

侵袭性气管支气管肺曲霉病一例 并文献复习



扫码阅读电子版

董素素 裴文军 王天立 梅牧 唐志新 邹叶强 陈尔栋

常德市第一人民医院呼吸内科 415000

通信作者:裴文军, Email:wenj9786@sina.com

【摘要】 目的 提高对侵袭性气管支气管肺曲霉病患者临床特征及治疗的认识。方法 报道 1 例无免疫缺陷侵袭性气管支气管肺曲霉病患者,分析其发病、诊治过程及预后,并复习国内外相关文献。**结果** 患者,50 岁,中年男性,无基础疾病,因“咳嗽、咳痰、气促 5 d”入院。病情进展快,由最初轻微病变迅速进展为肺部渗出影或实变影。行电子支气管镜检查示声带白色分泌物附着,气管可见伪膜、溃疡及坏死物,右上叶黏膜凹凸不平。活检示曲霉菌病。诊断侵袭性气管支气管肺曲霉菌病明确,予以伏立康唑抗真菌治疗。3 个月后,患者症状消失,肺部病灶基本吸收。**结论** 侵袭性气管支气管肺曲霉病主要发生在严重免疫缺陷的患者,但亦可发生在免疫功能正常的患者,可能与流感感染有关。其临床表现不典型,易误诊,及时行支气管镜检查有利于早期诊断及治疗。侵袭性气管支气管曲霉菌病可能是侵袭性肺曲霉菌病的早期阶段。根据宿主免疫状态和曲霉菌侵入支气管的程度,侵袭性气管支气管曲霉菌病的治疗需要个体化。

【关键词】 曲霉菌病;声门;气管;支气管;肺

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.01.004

A case report of the invasive tracheobronchial pulmonary Aspergillosis and review of literature

Dong Susu, Pei Wenjun, Wang Tianli, Mei Mu, Tang Zhixin, Zou Yejiang, Chen Erdong

Department of Respiratory Medicine, the First People's Hospital of Changde, Changde 415000, China

Corresponding author: Pei Wenjun, Email:wenj9786@sina.com

【Abstract】 Objective To improve the understanding of clinical characteristics and treatment of invasive tracheobronchial pulmonary Aspergillosis. **Methods** One case of invasive tracheobronchial pulmonary Aspergillosis without immunodeficiency was reported. Its pathogeny, diagnosis, treatment and prognosis were analyzed, and relevant literatures at home and abroad were reviewed. **Results** A 50-year-old male patient without immunodeficiency was admitted to the hospital due to cough, expectoration and dyspnea for 5 days. The disease progressed from initial mild lesions to lung parenchymal lesions rapidly. The electronic bronchoscopy showed that the white secretion attached to vocal cord, pseudo-membrane, ulceration and bad death were found in the trachea, and the mucosa on the right upper lobe was uneven. Athological examination showed Aspergillosis and the patient was diagnosed with invasive tracheobronchial pulmonary Aspergillosis. After 3 months of treatment by voriconazole, the symptoms of patient disappeared and the lung lesions were basically absorbed. **Conclusions** Invasive tracheobronchial pulmonary Aspergillosis occurs mainly in patients with severe immunodeficiency, but it may also occur in patients with normal immune function, which may be associated with influenza infection. Its clinical manifestations are atypical, so it is easily misdiagnosed. Timely bronchoscopy is helpful for early diagnosis and treatment. Invasive tracheobronchial Aspergillosis may be an early stage of invasive pulmonary Aspergillosis. According to the host immune status and the degree of *Aspergillus* invading the bronchus, the treatment of invasive tracheobronchial Aspergillosis needs to be individualized.

【Key words】 Aspergillosis; Glottis; Trachea; Bronchus; Lung

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.01.004

曲霉属是一种自然界分布极广的微生物,可寄生于正常人的皮肤和上呼吸道,为条件致病菌,在免疫受损的宿主中引起机会性感染。一般正常人通过支气管黏膜纤毛反应、肺泡巨噬细胞和多形核白细胞的吞噬功能、T 细胞反应和补体系统^[1],对曲霉菌有一定的抵抗力,不引起疾病。当机体抵抗力降低时,由于吸入大量曲霉菌孢子或原来定植在呼吸道的曲霉菌孢子发生作用而致病。

侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 是一种严重的疾病,经常发生在免疫功能低下的患者中,如血液系统恶性肿瘤、骨髓移植受者、实体器官移植受者或接受免疫抑制剂治疗(如皮质类固醇)的患者。在大多数研究中,IPA 的病死率高达 70%~100%。14%~34% 的 IPA 病例通常显示以气道为中心的病灶。侵袭性气管支气管曲霉病 (invasive tracheobronchial aspergillosis, ITBA) 是一种相对少见的 IPA^[2] 形式,病灶主要局限于气管、支气管。在某些情况下,孤立的 ITBA 向 IPA 发展,病变由气管、支气管扩散进展至肺实质。

以“侵袭性气管支气管曲霉病”为检索词,检索时间截止至 2017 年 12 月 13 日,在万方数据库检索到相关中文文献 10 篇,在知网检索到相关中文文献 7 篇。在 PubMed 检索到相关英文文献 348 篇。侵袭性气管支气管曲霉病在临床上较为少见,病情进展迅速,累及声门、气管、支气管、肺多个部位的更为少见。现将我科收治的 1 例无基础疾病、免疫功能正常的,在短时间内从微小的支气管病变进展到弥漫性肺实质损伤的侵袭性声门、气管支气管、肺曲霉病患者作一报道,并结合国内外文献进行复习。

1 病例资料

患者,男,50 岁,因“咳嗽、咳痰、气促 5 d”入院。患者 2017 年 11 月 14 日受凉后出现阵发性咳嗽,咳少量白色黏液性痰,痰中无血丝及腥臭味,感喘息、气促,咳嗽未感胸痛,无胸闷,无畏寒、发热、盗汗,无咯血,无头昏,无头痛、呕吐,无晕厥史。立即到津市人民医院住院治疗,2017 年 11 月 17 日肺部 CT 示:右肺感染性病变,建议复查。诊断为“气促查因:喘息性支气管炎?”,予以抗感染、化痰、激素平喘治疗,具体药物不详。患者症状无好转,感喘息、气促症状加重,遂于 2017 年 11 月 18 日 120 转入常德市第一人民医院急诊,11 月 19 日血气分析示:pH 7.46, PaO₂ 78 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), PaCO₂

34.2 mmHg。血常规示:白细胞计数 $14.79 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例 87.7%, 中性粒细胞计数 $12.98 \times 10^9/L$, 单核细胞计数 $0.97 \times 10^9/L$ 。肝功能检查示:白蛋白 37.1 g/L, 丙氨酸转氨酶 199 U/L, 天冬氨酸转氨酶 83 U/L。电解质:钾 3.32 mmol/L。肾功能、超敏肌钙蛋白 I、B 型尿钠肽大致正常。心肌酶示:乳酸脱氢酶 410 U/L。D-二聚体 1.02 mg/L。在急诊予以“头孢地嗪”抗感染、激素抗炎平喘、雾化解痉等治疗,仍有喘息、气促。为求专科治疗,2017 年 11 月 20 日急诊以“肺部感染”收入呼吸科重症监护室。既往有糜烂性胃炎,有胆囊切除手术史,无高血压、冠心病、糖尿病、肿瘤等慢性病史,无长期使用抗生素、激素、免疫抑制剂。无粉尘、毒物、霉变物体、动物皮毛接触史。入院查体:体温 37.2 °C, 脉搏 99 次/min, 呼吸 28 次/min, 血压 138/95 mmHg, 血氧饱和度 97%, 重病容, 意识清楚, 查体合作, 口唇发绀, 颈静脉无充盈, 浅表淋巴结未扪及肿大。双肺呼吸音粗, 双肺可闻及大量哮鸣音, 心率 99 次/min, 律齐, 无杂音, 剑突下有压痛, 全腹无反跳痛, 双下肢无水肿。入院诊断:(1) 气促查因, 支气管哮喘? COPD 急性加重? 肺栓塞? (2) 肺炎; (3) 肝功能异常; (4) 低钾血症; (5) 胆囊切除术后。患者诊断不明确, 入院后予以“左氧氟沙星 0.3 g 静脉滴注 2 次/d + 美罗培南 1.0 g 静脉滴注每 8 小时 1 次”联合抗感染、多索茶碱平喘、化痰、雾化、护肝及无创机械通气治疗。同时完善相关检查, 心脏检查(含心功能)彩色超声静息状态下心脏形态结构未见明显异常声像; 下腔静脉彩色超声下腔静脉内径宽约 17.8 mm。心电图示:窦性心动过速。肺功能示中重度混合性通气功能障碍, 支气管舒张试验阴性。凝血功能、输血前病原学、结核抗体、尿常规、空腹血糖均正常; 红细胞沉降率 73 mm/1 h, C 反应蛋白 154.03 mg/L, 内毒素定量 98.0 EU/L, 血浆 D-二聚体定量测定 1.00 mg/L。抗酸染色(液基杯法)未检出抗酸杆菌。痰培养阴性。痰真菌培养阴性。狼疮全套, 风湿病自身免疫抗体均呈阴性。(金域) 血管炎三项(抗髓过氧化物酶抗体、抗蛋白酶 3 抗体、抗肾小球基底膜抗体)、抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体均阴性。1,3-β-D 葡聚糖检测 (1,3-beta-D glucan detection, G 试验)、半乳甘露聚糖抗原检测 (galactomannan antigen detection, GM) 试验阴性。15 联呼吸道病毒多重核酸检测:乙型流感病毒 CT 值 37.19 (+)。2017

年 11 月 21 日肺部螺旋 CT 平扫示双肺感染性病灶, 对比 11 月 17 日肺部 CT 双肺病灶较前增多 (图 1)。考虑流感病毒阳性, 11 月 21 日加用奥司他韦胶囊。11 月 27 日复查肺部 CT 示肺部炎症 (请结合临床相关检查, 待删其他); 胸膜炎。对比 11 月 21 日肺部病灶进展, 渗出性病灶增多 (图 1)。于 11 月 28 日停用“左氧氟沙星、美罗培南、奥司他韦”, 改用“哌拉西林舒巴坦”抗感染。患者喘息稍有好转, 但肺部影像学有进展, 于 12 月 5 日行电子支气管镜检查: 声带白色分泌物附着, 气管黏膜凹凸不平, 可见伪膜、溃疡及坏死物; 右上叶黏膜凹凸不平 (图 2)。同时完善支气管肺泡灌洗液相关检查: 灌洗液抗酸染色 (液基杯法) 未检出抗酸杆菌。未见 DNA 倍体异常细胞、未见癌前病变及癌细胞。真菌培养阴性。细菌培养阴性。复查 G 试验、GM 试验阴性。12 月 8 日电子支气管镜活检示: 右上肺曲霉菌病 (图 3)。于 12 月 9 日停用抗生素, 改用“伏立康唑”静脉用抗真菌治疗。12 月 18 日肺部 CT 示肺内病灶较前稍减少, 符合治疗后改变 (图 1)。12 月 23 日复查电子支气管镜示声门、气管、支气管、肺曲霉菌病治疗后改变 (图 2)。患者病情好转, 15 d 后 (12 月 25 日) 出院改用口服伏立康唑分散片序贯治疗。1 个月后随访, 无明显咳嗽、咳痰, 无喘息、气促。2018 年 2 月 2 日复查肺部 CT 病灶较前吸收好转。嘱患者继续口服伏立康唑分散片抗真菌治疗。2 个月后随访, 患者无咳嗽、咳痰、喘息、气促。2018 年 3 月 4 日复查肺部 CT, 两肺病灶基本吸收 (图 1)。

2 讨论

早在 1991 年 Kramer 等^[3]在肺移植术后的患者中发现了霉菌性气管支气管炎。随后研究发现, 慢性呼吸道疾病、糖尿病、恶性肿瘤为 ITBA 的主要基础疾病, 在免疫功能正常的患者中也有报道^[4]。有研究认为曲霉菌病发生在免疫功能正常的患者中, 可能与流感感染有关, 并认为在 ICU 入院前 7 天使用糖皮质激素是真菌感染的独立危险因素^[5]。在我们的病例中, 患者无基础疾病、免疫功能正常, 但乙型流感病毒阳性, 入住 ICU 之前使用过糖皮质激素, 这些可能是其曲霉菌感染的因素。

由于 ITBA 病变部位主要侵犯气管及支气管树, 临床表现主要为咳嗽、咳痰、咯血、发热、喘息、气促等症状, 症状缺乏特异性。肺部影像学可表现为急性气管-支气管炎、细支气管炎、支气管肺炎, 早期仅表现为双肺纹理增多、增粗, 病情进展后可出现双肺多发渗出、空洞、结节影, 胸部影像学随着病情进展可迅速发生变化。有时临床表现严重而影像学表现轻微, 很难早期获得病原学依据, 与肺结核、肺炎等很难区分, 首诊误诊率高。本例患者症状明显, 咳嗽、咳痰、气促, 肺部可闻及大量哮鸣音, 但开始肺部影像学表现轻微, 气促原因不清楚, 诊断并不明确。予以积极抗感染、平喘治疗, 疗效欠佳, 肺部影像学病灶进展迅速。因患者无基础疾病, 免疫功能正常, 病程短, 真菌培养阴性, G 试验、GM 试验阴性, 并未考虑到真菌感染。直至行电子支气管镜后才明确诊断, 为曲霉菌病, 并且累及声门、气管、支气管、肺多个部

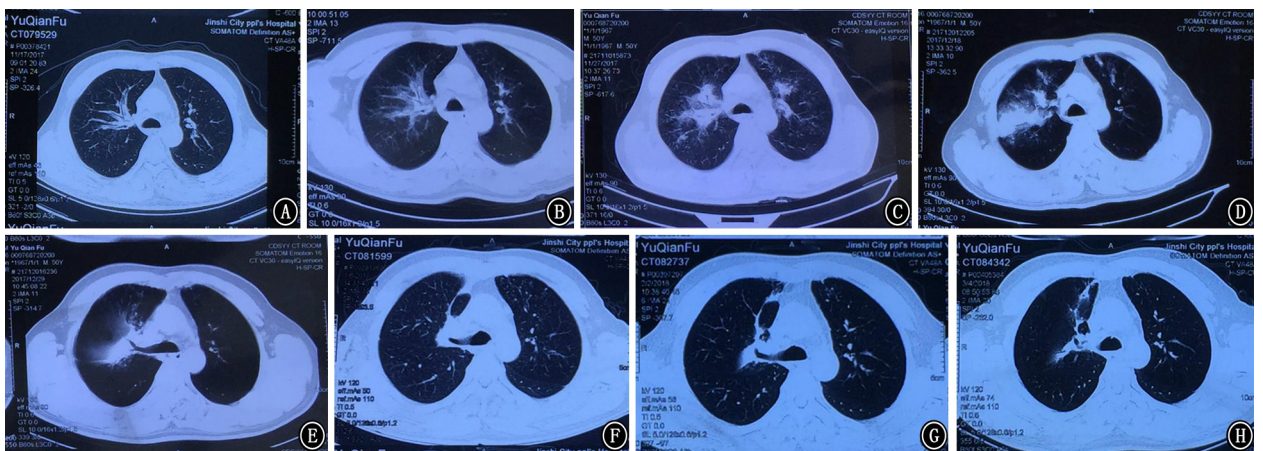


图 1 肺部 CT 动态变化 A: 2017 年 11 月 17 日, 发病初, 右上肺可见支气管管壁增粗; B: 2017 年 11 月 21 日, 右上肺病灶较前增多; C: 2017 年 11 月 27 日, 右上肺病灶较前进一步增多, 并且左上肺也出现渗出影; D: 2017 年 12 月 18 日, 抗真菌治疗 9 d, 左上肺病灶吸收; E: 2017 年 12 月 29 日, 右上肺病灶较前有吸收; F: 2018 年 1 月 6 日, 右上肺病灶基本吸收; G: 2018 年 2 月 2 日, 病灶较前吸收好转; H: 2018 年 3 月 4 日, 两肺病灶基本吸收

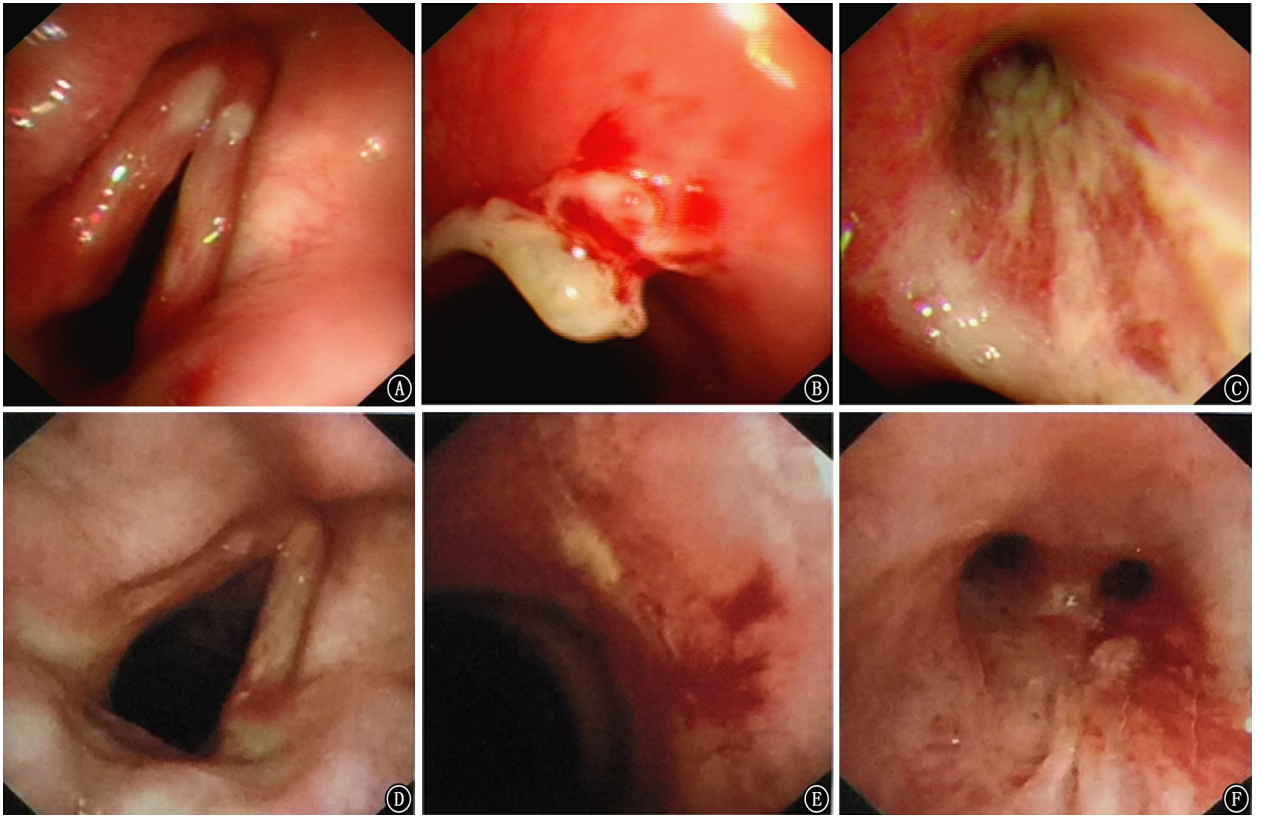
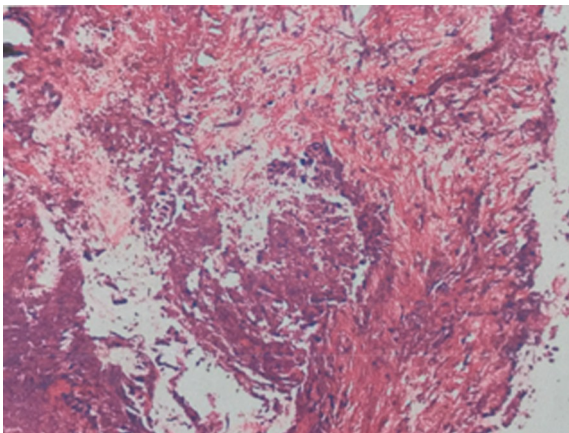


图 2 电子支气管镜动态变化 A: 2017 年 12 月 5 日 (抗真菌治疗前), 支气管镜下声门可见白色分泌物附着; B: 支气管镜下可见伪膜、溃疡及出血; C: 支气管镜下右上叶黏膜凹凸不平; D: 2017 年 12 月 23 日 (抗真菌治疗后), 支气管镜下声门白色分泌物消失; E: 支气管镜下气管瘢痕形成; F: 支气管镜下右肺上叶局灶隆起、管腔狭窄

位。患者 2017 年 11 月 20 日入院, 因喘息、气促明显, 不能平卧, 开始无法耐受支气管镜检查, 直至 12 月 5 日行电子支气管镜检查确诊, 期间耽误了半月余。所以, ITBA 通常在早期没有肺实质浸润, 影像学表现轻微, 支气管镜检查对早期诊断至关重要。对不明原因的咳嗽、气促患者, 即使免疫功能正常, 也应将 ITBA 作为一个可能的诊断, 尽早行支气管镜检查。



注: 中间可以看到大量的曲霉菌, 有少量炎细胞, 有坏死

图 3 右上肺曲霉菌病 HE ×100

从 1991 年起, Denning 对气管支气管曲霉病 (tracheobronchial Aspergillosis, TBA) 进行了分类, 将其分为 3 种类型, 即曲霉性气管支气管炎、假膜型和溃疡型。曲霉性气管支气管炎可见气管支气管黏膜充血、水肿、黏液增多; 假膜型病变广泛, 可见气道大量伪膜形成, 严重者可导致气道阻塞; 溃疡型表现为黏膜溃疡, 易出血。在 2010 年, Wu 等^[6]根据支气管镜下气管腔内病变特点分为浅表型 (I 型)、全层浸润 (II 型)、阻塞型 (III 型) 和混合型 (IV 型), 其中混合型最常见。本例患者支气管镜下开始主要表现为声门处白色分泌物, 气管黏膜凹凸不平, 可见伪膜、溃疡、出血及坏死物, 右肺上叶黏膜充血水肿, 后期形成新生物。根据 Denning 的分类, 符合假膜型和溃疡型的混合。根据 Wu 等^[6]的分类, 符合 IV 型混合型。病灶从声门、气管支气管到肺组织病变, 可以在肺部 CT 上观察到疾病的进展。由最初轻微病变迅速发展为肺部渗出影或实变影。我们发现 ITBA 可能是曲霉菌入侵的早期阶段, 如果没有及时有效的治疗, 它可以在短时间内发展成为 IPA。ITBA 可能是 IPA 的早期阶段。

在 Wu 等^[6]的报道中,有 5 例患者死于不受控制的 ITBA,其中 3 例患者为 IV 型,2 例为 II 型。认为病变涉及气道全层可能预后不良。本例患者虽然属于 IV 型,但预后良好,除了适当的抗真菌治疗,免疫功能正常、无基础疾病可能是一因素。在免疫功能低下的患者中,ITBA 预后很差,病死率高达 70%^[7]。但免疫功能正常的患者,ITBA 的预后明显好于有基础疾病、免疫功能低下的患者。

众所周知,免疫功能低下的患者预后良好的关键因素是早期诊断和适当的抗真菌治疗^[8]。但抗真菌治疗在免疫功能正常患者中的作用还没有确定,因为在这些宿主中 ITBA 的发病率少。Lee 等^[9]报道了 1 例免疫功能正常的 ITBA,未经抗真菌治疗而自然好转。他们认为正常的免疫功能和曲霉仅浅表浸润可以解释 ITBA 的自然好转。并建议免疫功能正常的患者,尤其是浅表浸润型,可以无需抗真菌治疗。Kim 等^[10]的例子也支持 Lee 的假设。结合我们的病例,患者虽然免疫功能正常,但曲霉入侵气道程度深,属于混合型,仍需及时的抗真菌治疗。经过抗真菌治疗,取得好的疗效。2008 年美国感染病学会临床实践关于曲霉病的治疗指南推荐侵袭性曲霉病首选伏立康唑。但指南并未根据患者免疫状态或 TBA 分型制定不同的治疗方案。根据 TBA 自然缓解的病例及我们的病例,提示根据宿主免疫状态和曲霉菌侵入气管的程度,TBA 需要个体化治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] McCormick A, Loeffler J, Ebel F. *Aspergillus fumigatus*: contours of an opportunistic human pathogen [J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12 (11): 1535-1543. DOI: 10. 1111/j. 1462-5822. 2010. 01517. x.
- [2] Krenke R, Grabczak EM. Tracheobronchial manifestations of *Aspergillus* infections[J]. *Scientific World J*, 2011, 11: 2310-2329. DOI:10. 1100/2011/865239.
- [3] Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, et al. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation: A new form of invasive aspergillosis[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 144(3 Pt 1): 552-526. DOI:10. 1164/ajrcm/144. 3.
- [4] 苏珊珊,周颖,欧阳金生,等.非肺移植宿主侵袭性气管支气管曲霉病的临床特征和预后分析[J]. *温州医科大学学报*, 2016, 46(2): 79-83, 87. DOI:10. 3969/j. issn. 2095-9400. 2016. 02. 001.
- [5] Wauters J, Baar I, Meersseman P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(11): 1761-1768. DOI:10. 1007/s00134-012-2673-2.
- [6] 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. DOI:10. 1111/j. 1469-0691. 2009. 02923. x.
- [7] Krenke R, Grabczak EM. Tracheobronchial manifestations of *Aspergillus* infections[J]. *Scientific World J*, 2011, 11: 2310-2329. DOI:10. 1100/2011/865239.
- [8] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(3): 327-360. DOI:10. 1086/525258.
- [9] Lee HY, Kang HH, Kang JY, et al. A case of tracheobronchial aspergillosis resolved spontaneously in an immunocompetent host [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2012, 73(5): 278-281. DOI:10. 4046/trd. 2012. 73. 5. 278.
- [10] Kim JS, Rhee Y, Kang SM, et al. A case of endobronchial aspergilloma[J]. *Yonsei Med J*, 2000, 41(3): 422-425. DOI: 10. 3349/ymj. 2000. 41. 3. 422.

(收稿日期:2018-05-03)