

临床经验

罕见广泛侵袭性气管支气管曲霉菌病诊治体会
并文献复习

于海容, 邓希, 权帅, 陈昌秀, 徐静, 张柳, 刘欢, 赵日光

【摘要】目的 探讨罕见广泛侵袭性气管支气管曲霉菌病(ITBA)的诊治体会,提高临床认识。**方法** 报道 1 例从事木工工作的糖尿病并发 ITBA 患者的诊疗经过,分析其发病起因、临床诊治体会及预后,并进行国内外文献复习。**结果** 该例患者病情迅速进展,肺部渗出性病变快速加重。多次痰培养示曲霉菌生长。电子支气管镜检查示气管、主支气管、段支气管及其分支广泛附着大量黄白色拉丝样物质浸润,黏膜明显凹凸不平,部分呈“铺路石”表现,气管内可见大量伪膜、坏死物。组织活检示曲霉菌病伴溃疡形成。予以伏立康唑联合卡泊芬净,支气管镜下伏立康唑局部注药治疗。患者临床症状减轻,因经济原因要求出院,随访 4 月余后死亡。**结论** 由于临床表现及影像学特点缺少特异性,气管镜检查是明确 ITBA 诊断及辅助治疗的有效手段。而侵袭范围广泛的患者预后差,死亡率高,需根据宿主状态及侵袭程度制定个体化诊疗方案,提高诊疗疗效。

【关键词】 曲霉菌病;气管;支气管;肺

【中图分类号】 R562

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-271X(2021)02-0188-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.02.017

0 引言

自然界中曲霉菌与人类共存,当宿主免疫功能低下、解剖缺陷等情况下,曲霉菌可引起多器官临床表现,严重者可危及生命。曲霉菌最常侵犯肺实质,但呼吸道少见,侵袭性气管支气管曲霉菌病(invasive tracheobronchial aspergillosis, ITBA)是一种相当少见的曲霉菌相关性肺部疾病,仅在小部分患者中单独存在或合并侵袭性肺曲霉菌病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA),或发生于 IPA 早期。从 2015 年 1 月截止到 2020 年 1 月,在万方数据库以“侵袭性气管支气管曲霉菌病(曲霉病)/侵袭性气道曲霉菌病”为检索词,文献约 15 篇,病例报道更少;在 PubMed 数据库检索“invasive tracheobronchial aspergillosis”,检索到相关英文文献 61 篇。我院曾收治 1 例从事木工工作的糖尿病并发 ITBA 患者,曲霉菌侵犯气管、主支气管、段支气管及其分支,范围之广、程度之重更是罕见。现报道该例 ITBA 的发生发展、临床表现及诊治体会,并对国内外文献进行复习,提高临床认识。

1 资料与方法

1.1 病例介绍 患者,男,58 岁,因“咳嗽、发热 5 d,咯血 1 d”于 2017 年 8 月 28 日入院,体温最高

38.3℃,外院治疗效果差,X 线片提示双肺炎症,拟咯血原因待查收入科。既往糖尿病、先天性肾脏发育不良病史,从事木工工作 30 余年,无烟酒嗜好。入科查体:T 38.1℃,BP 120/85 mmHg,P 94 次/min,R 23 次/min,身高 165 cm,体重约 46 kg,神清、精神差,扶入病房,口唇无紫绀,胸廓无畸形,双肺听诊呼吸音粗,双下肺可闻及散在细湿罗音,心脏听诊未闻及杂音。其他系统查体无异常。辅助检查:血常规:白细胞(WBC)14.63×10⁹/L、中性粒细胞(N)86%。初步诊断:1. 咯血原因待查? 2. 糖尿病。

1.2 诊疗过程

1.2.1 初诊方案 入科后胸部 CT(8 月 28 日)提示:两肺多发高密度影(两肺下叶为著),考虑炎症。给予哌拉西林他唑巴坦钠 2.5 g 静脉滴注 2/d 联合左氧氟沙星注射液 0.4 g 静脉滴注 1/d,治疗参考文献[1],止咳祛痰等对症处理。

1.2.2 治疗调整 患者持续发热,体温最高 38.5℃,大量黄脓痰,痰中少量鲜红色血,气喘加重,一般状况差。此时查体肺部可闻及显著哮鸣音及湿罗音。复查血常规:WBC 46.13×10⁹/L、N 97.5%、HGB 147 g/L、PLT 373×10⁹/L、CRP 78.4 mg/L,降钙素原 0.43 ng/mL,1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验):228.9 pg/mL(阳性>100 pg/mL)。半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)阴性。痰培养提示:曲霉菌生长。结核感染 T 细胞正常。9 月 4 日复查胸部 CT:两肺炎症病灶范围扩大,病灶沿支气管分布、周围渗出明显,支气管壁增厚。考虑影像学进展迅速,临床症状恶化,治疗上调整为亚胺

作者单位:221004 徐州,徐州医科大学附属淮海医院呼吸科(于海容、邓希、权帅、张柳、刘欢),儿科(陈昌秀),精神心理科(徐静),骨科(赵日光)

通信作者:赵日光, E-mail: zrg971@163.com

培南西司他丁钠 1 g 静脉滴注 1/8 h, 头孢哌酮舒巴坦钠 3 g 静脉滴注 1/12 h, 伏立康唑片 100 mg 口服 2/d, 首剂加倍。并建议行气管镜检查, 家属因多种原因未同意。治疗调整后患者体温波动在 36.6~37.8℃, 多次痰培养提示: 曲霉菌生长。生化: 白蛋白 23.9 g/L, 与摄入不足及消耗有关, 给予人血白蛋白加强营养支持。

患者一般状况较差, 9 月 12 日支气管镜检查示: 气管、主支气管、段支气管及其分支广泛附着大量黄白色拉丝样物质浸润, 黏膜明显凹凸不平, 部分呈“铺路石”表现, 气管内可见大量伪膜、坏死物, 见图 1。支气管肺泡灌洗液 (BALF): 曲霉菌生长。BALF 细菌培养: 嗜麦芽黄单胞菌, 敏感: 左氧氟沙星、磺胺。黏膜活检提示: 符合曲霉菌病伴溃疡形成, 见图 2。综合分析患者临床表现、气道高反应性、镜下提示曲霉菌浸润面积大、范围广、程度重, 整体状况差, 参考美国感染病学会对 IPA 诊疗指南再次调整治疗方案: 卡泊芬净注射液 50 mg 静脉滴注 1/d (首剂 70 mg) 联合伏立康唑片抗真菌, 调整左氧氟沙星注射液 0.4 g 静脉滴注 1/d, 同时口服泼尼松片 30 mg 1/d 抑制炎症介质的释放、减轻气道高反应性。但由于患者口服激素后胃肠道反应明显, 服用 3 d 后停用, 临时予以小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注。期间监测各项实验室指标, 给予保护器官功能、营养支持等对症处理。

2 结 果

综合治疗后患者临床症状减轻, 体温下降, 波动在 36.3~37.7℃。9 月 21 日再次气管镜检查: 镜下所见气道内黄白色拉丝样物质浸润减轻, 支气管黏膜增厚, 见图 3。镜下应用毛刷、冲洗等方式进行气道内清理, 给予等渗盐水 40 mL+伏立康唑注射液 0.2 g 局部注药治疗, 过程顺利。经积极治疗后患者体温逐渐正常, 因经济原因于 9 月 27 日要求出院, 出院后坚持服用伏立康唑, 并定期随访, 随访 4 月余后患者因疾病恶化未就医, 当地死亡。

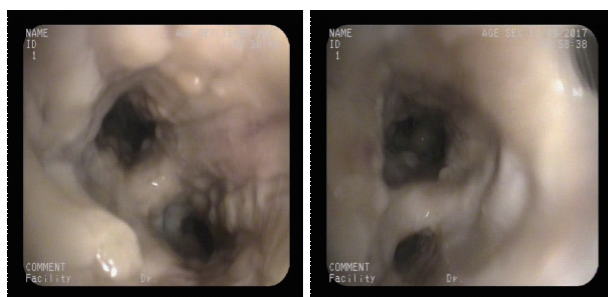
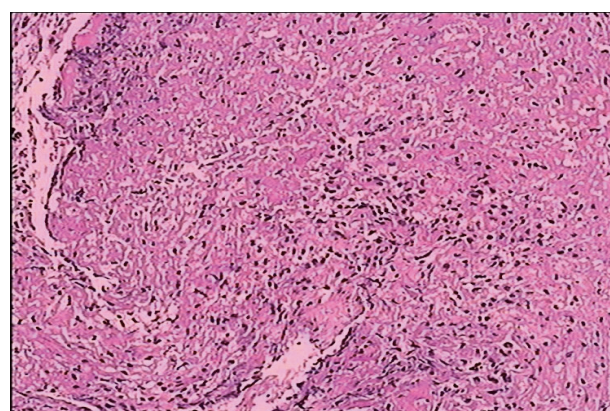


图 1 侵袭性气管支气管曲霉菌病气管镜检查 (治疗前)



图示曲霉菌伴溃疡, 少许炎性细胞

图 2 侵袭性气管支气管曲霉菌病支气管黏膜组织活检 (HE ×100)

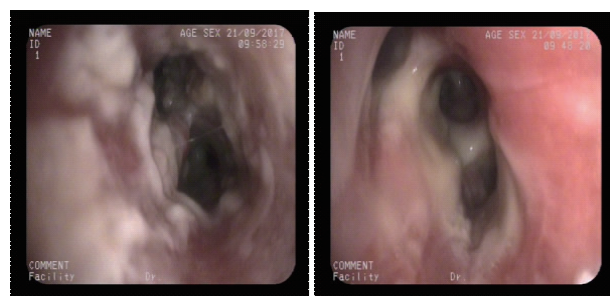


图 3 侵袭性气管支气管曲霉菌病气管镜检查 (治疗后)

3 讨 论

曲霉菌属的感染是通过吸入孢子发生, 烟曲霉是生长最快的曲霉能有效地穿透肺部, 更好地粘附于呼吸道^[2]。IPA 是一种少见但危及生命的感染, 尤其是长期中性粒细胞减少症、接受过器官或骨髓移植患者、大剂量皮质类固醇患者^[3-4]。但有学者研究, 约 10.4% 非粒缺人群无明确 IPA 相关基础疾病及危险因素, 这类人群可能存在潜在免疫缺陷^[5]。ITBA 与支气管树的孤立性侵袭有关, 大多数情况下, 它类似于支气管肺炎^[6]。它有一些非特异性症状, 如咳嗽、呼吸困难、对抗生素无反应的发热和咯血。无实质性病变的 ITBA 相对少见, 在 IPA 病例中观察到 <10%, 免疫抑制状态导致特异性 IgG 较低^[7]。本例报道中宿主为糖尿病木工患者, 我们有理由怀疑其基础疾病导致免疫功能下降, 长期从事木工作业, 接触潮湿木制品后吸入曲霉菌孢子继而引起严重的气道侵袭损害。

3.1 诊断 ITBA 导致支气管周围区域的侵袭, 组织学可见曲霉菌有机体深入气道基底膜和紧邻的肺实质, 气道上皮表面有溃疡, 伴有严重的黏膜下炎症。CT 表现通常无特异性, 可有气管或支气管壁

增厚。也可表现为过敏性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA), 阻塞性肺不张引起的双侧支气管和支气管扩张、大面积粘液嵌塞和弥漫性下叶实变^[8]。本例患者初始胸部 CT 无典型表现, 伴随疾病迅速恶化, 表现为广泛支气管壁增厚及周围渗出, 气管镜显示“伪膜样”物质弥漫性严重浸润, 病理结果提示曲霉病伴溃疡形成, 为明确诊断提供依据。

由于 CT 扫描存在非特异性, 不能仅凭影像学特征来诊断这种特殊疾病。而临床样本培养阳性结果是传统 IPA 的诊断方法^[9]。1,3- β -D 葡聚糖检测对早期真菌感染具有积极意义^[10]。本例血清 G 试验阳性, GM 试验阴性, 多次痰培养提示曲霉菌生长, BALF 中曲霉菌阳性, 同样为临床诊断提供依据。对于 ITBA, 支气管镜检查除了提供微生物样本外, 是明确支气管内感染的一种有效方法。在最可行的时候建议尽早诊断并保持气道通畅^[11-12]。因此, 对免疫功能低下的个体, 即使放射学检查结果无典型表现, 也应进行支气管镜检查及标本检验。早期发现曲霉菌管腔内生长, 有助于这些患者的治疗和预防并发症的发生。

3.2 治疗 ITBA 的严重程度评分、死亡率、血清和 BALF 半乳甘露聚糖和 β -D 葡聚糖水平高于无气管支气管病变患者。重症监护病房 (ICU) 合并肺曲霉病患者, 应通过支气管镜检查对 ITBA 进行系统研究^[13]。虽然在组织病理学上证实菌丝侵袭是目前诊断的金标准, 但曲霉菌培养阳性和特征性放射学表现足以开始抗真菌治疗。手术是局部疾病和大咯血的一种选择。伏立康唑是推荐的一线治疗, 其次是两性霉素 B 和泊沙康唑, 棘白菌素类是补救治疗的有效药物 (单用或联合用药), 但不推荐其单药初始治疗。根据免疫抑制的程度、涉及的区域和对治疗的临床反应, 美国感染病学会 (IDSA) 建议对 IPA 进行至少 6~12 周的抗真菌治疗^[14]。Kanai 等^[15]报道 1 例 ITBA 患者进行了 56 d 的抗真菌药物治疗, 并因患者食欲不振而多次更换抗真菌药物, 在证实支气管溃疡改善和曲霉菌消失后随即终止。因此对于 ITBA 应遵循个体化治疗原则, 本例患者免疫力低下, 疾病恶化迅猛, 伏立康唑联合卡泊芬净加强抗真菌, 同时探索气道内局部注入伏立康唑的方式减轻气道内曲霉菌的侵袭, 获得了一定的临床疗效。我们的诊治体会是, 对于此类侵袭范围十分广泛、程度严重的 ITBA 患者, 早期的气道清理同全身应用抗真菌药物一样尤为重要, 可明显减轻气道阻塞。而最终患者因经济原因出院后无法

继续行气管镜气道清理辅助治疗, 不慎受凉后再次诱发疾病加重而最终死亡。

ITBA 发病少见, 影像学缺乏特异性, 对于免疫功能受损患者临床医师应提高警惕, 及时行气管镜检查明确病情, 以免误诊及延误诊治。对于确诊患者, 早期应用抗真菌药物尤为重要, 而对于气道侵袭严重的病变建议进行气道清理。综上, 对于 ITBA 应综合分析不同患者不同情况进行个体化诊治, 提高患者的临床疗效。

【参考文献】

- [1] 张幸国. 成人社区获得性肺炎基层合理用药指南[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(9): 783-785.
- [2] Lee SY, Nguyen P, Chapman S. Invasive tracheal aspergillosis after chemoradiotherapy treatment[J]. *Respirol Case Rep*, 2019, 7(7): 473-476.
- [3] Sato S, Tamai Y, Sugimoto H, et al. Invasive tracheobronchial aspergillosis developed during radioimmunotherapy for malignant lymphoma[J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6(4): 745-749.
- [4] 张迪, 牛雷, 杨瑞宁. 白念珠菌烯醇化酶 IgG 抗体在侵袭性念珠菌病诊断中的应用[J]. 东南国防医药, 2015, 17(3): 309-310.
- [5] 王亚茹, 黄丽莉, 苏欣. 非粒细胞缺乏人群侵袭性肺曲霉病的临床特征分析[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(8): 840-844.
- [6] Kunal L, Jha K, Jha S. Fulminant tracheobronchial aspergillosis[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 17(3): 136.
- [7] Ohta H, Yamazaki S, Miura Y, et al. Invasive tracheobronchial aspergillosis progressing from bronchial to diffuse lung parenchymal lesions[J]. *Resp Case Rep*, 2016, 4(1): 32-34.
- [8] Zheng X, Shao J, Xu J. Airway obstruction due to invasive tracheobronchial aspergillosis[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(2): 218.
- [9] 陈先华, 郝飞. 侵袭性肺曲霉病的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志, 2016, 9(2): 201-203.
- [10] 洪原城, 黄鑫成, 黄种杰, 等. 老年肺真菌感染患者检测葡聚糖的临床意义[J]. 东南国防医药, 2011, 13(1): 28-30.
- [11] Nyga R, Maizel J, Nseir S. Invasive tracheobronchial aspergillosis in critically patients with severe influenza[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 14(5): 45-47.
- [12] 陈林桂, 黄怡. 气管镜在侵袭性气管支气管曲霉病诊治中的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(6): 1062-1067.
- [13] Barac A, Vukicevic TA, Dudvarski A. Complications of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: review of published case reports[J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2017, 13(4): 59-61.
- [14] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
- [15] Kanai T, Samejima Y, Noda Y. Invasive tracheobronchial aspergillosis with bronchial ulcers complicated by nontuberculous mycobacterial disease[J]. *Intern Med*, 2020, 59(9): 1189-1194.

(收稿日期: 2020-07-22; 修回日期: 2020-09-03)

(责任编辑: 叶华珍)