

# 隐球菌病 69 例临床分析

叶健魁<sup>1</sup>, 陈姗姗<sup>1</sup>, 王艳丽<sup>1</sup>, 解卫平<sup>1</sup>, 李天女<sup>2</sup>, 孔 辉<sup>1</sup>, 王 虹<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,<sup>2</sup>核医学科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:了解隐球菌病的临床特征,提高临床医生对隐球菌病的认识。方法:回顾性分析南京医科大学第一附属医院 2007—2015 年收治的 69 例确诊的隐球菌病患者。免疫功能正常和免疫功能受损的患者分别是 43 例和 26 例。结果:最常见的感染部位是呼吸系统,其次是中枢神经系统。肺隐球菌病患者中,病变主要位于周围肺野和下肺;21 例肺隐球菌病曾被误诊;PET/CT 检查单发结节易误诊为肿瘤;41 例肺隐球菌患者接受药物、手术或联合治疗,34 例痊愈无复发,1 例改善,1 例死亡,5 例失访。28 例其他部位(隐球菌脑膜炎、隐球菌血症等)隐球菌病患者治愈 15 例,死亡 10 例,失访 3 例。结论:研究发现,隐球菌病患者中免疫功能正常患者的比例较高。呼吸系统最易感染,病变通常位于外周肺野和下肺,PET/CT 仍可导致误诊。抗真菌治疗对肺隐球菌病治疗效果较好。隐球菌脑膜炎、隐球菌血症病死率高。

**[关键词]** 隐球菌病;病理诊断;影像学特征;治疗

**[中图分类号]** R519.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)09-1200-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170926

隐球菌是一种机会性致病菌,它主要包括新型隐球菌和格特隐球菌两种类型<sup>[1]</sup>。由隐球菌感染引起的隐球菌病在世界范围内普遍存在<sup>[2-3]</sup>。一般认为,隐球菌存在于土壤及动物粪便尤其是鸽粪中,并随着土壤、粪便颗粒被吸入宿主肺部,若宿主同时存在艾滋病感染、器官移植、化疗等免疫功能受损的情况,就容易感染隐球菌病。目前,在感染艾滋病的人群中,全世界每年新发 100 万例隐球菌脑膜炎,并有 62.5 万例患者因此死亡<sup>[4]</sup>。不仅如此,在临床免疫功能正常的人群中,也有隐球菌感染的报道。在 1 项研究中,约 20%隐球菌病患者免疫功能正常<sup>[5]</sup>。目前,隐球菌病在中国并不少见。由于临床特征不典型,部分临床医生对该病缺乏足够认识,该病误诊率较高。本研究搜集了 69 例隐球菌病确诊病例,并进行分析。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾 2007 年 1 月—2015 年 12 月在南京医科大学第一附属医院确诊为隐球菌病的患者。若活组织病理可见隐球菌,或无菌腔液、组织(脑脊液、血液、肺组织)真菌培养阳性且有相应症状和体征,则认为是确诊病例。脑脊液墨汁染色阳性患者也被纳

入此次分析。

本组 69 例患者(表 1),其中男 48 例,女 21 例,年龄 14~80 岁,平均年龄(44.6±14.8)岁。7 例有鸽子接触史。43 例(62.3%)免疫功能正常,26 例(37.7%)存在基础疾病导致的免疫功能受损,这些基础疾病分别是糖尿病伴靶器官受损(2 例)、恶性肿瘤(4 例)、艾滋病(8 例)、慢性肾脏病(6 例)、自身免疫性疾病(5 例)和肝硬化(1 例)。69 例中,最常见的是肺隐球菌病(41 例,59.4%),其次是隐球菌脑膜炎(24 例,34.8%),其他部位如血液、淋巴结及尿路感染相对少见。

### 1.2 方法

分析患者临床表现、患者免疫功能受损情况、实验室检查、影像学表现、治疗方案,后期通过门诊或电话随访获得随访数据。数据录入由两人独立完成,核对后数据采用 SPSS22.0 软件进行分析。定性资料进行频率分析,定量资料计算均值、中位数和标准差。

## 2 结果

### 2.1 肺隐球菌病患者情况分析

临床表现:41 例确诊肺隐球菌病(无其他部位感染的证据)。其中 11 例无临床症状,均在 CT 或胸片检查时发现肺部结节或肿块。另外 30 例就诊时存在咳嗽(29 例)、咳痰(24 例)、胸痛(10 例)、发热(6 例)、气短(2 例)、咯血(4 例)。8 例肺部可闻及湿啰音。

实验室检查:41 例均无粒细胞缺乏。38 例行 C 反应蛋白检查,14 例升高(11~153 mg/L,中位数 24 mg/L)。

**[基金项目]**江苏省呼吸病临床医学研究中心(BL2012012)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:hongwang@njmu.edu.cn

表 1 69 例隐球菌病患者的免疫状况和感染部位

感染部位	免疫功能正常	免疫功能缺陷(非艾滋病患者)	艾滋病患者
肺隐球菌病	34	7	0
隐球菌脑膜炎	9	8	7
肺隐球菌病合并隐球菌脑膜炎	0	1(死亡)	0
隐球菌血症合并淋巴结隐球菌感染	0	0	1(死亡)
隐球菌脑膜炎合并隐球菌血症	0	1(死亡)	0
隐球菌血症合并隐球菌尿路感染	0	1(治愈)	0

28 例行血沉检查,14 例升高(21~50 mm/h,中位数 28 mm/h)。23 例行痰培养,均无阳性结果。2 例行腰穿检查,脑脊液常规和墨汁染色均未见异常。18 例行(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖含量检测(G 试验),5 例阳性(32.1~435.2 ng/mL,中位数 130 ng/mL)。

影像学检查:胸部 CT 病变分布情况如表 2 所示。41 例中,病变主要分布在周围肺野(25 例,61.0%)和下肺(27 例,65.9%)。24 例(58.5%)仅在右肺,11 例(26.7%)仅在左肺,6 例(14.6%)双肺均有分布。

表 2 41 例肺隐球菌病患者的肺部病变分布 (n)

变量	双肺 (n=6)	单肺		合计
		左肺(n=11)	右肺(n=24)	
肺叶				
上叶	1	2	4	7
中叶	-	-	3	3
下叶	2	8	17	27
多叶	3	1	0	4
肺野				
中央型	0	1	1	2
周围型	1	8	16	25
随机分布	5	2	7	14

随机分布:病灶在肺野分布呈随机性,不能归类于中央型或周围型。

41 例肺部病变类型差异,20 例(48.8%)表现为结节或肿块,15 例(36.6%)表现为斑片状浸润,另外 6 例(14.6%)同时存在这两种病变类型。部分病例的影像学存在伴随征象,如支气管充气征(15 例,36.6%),空洞(7 例,17.1%)。毛刺征(5 例)、胸膜牵拉征(6 例)、血管束征(6 例)也不少见,容易误诊为肿瘤。

PET/CT 检查:7 例在确诊肺隐球菌病前行 PET/CT 检查。患者基本信息、行 PET/CT 检查的原因,病变部位、病变大小、标准化摄取值(standardized uptake values,SUV)和 PET-CT 的诊断如表 3 所示。

病理:41 例中,11 例行肺部病变手术切除,30 例行 CT 引导下经皮肺穿刺活检。组织标本均送病理检查,经 HE(Haematoxylin-Eosin)染色和 PAS(Periodic Acid-Schiff)染色后,可在病变肺组织中看到隐球菌(图 1)。

诊断:41 例从出现症状到病理确诊的时间间隔为 7 d~7 个月。其中,21 例在确诊前曾被误诊为肺炎(13 例)、肿瘤(6 例)或肺结核(2 例)。

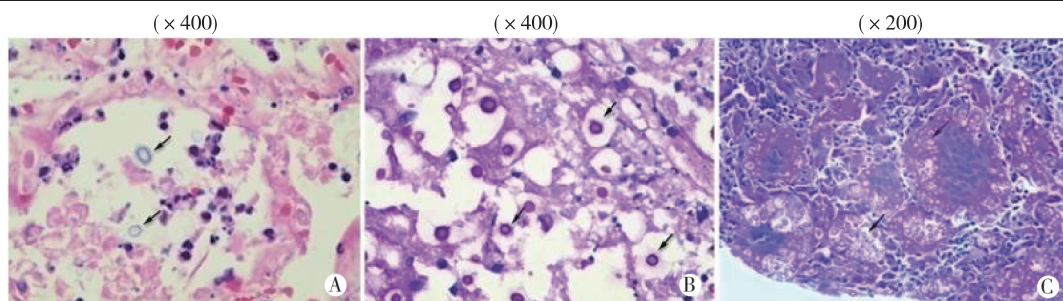
治疗:41 例接受药物治疗、手术治疗或联合治疗。其中行手术治疗均为考虑肿瘤或为了明确病变性质,并因此确诊为肺隐球菌病。药物治疗参考 2010 年我国《隐球菌感染诊治专家共识》。34 例痊愈无复发,1 例改善,1 例死亡,5 例失访。其中 11 例因肺部病变性质待查而住院,行手术切除后确诊。这 11 例中,9 例术后行抗真菌治疗(氟康唑 200~400 mg,治疗持续时间 5~12 个月,中位时间 5.5 个月),均未复发(随访 12~96 个月,中位时间 24 个月);2 例术后未行抗真菌治疗,均在术后 3 个月左右复发,复发后予氟康唑治疗 6 个月,复发病灶明显吸收。其他 30 例行经皮肺穿刺活检后确诊,有 5 例失访。另外 25 例中,23 例行抗真菌治疗(氟康唑 200~400 mg,治疗持续时间 3~24 个月,中位时间 8 个月),经 3~6 个月治疗后,病灶明显吸收(图 2),继续抗真菌治疗,部分患者胸部 CT 仍存留少量纤维条索影或小结节,停止治疗后未复发(随访 6~108 个月,中位时间 30 个月)。1 例治疗 8 个月后死于肾功能衰竭(基础病为 IgA 肾病)。另有 1 例经 6 个月治疗后肺部病灶明显吸收,但仍遗留一小块病灶,予氟康唑治疗 30 个月仍未见好转,后行手术切除该病灶(图 3)。

## 2.2 隐球菌脑膜炎的治疗

24 例隐球菌脑膜炎患者中,12 例予两性霉素 B(脂质体或胆酸盐)、氟胞嘧啶和氟康唑治疗,2 例仅予氟康唑治疗后好转,3 例经氟康唑治疗不久后死亡,1 例在治疗前死亡,6 例转院治疗。随后对这些患者进行了随访(12~96 个月,中位数 54 个月),随访

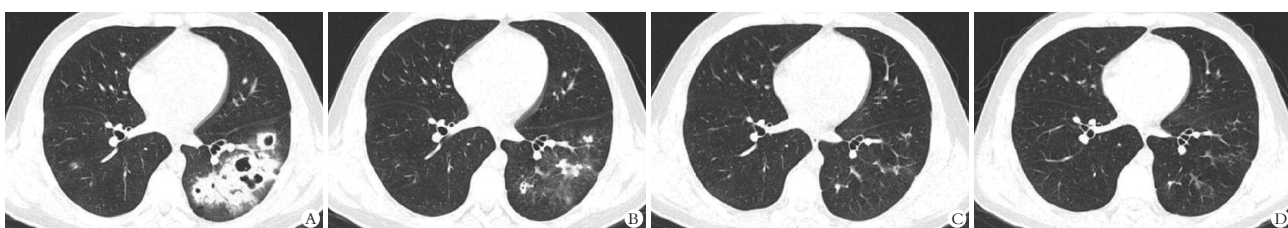
表 3 行 PET-CT 检查的肺隐球菌病患者的基本信息 and SUV 值

编号	年龄	性别	行 PET-CT 检查的原因	病变部位	病变大小(cm)	SUV 值	PET-CT 诊断
1	59	男	单发肺结节	右上肺	1.9×1.6	10.6	肺癌
2	47	女	宫颈癌术后,多发肺部结节,排除肿瘤	左下肺	3.0×3.0	15.2	肺部感染,肺隐球菌病可能
3	62	男	乳腺癌术后,单发肺部结节,排除肿瘤	右下肺	1.1×1.1	4.0	肿瘤转移可能
4	67	男	多发肺部斑片影	左下肺	3.2×1.6	7.6	少见感染
5	61	女	多发肺部肿块	左上肺	3.2×1.5	15.0	少见感染,真菌可能
6	33	男	肺部斑片影	右上肺	2.0×3.0	1.8	感染
7	53	男	单发肺结节	右上肺	0.8×0.8	2.3	感染(结核?)



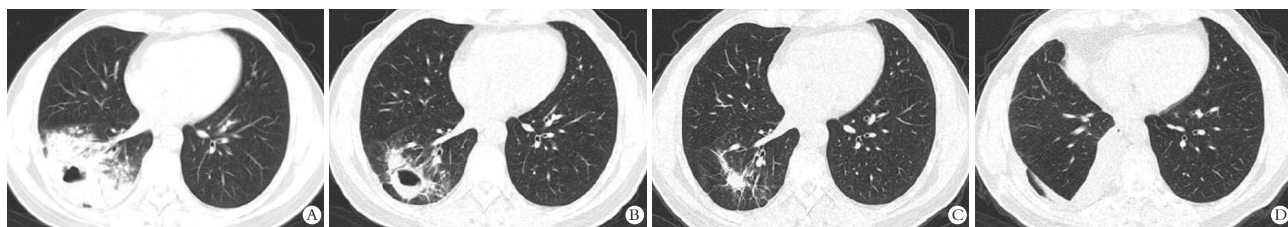
A: 肺组织中可见圆形折光性物质(HE 染色);B、C: 炎性肉芽肿中可见圆形的隐球菌病原体(PAS 染色)。

图 1 隐球菌病的病理特征



A: 治疗前 CT 表现 ;B: 氟康唑治疗 1 个月后 ;C: 氟康唑治疗 5 个月后 ;D: 16 个月后随访。

图 2 1 例免疫功能正常的 17 岁男性患者的 CT 表现



A: 治疗前 ;B: 氟康唑治疗 6 个月后 ;C: 氟康唑治疗 36 个月后 ;D: 病灶行手术切除后。

图 3 1 例免疫功能正常的 45 岁男性患者的胸部 CT 表现

结果见表 4。

表 4 24 例隐球菌脑膜炎患者的疗效 (n)

免疫状态	治愈	死亡	失访	合计
艾滋病免疫功能受损	3	2	2	7
非艾滋病免疫功能受损	3	4	1	8
免疫功能正常	8	1	0	9
合计	14	7	3	24

### 3 讨论

一般认为,隐球菌病是一种机会性感染,以往最主要的发病群体是艾滋病患者和非艾滋病免疫缺陷患者(如器官移植、使用免疫抑制药物、重要脏器功能障碍、严重糖尿病和先天性免疫功能缺陷的患者)。也有研究报道近 20%的隐球菌病发生于免疫功能正常的患者<sup>[5]</sup>。本研究艾滋病患者所占的比例



较低,仅有 8 例(11.6%)。这可能与本院并非艾滋病专科医院有关。另一个可能原因是,中国艾滋病患者中隐球菌病的发病率为 12.9%~24.7%,显著低于其他国家和地区<sup>[6-7]</sup>。在非艾滋病感染的隐球菌病患者中,来自美国、法国等地的研究显示约 17%~35% 患者免疫功能正常<sup>[8]</sup>,然而在中国大陆、台湾和其他以黄种人为主的亚洲国家如新加坡、马来西亚、越南等,免疫功能正常患者的比例高达 43.5%~96.0%<sup>[6]</sup>。本研究中 43 例(70.5%)患者免疫功能正常。

根据发病部位,隐球菌病可分为肺隐球菌病、隐球菌脑膜炎、隐球菌血症等。其中,在美国、澳大利亚和中国等地,隐球菌脑膜炎最为常见<sup>[7]</sup>。在 1 项 1985—2010 年中国隐球菌病的荟萃分析中,中枢神经系统隐球菌感染的比例达 83.4%,明显高于其他部位<sup>[7]</sup>。本研究肺隐球菌病比例达 59.4%,明显高于中枢神经系统。这可能与近年来肺穿刺活检技术增加以及影像学检查的广泛开展有关。

隐球菌病常表现为急性起病。一般认为隐球菌病是潜伏感染灶再激活所致。证据如下:①在许多健康儿童体内检测到隐球菌相关抗体<sup>[9]</sup>;②52%器官移植后诊断为隐球菌病的患者在移植前就有隐球菌相关的血清学证据<sup>[10]</sup>;③有研究发现隐球菌感染巨噬细胞后可在巨噬细胞内保持潜伏状态<sup>[11]</sup>。推测肺部病变可能为潜在感染灶,在某种未知因素促发下,播散至其他部位,如中枢感染。病例中有 1 例多发性骨髓瘤患者因肺炎至本科室治疗,肺部穿刺活检提示肺隐球菌病,发病 20 d 后,患者出现头痛、呕吐等症状,后被证实是隐球菌脑膜炎。

在实验室检查中,G 试验常用于检测念珠菌、曲霉菌等导致的真菌感染,但诊断隐球菌病的敏感性和特异性均较低,价值有限。这可能与隐球菌细胞壁中(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖成分较少,同时菌体有宽厚的荚膜包裹有关<sup>[12]</sup>。目前,隐球菌荚膜抗原检测是一种有效的检查手段。有研究显示在隐球菌脑膜炎患者中,脑脊液隐球菌荚膜抗原诊断的敏感性和特异性分别为 100% 和 98%<sup>[13-14]</sup>,血清诊断的敏感性和特异性分别为 93% 和 96%。但是在免疫功能正常的肺隐球菌病患者中,血清隐球菌荚膜抗原的阳性率较低<sup>[15]</sup>。

41 例肺隐球菌病患者胸部 CT 表现各不相同,肺部病灶多分布于外周肺野和下肺,这与其他文献报道相似<sup>[16]</sup>。毛刺征、胸膜牵拉征、血管束束征并不少见,而这容易使临床医生误诊为肺癌。目前 PET-CT 技术被广泛用于肿瘤良恶性的诊断,并以

SUV 等于 2.5 作为鉴别的临界值。然而,在肺隐球菌病中,SUV 值差异较大,可为低摄取或高摄取<sup>[17]</sup>。本研究中 7 例行 PET-CT 检查的肺隐球菌病患者的 SUV 值 1.8~15.2。2 例单发肺部结节的患者被误诊为恶性肿瘤并行手术切除。其他 5 例被诊断为肺部感染,其中 1 例影像学诊断为肺隐球菌病。通常肺隐球菌病很难单纯通过 PET-CT 与恶性肿瘤相鉴别<sup>[18]</sup>,尤其是出现肺部单发结节且 SUV 高摄取时。

目前,肺隐球菌病的误诊率仍然较高,常被误诊为肺炎、肿瘤或肺结核等。在本研究 41 例中,有 21 例曾被误诊,同时有 11 例因病灶性质不明或怀疑肿瘤而行外科手术切除,这显著增加了患者的创伤。经皮肺穿刺活检创伤小,且肺隐球菌病的病灶以外侧肺野分布为主,使其操作成功率提高,结合病理的特殊染色,可作为确诊肺隐球菌病的方法之一<sup>[19]</sup>。

关于肺隐球菌病患者是否需要常规行腰穿以排除隐球菌脑膜炎,2000 年美国感染病协会发布的隐球菌病指南给予肯定答案。但 2010 年美国感染病协会指南稍有更改,对于免疫功能正常患者如果没有中枢神经系统症状,隐球菌荚膜抗原阴性或低滴度,可不行腰穿<sup>[1]</sup>。但在日本的 1 项 122 例非艾滋病感染的肺隐球菌病患者的研究中,14 例证实隐球菌脑膜炎,而其中 1 例免疫功能正常且无中枢神经系统症状<sup>[15]</sup>。因此对于肺隐球菌病患者,当临床医生决定不行腰椎穿刺时仍需谨慎。

关于肺隐球菌病的治疗,根据 2010 年我国《隐球菌感染诊治专家共识》,治疗目标为治愈感染,防止感染播散至中枢神经系统。对于免疫功能正常的肺隐球菌病患者,若症状较轻且无其他系统累及,可予氟康唑 200~400 mg,维持 3~12 个月。氟康唑不耐受者可考虑伊曲康唑或两性霉素 B。若患者的临床症状较重或免疫功能受损,治疗方法同中枢神经系统隐球菌感染<sup>[20]</sup>。本研究 30 例通过经皮肺穿刺活检确诊并行药物治疗。大部分病灶明显吸收并遗留少量纤维条索组织。纤维条索组织中是否仍含有隐球菌病原体并会导致日后复发存在疑问。而其中 1 例显示下肺大片实变影,经过 6 个月的氟康唑治疗,病灶明显吸收,但存留直径约 3 cm 的病灶,而后又经过 36 个月的抗真菌治疗,病灶无明显变化(图 3),由于血隐球菌荚膜抗原持续阳性,行手术治疗。病理提示纤维结缔组织增生和坏死灶,但未见隐球菌。因此尽管有病灶残留,这仍是相对成功的治疗。除此之外,针对经手术切除而确诊肺隐球菌病的患者在术后是否行抗真菌治疗的问题,目前仍有不同看法。部分专

家建议若患者免疫功能正常,无临床症状,病灶已切除,血清学和影像学均未见异常,也无肺外感染的迹象,可考虑不行抗真菌治疗<sup>[21]</sup>。本研究中2例术后3个月出现呼吸道症状,影像学出现病变,经氟康唑治疗后好转,虽然未行病理确诊,仍考虑复发可能性大。因此术后抗真菌治疗对预防术后复发还是有一定帮助。

本研究中免疫功能正常患者的比例较高,呼吸系统最易感染;结节或肿块、炎性浸润为常见病变类型,通常位于外周肺野和下肺;PET/CT仍可导致误诊;抗真菌治疗对肺隐球菌病治疗效果较好;隐球菌脑膜炎、隐球菌血症病死率高。

#### [参考文献]

- [1] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3):291-322
- [2] Sarosi GA. Cryptococcal pneumonia[J]. *Semin Respir Infect*, 1997, 12(1):50-53
- [3] Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis[J]. *Rev Infect Dis*, 1991, 13(6):1163-1169
- [4] Chen J, Varma A, Diaz MR, et al. *Cryptococcus neoformans* strains and infection in apparently immunocompetent patients, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(5):755-762
- [5] Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(5):690-699
- [6] Fang W, Fa Z, Liao W. Epidemiology of *Cryptococcus* and cryptococcosis in China[J]. *Fungal Genet Biol*, 2015, 78(1): 7-15
- [7] Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, et al. Cryptococcosis in China (1985—2010): review of cases from Chinese database [J]. *Mycopathologia*, 2012, 173(5-6):329-335
- [8] Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients[J]. *Int J Infect Dis*, 2006, 10(1):72-78
- [9] Goldman DL, Khine H, Abadi J, et al. Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(5):E66
- [10] Saha DC, Goldman DL, Shao X, et al. Serologic evidence for reactivation of cryptococcosis in solid-organ transplant recipients[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14(12):1550-1554
- [11] Goldman DL, Lee SC, Mednick AJ, et al. Persistent *Cryptococcus neoformans* pulmonary infection in the rat is associated with intracellular parasitism, decreased inducible nitric oxide synthase expression, and altered antibody responsiveness to cryptococcal polysaccharide [J]. *Infect Immun*, 2000, 68(2): 832-838
- [12] Lin TY, Yeh KM, Lin JC, et al. Cryptococcal disease in patients with or without human immunodeficiency virus: clinical presentation and monitoring of serum cryptococcal antigen titers[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2009, 42(3): 220-226
- [13] Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, et al. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen [J]. *J Clin Microbiol*, 1994, 32(7):1680-1684
- [14] Gade W, Hinnefeld SW, Babcock LS, et al. Comparison of the PREMIER cryptococcal antigen enzyme immunoassay and the latex agglutination assay for detection of cryptococcal antigens [J]. *J Clin Microbiol*, 1991, 29(8): 1616-1619
- [15] 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
- [16] Zhang Y, Li N, Zhang Y, et al. Clinical analysis of 76 patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(5): 1191-1200
- [17] Choe YH, Moon H, Park SJ, et al. Pulmonary cryptococcosis in asymptomatic immunocompetent hosts [J]. *Scand J Infect Dis*, 2009, 41(8): 602-607
- [18] Huang CJ, You DL, Lee PI, et al. Characteristics of integrated 18F-FDG PET/CT in pulmonary cryptococcosis [J]. *Acta Radiol*, 2009, 50(4):374-378
- [19] 徐礼裕,柳德灵,余英豪,等.病理确诊的肺隐球菌病38例临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(9): 653-656
- [20] 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识[J]. *中国真菌学杂志*, 2010, 5(2):65-68, 86
- [21] Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection[J]. *Chest*, 1999, 115(3):734-740

[收稿日期] 2017-03-13