

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2015.05.002

· 论 著 ·

病理确诊免疫健全者原发性肺隐球菌病 32 例回顾性分析

彭锦芸,肖建宏,韩芳朵

(福建医科大学附属闽东医院,福建 福安 355000)

[摘要] **目的** 了解原发性肺隐球菌病的临床特点,为临床诊治提供参考依据。**方法** 回顾性分析2008年1月—2014年6月某医院32例经病理确诊的原发性肺隐球菌病患者的临床资料。**结果** 32例均为社区获得性感染,其中男性26例,女性6例,年龄17~62岁,平均 (35.53 ± 11.29) 岁。32例病例中有基础疾病者8例,产妇2例,木工4例,养鸽者5例,从事海鲜运输者3例,潮湿环境生活者10例。肺部影像学表现为单发或多发结节、团块状影21例,大叶性实变2例,双肺弥漫性斑片状影5例,空洞3例,弥漫性混合性病变1例。病理确诊:经皮肺穿刺活检确诊23例,外科胸腔镜手术确诊7例,开胸手术确诊2例。预后:治愈30例,显效2例。**结论** 原发性肺隐球菌病多见于中青年免疫健全者,病隐匿,临床表现和影像学特点缺乏特异性,易被误诊漏诊;诊断困难,临床上缺乏快速简便确诊方法,有创性检查病理活检可作为确诊依据;治疗方法存在争议,氟康唑不良反应小,疗效好。

[关键词] 肺隐球菌病; 隐球菌; 影像学; 病理

[中图分类号] R519.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)05-0294-04

Retrospective analysis on pathological diagnosis of primary pulmonary cryptococcosis in 32 immunocompetent persons

PENG Jin-yun, XIAO Jian-hong, HAN Fang-duo (Fujian Mindong Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuan 355000, China)

[Abstract] **Objective** To understand clinical characteristics of primary pulmonary cryptococcosis (PPC), so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Clinical data of 32 patients who were confirmed PPC by pathological diagnosis in a hospital from January 2008 to June 2014 were analyzed retrospectively. **Results** All 32 cases were community-acquired infection, 26 male and 6 female (age between 17 and 62 years old, the average age was (35.53 ± 11.29)). Among 32 patients, 8 had underlying diseases, 2 were parturients, 4 were carpenters, 5 were pigeon keepers, 3 were seafood transport drivers, and 10 lived in humid environment. Imaging findings: Solitary or multiple nodules and cluster shape ($n=21$), lobar consolidation ($n=2$), diffuse patchy shadow on bilateral lung ($n=5$), pulmonary cavity ($n=3$), and diffuse and mixed lesions ($n=1$). Pathological confirmation: diagnosis through percutaneous lung biopsy ($n=23$), thoracoscopic surgery ($n=7$), and thoracotomy ($n=2$). Prognosis: 30 were cured, and 2 had marked effect. **Conclusion** PPC is commonly occurs in young and middle-aged immunocompetent persons, the onset is occult, clinical manifestations and imaging features lack specificity, can be easily misdiagnosed or omitted diagnosis, diagnosis is difficult, lack rapid diagnostic method in clinical practice, invasive pathological biopsy can be used as the basis of diagnosis; there is a controversy on therapy, adverse reaction of fluconazol is mild, and has good therapeutic effect.

[Key words] pulmonary cryptococcosis; *Cryptococcus*; imaging; pathology

[Chin Infect Control, 2015, 14(5): 294-297]

肺隐球菌病一般在获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、血液

[收稿日期] 2014-10-10

[作者简介] 彭锦芸(1976-),女(汉族),福建省福安市人,副主任医师,主要从事呼吸与危重症医学研究。

[通信作者] 彭锦芸 E-mail: pengjy000@qq.com

病、恶性肿瘤、放射/化学治疗、器官移植或应用大剂量肾上腺糖皮质激素等免疫功能低下的患者中多见,因吸入新生隐球菌或格特菌致病,其病程呈亚急性或慢性,隐球菌最常侵犯中枢神经系统和肺、皮肤^[1]。健康人群一般不易出现深部真菌感染,当患者机体免疫功能低下时可出现真菌的条件致病。近年,国内外相继报道免疫功能正常者隐球菌感染^[2-3],刘又宁等^[4]回顾性分析 1998—2007 年 10 年间国内临床确诊的肺部真菌病,其中肺隐球菌病上升至 15.60%,居肺部真菌病的第 3 位。我院于 2008 年 1 月—2014 年 6 月收治 32 例经病理确诊的非免疫缺陷原发肺隐球菌病患者,现收集资料分析如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 福建医科大学附属闽东医院 2008 年 1 月—2014 年 6 月收治的 32 例经病理确诊的非免疫缺陷原发肺隐球菌病患者。

1.2 研究方法 采用回顾性方法收集患者临床资料,包括一般情况(感染环境、发病年龄、性别、职业、基础疾病),临床表现,影像学特点,病理特征,诊断,治疗及预后。

1.3 疗效评价 评价标准^[5](1)痊愈:症状、体征消

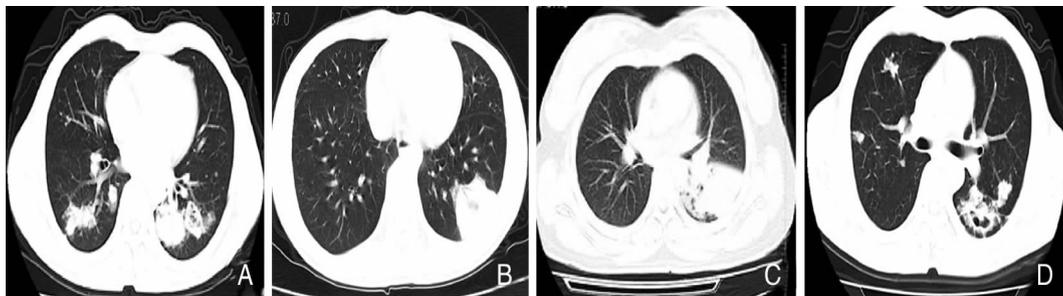
失,影像学检查病灶完全吸收;(2)显效:症状体征好转,影像学检查病灶吸收好转达 50% 及以上;(3)进步:症状体征好转或无好转,影像学检查病灶吸收好转 < 50%;(4)无效:病情无改善或加重、死亡。

2 结果

2.1 一般情况 32 例均为社区获得性感染,其中男性 26 例,女性 6 例;年龄 17~62 岁,平均(35.53 ± 11.29)岁。病程 3~60 d,平均(13.75 ± 10.41)d,入院后确诊时间 7~20 d,平均(8.91 ± 3.31)d,误诊 2 例,延诊 1 例。32 例中仅 8 例患者伴有基础疾病,余产妇 2 例、木工 4 例、养鸽者 5 例、从事海鲜运输者 3 例、潮湿环境生活者 10 例;32 例免疫功能检测均正常,人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体检测均阴性。

2.2 临床表现 按单个出现的症状:发热 5 例,咳嗽、咳痰 23 例,痰中带血 3 例,胸痛 8 例,无症状者 1 例。

2.3 肺部影像学特点 单发或多发结节、团块状影 21 例,大叶性实变 2 例,双肺弥漫性斑片状影 5 例,空洞 3 例,弥漫性混合性病变 1 例。见图 1。



A: 双肺多发团块状结节状阴影(A 患者:男性,46 岁,反复咳嗽、咳痰 1 年);B:左下肺单发团块状阴影(B 患者:男性,17 岁,咳嗽、左胸痛 3 月);C:左下肺大片实变(C 患者:女性,33 岁,咳嗽、咳痰、发热 5 d);D:双肺多发结节影并见空洞(D 患者:男性,40 岁,咳嗽、咳痰 2 月)

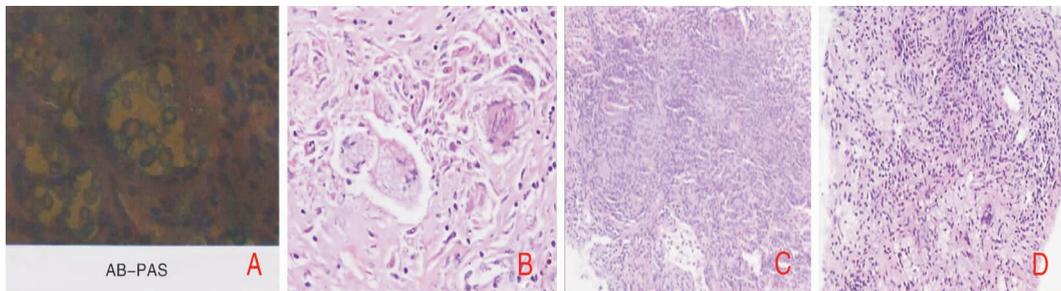
图 1 肺部 CT 影像学结果

Figure 1 Pulmonary computed tomography scan findings

2.4 病理特征 32 例镜下检查均可见由上皮样细胞、淋巴细胞、浆细胞、纤维组织组成的非干酪样慢性肉芽肿性炎症,六胺银染色可见黑色圆形或卵圆形隐球菌菌体 13 例,过碘酸-雪夫(AB-PAS)染色见红色荚膜 29 例,黏液卡红染色荚膜呈鲜红色

3 例,均证实为隐球菌。见图 2。

2.5 诊断方式 32 例均经病理确诊,经皮肺穿刺活检确诊 23 例(其中超声引导下穿刺 7 例,CT 引导下穿刺 16 例),开胸手术确诊 2 例,外科胸腔镜手术确诊 7 例。见图 3。



A: A 患者经皮肺穿刺病理(AB-PAS 染色见巨噬细胞内外圆形或卵圆形带厚荚膜隐球菌);B: B 患者经手术切除病理(HE 染色,400 倍高倍镜见炎性肉芽肿,巨噬细胞内外圆形、卵圆形带厚荚膜隐球菌,呈空晕征表现);C: C 患者经皮肺穿病理(HE 染色,100 倍中倍镜下见肉芽肿性改变,巨噬细胞内外圆形、卵圆形隐球菌,呈空晕征表现);D: D 患者经皮肺穿病理(HE 染色,400 倍高倍镜见炎性肉芽肿,巨噬细胞内外圆形、卵圆形带厚荚膜隐球菌呈空晕征表现)

图 2 肺隐球菌病理结果

Figure 2 Pathological result of pulmonary cryptococcosis



图 3 B 患者外科胸腔镜手术切除肉芽肿性病变更标本

Figure 3 Specimen of granuloma removed by thoracoscopic surgery in patients B

2.6 治疗及预后 30 例予氟康唑治疗(轻、中症患者氟康唑 400 mg/d,口服;重症患者 800 mg/d 静脉滴注 4 周后序贯为口服,疗程均为 6~12 个月),2 例手术切除(术后口服氟康唑 400 mg/d,疗程 6~12 个月)。痊愈 30 例,显效 2 例,无病情恶化及死亡患者,病例观察时间为 6~12 个月。

3 讨论

随着广谱抗生素、肾上腺糖皮质激素、免疫抑制剂、细胞毒药物的应用,器官移植及 AIDS 患者的增加,肺部真菌感染发病率也逐渐上升。既往认为肺隐球菌病为少见病,但近年相继报道了免疫功能正常者原发肺隐球菌病^[6]。各型隐球菌中主要是新

生隐球菌及其变种具有致病性,呈圆形或卵圆形,菌体带荚膜,主要存在于土壤和鸽粪中,致病途径主要通过吸入新生隐球菌孢子。本组资料显示,5 例患者具有明确鸽粪接触史,大部分患者有潮湿环境接触史,提示对于肺炎或肺内多发结节影,临床表现不典型,应重视隐球菌感染可能,应注意询问有无鸽粪接触史、工作生活居住环境等。常规检查难以发现隐球菌,通过有创性经皮肺穿刺组织病理学检查,可减少误诊、漏诊。本组 32 例患者均经病理组织学联合特殊染色确诊。非免疫缺陷患者肺隐球菌病临床症状并无特异性,大多数表现为轻微咳嗽、咳少量黏液痰或痰中带血,偶伴发热,肺部影像学形态多样。王葆青等^[7]报道的中国大陆地区肺隐球菌病临床表现的 Meta 分析显示,咳嗽、咳痰、发热、胸痛占 71.50%。本组资料肺部影像学表现具有多样性,以双下肺、胸膜下病变为主,可表现单发或多发结节、团块状,多发斑片状高密度影,大叶性实变或混合性改变。常被误诊为肺部感染、肺结核或肺部肿瘤。因临床及影像表现无特异性,隐球菌荚膜多糖抗原检测可作为早期筛查的方法,确诊主要依靠组织病理学检查或无菌体液培养阳性。隐球菌广泛存在于自然界中,长期定植于健康人群中,可被正常人体免疫功能清除,主要与细胞免疫功能有关,免疫功能健全者吸入含隐球菌飞沫到达肺部,以肺泡巨噬细胞为主的炎症细胞融合为多核巨细胞,形成肉芽肿,阻止隐球菌进一步播散,使得病变局限于肺部或自然痊愈。因此,对于免疫功能正常的原发肺隐球菌病是否需要治疗存在争议^[8]。Kerkering 等^[9]报道,17%免疫健全原发肺隐球菌病患者未经治疗,随访

观察发现最后出现中枢神经系统感染的病例。因此,根据 2010 年美国感染病学会制定的隐球菌病处理临床实践指南^[10],肺隐球菌病治疗主要依据患者的免疫功能状态而选用不同的药物,HIV 阴性轻、中症状者,可予氟康唑或伊曲康唑治疗 6~12 个月;重症者予两性霉素 B 联合氟胞嘧啶诱导治疗 2 周,再予氟康唑巩固治疗 10 周;HIV 阳性轻、中度症状者予氟康唑终生治疗;重症者予两性霉素 B 联合氟胞嘧啶诱导治疗 2 周,氟康唑巩固治疗 10 周及终生加强治疗。本组资料患者均为 HIV 阴性的轻、中度症状者,经氟康唑治疗 6~12 个月后,30 例痊愈,2 例显效。提示非免疫功能受损原发肺隐球菌病患者病变局限,临床表现较轻,预后较好,可能与患者免疫功能正常,病变无全身播散有关。

综上所述,原发肺隐球菌病发病隐匿,临床表现和影像学特点缺乏特异性,容易被误诊漏诊,多见于中青年免疫健全者,诊断困难,临床上缺乏快速、简便的确诊方法,有创性检查病理活检可作为确诊依据;治疗存在争议,氟康唑不良反应小,疗效较确切,治疗本病可首选氟康唑。

[参 考 文 献]

[1] 杨晓苏,王红星. 隐球菌脑膜炎的诊疗进展[J]. 中国感染控制杂志,2010,9(3):145-150,154.

- [2] 梁志欣,金芬华,余丹阳,等. 29 例非免疫缺陷肺隐球菌病临床分析[J]. 临床肺科杂志,2012,17(2):208-210.
- [3] 王凌伟,陈丹丹,邱晨. 原发性肺隐球菌病 12 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(1):62-64.
- [4] 刘又宁,余丹阳,孙铁英,等. 中国 1998 年至 2007 年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34(2):86-90.
- [5] Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(5): 563-571.
- [6] 黄进宝,翁恒,李红艳,等. 56 例原发性肺隐球菌病的临床分析[J]. 结核病与肺部健康杂志,2013,2(3):175-180.
- [7] 王葆青,张含之,范壁君,等. 中国大陆地区肺隐球菌病临床表现的 Meta 分析[J]. 中国临床医学,2013,20(3):351-354.
- [8] Aberg JA. Pulmonary cryptococcosis in normal hosts: treat or observe? [J]. Chest, 2003,124(6):2049-2051.
- [9] Kerkering M, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis: clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors[J]. Ann Intern Med,1981,94(5):611-616.
- [10] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Infectious Diseases Society of America. 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.

(本文编辑:李春辉)