重视免疫抑制性肺真菌病的影像诊断

· 述评 ·

施裕新, 张志勇, 朱莹

【中图分类号】R519; R814.42 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2012)09-0930-02

1. 提高免疫抑制性肺真菌病诊断意识

随着 AIDS 的流行、癌症治疗的改进、器官移植及免疫抑制治疗的开展,免疫抑制患者明显增多,这些人群更易受到真菌等多种病原体的感染,导致相当高的发病率和病死率。了解免疫缺陷的类型和严重程度有助于预测最可能引起感染的病原体。轻度免疫抑制者,如年老、嗜烟、酗酒、支气管扩张、慢性阻塞性肺病和肺结核患者,半侵袭性曲霉菌是主要的感染病原体之一^[1-5]。严重免疫抑制主要为造血干细胞、器官移植及 AIDS 患者^[1-4]。在造血干细胞抑制的初期(术后 30 天内),中性粒细胞计数 $<500/\text{mm}^3$,真菌是主要的致病菌,其中耶氏肺孢子菌、烟曲霉菌和白色念珠菌常见,新型隐球菌、毛霉菌和地方性真菌较少见。中性粒细胞持续减少两周以上,曲霉菌、念珠菌等机遇性致病菌可引发致命性感染^[6-7],这一时期细菌也可是发病的致病菌。 $\text{CD4}<200/\text{mm}^3$ 的 AIDS 患者真菌感染概率明显增加, CD4 细胞数越低,感染发生率越高。因此,在日常临床工作中,应强化肺真菌是免疫抑制患者常见病原体这一概念。

2. 规范免疫抑制性肺真菌病的诊断流程

对于所有可疑肺部感染的患者,都应该建议行胸部平片检查。尽管胸部平片不是一种特异性的诊断方法,但有助于缩小鉴别诊断范围,并为随后的诊断和治疗后疗效评估提供依据。对于免疫抑制患者,由于可以发生多种不同病原体感染,临床治疗难度大,富有挑战性,诊断的准确性直接影响到治疗的效果。因此,这类患者常常需要行 CT 检查,高分辨力 CT (high resolution CT, HRCT) 和包括创伤性检查在内的组织病原学检查往往也是必须的。HRCT 扫描对于有呼吸症状而影像学表现正常或可疑的患者是有价值的,可以确定胸片上未见的异常以及并发的肺实质、纵隔或胸膜病变。另外,HRCT 扫描也有助于显示病变特点,如结节晕圈征、空洞内可移动结节等,可提示肺真菌病的诊断^[6,8],但这些有特点的病变只占一部分,因此,通过 CT 三维重建或实时透视等指导支气管肺泡灌洗、支气管及经支气管活检或针吸活检,以及血液和脑脊液等组织进行特异性检查往往也是必须的。由于肺真菌病病灶变化较快,一周 1~2 次的影像检查应作为常规。

3. 提高免疫抑制性肺真菌病特征性征象的认识与鉴别诊断能力

半侵袭性肺曲霉菌是轻度免疫抑制者常见肺部感染之一,多见于中年患者,可有潜在的肺部异常^[9-10],包括分支杆菌所致瘢痕、慢性阻塞性肺病、肺梗死及尘肺等,临床症状常持续数月。影像表现主要为累及上叶的肺实变、渐进性囊性浸润的厚壁空洞(部分为扩张的支气管)、单发或多发的边缘光滑或毛刺样结节(直径大于 1cm)、肺和胸膜纤维化^[6,8,10-11],与空洞内曲霉菌病区别在于存在组织侵袭和破坏,诊断基于曲霉菌多次培养阳性、胸片异常、支气管镜标本符合组织侵袭但组织学无血

管侵袭表现。轻度免疫抑制者化脓性细菌感染也很常见^[11],易导致细支气管内播散,HRCT 表现为小叶中心结节、树芽征,呈单侧或双侧斑片样分布。以上表现也可见于结核和非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)感染,但后者还伴空洞和支气管扩张,NTM 感染的确诊需依靠病原菌培养。

严重免疫抑制者肺部感染可以是真菌、病毒、细菌和分枝杆菌:①耶氏肺孢子菌只发生于免疫低下人群,好发于 AIDS、淋巴组织增生性疾病、造血干细胞和器官移植患者。病原体寄生于肺泡表面,临床症状较隐匿,可表现为干咳和呼吸困难。影像学上呈对称性磨玻璃影,地图样分布,肺门周围多见。在 AIDS 患者中约 1/3 可见肺囊肿或气胸。地图样分布的磨玻璃影,尤其合并肺囊肿时高度提示本病。②白色念珠菌多见于恶性血液疾病(急性白血病及淋巴瘤)、静脉注射嗜毒者和造血干细胞移植受体,常伴其他部位感染^[6]。影像表现为支气管、细支气管炎和支气管肺炎,无特征性。③侵袭性肺曲霉菌病只发生于免疫减弱者^[6,11],病原体起源于上呼吸道,临床和影像表现为支气管炎和支气管肺炎,AIDS 患者常表现为干咳和呼吸困难;侵袭性肺曲霉菌可侵袭肺动脉,导致肺栓塞和出血,临床表现为胸痛,影像学表现为肺外周多发结节伴晕征、结节中空洞及空气新月征、以胸膜为基底的楔形实变,前两者在重度中性粒细胞减少和近期突发高热的前提下强烈提示本病。④新型隐球菌病在 AIDS 患者中是最为常见的真菌感染,常为一过性,症状不明显,影像多为网状或网织结节样间质表现,不同于非 AIDS 患者,后者常为结节。⑤细菌,临床多有发热、咳嗽伴脓痰、进行性呼吸困难的征象,影像表现为单发或多发实变影,可呈段叶分布,肺炎链球菌和嗜肺性军团杆菌常表现为大叶性肺炎或球形肺炎,HRCT 还可见磨玻璃影和小叶性支气管炎的表现。化脓性支气管肺炎,除有上述相同征象外,还可见支气管管壁增厚、支气管扩张和黏液栓塞。AIDS 患者好发肺炎败血症,肺炎进展快,可发生空洞、气胸和脓胸。⑥病毒,巨细胞病毒是最常见的致病原,呼吸道病毒,包括呼吸道合胞病毒、流感及副流感病毒等出常为致病原。病原体经支气管播散,影像表现无特异性,但在免疫减弱患者中出现 1cm 以下的结节,高度提示病毒性感染。⑦分枝杆菌,器官移植受体发生活动性肺结核的危险性比普通人群高 30~50 倍,但在发达国家并不常见,非结核分枝杆菌更为多见。与肺结核相比,NTM 胸腔积液多见,粟粒样病变罕见^[12]。AIDS 患者并发结核,表现近似于原发性结核,肺门和/或纵隔淋巴结肿大,环形强化,血行播散性结核多见,病灶常多发,累及多叶段,强化明显,空洞、支气管播散和实变倾向较低,肺外结核多见。

4. 培养诊断思路

首先从临床入手,了解免疫缺陷的类型与严重程度,推测最可能引起感染的病原体,如免疫轻度抑制患者,常见化脓性细菌、半侵袭性曲霉菌和非结核性分枝杆菌;免疫明显抑制患者,常见真菌、病毒、少见细菌和结核;严重中性粒细胞减少症患者^[7],首先考虑革兰阴性细菌、曲霉菌和念珠菌。

作者单位:201508 上海,上海市公共卫生临床中心影像科

作者简介:施裕新(1964-),男,江苏启东人,博士,主任医师,主要从事感染性疾病影像诊断工作。

然后从影像表现入手,推测引起该种表现的可能致病菌。在 HRCT 急性肺感染中,最常见的表现为结节、小叶中心分支线样影或结节状阴影(树芽征)、磨玻璃影、实变或这些征象的混合表现^[6,8]。磨玻璃影不具特征性,可为细菌、真菌或病毒等感染所致,也可药物损害、肺水肿、肺出血引起。严重免疫缺陷患者,尤其是造血干细胞或器官移植患者,两肺广泛磨玻璃影常为耶氏肺孢子菌或巨细胞病毒感染所致。伴或不伴空洞的局灶性实变最常由细菌感染所致,也可由侵袭性曲霉菌或分支杆菌感染所致,但后两者较少见。以结节为主的表现可见于多种感染。磨玻璃样晕征是血管侵袭性曲霉菌病的特点,在严重中性粒细胞减少症患者中较具特异性,但也可见于单纯念珠菌、巨细胞病毒、水痘及单纯疱疹性肺炎。HRCT 征象与常见致病原的关系见表 1。

表 1 肺感染 HRCT 征象与常见致病原

HRCT 征象	常见致病原
两肺广泛磨玻璃影	肺孢子菌、巨细胞病毒
结节	
直径<1cm	病毒性肺炎
直径>1cm	侵袭性曲霉菌病、化脓性栓塞
晕征	侵袭性曲霉菌病、念珠菌病、巨细胞性肺炎
空洞型结节	化脓性栓塞、侵袭性曲霉菌病
树芽征	任何原因所致的感染性细支气管炎
实变	
大叶性	肺炎链球菌、克雷伯杆菌
球形	肺炎链球菌、军团杆菌
支气管肺炎	革兰阴性细菌、葡萄球菌

最后,结合临床和影像,推测可能的诊断,建议病原学检查或治疗后复查,证实诊断。痰培养、支气管肺泡灌洗、血液培养或针吸活检是确立病原体诊断的主要手段。对于移植受体肺部浸润而言,由于非感染性疾病,如药物损害、间质性肺炎和出血性肺炎,可致与感染相似的表现,因此,结合临床、影像和病原学的综合信息,可为肺部疾病的诊断提供有利的依据。

5. 重视免疫抑制肺真菌病的监测与随访

肺真菌病病灶变化较快,及时准确判断病灶变化对临床诊断和治疗十分重要。CT 尤其是 HRCT,可全面评估整个肺野病变浸润的情况。准确比较的关键在于同一解剖部位的比较,由于存在呼吸运动的影响,常应用固有的解剖结构来判断两次检查比较的病变是否在同一部位,另外,利用成像层面的标图位置或新型智能 CT 自动图像融合、匹配技术来辅助判断。患者两次检查的吸气程度差异,也会影响疗效判断的准确性。病变密度的容积计算有时也有助于病变范围的判断。判断病变的变化,应从以下几方面入手:①病变范围,在两次扫描条件相同的前提下,计算病变的层面数以及每一层面病变的范围,是临床常用且有效的方法之一。病变异常密度的计算机自动计算或异常密度的容积成像也是方法之一。有时多平面重建也能粗略估计病变的范围。在判断病变范围之前,首先评估两次扫描的可比性是准确判断病变的前提。一般而言,病变范围扩大,提示病变加重;病变范围缩小,提示病变好转^[6,8,10]。②病变密度,病变密度在一定程度上反应局部病变的程度,磨玻璃影在病理上是轻度肺泡内渗出,肺泡仍有充气,往往是急性炎症的早期表现;小叶中心结节、树芽征和网格状影,往往代表细支气管和间质炎症,急性病变密度近似于水,慢性病变密度较

高,边缘较清,伴有纤维化;肺实变常无或很少出现肺泡内充气,病变重于前者;实变中出现无强化的低密度影,密度近似于水,提示肺实质液化、坏死,往往提示病变进展,坏死组织排出形成空洞,空洞增大,或伴有感染,提示病变进展,坏死或空洞缩小,提示病变好转;纤维化往往是机体修复反应,也是吸收不良的一个指标;钙化是组织钙盐的沉积,往往提示有陈旧病变或代谢性病变^[5,8,9]。③病变组成成分变化,急性病变密度较为均一,亚急性和慢性病变常存在多种密度,也可慢性病变继发急性感染。急性感染病灶多为渗出性病变,密度较低,近似于水;慢性病灶密度较高,主要为增殖、纤维化或钙化病灶。病灶中急性病灶的减少常提示病变好转,急性病灶增多提示病变进展。④征象变化,结节或肿块周围晕征、边缘模糊征象的消失提示病变好转,反之,提示病变进展。

参考文献:

- [1] Qin J, Meng X, Fang Y, et al. Computed tomography and clinical features of invasive pulmonary aspergillosis in liver transplant recipients[J]. J Thorac Imaging, 2012, 27(2): 107-112.
- [2] Stanzani M, Battista G, Sassi C, et al. Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(5): 610-616.
- [3] Heussel CP. Importance of pulmonary imaging diagnostics in the management of febrile neutropenic patients[J]. Mycoses, 2011, 54 (Suppl 1): 17-26.
- [4] Küpeli E, Eyübolu F, Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients[J]. Curr Opin Pulm Med, 2012, 18(3): 202-212.
- [5] Ashizawa K, Fukushima A, Uetani M. Imaging of fungal infection in diabetic patients[J]. Nihon Rinsho, 2008, 66(12): 2305-2310.
- [6] Althoff Souza C, Müller NL, Marchiori E, et al. Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients—a comparative study of the high-resolution CT findings [J]. J Thorac Imaging, 2006, 21(3): 184-189.
- [7] Ho DY, Lin M, Schaenman J, et al. Yield of diagnostic procedures for invasive fungal infections in neutropenic febrile patients with chest computed tomography abnormalities[J]. Mycoses, 2011, 54 (1): 59-70.
- [8] Franquet T, Giménez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient[J]. Eur J Radiol, 2004, 51(2): 130-138.
- [9] Silva RF. Chapter 8-Fungal infections in immunocompromised patients[J]. J Bras Pneumol, 2010, 36(1): 142-147.
- [10] Chong S, Lee KS, Yi CA, et al. Pulmonary fungal infection: imaging findings in immunocompetent and immunocompromised patients[J]. Eur J Radiol, 2006, 59(3): 371-383.
- [11] Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, et al. Comparison of CT features of Aspergillus and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients[J]. J Thorac Imaging, 2007, 22(2): 160-165.
- [12] Pursner M, Haller JO, Berdon WE. Imaging features of Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) in children with AIDS[J]. Pediatr Radiol, 2000, 30(6): 426-429.