或鸟类粪便中的酵母样真菌。播散性隐球菌病是一种由隐球菌感染引起的严重真菌病。禽鸟类可能是播散性隐球菌病的主要传染源[6]。细胞介导和抗体介导的免疫反应有助于预防隐球菌感染的发生,对于免疫功能受损的患者,如恶性肿瘤、AIDS、器官移植等患者更容易感染隐球菌而引起播散性隐球菌病[8]。免疫功能正常的个体中发生播散性隐球菌病比较少见,但是也有少数病例报道[2,9]。

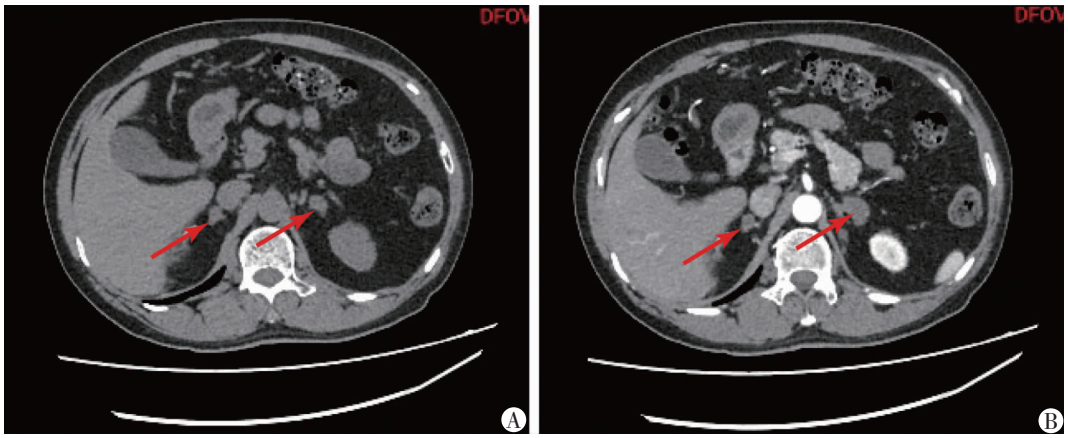
3.2　肾上腺隐球菌病的临床表现

肾上腺隐球菌病首次报道于1948年[10],国外报



A:HE 染色　镜下中央见大部分坏死,坏死组织内见大量空泡、亮环状的圆形/卵圆形孢子,周边上皮样细胞聚集及多核巨细胞反应;B:AB 染色阳性;C:六胺银染色阳性

图 2　患者术后右肾上腺病理学表现



A:平扫 CT　箭头示双侧肾上腺见多发实质性结节,左侧肾上腺结节较大;B:增强 CT　箭头示结节未见明显强化

图 3　患者术后 3 个月腹部 CT 影像表现

道该病的发生率为(100~140)/100 万[11],通常伴随肾上腺肿大和肾上腺皮质功能减退。肾上腺皮质功能减退症,是一种以肾上腺皮质功能低下为特征的疾病,导致肾上腺皮质分泌皮质醇和醛固酮不足。国外报道肾上腺皮质功能减退症的病因以自身免疫性肾上腺炎为主,国内以结核为主[6,12],而隐球菌感染引起该病比较罕见。播散性隐球菌病可以累及许多器官系统,包括中枢神经系统、肺部、骨、淋巴结、皮肤、肾上腺和眼睛等[3],肺炎和脑膜炎是最常见的临床表现[4]。当播散性隐球菌病累及肾上腺和其他组织器官时,除了可以引起疲劳、肌无力、低血压和全身多处色素沉着等肾上腺皮质功能减退的症状以外,还可以出现其他组织器官感染的相关症状。RANJAN 等[13]报道 1 例肾上腺合并肺部感染的播散性隐球菌病患者出现了发热、体质量减轻和心动过速等症状。AZIZ 等[14]报道 1 例肾上腺合并肺部、淋巴结感染的患者出现长达 6 个月的眩晕、右侧肢体无力、便秘等症状。

3.3 肾上腺隐球菌病的诊断和鉴别诊断

病理学检查是诊断肾上腺隐球菌病的金标准,在病理切片上发现隐球菌病原体可以确诊[15]。但隐球菌在常规 HE 染色中常表现为淡蓝色、淡红色或不显色的圆形空泡小体,容易漏诊,因此确诊通常需要进行特殊染色。目前特殊染色主要包括 AB 染色、PAS 染色和六胺银染色。隐球菌细胞壁在 AB 染色中呈蓝色,在 PAS 染色中呈红色,在六胺银染色中呈黑褐色[16-17]。若采用手术切除肾上腺送病理学检查,将会给患者带来较大的创伤,国内外有研究者选择超声引导下穿刺活检确诊肾上腺隐球菌病[3,5]。腹部增强 CT 对于肾上腺隐球菌病的诊断也有一定的价值。许多研究者报道肾上腺隐球菌病在腹部增强 CT 中表现为肾上腺肿大伴边缘强化[6,13,18]。而王强等[15]和康巍等[5]报道该病在腹部增强 CT 中表现为肾上腺肿大伴不均匀强化,符合肾上腺感染性病灶影像特征性改变。因此,笔者认为当上腹部增强 CT 表现为肾上腺肿大伴边缘强化或不均匀强化,符合肾上腺感染性病灶影像特征性改变时,应该考虑这种罕见疾病的可能,可以先行超声引导下穿刺送病理学检查明确诊断后再制定下一步治疗计划,避免直接手术切除肾上腺。本病例在术前误诊为肾上腺腺瘤,因此直接行肾上腺部分切除术,这给我们带来很大的经验教训。此外,腰椎穿刺取脑脊液送检可以评估隐球菌是否累及脑膜,而胸片或胸部 CT 可以评估是否累及肺部。隐球菌感染引起的肾上腺肿块的鉴别诊断主要包括转移性癌、结核、嗜铬细胞瘤和肾上腺腺瘤等,通过细针穿刺活检或手术切除肾上腺送病理检查一般可以确诊[8,15]。

3.4 肾上腺隐球菌病的治疗

肾上腺隐球菌病需要接受抗真菌治疗,通常使用两性霉素 B、氟胞嘧啶或氟康唑[2,18]。国外指南推荐两性霉素 B(每天 0.7~1.0 mg/kg)联合氟胞嘧啶(每天 100 mg/kg)诱导治疗至少 4 周,再用氟康唑(200 mg/d)维持治疗 6~12 个月[19]。国内亦有报道伊曲康唑用于治疗肺隐球菌病及隐球菌性脑膜炎[20-21]。张传明等[22]通过回顾性分析 47 例重庆地区新生隐球菌感染患者的菌株耐药情况,发现所有菌株对伊曲康唑均为野生型,表明其不存在相关耐药。目前多数国外报道的病例在使用抗真菌治疗后可以取得良好的疗效,肾上腺肿物在抗真菌治疗后明显缩小,血清隐球菌抗原滴度明显下降[12-13]。然而,MATSUDA 等[8]通过氟康唑和两性霉素 B 对肾上腺隐球菌病患者抗真菌治疗 6 个月后,双侧肾上腺肿块无明显变化,行左侧肾上腺切除术后,右肾上腺肿块缩小,血清隐球菌抗原滴度从 1∶256 降至 1∶4。ITO 等[18]报道 1 例经过长时间抗真菌治疗后效果不佳的病例,切除双侧肾上腺后患者脑脊液和血清隐球菌抗原滴度明显下降。因此,笔者认为当抗真菌治疗无效时,单侧或者双侧肾上腺切除可能是此类患者的有效治疗措施。

本病例提醒广大临床医师,对于肾上腺肿大伴肾上腺皮质功能减退的患者,除了考虑肾上腺结核、肾上腺肿瘤等疾病外,也需要与肾上腺隐球菌病鉴别。超声引导下穿刺活检可以帮助明确诊断。明确诊断后需进行抗真菌治疗,当抗真菌治疗 6 个月以上疗效不佳时,应该考虑行单侧或者双侧肾上腺切除术。

参考文献:

[1] FUJIKAWA H, ARAKI M. Disseminated cryptococcosis in a patient with adrenocortical carcinoma and Cushing's syndrome[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(12): 1301-1304. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.07.008.

[2] HSU E, WEBSTER S M, NANES M. Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent host presenting As osteomyelitis and leading to adrenal insufficiency[J]. Am J Med Sci, 2022, 363(1): 75-79. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.12.007.

[3] COCKER R, MCNAIR S A, KAHN L, *et al*. Isolated adrenal cryptococcosis, diagnosed by fine-needle aspiration biopsy: a case report[J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42(10): 899-901. DOI: 10.1002/dc.23079.

[4] GUSHIKEN A C, SAHARIA K K, BADDLEY J W. Cryptococcosis[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(2): 493-514. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.012.

[5] 康巍, 苏丹柯, 钟武宁, 等. 双侧肾上腺隐球菌感染 1 例[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(3): 481-482. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.03.044.
KANG W, SU D K, ZHONG W N, *et al*. Bilateral cryptococcus adrenal infection: a case report[J]. J Pract

Radiol, 2016, 32(3): 481-482. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.03.044.

[6] 刘翠平, 闫治安, 李彬. 肾上腺新型隐球菌感染致艾迪生病1例[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(3): 357. DOI: 10.3321/j.issn: 1005-4529.2006.03.040.
LIU C P, YAN Z A, LI B. A case of Aidi's illness caused by *Cryptococcus neoformans* infection in adrenal gland[J]. Chin J Nosocomiol, 2006, 16(3): 357. DOI: 10.3321/j.issn: 1005-4529.2006.03.040.

[7] 蔡辉, 王耘, 杨非衡, 等. 肾透明细胞癌伴肾上腺隐球菌感染1例[J]. 临床荟萃, 2006, 21(5): 318, 381. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2006.05.031.
CAI H, WANG Y, YANG F H, *et al*. Clear cell carcinoma of kidney with cryptococcus adrenal infection: a case report[J]. Clin Focus, 2006, 21(5): 318, 381. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2006.05.031.

[8] MATSUDA Y, KAWATE H, OKISHIGE Y, *et al*. Successful management of cryptococcosis of the bilateral adrenal glands and liver by unilateral adrenalectomy with antifungal agents: a case report[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 340. DOI: 10.1186/1471-2334-11-340.

[9] VANDROZ E, FROIDURE M, SIFAOUI F, *et al*. Cryptococcal meningoencephalitis in an elderly immunocompetent non-HIV-infected patient[J]. Médecine Maladies Infect, 2019, 49(1): 75-76. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.08.002.

[10] RAWSON A J, COLLINS L H Jr, GRANT J L. Histoplasmosis and torulosis as causes of adrenal insufficiency[J]. Am J Med Sci, 1948, 215(4): 363-371. DOI: 10.1097/00000441-194804000-00001.

[11] BARTHEL A, BENKER G, BERENS K, *et al*. An update on Addison's disease[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019, 127(2/3): 165-175. DOI: 10.1055/a-0804-2715.

[12] HUNG Z S, LAI Y H, HSU Y H, *et al*. Disseminated cryptococcosis causes adrenal insufficiency in an immunocompetent individual[J]. Intern Med, 2010, 49(11): 1023-1026. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3051.

[13] RANJAN P, JANA M, KRISHNAN S, *et al*. Disseminated cryptococcosis with adrenal and lung involvement in an immunocompetent patient[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(4): OD04-OD05. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11499.5752.

[14] AZIZ H, ADAM N L, KARIM N A. Hypercalcaemia associated with disseminated cryptococcosis[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(12): e245025. DOI: 10.1136/bcr-2021-245025.

[15] 王强, 李州利, 李聪然, 等. 双侧肾上腺隐球菌感染一例[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(24): 8427-8428. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.24.096.
WANG Q, LI Z L, LI C R, *et al*. A case of bilateral cryptococcus adrenal infection[J]. Chin J Clin Electron Ed, 2012, 6(24): 8427-8428. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.24.096.

[16] 王琦, 王晓秋, 顾萍, 等. 荧光染色在隐球菌病石蜡包埋组织中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(8): 991-992. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2020.08.030.
WANG Q, WANG X Q, GU P, *et al*. Application of fluorescent staining in paraffin-embedded tissues of cryptococcosis[J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2020, 36(8): 991-992. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2020.08.030.

[17] WANG S J, LAI J Y, WU R B, *et al*. Grocott methenamine silver staining is the optimal approach to histological diagnosis of pulmonary cryptococcosis[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 885511. DOI: 10.3389/fmicb.2022.885511.

[18] ITO M, HINATA T, TAMURA K, *et al*. Disseminated cryptococcosis with adrenal insufficiency and meningitis in an immunocompetent individual[J]. Intern Med, 2017, 56(10): 1259-1264. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7356.

[19] PERFECT J R, DISMUKES W E, 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. DOI: 10.1086/649858.

[20] 苏逸, 马玉燕, 金文婷, 等. 63例免疫功能正常患者肺隐球菌病的治疗和预后[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(12): 1806-1810. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-180944.
SU Y, MA Y Y, JIN W T, *et al*. Treatment and prognosis of pulmonary cryptococcosis in 63 patients with normal immune function[J]. Chin J Nosocomiol, 2018, 28(12): 1806-1810. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-180944.

[21] 都琳, 赵敏, 朱元杰, 等. 伊曲康唑治疗隐球菌性脑膜炎1例报告并文献复习[J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(6): 355-356. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2010.06.009.
DU L, ZHAO M, ZHU Y J, *et al*. Treatment of cryptococcal meningitis with itraconazole: one case report and literature review[J]. Chin J Mycol, 2010, 5(6): 355-356. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2010.06.009.

[22] 张传明, 戴玮, 牛司强, 等. 重庆某医院近5年新生隐球菌感染患者临床资料及药物敏感性分析[J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(4): 269-272, 293. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2022.04.002.
ZHANG C M, DAI W, NIU S Q, *et al*. Clinical data and drug susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* infection cases in a hospital in recent 5 years in Chongqing[J]. Chin J Mycol, 2022, 17(4): 269-272, 293. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2022.04.002.

(**收稿**:2022-11-24;**修回**:2022-12-18)

(编辑 刘秋池)