



电子、语音版

·临床研究·

登革热脑炎伴降钙素原升高 1 例报道

陈祖芝¹, 张永辉¹, 张彦¹, 向相², 杨平³, 尹昌林¹

1. 陆军军医大学第一附属医院重症医学科, 重庆 400038

2. 成都市第五人民医院重症医学科, 四川 成都 611130

3. 铜仁市印江县人民医院重症医学科, 贵州 铜仁 554100

摘要:该文报道了 1 例患登革热脑炎的年轻女性患者。收集了患者的临床症状和体征、生化标志物、影像学表现、宏基因组检测等资料,并查阅相关文献。该患者以“发热、头痛 4 d,腹泻、呕吐 3 d,全身抽搐伴意识障碍 3 h”为主诉被陆军军医大学第一附属医院收入院。入院第 2 天脑脊液宏基因组学检测(RNA)结果显示,登革热病毒 1 型,且伴有降钙素原升高,明确了登革热脑炎的诊断。临床上遇到发热、头痛、腹泻、呕吐,伴随降钙素原水平升高的患者,应怀疑登革热脑炎,并进行登革热血清学检查和脑脊液登革热 RNA 检测。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(2): 69-72]

关键词:脑炎;登革热病毒;降钙素原

中图分类号:R512.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.02.011

Dengue fever encephalitis with elevated procalcitonin levels: A case report

CHEN Zuzhi¹, ZHANG Yonghui¹, ZHANG Yan¹, XIANG Xiang², YANG Ping³, YIN Changlin¹

1. Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400038, China

2. Department of Critical Care Medicine, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611130, China

3. Department of Critical Care Medicine, Tongren Yinjiang County People's Hospital, Tongren, Guizhou 554100, China

Corresponding author: YIN Changlin, Email: 15893818552@163.com

Abstract: This article reports a young female patient with dengue fever encephalitis. Related clinical data were collected, including clinical symptoms and signs, biochemical markers, imaging findings, and metagenomics testing, and a literature review was performed. The patient was admitted to The First Affiliated Hospital of Army Medical University due to the chief complaint of “pyrexia and headache for 4 days and diarrhea and vomiting for 3 days”. On day 2 after admission, metagenomics testing of cerebrospinal fluid showed dengue virus type 1, with elevated procalcitonin levels, thereby confirming the diagnosis of dengue fever encephalitis. The possibility of dengue fever encephalitis should be considered for patients with pyrexia, headache, diarrhea, vomiting, and elevated procalcitonin levels, and serological tests for dengue fever and dengue fever RNA detection of cerebrospinal fluid should be performed.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(2): 69-72]

Keywords: encephalitis; dengue fever virus; procalcitonin

登革热病毒是热带地区特有的一种虫媒病毒,每年感染人数为 100 亿~400 亿^[1]。登革热病毒具有不确定的嗜神经性。大多数感染者可能无症状,可能出现发热、全

身疼痛、头痛、眶后疼痛、乏力、疲倦等症状^[2]。登革热通常是一种自限性病毒性疾病,但一些患者可能会出现严重的登革热感染、循环衰竭和终末器官衰竭。其中登革

收稿日期:2023-08-23;修回日期:2024-03-28

作者简介:陈祖芝(1990—),女,主治医师,硕士,从事神经重症方面研究。

通信作者:尹昌林(1970—),男,主任医师,博士,从事神经重症方面研究。

热脑炎是重症登革热的一种致命的表现。在这些病例中,代谢紊乱、毒素释放和脑水肿可能导致登革热脑病(意识减退的临床综合征),该病毒也可以直接浸润中枢神经系统并引起登革热脑炎。登革热脑炎和脑病最常见的神经系统症状是感觉改变(93.8%~100%)、头痛(63.3%)和癫痫发作(53.3%)^[3]。为了区分登革热脑炎和脑病,必须通过血清学、聚合酶链反应、培养或活检在中枢神经系统中分离病毒^[4]。登革热脑炎可能出现典型的警示体征(如腹痛、呕吐、嗜睡等)和明显的生化紊乱(如血细胞比容、转氨酶、血清肌酐等),伴随降钙素原升高。降钙素原一直被认为是细菌感染严重程度的明确预测指标,但在病毒感染中越来越得到重视^[5]。本文报道的这例患者,降钙素原升高的程度很可能意味着登革热感染的严重程度,而不是细菌混合感染,故降钙素原可能是登革热脑炎中的预测指标。

1 病例资料

患者,女性,29岁,既往及个人史均无特殊。以“发热、头痛4 d,腹泻、呕吐3 d,全身抽搐伴意识障碍3 h”为

主诉被陆军军医大学第一附属医院收入院。

2023年6月18日患者独自1人经广州乘飞机前往巴厘岛旅游,其间住宿条件差,环境中蚊虫较多,曾告知家人被蚊虫叮咬。6月24日出现发热伴头痛。6月25日返回国内至家后再次反复发热伴头痛,且腹泻、呕吐。6月27日就诊于当地某医院,其间出现乏力、懒言、发热(最高温度40℃)、全身抽搐,伴有意识不清,数分钟后缓解,缓解后神志昏睡,可回答简单问题,但仍反复抽搐,意识逐渐变为昏迷,且伴有血压下降。

体格检查:体温37.7℃,脉搏91次/min,血压91/63 mmHg(使用间羟胺每分钟2 μg/kg维持血压),氧饱和度98%(呼吸机辅助呼吸,吸氧浓度45%)。神志浅昏迷,格拉斯哥昏迷评分为E2M4T,双侧瞳孔等大等圆,瞳孔直径约2.0 mm,双侧瞳孔对光反射迟钝,脑膜刺激征阴性,四肢肌力无法查及,四肢肌张力正常,双侧病理征阴性,其余体格检查无异常。

入院后头颅CT平扫提示双侧大脑半球及丘脑密度减低影(图1)。

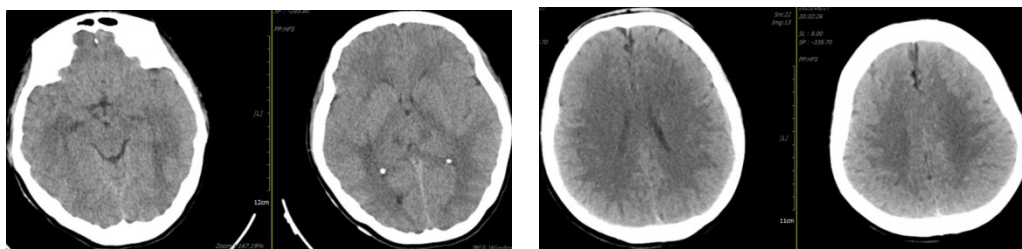


图1 入院后头颅CT影像:双侧大脑半球及丘脑密度减低影

血常规(白细胞 $8.43 \times 10^9/L$,血红蛋白126 g/L,血小板 $68 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $0.14 \times 10^9/L$),降钙素原33.9 ng/mL(正常 <0.1 ng/mL),C反应蛋白79 μg/mL,血糖6.9 mmol/L,肾功能(肌酐247.15 μmol/L,血清钾5.26 mmol/L),肝功能(谷丙转氨酶13395 u/L、谷草转氨酶21263 u/L),凝血功能(纤维蛋白原1.72 g/L,凝血酶原时间26.7 s,活化部分凝血活酶时间36 s,D-二聚体19.37 mg/L),神经元特异性烯醇化酶38.35 ng/mL。

入院后采用有创呼吸机辅助呼吸,血管活性药物维持血压,咪达唑仑+左乙拉西坦联合抗癫痫,甘油果糖脱水,谷胱甘肽保肝,持续血液净化治疗代替肾脏功能,输注血制品纠正凝血功能,维持电解质及内环境等治疗。

因初步考虑患者是颅内感染,立即进行腰椎穿刺术,并开始经验性给予美罗培南+阿昔洛韦联合抗感染治疗。脑脊液检查结果:脑脊液压力250 mmHg,清亮透明;细胞总数 $0.008 \times 10^9/L$,白细胞数 $0.006 \times 10^9/L$,单核细胞百分率83.4%,多核细胞百分率16.6%;氯化物127.4 mmol/L、葡

萄糖3.6 mmol/L(对应时期血糖5.1 mmol/L)、蛋白质 >3.0 g/L(正常值0.15~0.45 g/L)。结合患者有境外旅游时蚊虫叮咬史,脑脊液结果提示病毒性脑炎,立即筛查脑脊液及血液的宏基因组学检测(DNA+RNA)。入院第2天脑脊液宏基因组学检测(RNA)结果显示登革热病毒1型,序列数889,相对丰度98.5%。脑脊液宏基因组学检测(DNA)结果显示阴性。血液宏基因组学检测(DNA+RNA)结果显示阴性。降钙素原逐步上升至200 ng/mL。巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、EB病毒、弓形虫等检验均呈阴性。血液、脑脊液、痰液及尿液培养均阴性。脑电图显示有癫痫波。立即对患者进行了登革热脑炎支持性治疗,并停止抗菌药物。

入院第7天患者神志为浅昏迷,格拉斯哥昏迷评分为E2M4T,筛查脑电图提示轻度异常,未见癫痫波。复查脑脊液检查显示:脑脊液压力150 mmHg,清亮透明;细胞总数 $0.004 \times 10^9/L$,白细胞数 $0.004 \times 10^9/L$,单核细胞百分率75%,多核细胞百分率25%;氯化物133.4 mmol/L,葡萄糖

5.98 mmol/L(对应时期血糖8.2 mmol/L),蛋白质0.63 g/L(正常值0.12~0.6 g/L)。血神经元特异性烯醇化酶15.35 ng/mL(正常值0~16.3 ng/mL)。复查头颅CT显示双侧大

脑半球及丘脑密度减低影较前减少,双侧脑室及脑沟回变窄(图2)。

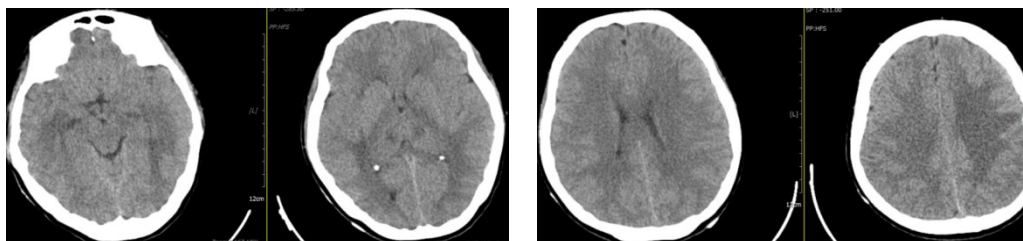


图2 复查头颅CT影像:双侧大脑半球及丘脑密度减低影较前减少,双侧脑室及脑沟回变窄

考虑到患者意识短期难以恢复,随即进行气管切开术,成功脱离呼吸机。肝功能、凝血功能已恢复正常。无癫痫发作,无发热。降钙素原下降至0.43 ng/mL。

但肾功能仍未恢复,仍需间断进行血液透析治疗,患者整体病情好转至稳定。但患者家属因经济原因,拒绝进行血液透析治疗,后患者因高钾血症,导致心搏骤停而死亡。

2 讨论

登革热脑炎在流行国家的发病率为5.4%~6.2%,病死率为30%~52%^[3-6]。早期识别对于最大限度地减少登革热脑炎的并发症至关重要,但是登革热脑炎可能没有典型的警示体征(如腹痛、呕吐、嗜睡)和明显的生化紊乱(如血细胞比容、转氨酶、血清肌酐),且登革热脑炎头颅影像学的特征也是非特异性的,从弥漫性脑水肿和颅内出血或微出血到局部脑炎改变^[7]。而越来越多的研究认为,降钙素原可作为用于重症登革热的诊断和预测预后的生物标志物^[8-9]。一项前瞻性研究纳入了486例登革热病例,发现中枢神经系统受累患者出现呕吐、腹泻和腹痛等腹部症状的可能性较小,该研究中提及重症登革热的生化标志(如血细胞比容、血小板计数和血清肌酐)在有和没有中枢神经系统并发症的患者中并无差异,但肝功能障碍和出血在中枢神经系统受累患者中更常见^[10]。本文这个病例也显示患者的肝功能更易受到影响,可能是由于登革热病毒对肝细胞的直接影响或宿主对登革热病毒的免疫反应中断的不利影响而发生的。但其他一些研究与该研究和本病例并不一致。一项纳入116例登革热感染患者的回顾性研究显示,神经系统受累患者发生肝功能障碍的可能性较小。另一项研究报道显示,在有和没有中枢神经系统并发症的患者中的出血率相似^[11-12]。

迄今为止,降钙素原已被作为评估局部和全身炎症反应、疾病严重程度以及与器官衰竭相关的坏死的生物标志物^[13]。在登革热脑炎患者中,降钙素原水平升高并

不常见。有研究报道,在预测入院第1天是否发生重症登革热时,降钙素原、嗜睡和血浆白蛋白<35 g/L,这3个指标的敏感性为73%,特异性为85%^[14]。降钙素原是一种降钙素前肽,由C细胞合成,病毒感染中由细胞因子(如白细胞介素1 β 、白细胞介素6和肿瘤坏死因子- α)上调可促进降钙素原合成^[15]。降钙素原是细菌感染严重程度的明确预测指标,在病毒感染中也可提示感染严重程度^[5]。在登革热感染中,重症登革热患者和细菌合并感染患者的降钙素原水平升高,临界值分别为0.3~0.7 μ g/L和1.14 μ g/L,用于预测重症登革热和细菌合并感染^[8-9, 16]。降钙素原升高也与重症登革热患者的死亡有关^[9]。对于本文中的这例患者而言,降钙素原水平升高的程度很可能意味着重症登革热,而不是混合细菌感染。降钙素原除了作为登革热严重程度的生物标志物外,还是脓毒症和可能的登革热脑炎的介质,其可上调中性粒细胞或淋巴细胞的表面标志物,上调细胞因子和活性氧,降钙素原和促炎细胞因子之间的这种正反馈可导致全身炎症反应,促炎细胞因子水平升高会破坏血脑屏障,导致脑水肿和中枢性神经系统感染^[15]。在重症登革热中,登革热感染的神经系统并发症既往归因于重症登革热感染的病理生理学(长时间血浆渗漏和出血引起肝性脑病、脑水肿和颅内出血)^[3]。一种可能的机制是,在登革热脑炎中,降钙素原水平升高可能会进一步破坏血脑屏障并加重脑水肿;另一种可能的机制是登革热病毒通过受损的血脑屏障直接侵入中枢神经系统。登革热病毒的直接嗜神经性最近已通过脑脊液中病毒RNA的分离得到证实^[17]。

登革热脑炎是一种相对少见的疾病,伴有非特异性生化和影像学异常,有旅游史(流行国家)的脑病患者,临床医生应高度怀疑。在怀疑登革热脑炎时,且伴随降钙素原水平升高,应进行登革热血清学检查和脑脊液登革热RNA检测。

参 考 文 献

- [1] BHATT S, GETHING PW, BRADY OJ, et al. The global distribution and burden of dengue[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 504-507.
- [2] LEE IK, LIU JW, YANG KD. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2005, 72(2): 221-226.
- [3] SALUJA M, SWAMI YK, CHITTORA S, et al. Central nervous system involvement in dengue: a tertiary care centre study[J]. *Curr Med Res Pract*, 2019, 9(2): 45-48.
- [4] VARATHARAJ A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection[J]. *Neurol India*, 2010, 58(4): 585-591.
- [5] COWMAN K, ROSSI J, GENDLINA I, et al. Elucidating the role of procalcitonin as a biomarker in hospitalized COVID - 19 patients[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2022, 103(4): 115721.
- [6] PANCHAROEN C, THISYAKORN U. Neurological manifestations in dengue patients[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2001, 32(2): 341-345.
- [7] CAM BV, FONSMARK L, HUE NB, et al. Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, 65(6): 848-851.
- [8] THANACHARTWET V, DESAKORN V, SAHASSANANDA D, et al. Serum procalcitonin and peripheral venous lactate for predicting dengue shock and/or organ failure: a prospective observational study[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(8): e0004961.
- [9] SANI H, SYAZANA N, IZUAN AZHAR Z, et al. Procalcitonin and clinical factors associated with severe dengue infection in hospitalised adults in Malaysia[J]. *Infect Dis Health*, 2018, 23 (S1): S20.
- [10] SAHU R, VERMA R, JAIN A, et al. Neurologic complications in dengue virus infection: a prospective cohort study[J]. *Neurology*, 2014, 83(18): 1601-1609.
- [11] MISRA UK, KALITA J, MANI VE, et al. Central nervous system and muscle involvement in dengue patients: a study from a tertiary care center[J]. *J Clin Virol*, 2015, 72: 146-151.
- [12] DOMINGUES RB, KUSTER GW, ONUKI-CASTRO FL, et al. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 267(1/2): 36-40.
- [13] WACKER C, PRKNO A, BRUNKHORST FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426-435.
- [14] SANI H, SYAZANA N, IZUAN Z, et al. Procalcitonin and clinical factors associated with severe dengue infection in hospitalized adults in Malaysia[J]. *Am J Infect Dis*, 2019, 15(4): 103-110.
- [15] GAUTAM S, COHEN AJ, STAHL Y, et al. Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia[J]. *Thorax*, 2020, 75(11): 974-981.
- [16] CHEN CM, CHAN KS, CHAO HC, et al. Diagnostic performance of procalcitonin for bacteremia in patients with severe dengue infection in the intensive care unit[J]. *J Infect*, 2016, 73(1): 93-95.
- [17] NGWE TUN MM, MUTHUGALA R, NABESHIMA T, et al. Complete genome analysis and characterization of neurotropic dengue virus 2 cosmopolitan genotype isolated from the cerebrospinal fluid of encephalitis patients[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0234508.

责任编辑:龚学民