

• 移植影像学专题 •

器官移植后肺曲霉菌感染 CT 表现及与细菌感染的鉴别诊断

葛夕洪¹ 李航² 孙雁³ 汪明月⁴ 高光峰¹ 龙淼淼¹ 刘晓斌¹ 于静¹ 龚晓明²
陶璟² 鲁植艳² 沈文¹

¹天津市第一中心医院放射科 300192; ²武汉大学中南医院影像中心 430000; ³天津市第一中心医院器官移植 ICU 300192; ⁴中国科学技术大学附属第一医院放射科, 合肥 230001

通信作者: 鲁植艳, Email: luzhiyan@znhospital.com; 沈文, Email: shenwen66happy@163.com

【摘要】目的 比较和分析器官移植术后肺曲霉病与细菌感染 CT 表现的差异。**方法** 收集器官移植术后诊断肺曲霉菌感染的 62 例受者, 与同期匹配的肺细菌感染的 68 例受者比较, CT 将病变描述为实变、肿块、大结节($\geq 1\text{cm}$)、小结节、树芽征等形式, 对每一种征象, 按照有鉴别诊断价值的细节如数量、晕征、空气支气管征、反晕征及病变内低密度征、空洞等进行进一步区分, 比较两者之间的差别。**结果** 器官移植术后肺曲霉菌感染多为两种及以上形式。其中最常见表现为大结节, 约占 75.8%, 其次为实变(48.4%)及肿块(29.0%), 小结节(16.1%)和树芽征(12.9%)多为伴随表现。曲霉菌感染表现为肿块的比例高于细菌(分别为 29.0% 和 8.8%, $P < 0.05$), 细菌感染实变表现高于曲霉菌(分别为 69.1% 和 48.4%, $P < 0.05$)。大结节中, 细菌及曲霉菌感染各种征象比例差异无统计学意义。实变表现中, 空气支气管征细菌感染比例高于曲霉菌感染(分别为 78.8% 和 40.0%, $P < 0.05$), 曲霉菌形成空洞的比例高于细菌(分别为 63.3% 和 27.7%, $P < 0.05$)。肿块表现中, 曲霉菌感染病变多为单发(单发 66.7%), 内容易看到空洞(83.3%)、空气新月征(77.8%)。出现晕征的比例为 30.7%。**结论** 器官移植后曲霉菌感染表现多样, 可表现为大结节、实变、肿块、小结节及树芽征。与细菌感染表现既有一定的区别, 又有一定的重叠。

【关键词】 器官移植; 肺曲霉病; 计算机断层扫描术

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.04.003

Computed tomographic manifestations of pulmonary aspergillosis after organ transplantation and differential diagnosis with bacterial infection

Ge Xihong¹, Li Hang², Sun Yan³, Wang Mingyue⁴, Gao Guangfeng¹, Long Miaomiao¹, Liu Xiaobin¹, Yu Jing¹, Gong Xiaoming², Tao Jing², Lu Zhiyan², Shen Wen¹

¹Department of Radiology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; ²Department of Radiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China; ³Intensive Care Unit, Department of Transplantation, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China;

⁴Department of Radiology, First Affiliated Hospital, University of Science & Technology of China, Hefei 230001, China

Corresponding author: Lu Zhiyan, Email: luzhiyan@znhospital.com; Shen Wen, Email: shenwen66happy@163.com

【Abstract】Objective To summarize the computed tomographic (CT) manifestations of pulmonary aspergillosis after organ transplantation and compare different signs between pulmonary aspergillosis and bacterial pneumonia. **Methods** CT images of pulmonary aspergillosis ($n=62$) and bacterial pneumonia ($n=68$) in post-transplantation patients were reviewed. The signs were categorized with consolidation, mass, large nodule ($\geq 1\text{cm}$), small nodule and bud-in-tree pattern. Some detailed useful differentiating signs such as halo sign, air bronchogram sign, reversed halo sign, hypodensity sign and cavitation were also analyzed.

Results CT patterns of pulmonary aspergillosis included consolidation, mass, large nodule, small nodule and bud-in-tree pattern. The most common was large nodule (75.8%), followed by consolidation (48.4%) and mass (29.0%). And small nodule (16.1%) and bud-in-tree (12.9%) patterns were concurrent. For consolidation pattern, the proportion of bacterial pneumonia (69.1%) was the larger; For mass pattern, the proportion of pulmonary aspergillosis (29.0%) was the larger. For large nodule pattern, there was no

difference. The detail sign of large nodule in two groups had no difference. In detailed signs of consolidation pattern, air bronchogram sign was more often seen in bacterial pneumonia while cavitation was more frequently found in pulmonary aspergillosis. In detailed signs of mass pattern, pulmonary aspergillosis often has single lesion (66.7%), cavitation (83.3%) and air crescent sign (77.8%) is more common. The proportion of halo sign was 30.7%. **Conclusions** CT manifestations of pulmonary aspergillosis are diverse after organ transplantation. There is some difference and yet overlap with bacterial pneumonia.

【Key words】 Organ transplantation; Pulmonary aspergillosis; Computer tomography

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.04.003

最近 30 多年,实体器官移植(solid organ transplantation,SOT)已成为挽救肝脏、肾脏、心脏和肺等器官疾病终末期患者生命的重要手段。免疫抑制剂的应用,延长了受者生存期,但受者感染的风险也增加了^[1]。尸检发现高达 60.1% 受者感染至少一种病原体,其中真菌感染占 14.3%^[2]。SOT 后肺真菌感染包括曲霉菌、念珠菌、隐球菌和毛霉菌等,其中最主要的是曲霉菌感染^[3]。肺曲霉菌感染是 SOT 后重要的致死原因^[4],死亡率高达 90%^[5]。肺曲霉菌感染临床和实验室诊断比较困难,影像学检查在诊断中具有重要的提示价值,从众多病原体感染中发现提示曲霉菌感染的征象对早期启动特异性治疗至关重要,本文对 SOT 后肺曲霉菌感染与细菌感染的 CT 表现进行比较,总结鉴别诊断的征象。

资料与方法

一、受者资料

搜集我院 2006 年至 2018 年间接受 SOT 后诊断肺曲霉菌感染的受者 62 例,男性 32 例,女性 30 例,年龄 32~65 岁,平均年龄 43.8 岁,其中行肝移植 28 例,肾移植 28 例,心脏移植 4 例,肺移植 2 例。搜集同期 SOT 后临床资料与肺曲霉菌感染匹配的细菌感染的受者 68 例。男性 34 例,女性 34 例。年龄 30~64 岁,平均年龄 44.2 岁,其中行肝移植 30 例,肾移植 30 例,心脏移植 4 例,肺移植 4 例。

所有曲霉菌感染受者的诊断基于 EORTC-MSG 标准^[5],62 例受者中 3 例为确诊(1 例手术病理证实,2 例穿刺活检证实),余为临床诊断,拟诊病例未纳入。

细菌感染受者的诊断为经血培养、痰培养、肺泡灌洗液培养阳性,其中草绿色链球菌 16 例,金黄色葡萄球菌 9 例,嗜麦芽窄食单胞菌 11 例,铜绿假单胞菌 7 例,克雷伯菌 8 例,大肠埃希菌 8 例,产气肠杆菌 9 例。

二、影像学分析

所有受者均于感染症状出现后 1 个月内行胸部 CT 平扫检查,层厚 1~1.25 mm。部分受者复查了

CT,3 例行增强 CT 检查。

所有图像经 2 位经验丰富的放射科医师独立阅片,意见不一致时协商确定,将异常发现描述为实变、肿块、大结节($\geq 1\text{ cm}$)、小结节、树芽征、空洞等形式。病变的数量、大小、含气支气管征、晕征、反晕征或病变内低密度征、空气半月征等特点以及胸腔积液等伴随征象进行评价和记录。受者复查 CT 时将这些改变进行对比,记录为进展、好转或无变化,新出现的病变情况也进行记录。

三、统计学处理

选用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,对曲霉菌和细菌感染的上述征象进行 Pearson's 卡方检验,存在理论数小于 1 或 $n < 40$ 时用 Fisher's 精确概率法。如果理论数小于 5 但大于等于 1,并且 $n \geq 40$,则用连续性校正的卡方检验,检验水准为 $P < 0.05$ 。

结 果

本组病例中,曲霉菌感染与细菌感染影像表现形式多样,均可表现为实变、肿块、大结节、小结节、树芽征等形式。与细菌感染相比,曲霉菌感染肿块比例较高($P < 0.05$),而实变比例较低($P < 0.05$)。大结节、小结节及代表小气道病变的树芽征两者占比无区别($P > 0.05$)。

曲霉菌感染最常见的影像表现是多发大结节(图 1),占 75.8%,伴或不伴晕征(图 2A),伴或不伴内部低密度及空洞(图 2B),部分可见空气半月征。其他表现依次为实变(图 2C、2D)、肿块(图 2E、2F)、小结节及树芽征,大结节、实变及肿块可单独出现,小结节及树芽征多为伴随表现。出现胸腔积液的比例差异无统计学意义。

对几种主要病变的征象细节进行分析可以发现,以大结节为主要表现者,晕征、反晕征或病变内低密度、含气支气管征、空洞在两种感染中差异无统计学意义($P > 0.05$),体现空洞特点的内壁光滑与否,两种感染间差异无统计学意义($P > 0.05$)。表现为实变者,含气支气管征在细菌感染病例多见($P < 0.05$),空洞在曲霉菌感染多见($P < 0.05$),晕征、

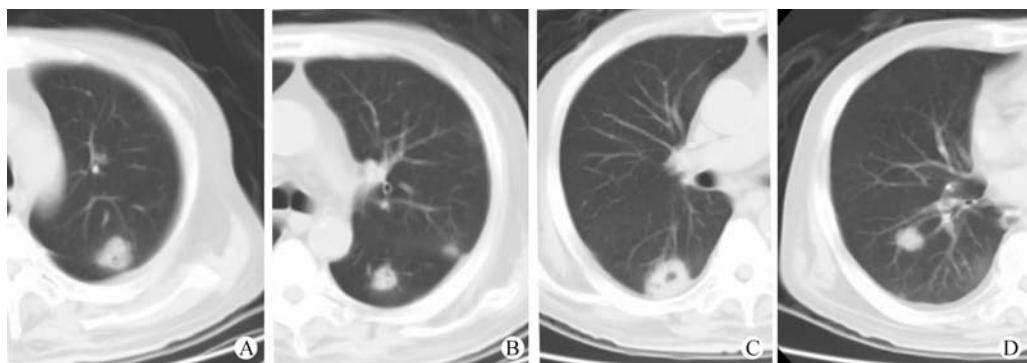


图1 肺曲霉菌感染的CT中的大结节征象,A~D为同一受者同一次检查,肝移植术后,双肺多发大结节,边界清楚,边缘欠光滑,部分内可见小空洞,内壁光滑,无晕征

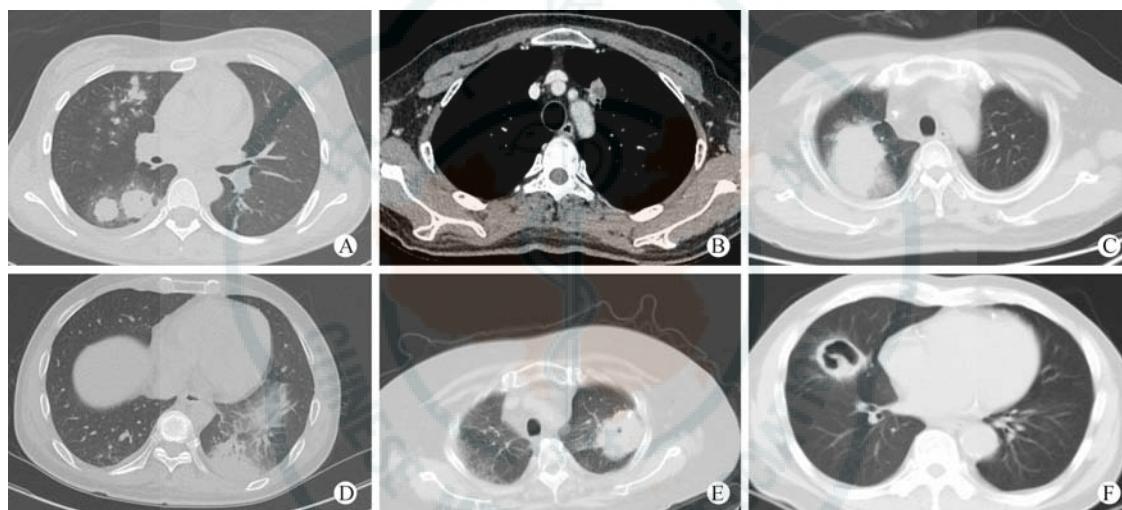


图2 肺曲霉菌感染CT征象 A.肾移植术后,右肺下叶多发大结节,周围可见晕征,较大结节内可见含气支气管影,右肺上叶可见实变及小结节;B.肝移植术后,左肺上叶大结节,增强扫描周边强化,内部可见低密度未强化坏死区,壁厚壁不均,内部不光滑,与纵隔胸膜分界不清,术后病理曲霉菌;C.肝移植术后,右肺上叶大片实变,较致密,周围可见磨玻璃密度影形成的晕征,内无含气支气管影,无空洞及坏死;D.肺曲霉菌感染 肝移植术后,左肺下叶胸膜下楔形实变,边界欠清,周围可见磨玻璃密度影,内可见含气支气管影;E.肺曲霉菌感染 心脏移植术后,左肺上叶肿块,边界清楚,无晕征,内可见小空洞,前方钙化为肺内原有钙化灶;F.肺曲霉菌感染 肾移植术后,右肺中叶肿块,周围可见磨玻璃密度影,内部空洞形成的空气半月征,空洞壁厚壁不均,内壁不光滑,可见突起,突起内可见含气支气管影

反晕征和病变内低密度影、胸膜下楔形实变两者比例差异无统计学意义($P>0.05$)。表现为肿块者,曲霉菌感染病变多为单发($P<0.05$),内容易看到空洞、空气新月征,但空洞内壁的光滑与否两者无区别($P>0.05$)。晕征、含气支气管征、反晕征及病变内低密度的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。

本组所有曲霉菌感染病例中,与粒细胞缺乏患者曲霉菌感染相比^[6],晕征出现的比例较低,占30.7%(表1)。

讨 论

肺曲霉菌感染根据感染者免疫状态分别有非侵袭性、半侵袭性和侵袭性三种形式^[7]。SOT后肺曲

霉菌感染多属于侵袭性感染,根据侵袭的主要结构又分为两种:血管侵袭性和气道侵袭性。前者指真菌菌丝侵犯肺血管后引起栓塞、肺梗死和出血,影像表现为斑片样的气腔阴影、区域性的实变和模糊的结节浸润^[8]。气道侵袭真菌感染相对少见,可引起上呼吸道或下呼吸道感染。真菌菌丝侵犯呼吸道基底膜,可在腔内形成由坏死组织、纤维素条带和菌丝缠绕形成的假膜进而阻塞气道,亦可形成气道壁的结节样增厚。对应的CT表现为气管支气管壁增厚、多发小叶中心结节、树芽征、实变。

EORTC/MSG诊断侵袭真菌感染的2008标准^[5]包括:肺内致密的边界清楚的病变,周围伴或不伴晕征或磨玻璃密度影、空气新月征、空洞形成。此

标准针对所有真菌感染患者,包括免疫抑制的患者如粒细胞缺乏、器官移植、HIV 感染等。迄今为止,尚无出台针对 SOT 后侵袭真菌感染的诊断标准^[9]。

表 1 器官后移植肺曲霉菌感染与细菌感染

各种征象的比较病例数(百分比)

征象	曲霉菌感染(62 例)	细菌感染(68 例)	P 值
实变	30(48.4)	47(69.1)	0.020
单发	17(56.7)	26(55.3)	1.000
多发	13(43.3)	21(44.7)	
胸膜下楔形阴影	11(36.7)	9(19.1)	0.112
含气支气管影	12(40.0)	37(78.8)	0.001
反晕征或内部低密度	12(40.0)	23(48.9)	0.448
空洞	19(63.3)	13(27.7)	0.004
内壁光滑	6(31.6)	8(61.5)	0.149 ^a
内壁不光滑	13(68.4)	5(38.5)	
周围晕征	5(16.7)	7(14.9)	1.000
肿块	18(29.0)	6(8.8)	0.003
单发	15(66.7)	2(33.3)	0.038 ^a
多发	3(33.3)	4(66.7)	
晕征	2(11.1)	1(16.7)	1.000 ^a
反晕征或内部低密度	3(16.7)	1(16.7)	1.000 ^a
含气支气管征	5(27.8)	2(33.3)	1.000 ^a
空洞	15(83.3)	2(33.3)	0.038 ^a
内壁光滑	6(40.0)	1(50.0)	1.000 ^a
内壁不光滑	9(60.0)	1(50.0)	
空气新月征	14(77.8)	1(16.7)	0.015 ^a
大结节	47(75.8)	28(41.2)	0.000
单发	15(31.2)	10(35.7)	0.182
多发	32(68.1)	18(64.3)	
晕征	10(21.3)	5(17.9)	0.775
反晕征或内部低密度	9(19.1)	7(25.0)	0.572
含气支气管征	7(14.9)	5(17.9)	0.754 ^b
空洞	19(40.4)	12(42.9)	1.000
内壁光滑	7(36.8)	6(50.0)	0.710
内壁不光滑	12(63.2)	6(50.0)	
小结节	10(16.1)	13(19.1)	0.819
单发	0(0)	0(0)	—
多发	10(100)	13(100)	
晕征	2(20)	0(0)	—
含气支气管征	3(30)	2(15.4)	—
空洞	6(60)	7(53.8)	1.000
内壁光滑	6(100)	7(100)	—
内壁不光滑	0(0)	0(0)	
树芽征	8(12.9)	17(25.0)	0.118
晕征	19(30.7)	13(19.1)	0.155
胸腔积液	24(38.7)	33(51.5)	0.067

注:^a为 Fisher's 精确概率法, ^b为连续性校正的卡方检验

SOT 后肺侵袭性曲霉菌感染的 CT 表现有一定的特征^[6]。最常见的影像学表现结果不一,肝移植后最常见的表现为实变和肿块,比例为 56%^[6]~72%^[10]。心脏移植后最常见的表现是血管侵袭性占 62.9%^[11]。国内学者报道肝移植后最常见表现

为大结节,比例为 54%^[12]~64%^[13]。本组病例中,最常见的表现为大结节,其次是实变和肿块。尽管最主要表现形式结论不一,但大结节、肿块、实变、小结节、树芽征均为 SOT 后肺曲霉菌感染的表现。各种影像表现形式的具体细节征象,如晕征、空气半月征等结果差异较大,病变数量、大小、含气支气管征、反晕征或病变内低密度征等特点,文献较少进行报道。出现差异的原因,我们认为由以下原因造成:(1)诊断水平不一致。文献中曲霉菌确诊病例都很少,大部分是临床诊断病例,虽然有统一的推荐标准,但推荐标准本身也在不断发生修正,会影响最终诊断^[14]。(2)受者免疫状态的影响。如血液病不同类型免疫抑制者均表现为外周多发结节^[15],不同 SOT 受者,不同免疫抑制状态是否影响其 CT 表现,还需要进一步研究。(3)受启动抗真菌治疗的时机、是否预防抗真菌治疗^[9]的影响。有作者^[14]观察到较多早期真菌的表现(结节伴或不伴典型晕征),复查时实变表现也很少看到空洞和空气新月征。而本组受者中,无论实变、肿块还是大结节,均可看到相当数量的空洞,而且本组受者中肿块所占比例较大,可能与启动抗真菌较晚有关。

晕征是血管侵袭曲霉菌感染的征象,代表凝固性坏死结节周围的出血,仅出现在感染的最初 10 d 内,且持续时间较短。晕征是曲霉菌感染的早期重要征象之一,是独立的放射学预测因子之一^[16]。但其出现比例差别较大,本组晕征在大结节病变中出现比例较低,在所有病变中出现的比例约 30.7%,可能与 CT 检查时机有关,也可能与免疫抑制状态不一致有关。晕征并非曲霉菌感染的特异征象,亦可见于多种疾病,如细菌感染的受者中晕征出现比例为 19.1%,两组之间差异无统计学意义。但结合受者的免疫状态、出现时间等因素,对提示诊断有一定的价值。

空气半月征是肺曲霉菌感染的另一重要征象,常出现在第 2 周或以后,此时受者的免疫反应逐渐恢复^[7]。此征象出现的概率差异也很大^[9],也不是曲霉菌感染的特异征象,可见于细菌感染、肿瘤、血管炎、肺间质疾病甚至外伤。本组受者表现为肿块者较多,多为单发,内出现空洞及空气半月征的比例比细菌感染组高,应该与受者选择有关,部分受者 CT 检查时间较晚,病变发展增大,实变形成肿块样外观,内出现空洞的比例增高。细菌感染组空气半月征出现比例低,可能因为检查时间较晚,坏死较多,已形成空洞而不是典型的空气半月征。

对反晕征与低密度征的认识并不一致,有人认为低密度征是空气半月征的前驱表现,但本组中反晕征很少进展为空洞及空气半月征,可以进展为低密度征。最初表现为低密度征者,随病变发展容易形成空洞。因存在争议,本组将两种征象归于一起统计。本组此征象在实变中出现的比例高于肿块和大结节,提示实变中的低密度有可能最终进展为空洞。曲霉菌感染中空洞和病变内低密度比例较高,提示曲霉菌感染容易形成坏死,与曲霉菌感染病理上属化脓性感染吻合。但此征象也是细菌性脓肿的表现,即使用内壁是否光滑也不能准确区分。

与血管侵袭曲霉菌感染相比,气道侵袭曲霉菌感染的特异性更差,气道壁增厚及结节、小叶中心结节、实变、树芽征是肺部CT常见表现^[7],可见于多种感染及非感染性疾病。SOT术后肺部出现这些征象,应进行支气管镜检查、肺泡灌洗等更准确的方法进行确诊。

综上所述,SOT后真菌感染CT表现复杂多样,没有一个征象具有确诊病原体的价值,血液病粒细胞缺乏患者也得出同样的结论^[17],但结合受者临床资料及具有特征性的血管侵袭真菌感染的征象,对于提示曲霉菌感染仍具有重要的价值^[18]。

SOT后曲霉菌感染表现多样,可表现为大结节、实变、肿块、小结节及树芽征。与细菌感染表现既有一定的区别,又有一定的重叠。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Green M. Introduction: infections in solid organ transplantation [J]. Am J Transplant, 2013, 13 (Suppl 4):3-8. DOI: 10.1111/ajt.12093.
- [2] Suzuki Y, Kenjo A, Togano T, et al. Infectious diseases in solid organ transplant recipients: analysis of autopsied cases in Japan[J]. J Infect Chemother, 2017, 23 (8) 531-537. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.05.001.
- [3] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46 (12): 1813-1821. DOI: 10.1086/588660.
- [4] Nagao M, Fujimoto Y, Yamamoto M, et al. Epidemiology of invasive fungal infections after liver transplantation and the risk factors of late-onset invasive aspergillosis[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(2):84-89. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.11.005.
- [5] Hagerty JA, Ortiz J, Reich D, et al. Fungal infections in solid organ transplant patients[J]. Surg Infect (Larchmt), 2003, 4 (3):263-271.
- [6] Park SY, Lim C, Lee SO, et al. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value[J]. J Infect, 2011, 63(6):447-456. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.08.007.
- [7] Prasad A, Agarwal K, Deepak D, et al. Pulmonary aspergillosis; what ct can offer before it is too late! [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10 (4): TE01-5. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17141.7684.
- [8] Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, et al. The radiologic spectrum of pulmonary aspergillus infections[J]. J Comput Assist Tomogr, 2002, 26(2):159-173.
- [9] Liu X, Ling Z, Li L, et al. Invasive fungal infections in liver transplantation[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15 (5): e298-304. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.01.005.
- [10] Lim C, Seo JB, Park SY, et al. Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation[J]. Clin Radiol, 2012, 67(12):1179-1186. DOI: 10.1016/j.crad.2012.02.018.
- [11] Muñoz P, Vena A, Cerón I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: two radiologic patterns with a different prognosis [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33 (10): 1034-1040. DOI: 10.1016/j.healun.2014.05.003.
- [12] Qin J, Xu J, Dong Y, et al. High-resolution CT findings of pulmonary infections after orthotopic liver transplantation in 453 patients[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1019):e959-965. DOI: 10.1259/bjr/26230943.
- [13] 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. DOI: 10.1097/RTI.0b013e31820bb462.
- [14] Liss B, Vehreschild JJ, Bangard C, et al. Our 2015 approach to invasive pulmonary aspergillosis[J]. Mycoses, 2015, 58(6): 375-382. DOI: 10.1111/myc.12319.
- [15] Milito MA, Kontoyiannis DP, Lewis RE, et al. Influence of host immunosuppression on CT findings in invasive pulmonary aspergillosis[J]. Med Mycol, 2010, 48(6):817-823. DOI: 10.3109/13693780903514872.
- [16] Henzler C, Henzler T, Buchheidt D, et al. Diagnostic performance of contrast enhanced pulmonary computed tomography angiography for the detection of angioinvasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):4483-4492. DOI: 10.1038/s41598-017-04470-6.
- [17] 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. DOI: 10.1097/RTI.0b013e31805f6a42
- [18] Torres PPTE, Rabahi MF, Moreira MAC, et al. Tomographic assessment of thoracic fungal diseases: a pattern and signs approach[J]. Radiol Bras, 2018, 51 (5): 313-321. DOI: 10.1590/0100-3984.2017.0223.

(收稿日期:2019-02-02)