

非艾滋病患者不同免疫状态肺隐球菌病临床和 CT 表现对比分析

陈相猛, 段晓蓓, 郝以秀, 金志发, 崔恩铭, 龙晚生, 张朝桐, 柳学国

【摘要】 目的:分析非艾滋病(AIDS)患者不同免疫状态下肺隐球菌病(PC)的临床和 CT 表现的异同。**方法:**回顾性分析经临床证实的 PC 患者的临床和 CT 资料,分别对免疫低下和免疫正常 PC 患者的临床表现和胸部 CT 征象进行对比。**结果:**共收集 49 例非 AIDS PC 患者,包括免疫低下组 24 例和免疫正常组 25 例,平均年龄(51.8±12.5)岁。PC 患者常见的临床症状为咳嗽和发热,免疫低下组均明显多于免疫正常组($P=0.015$; $P=0.028$)。在病灶数量上,免疫低下组以多发为主 15 例(62.5%),免疫正常组以单发为主 16 例(64.0%),差异无统计学意义($P=0.064$)。在 CT 征象上,免疫低下组表现为结节或肿块 11 例(45.8%),实变 13 例(54.2%),合并磨玻璃密度影 7 例(12.9%);而免疫正常组 CT 表现为结节或肿块 21 例(84.0%),实变 4 例(16.0%),合并磨玻璃影 1 例(4.0%),差异有统计学意义($P=0.005$; $P=0.023$)。病变内部空洞形成率在免疫低下患者 13 例(54.2%)明显多于免疫正常患者 6 例(24.0%), $P=0.030$ 。**结论:**咳嗽和发热更常见于非 AIDS 但免疫力低下的 PC 患者。非 AIDS PC 患者的影像学表现与免疫状态有关。免疫低下者以肺内多发、实变影为主,免疫正常者以肺内单发、结节/肿块影常见;空洞和磨玻璃密度影更容易发生在免疫低下患者。

【关键词】 肺疾病,真菌性;肺隐球菌病;免疫;体层摄影术,X线计算机

【中图分类号】 R814.42; R519.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)11-1047-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.11.006

Pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients with different immunology conditions: comparison of clinical and CT characteristics CHEN Xiang-meng, DUAN Xiao-bei, HAO Yi-xiu, et al. Department of Radiology, the Affiliated Jiangmen Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong 529070, China

【Abstract】 Objective: To analyze the clinical and CT characteristics in non-AIDS patients with pulmonary cryptococcosis (PC) under different immune conditions. **Methods:** The clinical materials and CT images of clinically proven Non-AIDS patients with PC were reviewed respectively, comparison between immune-suppressed and immune-competent patients were performed. **Results:** A total of 49 patients (24 immune-suppressed and 25 immune-competent patients) were recruited, with the mean age as (51.8±12.5) y. The common clinical symptoms were cough and fever, which displayed in immune-suppressed group were more than that of immune-competent group ($P=0.015, 0.028$). As for the number of lesions, multiple lesions were revealed in 15 patients of immune-suppressed group (62.5%) and solitary lesion in 16 patients of immune-competent group (64.0%), with no significant statistic difference ($P=0.064$). AS for CT findings, nodules/masses were revealed in 11 patients (45.8%), consolidations in 13 patients (54.2%), accompanied with ground-glass opacity in 7 patients (12.9%) of immune-suppressed group; whereas, in immune-competent group, which were 21 patients (84.0%), 4 patients (16.0%), one patient (4.0%), respectively, with significant statistic difference ($P=0.005, 0.023$). Intra-lesional cavitation could be assessed in 13 patients (54.2%) of immune-suppressed group, which was obviously more than that of the immune-competent group (6 patients, 24%) ($P=0.030$). **Conclusion:** Cough and fever were more commonly seen in non-AIDS yet immune-suppressed PC patients. Imaging characteristics of non-AIDS patients with PC might be related to the immune status. Multiple lesions and consolidations were more frequently revealed in immune-suppressed group. Solitary and nodules/masses were more in immune-competent group. Cavitations and ground-glass opacity were more common common in immune-suppressed patients.

【Key words】 Lung diseases, fungal; Pulmonary cryptococcosis; Immunity; Tomography, X-ray computed

肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis, PC)是由新型隐球菌感染引起的一种较少见的亚急性或慢性肺部真菌感染性疾病。大多数 PC 感染发生在艾滋病

(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者和其他免疫力低下的人群,在免疫力正常的人群中发病率较低^[1]。随着人们对健康体检的重视,以及多层螺旋 CT 检查在胸部疾病诊断中的优势,PC 在免疫力正常人群中的数量也逐渐增多^[2]。笔者回顾性分析非 AIDS 患者不同免疫状态 PC 感染患者的临床特点和 CT 表现并进行对比,旨在提高对该病的诊治水平。

作者单位: 529070 广东,中山大学附属江门医院放射科(陈相猛、郝以秀、金志发、龙晚生、崔恩铭、张朝桐); 529070 广东,中山大学附属江门医院核医学科(段晓蓓); 519000 广东,中山大学附属第五医院放射科(柳学国)

作者简介: 陈相猛(1983-),男,山东济宁人,硕士研究生,主治医师,主要从事胸部影像学诊断工作。

通讯作者: 柳学国, E-mail: liuxueg@mail.sysu.edu.cn

材料与方法

1. 研究对象

根据 2007 年《肺真菌病诊断和治疗专家共识》^[3], 搜集 2008 年 1 月—2015 年 10 月本院收治的资料完整的 PC 感染患者, 共 49 例。免疫低下组 24 例, 包括糖尿病患者 9 例; 乙肝肝硬化失代偿期患者 5 例; 尿毒症患者 4 例; 大面积脑梗塞患者 2 例; 高血压心脏病患者 2 例; 恶性肿瘤患者 2 例 (乳腺癌 1 例; 鼻咽癌 1 例)。无任何基础疾病、免疫正常组 25 例。共纳入病例 49 例, 免疫低下患者 24 例 (49.0%), 男 15 例, 女 9 例; 免疫正常患者 25 例 (51.0%), 男 9 例, 女 16 例。全部患者年龄范围 28~83 岁, 平均年龄 (51.8±12.5) 岁; 免疫低下组平均年龄 (54.0±13.6) 岁, 免疫正常组平均年龄 (49.7±11.2) 岁。免疫低下致病原因有: ①有长期慢性基础疾病; ②持续应用糖皮质激素; ③曾接受或正在接受免疫抑制剂治疗; ④存在移植物抗宿主病; ⑤长期住 ICU、长时间机械通气、体内留置导管、全胃肠外营养和长期使用广谱抗生素等。本研究经我院医学伦理委员会批准。

2. 检查方法

采用 Toshiba Aquilion 64 层螺旋 CT 进行胸部 CT 平扫和增强检查。CT 扫描前进行呼吸训练。扫描参数: 管电压 120 kV, 管电流 250 mAs, 准直 64×0.625, FOV 320 mm×320 mm, 重建层厚 3 mm, 层间距 3 mm。先行 CT 平扫, 仰卧位扫描, 扫描范围为胸廓入口处至肾上腺水平。增强扫描保持与平扫相同的体位、范围和方向。CT 增强使用双筒高压注射器经肘前静脉团注非离子型碘对比剂 (300 mg I/mL), 总量约 60~80 mL, 流率 2.0~3.0 mL/s, 注药后分别于 30~35 s, 60~70 s 扫描。将 0.5 mm 层厚的原始容积数据传至 Vitrea Workstation 进行多平面重组 (multiplanar reformation, MPR) 图像后处理。

3. 图像阅读与测量

所有检查图像由 2 位高年资胸部放射学诊断医师单独评价, 意见不同经讨论达成一致。

观察内容: ①病变数量为单发还是多发; ②病灶形态为结节 (直径≤3 cm)、肿块 (直径>3 cm) 或实变; ③病变内部有无空洞; ④有无伴发磨玻璃密度影; ⑤有无胸腔积液、纵隔或肺门淋巴结增大。测量病灶在横轴面最大层面测量其径线^[4]。

4. 确诊方法

组织病理学检查确诊 45 例, 其中 20 例接受胸腔镜肺叶切除术 (video-assisted thoracic surgery, VATS); CT 引导下穿刺活检 18 例; 支气管纤维镜检查 7 例。痰培养发现隐球菌 2 例; 胸腔积液培养发现

隐球菌 2 例。

5. 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析, 统计资料采用均数±标准差表示。定性资料采用 χ^2 或 Fisher 确切概率法检验; 定量资料采用两独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

1. 不同免疫状态肺隐球菌患者的临床表现对比

不同免疫状态患者在性别、年龄分布差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.441, P = 0.064; t = -1.211, P = 0.232$)。

有症状患者 30 例 (61.2%), 免疫低下组和正常组分别为 18 例、12 例; 无症状患者 19 例 (38.8%), 免疫低下组和正常组分别为 6 例、13 例, 两组在临床症状上的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.760, P = 0.052$)。

免疫低下组临床表现有咳嗽、发热、咯血、胸痛的患者分别为 16 例、8 例、4 例、3 例; 免疫正常组临床表现有咳嗽、发热、咯血、胸痛的患者分别为 8 例、2 例、3 例、1 例。两组在咳嗽和发热上的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.889, P = 0.015; \chi^2 = 4.838, P = 0.028$), 在咯血和胸痛上的差异无统计学意义 ($P = 0.702; P = 0.349$), 见表 1。

表 1 不同免疫状态肺隐球菌病患者临床资料分析

参数	免疫低下组 (n=24)	免疫正常组 (n=25)	检验值 (χ^2 或 t 值)	P 值
男 (例)	15	9	3.441	0.064
年龄 (岁)	54.0±13.6	49.7±11.2	-1.211	0.232
有症状 (例)	18	12	3.760	0.052
咳嗽 (例)	16	8	5.889	0.015
发热 (例)	8	2	4.838	0.028
咯血 (例)	4	3	—	0.702
胸痛 (例)	3	1	—	0.349

2. 不同免疫状态肺隐球菌患者的影像学表现对比

在病灶数量上, 免疫低下组表现为多发和单发分别为 15 例、9 例, 免疫正常组表现为多发和单发分别为 9 例、16 例, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.441, P = 0.064$)。

在影像学征象上, 免疫低下组 CT 表现为结节或肿块 11 例, 表现为实变 13 例 (图 1), 病变内部合并空洞 13 例 (图 2), 合并磨玻璃密度影 7 例; 免疫正常组 CT 表现为结节或肿块 21 例 (图 3), 表现为实变 4 例, 病变内部合并空洞 6 例, 合并磨玻璃影 1 例, 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 7.873, P = 0.005; \chi^2 = 4.694, P = 0.030; P = 0.023$)。在以结节或肿块为基本表现的病例中, 免疫低下组最大径线平均值 (2.80±1.26) cm, 免疫正常组最大径线平均值 (1.97±1.03) cm, 两组间差异无统计学意义 ($t = -2.015, P = 0.053$)。

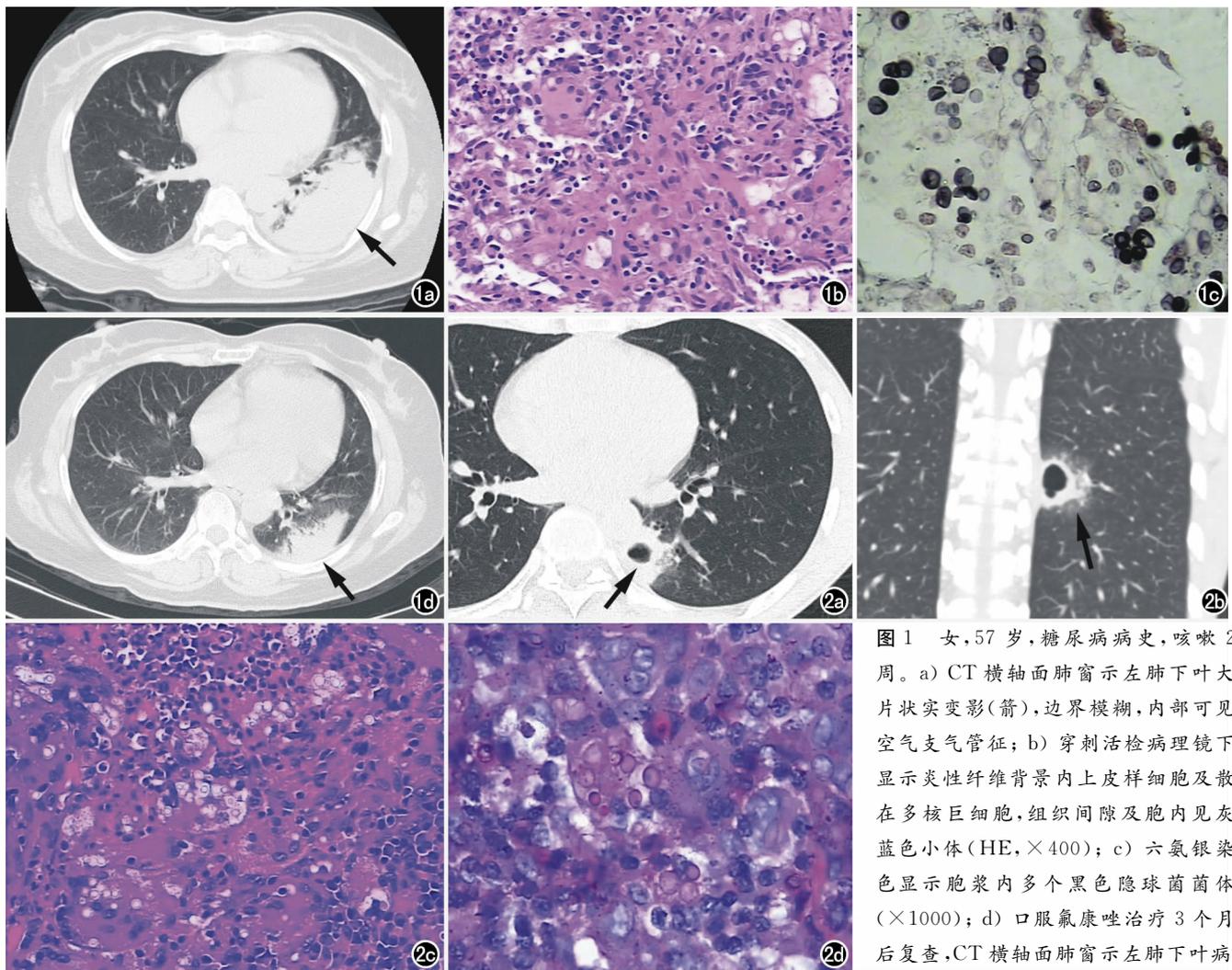


图1 女,57岁,糖尿病病史,咳嗽2周。a) CT横轴面肺窗示左肺下叶大片状实变影(箭),边界模糊,内部可见空气支气管征; b) 穿刺活检病理镜下显示炎性纤维背景内上皮样细胞及散在多核巨细胞,组织间隙及胞内见灰蓝色小体(HE, $\times 400$); c) 六氨银染色显示胞浆内多个黑色隐球菌菌体($\times 1000$); d) 口服氟康唑治疗3个月复查,CT横轴面肺窗示左肺下叶病

灶明显吸收好转(箭)。图2 男,30岁,乙肝肝硬化病史,咳嗽、胸痛。a) CT横轴面肺窗示左肺下叶后基底段厚壁空洞(箭); b) CT冠状面重组肺窗示空洞周围“晕征”改变(箭); c) 穿刺活检病理镜下显示大量浆细胞及泡沫样组织细胞,间质及胞浆内见灰蓝色菌体(HE, $\times 400$); d) 过碘酸雪夫(PAS)染色显示胞浆内多个鲜红色隐球菌菌体($\times 1000$)。

免疫低下组合并胸腔积液、纵隔和肺门淋巴结肿大分别为6例、3例,免疫正常组分别为2例、2例,两组差异均无统计学意义($P=0.138, 0.667$),见表2。

1例免疫低下患者胸部CT检查后接受 ^{18}F -FDG PET/CT全身显像(图4),右肺下叶结节未见明显摄取FDG,1h延迟显像后亦未见明显糖代谢增高,提示为良性病变,全身其他部位均未见异常糖代谢增高。

表2 不同免疫状态肺隐球菌病CT表现对比分析

参数	免疫低下组 (n=24)	免疫正常组 (n=25)	检验值 (χ^2 或t值)	P值
单发(例)	9	16		
多发(例)	15	9	3.441	0.064
结节/肿块(例)	11	21		
实变(例)	13	4	7.873	0.005
空洞(例)	13	6	4.694	0.030
磨玻璃密度影(例)	7	1	—	0.023
结节/肿块的径线(cm)	2.80 ± 1.26	1.97 ± 1.03	-2.015	0.053
胸腔积液(例)	6	2	—	0.138
淋巴结肿大(例)	3	2	—	0.667

讨论

1. 肺部隐球菌感染的临床表现

新型隐球菌是一种薄壁、无菌丝、有微囊的芽殖酵母菌,分布广泛,多存在于土壤、鸟禽类粪便中,通过吸入呼吸道进入肺部引起感染。本组患者均没有明确的鸟类粪便接触史。以前认为PC好发于AIDS患者,但近年发现免疫正常者也容易感染该菌。PC的发病率上升,主要是因为:①非HIV感染者中肺部隐球菌病的数量增加;②胸部CT检查的普遍使用,发现以孤立性肺结节为影像学表现的PC数量增加;③胸腔镜下肺叶楔形切除术的广泛应用,一部分肺隐球菌患者得到明确病理组织学诊断^[5]。Kishi等^[6]回顾了22例PC患者,17例(77%)为男性患者,认为PC在男性中的发病率高于女性。但是本组病例中男性患者24例,女性患者25例,数量接近,差异无统计学意义。Kohno等^[7]统计了较大样本的151例非AIDS肺部

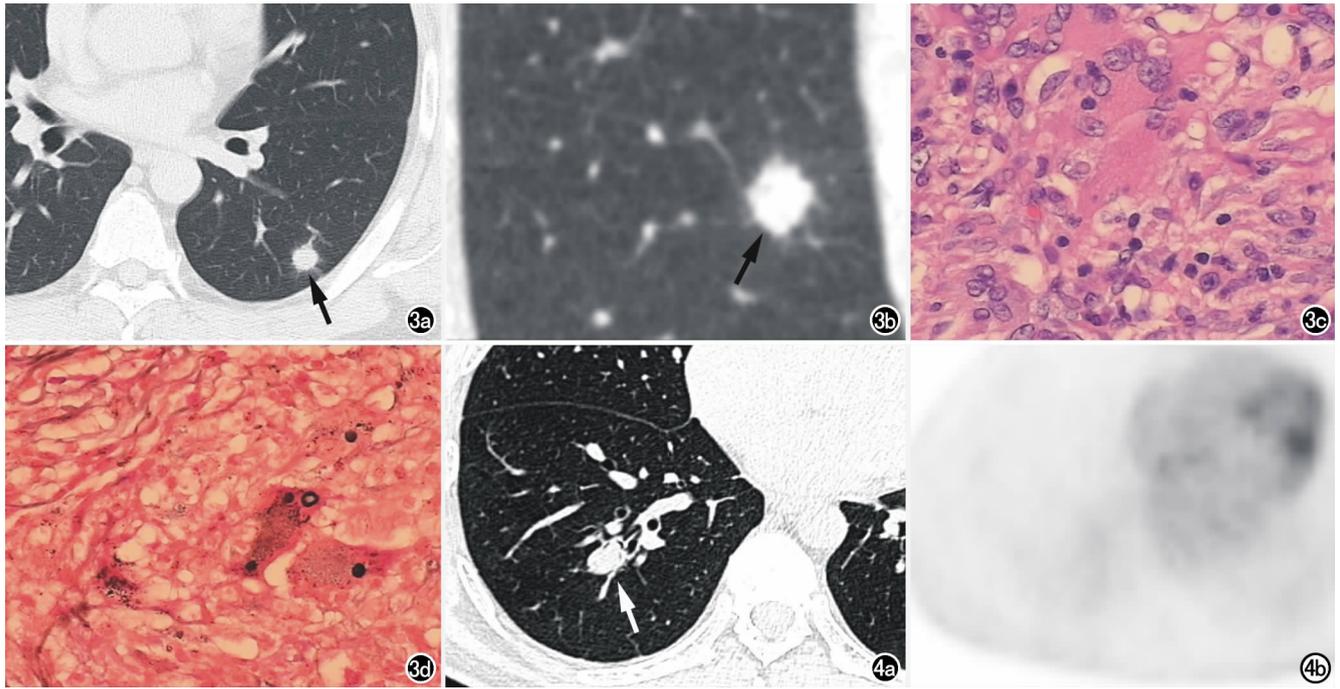


图3 男,54岁,体检发现肺部病变,无临床症状。a) CT横轴面肺窗显示左肺下叶背段实性结节(箭); b) CT冠状面重组肺窗示左肺下叶结节形态不规则(箭),诊断为周围型肺癌; c) 胸腔镜下左肺下叶楔形切除术后,镜下显示纤维组织增生伴较多泡沫样组织细胞聚集,胞浆内见灰蓝色菌体(HE,×400); d) 六氨银染色显示散在、少量黑色圆形隐球菌体(×400)。

图4 男,45岁,免疫功能正常,无临床症状。a) CT横轴面肺窗示右肺下叶基底段结节,边界清晰(箭); b) PET/CT示右肺下叶结节无明显摄取FDG,提示为良性病变。

PC患者,44.4%(67/151)患者没有基础疾病,54.3%(82/151)没有任何呼吸系统症状。本组病例中,51.0%(25/49)的患者没有基础疾病,38.8%(19/49)无任何呼吸系统症状,结果与其接近。非AIDS患者免疫低下感染PC,基础疾病多为糖尿病、血液系统疾病、肾功能衰竭、肝硬化、恶性肿瘤等,本组24例免疫低下组PC患者,37.5%(9/24)为糖尿病患者,与Kohno等^[7]样本中32.1%(27/84)患者为糖尿病患者的结果接近。

PC的临床表现无特异性,可表现为咳嗽、发热、咯血、胸痛等,部分患者可以体检发现,极少数患者表现为急性呼吸衰竭。本组病例中免疫低下组有75.0%(18/24)患者出现临床症状,多于免疫功能正常组48%(12/25)。PC患者最常见的症状为咳嗽,呈亚急性起病,本组30个有症状病例中咳嗽24例(80.0%),发热10例(33.3%),并且免疫低下组临床表现为咳嗽和发热的数量明显多于免疫功能正常组,说明免疫低下者感染隐球菌可能更易出现相关症状。但两组患者中均未出现严重的呼吸衰竭表现。Chang等^[8]将13例免疫功能正常和16例免疫功能低下的非AIDS PC患者的临床表现对比,发现前者发热的比率(50%,8/16)明显多于后者(8%,1/13)。本组病例中,52%(13/25)的免疫正常患者无临床症状,并且6例患者是

在年度常规胸部体检中发现病变。所以,无明显临床症状的肺部隐球菌病患者也应该得到重视。

2. 肺部隐球菌病的CT表现和病理机制

1984年,Khoury等^[9]第一次描述了PC在不同免疫状态人群中的影像学特点,但是使用的检查方法多是胸部平片,对影像学征象的发现和描述不够准确。随着胸部CT检查的使用,PC的影像学认识得到提高。

免疫低下患者对病原菌免疫监控及识别能力减低,肺部感染时肺泡腔内充满隐球菌孢子,缺乏炎症细胞浸润,引起组织内黏液变性。病理镜下表现为成团的隐球菌体和粘液变性的结缔组织混合构成,病灶中央少有单核细胞等炎症细胞的浸润反应及纤维组织增生,无明显肉芽肿病变,病灶周边肺组织呈浆液渗出性改变,在扩张充血的小血管腔及肺泡腔内可见成团隐球菌体^[10]。本组免疫低下组影像学为多发病灶(62.5%,15/24)为主,并且实变影较多(54.2%,13/24),大多分布于胸膜外带,边界模糊,与病理组织学镜下所见浆液性渗出性病变相对应;同时7例患者伴有磨玻璃密度影,说明免疫低下PC患者容易发生肺内播散。Kohno^[7]报道151例非AIDS PC患者中有81例接受了CT检查,其中42例为免疫低下,39例为免疫功能正常,免疫功能低下发生实变的几率

(18.0%, 7/39)明显高于免疫功能正常组(7.1%, 3/42),与本组研究结果接近。

免疫正常患者早期菌落聚集成胶样病灶,病程较长时形成肉芽肿结节或纤维结缔组织病灶,呈局灶性病变。病理上表现为慢性炎症,单核巨噬细胞和多核巨细胞及大量纤维组织细胞混合,呈大小不等的结节状,仅在病变中央多核巨细胞或单核巨噬细胞胞浆内见少量散在隐球菌体^[10]。本组免疫正常患者影像学以单发病灶(64.0%, 16/25)常见,以结节或肿块的形式多见(84.0%, 21/25),多数病灶形态不规则。王颖等^[11]报道了32例肺部隐球菌病,21例(72%)以结节或肿块为影像学表现,病理学检查可见肉芽肿形成。正常机体免疫巨噬细胞吞噬免疫复合物,使隐球菌感染范围局限,较少发生肺内播散,本组仅有一例免疫正常患者周围伴发磨玻璃影。

Chang等^[8]回顾了29例PC患者,93.8%(15/16)的免疫低下患者有空洞,15.4%(2/13)的免疫正常患者无空洞,认为空洞为免疫低下患者的特征性表现。本组共有19例空洞型病灶,68.4%(13/19)出现在免疫低下人群,明显多于免疫正常人群,差异有统计学意义,与文献报道一致。空洞提示肺部长期的局灶性异常,需要更为积极的治疗。免疫正常患者发生隐球菌性肉芽肿,较少引起组织出血或坏死导致空洞性病变,但本组仍有6例空洞发生在免疫正常的人群。

3. 肺部隐球菌病的影像学鉴别诊断

PC最常见的鉴别诊断包括其他肺部真菌感染、肺结核和肺癌等。李国雄等^[12]对比了肺隐球菌病、侵袭性肺曲霉病、肺念珠菌病的影像学表现,认为三种真菌感染在病灶分布、空气支气管征、实变形态上存在差异。当病理HE染色观察怀疑此病时,应行多种特殊染色,仔细查找隐球菌孢子,避免误诊和漏诊。肺结核好发于肺上叶和下叶背段,病变内常见钙化,空洞壁可以规则或不规则,在空洞与肺门之间有时可见引流支气管,肺内常有沿支气管播散灶。肺癌多表现为孤立性结节或肿块,伴有分叶、毛刺、胸膜牵拉等特征性表现,同时周围可见阻塞性炎症、纵隔淋巴结明显增大等

征象。

4. 本研究局限性

本课题属于回顾性分析,患者的免疫状态仅根据现有基础疾病做出界定;病例绝大多数来自呼吸内科和胸外科住院患者,治疗方案不统一;同时样本量较少。有待今后进一步研究及总结。

参考文献:

- [1] Rozenbaum R, Goncalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis[J]. Clin Infect Dis, 1994, 18(3): 369-380.
- [2] Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, et al. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients[J]. Chest, 2003, 124(6): 2143-2147.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-834.
- [4] 施子廷, 潘纪成. 2008年 Fleischner学会胸部影像学词汇[J]. 国际医学放射学杂志, 2009, 32(2): 133-138.
- [5] Smith IM, Stephan C, Hogardt M, et al. Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* in Germany from 2004-2013[J]. Int J Med Microbiol, 2015, 305(7): 719-723.
- [6] Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients[J]. Respiratory Medicine, 2006, 100(5): 807-812.
- [7] Kohno S, Kakeya H, Izumikawa K, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan[J]. J Infect Chemother, 2015, 21(1): 23-30.
- [8] Chang WC, Tzao C, Hsu HH, et al. Pulmonary cryptococcosis comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients[J]. Chest, 2006, 129(2): 333-340.
- [9] Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, et al. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance[J]. AJR, 1984, 142(5): 893-896.
- [10] Shibuya K, Hirata A, Omuta J, et al. Granuloma and cryptococcosis[J]. J Infect Chemother, 2005, 11(3): 115-122.
- [11] 王颖, 柳学国, 张秀兰. 肺隐球菌病的影像学表现(附32例分析)[J]. 放射学实践, 2003, 18(8): 579-581.
- [12] 李国雄, 谢丽璇, 陈友三, 等. 三种常见肺部真菌感染CT表现的比较研究[J]. 放射学实践, 2013, 28(5): 532-536.

(收稿日期: 2016-03-04)