

侵袭性气管支气管曲菌病5例临床特征分析及文献复习

罗建华 李俏俏 潘君素

肺曲菌病是由曲霉属真菌感染或吸入相关属抗原所引起的一组急慢性肺部疾病的总称。由于宿主危险因素和免疫状态差异形成不同的临床类型,主要包括腐生性、过敏性和侵袭性3种^[1]。侵袭性气管支气管曲菌病(invasive tracheobronchial aspergillosis, ITBA)是侵袭性肺曲菌病中一种较为少见的类型,常继发于结构性肺部疾病和系统性疾病(如长期激素治疗、移植等),在个别免疫功能正常的人群也可发生此病。其临床表现主要为发热、咳嗽、咳痰,缺乏特异性,易被误诊为支气管结核、气管内肿瘤等疾病。本次研究回顾5例ITBA患者,并结合国内外文献进行复习,以期引起临床医师对此病的认识,减少误诊、漏诊。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月至2015年12月在浙江省台州市立医院诊断为ITBA的患者5例,其中男性4例、女性1例;年龄24~63岁,平均年龄(41.60±5.39)岁。5例患者中2例伴有基础疾病分别为COPD和糖尿病,2例发病前有环境中真菌孢子暴露史。1例患者无基础疾病,也未能找到明显诱因。发病至确诊为14~40 d,确诊时间约为(20.01±3.12)d。

1.2 方法 回顾性分析纳入患者一般情况,包括年龄、性别以及基础疾病等情况,症状、体征、胸部影像学资料、气管镜检查 and 抗真菌药物治疗以及预后情况,并结合国内外文献回顾。诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会 2007年“肺真菌病诊断和治疗专家共识”规定的诊断标准^[2]:气管镜下病理活检见典型曲菌菌丝或者支气管灌洗液、毛刷分泌物培养曲菌阳性。

2 结果

2.1 临床表现 5例患者中发热5例,咳嗽5例,咳痰4例,气促3例,咯血1例,胸痛1例,呼吸困难1例。

2.2 实验室检查以及胸部影像学表现 5例患者均在发病后行胸部CT检查。CT检查结果显示,3例患者表现为多发的、沿支气管走形的斑片状渗出实变影,部分伴发空洞形成见封三图5A。2例患者表现为两侧支气管管壁增厚、狭窄以及支气管周围少许浸润影见封三图5B。1例表现为阻塞性炎症和纵隔淋巴结肿大见封三图5C。5例患者白细胞均升高。5例患者中3例血曲菌半乳甘露聚糖检测(GM试验)阳性,2例气管灌洗液GM阳性。

2.3 气管镜下表现 5例患者中3例表现为支气管表面大量白色坏死物覆盖(假膜形成),伴管腔狭窄见封三图5D,1例表现为支气管管壁多发溃疡见封三图5E。1例患者支气管内见多发肉芽组织结节见封三图5F。所有患者支气管黏膜都存在不同程度的充血水肿。

2.4 治疗及预后 5例患者确诊后予伏立康唑片200 mg口服,每日二次,首日剂量加倍,治疗共3~4月,其中2例同时予两性霉素B 12.5 mg雾化吸入,每日一次,共10 d,4例患者痊愈。剩余1例患者好转,并在随访中。

3 讨论

ITBA是一种主要发生于气管支气管管壁,并在局部侵袭生长的肺曲菌病,以往报道该病的发病率较低,但随着气管镜检查及介入治疗技术的普及和提高,临床诊断的病例数及报道数逐年增多。IBPA可以单独的只累及气管、支气管^[3],也可合并侵袭性肺曲菌病存在。本次研究中有1例患者气管镜下可见大量脓性坏死物附着于支气管管壁,胸部CT只表现为两侧支气管管壁的增厚和周围少许渗出性病

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.05.038

基金项目:2012年浙江省自然科学基金项目(LY12H19003)

作者单位:318000 浙江台州,台州市立医院呼吸内科

变,未见肺实质明显受累侵犯,考虑为孤立性ITBA。其中有2例患者气管镜下同样可见大量假膜形成,但胸部CT表现典型IPA征象(多发坏死性空洞),考虑ITBA同时合并IPA。因此,ITBA是肺部曲菌病进展中的某一特定阶段,或者是存在于IPA的早期^[3],部分患者在免疫机制严重受损时可进展为侵袭性肺曲菌病,可通过血行播散致重要器官或导致霉菌性败血症。

ITBA通常发生在有严重免疫抑制和长期中性粒细胞减少的患者,糖尿病、慢性结构性肺部等同样是其主要的危险因素。Fernández-Ruiz等^[4]回顾了156例ITBA患者,其中实体脏器移植(44.2%)、血液系统恶性肿瘤(21.2%)、中性粒细胞减少(18.7%)、慢性阻塞性肺疾病(15.4%)是最常见的基础疾病。本次研究中有3例无明显基础疾病,也不存在明显的免疫受损,而类似免疫功能正常和既往健康患者罹患ITBA也有被报道^[5]。而发病前均环境中大量真菌孢子暴露,可能免疫功能正常患者发病的重要原因。

ITBA主要侵犯气管、支气管,常表现为咳嗽、咳痰、气喘、咯血等。部分患者进展迅速,坏死物堵塞气道可发生呼吸窘迫甚至呼吸衰竭。ITBA的胸部影像学同样缺乏特异性,单独气管支气管受累的ITBA的胸部CT扫描可无异常或仅表现为叶、段支气管管壁增厚、狭窄,而随着疾病的进展,逐渐出现支气管周围的实变、空洞影以及阻塞性炎症^[5,6]。这些影像学特点与常见的肺部感染性疾病、肿瘤、肺结核等无明显差别。因此,难以对疾病早期诊断。气管镜检查可以不仅直接观察气道黏膜病变,也可以获取病理组织标本,是ITBA确诊最有效最直接的方法。结合既往的文献,ITBA在气管镜表现包括:支气管黏膜充血水肿,增殖性肉芽组织结节,表面覆盖假膜样坏死物,黏膜溃疡形成及新生物状改变等,其中假膜性坏死、溃疡性病变是最常见的类型,约占2/3左右,常见于中性粒细胞减少、脏器移植后等免疫受损患者^[3,4]。值得临床重视的是,此类型的ITBA与内膜结核在气管镜下的表现十分相似,容易导致误诊。而支气管内肉芽组织结节,与气道内肿瘤类似,需要进一步鉴别。

ITBA在气管镜下病理活检往往显示肉芽肿形成和坏死组织,一旦找到曲菌菌丝或孢子,提示曲菌侵入组织,可确诊。但是在对坏死物或气道内肉芽组织活检时极易导致出血,这可能与曲霉对血管的侵袭有关。气管镜下灌洗液、防污染毛刷真菌培

养等相关检查,同样有助于临床诊断。曲菌半乳甘露聚糖检测(GM试验)在IPA的诊断具有具有较高的特异性和敏感性,但是有文献报告ITBA患者支气管灌洗液GM试验比外周血检测有具有临床意义^[7,8],但是目前文献仍以病例报道为主,尚缺乏大样本临床研究数据。

ITBA一旦确诊,即需抗真菌药物治疗。美国感染学会指南推荐伏立康唑作为ITBA的首选治疗,两性霉素B的雾化治疗,可以减少药物全身的不良反应,在部分临床病例中被作为治疗手段。ITBA预后与患者基础疾病和免疫状态密切相关^[3],但总体而言,预后要优于急性侵袭性肺曲霉病,治愈率在60%以上^[9],而早期诊断,早期系统性抗真菌治疗是提高预后的关键。

参考文献

- 1 Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to aspergillus spp [J]. *Medical Mycology*, 2005, 43(Suppl 1):207-238.
- 2 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 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.
- 3 Wu N, Huang Y, Li Q, et al. Isolated invasive Aspergillus tracheobronchitis: a clinical study of 19 cases [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(6):689-695.
- 4 Fernández-Ruiz M, Silva JT, San-Juan R, et al. Aspergillus tracheobronchitis: report of 8 cases and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(5):261-273.
- 5 李玉苹, 陈成水, 叶民, 等. 无免疫缺陷者侵袭性气道肺曲霉病的支气管镜和胸部CT表现[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(6):439-443.
- 6 Franquet T, Serrano F, Giménez A, et al. Necrotizing Aspergillosis of large airways: CT findings in eight patients [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2002, 26(3):342-345.
- 7 De Rosa FG, Terragni P, Pasero D, et al. Combination antifungal treatment of pseudomembranous tracheobronchial invasive aspergillosis: a case report [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(9):1641-1643.
- 8 Krenke R, Grabczak EM. Tracheobronchial manifestations of Aspergillus infections [J]. *Scientific World J*, 2011, 11(7):2310-2329.

(收稿日期 2016-07-05)

(本文编辑 蔡华波)