

免疫功能正常的原发性肺隐球菌病的临床诊治分析并文献复习*

武汉大学人民医院 程丹 陈雪芹 赵杨 胡克*,武汉 430060

关键词 肺隐球菌病; 原发性; 免疫功能正常; 治疗

中图分类号 R563.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20190522

肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis, PC)是由新型隐球菌感染引起的一种少见的亚急性或慢性肺部真菌病^[1]。近年来,肺隐球菌病的发病率有逐年增加的趋势,可能与HIV的感染增多、恶性肿瘤的放化疗、糖皮质激素的使用增加及抗生素的广泛应用有关^[2]。肺隐球菌病的临床表现及影像学呈多样化的特征,无特异性,容易造成误诊或漏诊。本文通过报告1例免疫功能正常的青年肺隐球菌病,并复习相关文献,以提高临床对肺隐球菌病的认识。

病例资料

患者男,34岁,因“左侧胸部隐痛1年余,发现右下肺阴影半月”入院,患者无咳嗽、咳痰,无咯血、发热,无头痛、头晕、恶心等其他不适。在当地医院行胸部CT检查:右肺下叶多发病灶,考虑感染可能,给予“莫西沙星”抗感染治疗2周。来武汉大学人民医院门诊复查胸部CT:右肺下叶可见多发团片状、结节及片絮状高密度影,较大者直径约1.5cm,部分可见空气支气管征象,见图1。患者平素体健无特殊病史,否认禽类及霉变粉尘接触史,否认糖尿病史及免疫抑制剂类药物史。

入院后行全身体格检查均未见明显异常,实验室检查:血常规示中性粒细胞百分比(Neu%)79.70%及超敏C反应蛋白(CRP)8.35mg/L,降钙素原(PCT)0.128ng/mL,尿常规、大便常规、肝肾功能、血糖、电解质、血沉、凝血功能、呼吸道病原学、风湿免疫功能全套检查均在正常范围内。1,3-β-D葡萄糖(G试验)及血清半乳甘露聚糖(GM试验)检测均阴性,术前病原学(乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病)阴性。肿瘤标

志物20.16ng/mL。结核感染T细胞检测(T-SPOT)阴性,结核菌素试验(PPD)阴性。痰培养+涂片:发现少许革兰阳性球菌,未发现真菌,未发现抗酸杆菌。纤维支气管镜检查:双侧支气管可见范围内未见明显异常。刷片细胞学:镜下见炎症样改变,炎性细胞以单核细胞、淋巴细胞为主,局部可见中性粒细胞聚集。肺泡灌洗液:GM阴性,结核Gene X-pert阴性。为进一步明确诊断,行CT引导下经皮肺穿刺活检,术后病理学:(右肺)穿刺组织,镜下见肉芽肿性炎,结合特殊染色结果PAS(+)、六胺银(+),病变为真菌感染,考虑为隐球菌,见图2。文献报道约31.34%的肺隐球菌病患者并发隐球菌脑膜炎^[3],进一步行头颅MRI检查未见异常信号影,拟完善腰椎穿刺脑脊液检查排除隐球菌脑膜炎可能,但患者理解病情签字拒绝该检查。遂给予患者抗真菌治疗(氟康唑400mg,口服,1次/d),服药期间未诉特殊不适,1周后复查血常规,Neu%75.40%,CRP<5mg/L,肝肾功能未见明显异常。治疗1个月后复查胸部CT:右肺下叶见多发结片状高密度影,较大者直径约1.3cm,病灶范围缩小,密度减淡,见图3A。嘱患者院外继续口服氟康唑400mg,1次/d,并注意监测肝肾功能等,6个月后复查胸部CT:对比前片,右下肺团片结节影较前明显吸收,见图3B。该病例观察随访1年,目前患者一般情况尚可,近期于当地医院复查胸部CT示双肺平扫未见明显异常。

讨 论

新型隐球菌是一种广泛存在于自然界的腐物寄生性酵母菌,以鸽粪和土壤中检出率较高,隐球菌主要侵犯中枢神经系统,其次是肺和皮肤^[4]。肺隐球菌病于1924年Sheppe等^[5]首次报道,主要发生在有免疫功能抑制或缺陷的患者,HIV感染者和免疫功能抑制的患者隐球菌病的发生率分别为30%和6%~10%^[6],临幊上免疫功能正常的宿主在某些

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81600023);国家留学基金资助项目(No:201806275100)

*通信作者:胡克,E-mail:huke-rmhospital@163.com

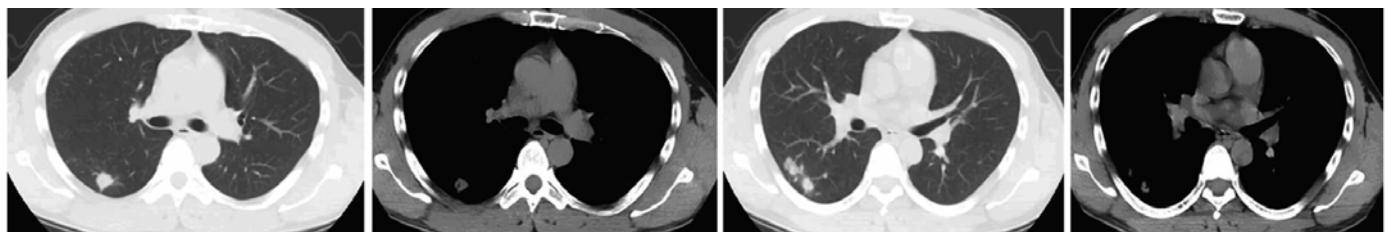
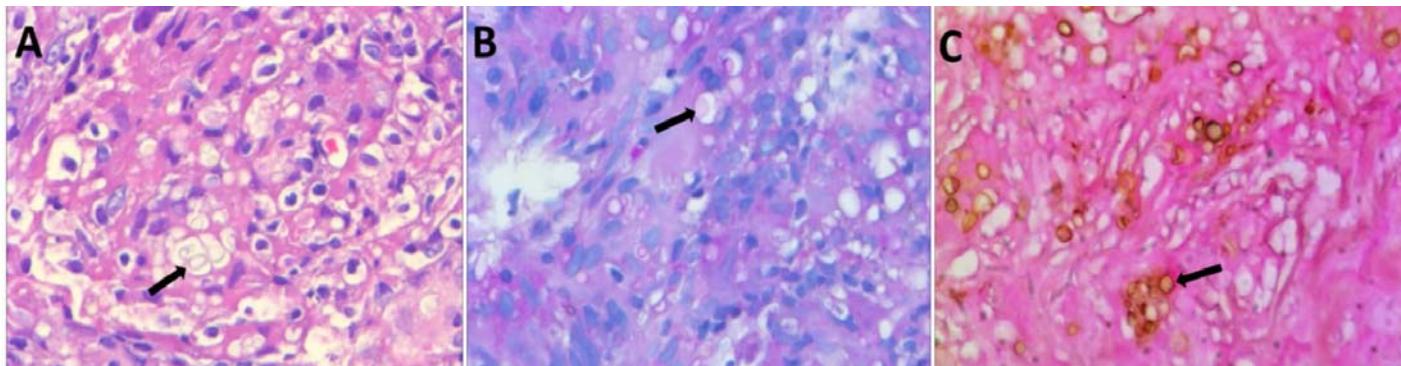


图 1 胸部 CT



注:A 镜下见胞浆中大量的胞质孢子,PAS 染色;B 六胺银染色;C 阳性

图 2 肺穿刺活检($\times 400$)

图 3 胸部 CT 治疗后复查

特定情况下也可感染,年发病率约为 0.4~0.9/10 万^[7]。肺隐球菌病可呈亚急性或慢性起病过程,临床表现无特异性,症状轻重程度不一,多数患者可表现为呼吸系统感染的症状,以咳嗽、咳痰、胸痛较常见。免疫功能正常者一般无症状或症状轻微,多于体检或其他疾病检查时偶然发现,本文报道的病例即为免疫功能正常的患者,既往无特殊病史及高危因素,临床症状仅表现为胸部隐痛不适。

肺隐球菌病感染的影像学表现与机体的免疫状态及病程有关,常见的胸部 CT 影像包括^[8]:结节或团块型,双肺可见单发或多发结节或团块状实变影,分布于双下肺外后基底段或胸膜下,病灶呈散在密度不等的结节,边缘毛糙,部分可见分叶;斑片浸润

或实变影:病灶呈片状高密度影,周围有磨玻璃样晕征,可伴有支气管征象;混合型:表现为多发的结节、团块状或片状影混合存在。有研究报道免疫功能正常的肺隐球菌病患者常表现为多发的结节或肿块(约占 84%),而混合型则见于免疫功能缺陷或病程较晚期的患者,结节或肿块型病灶常伴有特征性的晕征和近端支气管充气征^[9]。PET/CT 检查在肺隐球菌病的诊断中参考价值较低^[10]。本例患者左侧胸部隐痛不适病程较长,入院后检查免疫功能正常,真菌 G+GM,痰培养及结核分支杆菌检查均阴性,胸部 CT 见右肺下叶多发团片状结节及片絮状高密度影,考虑感染性病变可能,但患者经积极抗感染治疗后效果欠佳,故高度怀疑隐球菌感染。

肺隐球菌病的诊断主要取决于病灶内分泌物或穿刺标本的病原学涂片、培养和组织病理学检查的结果。痰液、脑脊液或肺泡灌洗液等培养及涂片的阳性检出率较低(<25%)，新型隐球菌乳胶凝集试验是对隐球菌荚膜多糖抗原的免疫学检测，特异度99%，敏感度约81%~96%，监测滴度可以反映患者的疗效及预后^[11]。美国感染学会指南^[12]指出对肺外周带或胸膜下的可疑病变，行B超或CT引导下经皮肺穿刺活检对肺隐球菌病的诊断具有非常重要的价值。肺隐球菌病的主要病理特点是孤立性或粟粒性肉芽肿病变及肺炎样病变，巨噬细胞和多核巨细胞的胞浆中可检出大量孢子，即为被吞噬的隐球菌，PAS及六胺银染色阳性。该病例影像学示病灶位于右肺下叶近胸膜处，最终经肺穿刺活检，病理染色见胞浆中大量孢子，为肉芽肿性炎，PAS染色及六胺银染色阳性，明确诊断为肺隐球菌病。

肺隐球菌病的治疗取决于感染的部位以及患者的免疫状态和症状的严重程度，美国感染学会隐球菌感染治疗指南推荐^[12]：非免疫功能缺陷的患者，轻、中症状者给予口服氟康唑400 mg/d治疗6~12个月。重症或合并中枢神经系统感染的患者首选两性霉素B联合5-氟胞嘧啶治疗12个月。内科治疗效果不确定或难以与肿瘤鉴别时可考虑手术治疗。本例患者为原发性非重症肺隐球菌病，未合并中枢神经系统感染，经口服氟康唑治疗6个月，病灶明显吸收好转，随访1年，复查影像学未见明显异常。

原发性肺隐球菌病的临床症状、影像学表现及实验室检查均无特异性，常常难以与肺结核、细菌性肺炎、肺癌等相鉴别，临床工作中对中青年男性，无症状或症状轻微，伴或不伴有免疫功能异常，影像学发现肺内有多发结节或肿块影，病灶周围可见晕征或近端支气管充气征，尤其是类似于本病例的肺部感染性病变，经常规抗感染治疗无效时，应高度怀疑隐球菌感染的可能，需尽快完善隐球菌乳胶凝集试

验及肺穿刺活检等检查，明确病变性质及有无中枢神经系统侵犯或全身播散，尽早确定治疗方案。

参考文献

- Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects [J]. Med Mycol, 2019, 57(2):133-150.
- 中国真菌学杂志编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识 [J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2):65-68.
- Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, et al. Long-term mortality and disability in cryptococcal meningitis: a systematic literature review [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66 (7):1122-1132.
- Kashef Hamadani BH, Franco-Paredes C, McCollister B, et al. Cryptococcosis and cryptococcal meningitis: New predictors and clinical outcomes at a United States academic medical centre [J]. Mycoses, 2018, 61(5):314-320.
- Sheppe WM. Torula infection in man [J]. Am J Med Sci, 1924, 167 (1):91-93.
- La Hoz RM, Pappas PG. Cryptococcal infections: changing epidemiology and implications for therapy [J]. Drugs, 2013, 73(6):495-504.
- Xie X, Xu B, Yu C, et al. Clinical analysis of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in south China [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3):3114-3119.
- Deng H, Zhang J, Li J, et al. Clinical features and radiological characteristics of pulmonary cryptococcosis [J]. J Int Med Res, 2018, 46 (7):2687-2695.
- Xie LX, Chen YS, Liu SY, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of CT findings in immunocompetent and immunocompromised patients [J]. Acta Radiologica. 2015, 56 (4):447-453.
- Lee CH, Tzao C, Chang TH, et al. Case of pulmonary cryptococcosis mimicking hematogeneous metastases in an immunocompetent patient: value of absent 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography/CT scan [J]. Korean J Radiol, 2013, 14 (3):540-543.
- Wang H, Yuan X, Zhang L. Latex agglutination: diagnose the early cryptococcus neoformans test of capsular polysaccharide antigen [J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(1):307-311.
- Perfect JR, Dismukes WE, 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.

(2018-12-26 收稿 2019-06-11 修回)

《内科急危重症杂志》加入万方数据库等的声明

《内科急危重症杂志》已经加入“万方数据资源系统化期刊群”、中国学术期刊(光盘版)等数据库。凡被本刊录用的文章，均将纳入以上网络，且本刊所付稿酬均包含以上网络报酬。若不同意，请在投稿时注明或另投他刊。

本刊编辑部