

变应性支气管肺曲霉病合并侵袭性肺曲霉病临床特点分析

胡悦, 黄静, 田家伟, 张菁, 韩淑华, 朱晓莉

(东南大学附属中大医院呼吸科, 江苏 南京 210009)

[摘要] 目的: 提高临床医生对变应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)合并侵袭性肺曲霉病(invasive aspergillosis, IPA)的认识。方法: 收集 2014 年 1 月至 2015 年 1 月东南大学附属中大医院收治的 2 例变应性支气管肺曲霉病合并侵袭性肺曲霉病患者的临床特点, 以“侵袭性肺曲霉病”及“变应性支气管肺曲霉病”组合为检索词, 未设定时间限制, 通过万方数据库检索到 1 篇中文文献; 以“invasive pulmonary aspergillosis”及“allergic bronchopulmonary aspergillosis”组合为检索词, 未设定时间限制, 在 Pubmed, Cochrane Library 及 Web of Science 数据库检索到 2 篇英文文献, 均为个案报道。结合文献报道的 3 例变应性支气管肺曲霉病合并侵袭性肺曲霉病患者的临床表现, 实验室检查, 影像资料进行分析。结果: 5 例 IPA 合并 ABPA 患者中, 5 例均为确诊病例, 本文中例 1 和例 2 患者均明显好转, 其他 3 例患者均治疗无效而死亡。结论: ABPA 合并 IPA 在临床中较少见, 其病情相对复杂和严重, 需尽早采取敏感的抗真菌药物及激素的综合治疗。

[关键词] 变应性支气管肺曲霉病; 侵袭性肺曲霉病

[中图分类号] R563

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)12-1826-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20151243

曲霉普遍存在于环境中, 因此曲霉孢子或菌丝不可避免地可随尘埃一起被吸入呼吸道。根据宿主的免疫状况不同, 宿主获得肺曲霉病的类型亦有所不同。目前肺曲霉病常被分为 3 种类型^[1-3]: ①肺曲霉球; ②变应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA); ③侵袭性肺曲霉病(invasive aspergillosis, IPA)。ABPA 是机体对于寄生于支气管内曲霉产生的变态反应性炎症。在临床工作中, 患者多为某一单一类型发病, 但也发现不同类型的肺曲霉病可同时存在于同一患者, 既往仅有少数报道^[4-6]。现回顾分析东南大学附属中大医院收治的 2 例 ABPA 合并 IPA 病例的临床特点, 并结合相关文献进行复习。

1 临床资料

2014 年 1 月住院患者中诊断 ABPA 合并 IPA 的患者共 2 例。IPA 的诊断符合 2008 年欧洲癌症研究和治疗侵袭性真菌感染协作组及美国变态反应和感染性疾病协会制定的真菌病研究组(E-ORTC/MS)的标准^[7-8], ABPA 诊断符合 1997 年 Greenberger 界定的诊断标准^[9]基础上, 同时参考 2008 年美国感染学会在曲霉病诊治指南中 ABPA 的诊断标准^[10]以“侵袭性肺曲霉病”及“变应性支气管肺曲霉病”组合为检索词, 未设定时间限制, 通过万方数据库检索到 1 篇中文文献^[4]; 以“inva-

sive pulmonary aspergillosis”及“allergic bronchopulmonary aspergillosis”组合为检索词, 未设定时间限制, 在 Pubmed, Cochrane Library 及 Web of Science 数据库检索到 2 篇英文文献^[5-6]。

例 1, 男, 53 岁, 油漆工, 既往有慢性咳嗽病史, 多闻及油漆味后出现。此次因“纳差伴发热、咳嗽咳痰气喘 20 余天”2014 年 1 月 23 日入院; 患者 20 余天前出现发热, 最高体温达 39.6℃, 伴有咳灰黑色黏稠脓痰, 痰中带血; 外院查胸部 CT 提示两肺感染, 2 次痰涂片均提示烟曲霉菌感染, 多次查血常规白细胞 $>20 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $>90\%$, 先后予头孢吡肟、美罗培南、氟康唑抗感染治疗, 仍未见明显改善。入院查体: 双肺散在哮鸣音, 双下肺可及湿罗音。实验室检查: 血细胞分析: 白细胞计数: $32.73 \times 10^9/L$; 中性粒细胞比率: 88.24%; 血气分析示 $PO_2: 56.5 \text{ mmHg}$, $PCO_2: 28 \text{ mmHg}$, $SO_2 78\%$ 提示 I 型呼吸衰竭, 血清总 IgE: 1 670 IU/mL 超敏 C 反应蛋白: 140 mg/L, 2014 年 1 月 24 日胸部 CT 平扫示: 两肺感染;(图 1A)。痰培养示 MARS。根据 IPA 的诊断标准, 临床诊断为侵袭性肺曲霉病, 同时存在 ABPA, 治疗予亚胺培南/西司他汀联合万古霉素及伏立康唑抗感染治疗, 联合甲强龙治疗后, 患者体温恢复正常, 氧合改善后, 2 月 10 日患者行纤维支气管镜检查(图 1C): 右侧支气管: 右侧中间支气管见有白色坏死组织环状包绕支气管壁。纤支镜病理(图 1D)(右肺中间支

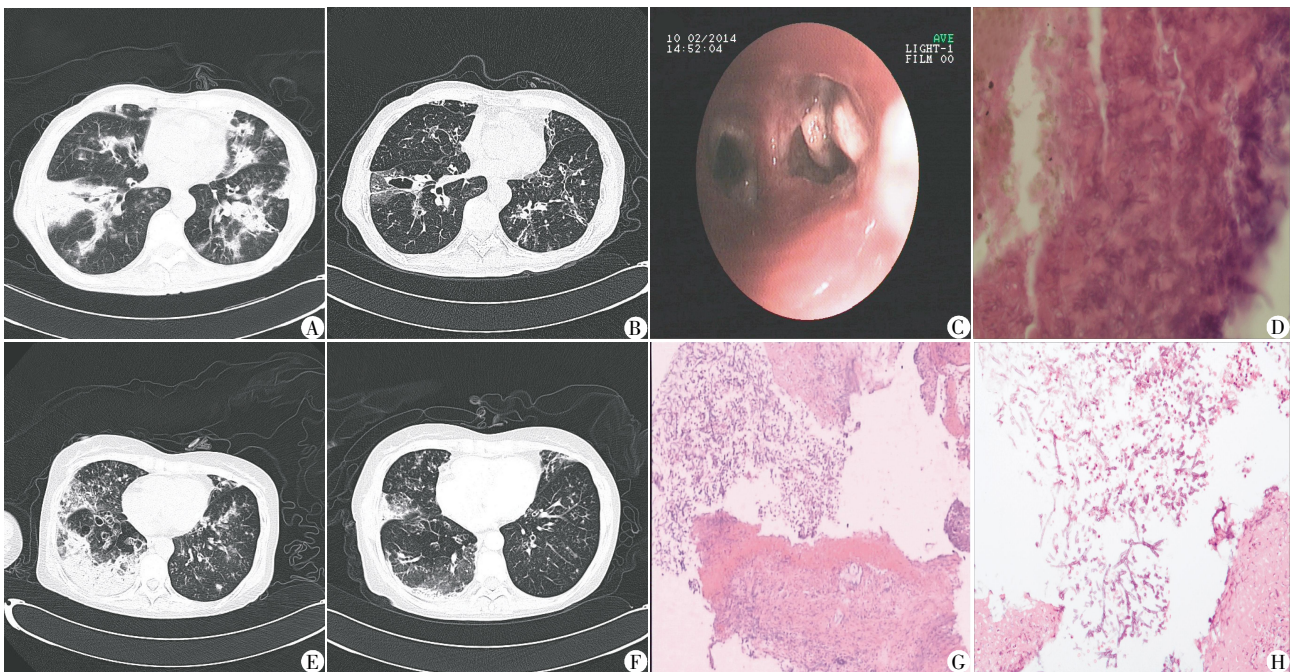
气管):支气管黏膜内见查见真菌菌丝及孢子,诊断考虑为曲霉菌感染。特殊染色结果:GMS (+),PAS (+),抗酸染色(-)。结合上述组织学证据,符合 IPA 的确诊标准,故患者最终诊断为 ABPA 合并 IPA。后复查超敏 C 反应蛋白:18.7 mg/L; 总 IgE 测定:225 IU/mL;患者好转出院。2014 年 2 月 26 日复诊胸部 CT 平扫示(图 1B):两肺感染伴牵拉性支气管扩张,较 2014 年 1 月 28 日片肺内病灶渗出有明显吸收。

例 2,47 岁,女,因“发热、咳嗽伴气喘六天”2014 年 1 月 5 日入院。患者于 6 d 前出现体温升高,最高可至 39.5℃,伴咳黄色脓性痰。明显气喘,胸部 CT 示:两肺炎症,右肺为主。血常规:白细胞计数:2.42×10⁹/L; 中性粒细胞比率:90.6%;2013 年 1 月 3 日血气结果:PO₂:57.2 mmHg,PCO₂:23.5 mmHg。给予患者特治星 4.5 g qd 抗感染,发热、气喘等症状进一步加重。既往史:有支气管扩张病史 20 余年,半年前查肺功能提示,支气管舒张试验阳性,诊断为支气管哮喘,规律吸入舒利迭 50 μg;500 μg 及间断口服激素治疗,双下肺散在湿性啰音和哮鸣音。实验室检查:血常规:白细胞计数:2.28×10⁹/L;中性粒细胞比率:88.1%;血气分析提示 I 型呼吸衰竭。考虑

符合拟诊 IPA,故入院后先后予莫西沙星、莫西沙星联合哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南/西司他汀联合伏立康唑抗感染,但患者症状改善不明显,氧合难以维持。1 月 9 日及 1 月 14 日纤支镜下分泌物培养提示曲霉生长。1 月 15 日复查胸部 CT 平扫示(图 1E):①两肺炎症,右肺为著;较 2014 年 1 月 9 日片两肺炎症进展,右肺炎症实变范围增大;②右中下肺支气管扩张。1 月 15 日经支气管镜活检病理示(右上肺)(图 1G、H):支气管黏膜见多量真菌菌丝及孢子,特殊染色 PAS(+),GMS(+),考虑以曲菌可能大;符合 IPA 的确诊标准,1 月 15 日更换抗感染方案为卡泊芬净+舒普深+伏立康唑等治疗后气喘、咳嗽症状仍明显,且伴低热,血清总 IgE:1 200 IU/ml,结合患者病史及上述症状,考虑患者合并存在 ABPA,后加用甲强龙治疗后患者症状较前明显好转。复查 IgE377 IU/mL,2 月 11 日胸腹盆部 CT 增强(图 10,11)示:①两肺炎症;较 2014 年 1 月 22 日片两肺炎症有所吸收;②两肺支气管扩张,右肺为著;好转出院。

2 讨论

既往报道的 IPA 合并 ABPA 的相关文献较少。



A:例 1,2014 年 1 月 24 日胸部 CT 肺窗示两肺见多个斑片状高密度影,部分肺实变;B:例 1,2014 年 1 月 26 日胸部 CT 肺窗示两肺支气管扩张,两肺炎症较前吸收;C:例 1,2014 年 2 月 10 日气管镜下:右侧支气管:右侧中间支气管见有白色坏死组织环状包绕支气管壁;D:例 1,气管镜组织病理示,查见真菌菌丝及孢子,倾向为曲霉菌(HE,高倍放大);E:例 2,2014 年 1 月 15 日胸部 CT 肺窗示两肺多发散在片絮状密度增高影,右肺中下叶呈大片状实变影,右中下肺支气管扩张;F:例 2,2014 年 2 月 11 日胸部 CT 肺窗示两肺炎症有所吸收;G:例 2,气管镜病理示支气管黏膜多量慢性炎细胞浸润伴广泛坏死,坏死组织中及其边缘见多量真菌菌丝及孢子,考虑以曲菌可能大(HE,低倍放大);H:例 2,气管镜病理示查见多量真菌菌丝及孢子,考虑以曲菌可能大(HE,高倍放大)。

图 1 病例 CT 片及病理片

以“侵袭性肺曲霉病”及“变应性支气管肺曲霉病”组合及“invasive pulmonary aspergillosis”及“allergic bronchopulmonary aspergillosis”组合为检索词为检索词,未设定时间限制,通过万方数据库, Pubmed, Cochrane Library 及 Web of Science 数据库,分别检索到1篇中文文献^[4]2篇英文文献^[5-6],其中中国1例,印度1例,意大利1例。3篇文献中,最早发表于1995年,最近的发表于2014年。3例均为确诊病例,本文收治的病例2例亦均为确诊病例。文献报道的3例及本文中的2例中,除例1无明显过敏病史,其余均有过敏性疾病史。发现文献报道的3例及本文中的2例患者,影像学表现多样,但大部分出现支气管扩张的表现,符合ABPA的影像学表现。在治疗方面,除国外文献的1例患者未提及药物使用情况,其余患者均使用抗真菌治疗联合全身激素的综合治疗。转归方面,文献报道的3例患者最后均死亡,本文中的2例均在1月后好转出院。

近年来,侵袭性肺曲霉病的发病率急剧升高,IPA的病死率很高,若不治疗病死率几乎达到100%。即使应用抗真菌药物,其病死率仍有70%~90%,因此应引起高度重视。而ABPA则是机体对寄生于支气管内曲霉产生的变态反应性炎症。该病常在慢性哮喘或囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)患者的基础上发生。ABPA的发病率文献报道各异,慢性持续性哮喘患者中发病率为1%~2%,囊性纤维化患者中为2%~15%^[11]。ABPA常被看作是哮喘的并发症,宿主免疫功能状态的变化,可能导致不同类型的肺曲霉病互相转化或合并存在,从而形成混合型肺曲霉病(mixed types of pulmonary aspergillosis MTPA),曾有学者将其称为肺曲霉病重叠综合征^[12]。国内外均只有个别报道。首先IPA的确诊主要依靠组织病理学或无菌体液培养,其难度及可操作性较差。同时ABPA的诊断依靠病史,血清学及影像学的综合判断,故ABPA合并IPA的诊断更加困难。虽然,ABPA进展为IPA鲜有报道,但却是致死性的^[13]。如文中5例患者,死亡3例,故对于应用激素治疗的哮喘或ABPA患者,应特别关注其是否合并存在侵袭性肺曲霉病。因其诊断困难,病死率高,笔者认为当考虑存在ABPA合并IPA时,应早期联合应用敏

感的抗真菌药物及激素治疗。

[参考文献]

- [1] Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis [J]. Chest, 2002, 121 (6): 1988-1999
- [2] Levitz SM, Diamond RD. Changing patterns of aspergillosis infections [J]. Adv Intern Med, 1984, 30: 153-174
- [3] Miller WT. Aspergillosis: a disease with many faces [J]. Semin Roentgenol, 1996, 31: 52-66
- [4] 牟向东, 余进. 混合型肺曲霉病3例并文献复习 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37: 677-681
- [5] Kirti Gupta, Ashim Dasa. Aspergillus endocarditis in a known case of allergic bronchopulmonary aspergillosis: an autopsy report [J]. Cardiovascular Pathology 2010, 19: 137-139
- [6] anassini A, Cazzadofi A. Invasive pulmonary aspergillosis complicating allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Respir Med, 1995, 89: 143-145
- [7] D 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) [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821
- [8] 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
- [9] Greenberger PA. Immunologic aspects of lung diseases and cystic fibrosis [J]. JAMA, 1997, 278(22): 1924-1930
- [10] 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: 327-360
- [11] 周新, 朱小敏. 变应性支气管肺曲霉病的诊断和治疗 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(5): 381-383
- [12] Miller WT. Aspergillosis: a disease with many faces [J]. Semin Roentgenol, 1996, 31(1): 52-66
- [13] anassini A, Cazzadofi A. Invasive pulmonary aspergillosis complicating allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Respir Med, 1995, 89: 143-145

[收稿日期] 2015-05-13