

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210420.1753.010.html\(2021-04-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210420.1753.010.html(2021-04-21))

## 播散型组织胞浆菌病 1 例并文献复习

曾婷婷, 陈小龙, 曹国强<sup>△</sup>

(陆军特色医学中心呼吸与危重症医学科, 重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 提高临床医生对组织胞浆菌病的认识,减少该病漏诊、误诊。**方法** 通过分析该院 1 例播散型组织胞浆菌病的诊疗经过,回顾性复习相关文献,总结该疾病的临床症状、病理组织学表现、诊断及鉴别诊断等特点。**结果** 患者以发热,肝脾、淋巴结肿大,肝功能异常,血细胞减少为主要临床表现,先后被误诊为肺部感染、肺结核、淋巴瘤,行组织病理活检及骨髓细胞学检查,均未识别出特殊病原体感染,抗生素及抗结核治疗无效,诊断不明确出院。患者于外院再次进行骨髓细胞学检查,确诊为播散型组织胞浆菌病,予以两性霉素 B、伏立康唑抗真菌治疗后好转,随访半年未复发。**结论** 组织胞浆菌病在临床罕见,容易误诊,必要时应多次行组织病理学活检或骨髓穿刺活检检查协助诊断。

**[关键词]** 播散型组织胞浆菌病;结核;误诊**[中图分类号]** R446.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1896-03

## A case of disseminated histoplasmosis and literature review

ZENG Tingting, CHEN Xiaolong, CAO Guoqiang<sup>△</sup>

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine,

Army Characteristic Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To increase the clinicians' cognition on histoplasmosis for reducing the missed diagnosis and misdiagnosis. **Methods** The related literatures were retrospectively reviewed and the characteristics of clinical symptoms, histopathologic manifestations, diagnosis and differential diagnosis were summarized by analyzing a case of disseminated histoplasmosis. **Results** The patient's main clinical manifestations were fever, lymphadenopathy, hepatomegaly, splenomegaly, liver function abnormality and pancytopenia, and was successively misdiagnosed as pulmonary infection, pulmonary tuberculosis and lymphoma. The histopathological examination and bone marrow cytologic examination did not recognize the specific pathogen infection, the antibiotic and anti-tuberculosis treatment was ineffective, and the patient was discharged without definite diagnosis. The patient was diagnosed as disseminated histoplasmosis by bone marrow cytological examination again in another hospital. After antifungal treatment of amphotericin B and voriconazole, the patient was improved and had no recurrence for half a year follow up. **Conclusion** Histoplasmosis is rare in clinic and easy to be misdiagnosed, it is necessary to conduct the repeated histopathological biopsies or bone marrow aspiration biopsy for assisting in diagnosis.

**[Key words]** disseminated histoplasmosis; tuberculosis; misdiagnosis

组织胞浆菌病是由荚膜组织胞浆菌引起的一种地方性具有传染性的深部真菌病,主要经呼吸道进入人体,引起肺部甚至全身性感染<sup>[1]</sup>。该病在我国罕见,临床表现缺乏特异性,常漏诊、误诊,影响预后。现报道本院 1 例播散型组织胞浆菌病,将诊疗过程总结如下。

## 1 病例资料

患者男,61 岁,因“发热、咳嗽、咳痰 1 个月余”于 2019 年 5 月 28 日入院。1 个月前患者受凉后出现发热(体温波动在 38.5~39℃)、阵发性咳嗽,偶咳黄

白色黏液痰,外院胸部 CT 提示“双肺间质性改变、双肺小结节影”,予以头孢唑林治疗无效,遂转入本院。入院查体:体温 37℃,脉搏 112 次/分。双肺呼吸音稍粗,可闻及湿啰音。腹软,扪及肝脏增大于剑突下 8 cm,右锁骨中线下 6 cm,质硬,触痛(+)。血常规+C 反应蛋白(CRP):白细胞  $8.27 \times 10^9/L$ 、红细胞  $3.80 \times 10^{12}/L$ 、血小板  $155 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 146 g/L、中性粒细胞百分比 86.42%、CRP 111.5 mg/L;凝血项:D-二聚体 1 505.00  $\mu g/L$ ;白细胞介素(IL)-6 74.32 pg/mL、降钙素原(PCT)1.42 ng/mL;肝功能

指标:清蛋白 33.3 g/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 60.7 U/L、丙氨酸氨基转移酶(ALT) 72.3 U/L、碱性磷酸酶(ALP) 548.5 U/L、L- $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT) 661.2 U/L、总胆红素(TBIL) 27.0  $\mu$ mol/L、乳酸脱氢酶(LDH) 784.4 U/L;自身抗体检测:抗核抗体弱阳性,其余阴性。生化、肾功能、红细胞沉降率、甲状腺功能未见明显异常,结核 T 细胞斑点检测阴性。2019 年 5 月 29 日胸部 CT:双肺散在网格、斑片状模糊影,以双肺上叶为著(图 1)。腹部 CT:(1)肝硬化,门静脉高压,食管胃底静脉曲张;(2)肝门部肿大淋巴结,脂肪肝;(3)脾大,脾脏低密度影,考虑局限性脾梗死可能。痰涂片:大量  $G^+$  球菌、 $G^-$  球菌;少量  $G^+$  杆菌、 $G^-$  杆菌。初步诊断:(1)双肺感染;(2)肺结核? (3)肝硬化。诊疗经过:入院经验性予以哌拉西林钠他唑巴坦(4.5 g, 每天 3 次)抗感染及退热等对症支持治疗,患者体温降至 37.5  $^{\circ}C$ ,咳嗽咳痰症状稍减轻,但第 3 天体温上升,最高达 39  $^{\circ}C$ ,结合患者胸部 CT,考虑肺结核可能性大,于第 4 天予以诊断性抗结核治疗(异烟肼 0.3 g/d、利福喷丁 0.6 g 2 次/周、阿米卡星 0.4 g/d、莫西沙星 0.4 g/d),但患者仍间断发热,呈弛张热,最高达 40  $^{\circ}C$ ,为进一步明确病因,于第 10 天行纤维支气管镜检查,结果提示:镜下未见新生物、局部黏膜浸润及出血等。肺泡灌洗液送检:墨汁染色未查见隐球菌;抗酸染色未查见抗酸杆菌;革兰染色未查见细菌、真菌;六胺银染色未查见卡氏肺孢子包囊;结核 DNA 测定阴性;GM 试验 0.23。患者反复发热,哌拉西林他唑巴坦治疗效果不佳,纤维支气管镜未查找到特殊病原体。为控制感染,于第 11 天予以琥珀酸氢化可的松 50 mg 静脉滴注,甲泼尼龙 40 mg 静脉注射,结合患者痰涂片结果(以  $G^+$  球菌、 $G^-$  球菌为主),于第 15 天加用替考拉宁(0.2 g, 每天 1 次)抗感染。入院第 17 天,诊断性抗结核治疗 2 周效果不佳,停用抗结核药物。入院第 22 天患者病情逐渐加重,出现全身乏力,精神、食欲欠佳,双下肢轻度凹陷性水肿,改为用亚胺培南西司他汀(1 g/8 h)抗感染,同时当天正电子发射计算机断层显像(PET-CT)结果回示:双肺上叶散在异常密度影,未见氟代脱氧葡萄糖(FDG)代谢增高,考虑炎性增生;双侧颈部、肝门区及腹膜后多发淋巴结显示,部分增大,部分病灶 FDG 代谢,考虑炎性增生。临床考虑恶性淋巴瘤可能,进一步完善颈部淋巴结活检及骨髓穿刺。入院第 30 天淋巴结活检提示:肉芽肿性炎伴坏死(结核杆菌 PCR 阴性)(图 2A)。第 31 天骨髓穿刺活检回示:粒巨两系无明显异常,红系不代偿增生,可见吞噬型组织细胞(图 2D)。在排除了血液系统疾病可能后,本科最终考虑诊断:(1)发热待查:淋巴结结核?(2)双肺感染;(3)肝硬化。患者住院期间先后予以抗感染,诊断性抗结核及糖皮质激素药物抗炎及对症支持治疗无效,要求出院。

随访:患者病情加重,于外院就诊,再次行骨髓穿刺细胞学检查,提示:荚膜组织胞浆菌。最终确诊:(1)播散型组织胞浆菌病;(2)肺部感染;(3)肝硬化失代偿期。予以两性霉素 B 抗真菌治疗,剂量为:7 月 5 日 10 mg/d、7 月 6—8 日 25 mg/d、7 月 9 日 30 mg/d、7 月 10 日 40 mg/d、7 月 11—17 日 50 mg/d、7 月 18—20 日 40 mg/d,静脉滴注,总疗程 16 d;后因病情反复,改为伏立康唑 200 mg 静脉滴注,每 12 小时 1 次,总疗程 16 d。同时予以头孢他啶控制细菌感染(2 g, 静脉滴注,每天 2 次,共 21 d)、地塞米松减轻炎症反应(10 mg/d, 静脉滴注,共 5 d),后病情好转出院,出院后继续口服伏立康唑(50 mg, 每天 2 次)3 个月,后复查胸片等无明显异常。

回顾该患者于本院诊疗经过,患者有反复发热及呼吸道症状,辅助检查提示肝脾、淋巴结肿大,肝功能异常,贫血,血小板降低等,符合播散性组织胞浆菌病系统受累临床表现,重新请病理科阅片,淋巴结组织分别予以 HE 染色(图 2 B),六胺银染色(图 2 C)后明显可见组织细胞或单核巨噬细胞内、外有特异性直径 2~4  $\mu$ m 卵圆形有荚膜无动基体的酵母相菌,骨髓细胞 Wright 染色涂片中也发现典型的荚膜组织胞浆菌(图 2 D)。



图 1 2019 年 5 月 29 日胸部 CT 影像

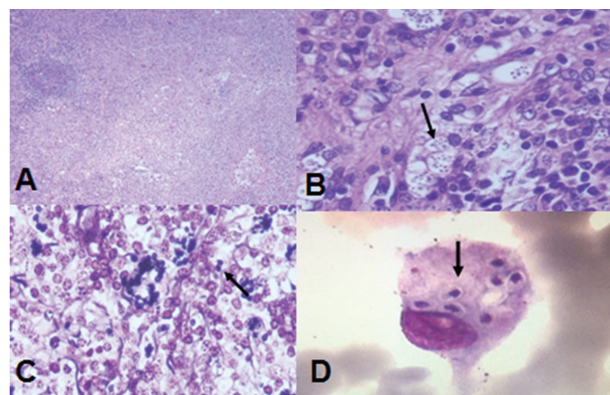


图 2 淋巴结、骨髓细胞中荚膜组织胞浆菌的组织病理学形态

2 讨 论

组织胞浆菌病是指任何培养、组织病理学、骨髓和血涂片中发现荚膜组织胞浆菌<sup>[1]</sup>。如果患者只有 1

个部位受累,缺乏系统性受累的症状或体征(如发热、体重减轻、肝脾和淋巴结肿大、血细胞减少等)即定义为局灶性组织胞浆菌病;如果从血液、骨髓或组织活检中证实存在该真菌并有系统性主诉,或从 2 个非污染性部位证实存在该真菌即考虑为播散型组织胞浆菌病<sup>[2]</sup>。该患者的诊断符合播散型组织胞浆菌病。

荚膜组织胞浆菌是一种地方性的机会性感染真菌,在美国中西部、非洲及拉丁美洲流行<sup>[1]</sup>,在中国罕见。据相关文献报道,75%的病例发生在我国南方长江流域,特别是云南、江苏、湖南、湖北、四川<sup>[1-4]</sup>。2001—2014 年,重庆有 33 例相关病例<sup>[2]</sup>。该真菌通常存在于潮湿的土壤中,尤其是鸟类及蝙蝠的排泄物中,主要经呼吸道进入人体,也可经皮肤、黏膜、胃肠道传播<sup>[1,5-7]</sup>,故感染者通常有流行病学接触史。仔细询问患者是否有外出旅行以及野外活动史,患者明确否认,故本例患者感染源无法明确。既往认为,感染该真菌后有一定的自限性,但当摄入大量病原体或宿主自身有免疫缺陷时(如高龄,人类免疫缺陷病毒感染,实体器官移植术后,长期使用激素、干扰素等)易进展为播散型组织胞浆菌病,致死率高<sup>[1,8]</sup>。本例患者有肝硬化的基础疾病,机体免疫力降低,有感染该真菌的高危因素,但肝硬化本身可导致脾大脾亢、肝功能异常、血细胞减少等,与播散型组织胞浆菌病系统受累时临床表现及辅助检查结果部分相似,易干扰临床医生的诊断。

1990—2011 年,在中国已报道 300 余例组织胞浆菌病<sup>[4]</sup>,有 75.2%的相关文献提及误诊<sup>[2]</sup>。我国播散型组织胞浆菌病临床表现主要为发热(89.5%)、呼吸道症状(38.1%)、肝肿大(68.1%)、脾肿大(72%)、淋巴结肿大、血细胞不同程度减少、肝功能异常、乏力、消瘦等,甚至可侵犯胃肠道、中枢神经系统、肾上腺、心内膜、皮肤黏膜等引起相应症状<sup>[1,9]</sup>。影像学表现为肺部结节样阴影,结节中心钙化形成典型靶征、彗尾征,也可呈斑片、空洞甚至粟粒样改变,常伴肺门及纵隔淋巴结肿大<sup>[7,10]</sup>。临床表现及影像学缺乏特异性,易误诊为结核病。动物实验中发现,以荚膜组织胞浆菌素纯蛋白衍生物(P-HTPM)为抗原的动物皮肤试验、酶联免疫吸附试验(ELISA)和胶体金免疫层析法(GICA)对荚膜组织胞浆菌病的诊断及其与结核病的鉴别诊断有重要价值<sup>[11]</sup>,临床中常采用骨髓或外周血涂片、病理组织切片特殊染色方法来协助诊断,显微镜下查找到荚膜组织胞浆菌即可确诊<sup>[12-13]</sup>。真菌培养阳性是诊断该病的“金标准”,但培养至少需要 4~6 周,阳性率为 50%~80%,故临床较少使用<sup>[2,5]</sup>。当患者出现长期不规则发热、淋巴结和肝脾肿大、消瘦等表现,排除常见发热性疾病或找不到病因,并怀疑有特殊病原体感染时,不仅需考虑组织胞浆菌病,还有内脏利什曼病及马尼菲青霉菌病,三者临床表现以及实验室检查结果相似,病原体在显微镜下形态也

十分容易混淆<sup>[13-14]</sup>,骨髓细胞过碘酸雷夫染色(PAS 染色)可协助鉴别;荚膜组织胞浆菌为单个窄颈芽孢,只有荚膜染色,形态清晰连续呈红色,细胞内容物不被染色;利什曼原虫不着色或着色浅或颗粒状而不连续;马尼菲青霉菌呈腊肠状并形成横隔分裂成二<sup>[2,13-14]</sup>。

误诊原因:(1)临床医师知识面窄,缺乏相关系统罕见病、少见病的知识;(2)该疾病的临床、影像学表现缺乏特异性,容易误诊为肺部感染、结核病、淋巴瘤;(3)辅助科室的局限性。荚膜组织胞浆菌在骨髓、血液及组织中不均匀分布,可能需要多次取材镜检才能发现,而且需要有经验的病理科医生才能识别。在本案例中,临床医生随访获得其确诊信息后,请病理科及血液科再次阅片,均发现了典型的荚膜组织胞浆菌,也说明了该病的罕见及病理科医生对该病缺乏了解。

综上所述,在临床工作中,应当仔细从患者流行病学史、病史、临床症状、详细查体中寻找线索,结合实验室、病理检查,重视多学科联合互动来进行诊治。诊断不明确而出院或转院患者要注意随访,掌握患者后续诊断、治疗情况,可帮助临床医生纠正思维的误区,积累临床工作经验,拓宽临床思维。

## 参考文献

- [1] WHEAT L J, AZAR M M, BAHN N C, et al. Histoplasmosis[J]. Infect Dis Clin North Am, 2016, 30(1):207-227.
- [2] 于洁,陈明泉,黄玉仙,等.组织胞浆菌病 7 例分析及文献复习[J].中国感染与化疗杂志,2014, 14(5):408-414.
- [3] LING Q X, ZHU W S, LU Q, et al. Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient from an endemic area: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(29):e11486.
- [4] PAN B, CHEN M, PAN WH, et al. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases [J]. Mycoses, 2013, 56(3):212-221.
- [5] AZAR M M, HAGE C A. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(3):403-415.
- [6] DOUGHAN A. Disseminated histoplasmosis: case report and brief review[J]. Travel Med Infect Dis, 2006, 4(6):332-335.
- [7] 吴颖,李国红,吴政光.肺组织胞浆菌病的影像表现特征与鉴别[J].罕少疾病杂志,2018, 25(3):21-22, 25.

- 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.
- [8] 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25): 1927-1936.
- [9] LIU Y T, YANG P Y, YANG Y W, et al. The association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components: a cross-sectional analysis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13(6): 41-48.
- [10] CHANG I H, LEE Y T, LEE D M, et al. Metabolic syndrome, urine pH, and time-dependent risk of nephrolithiasis in Korean men without hypertension and diabetes[J]. Urology, 2011, 78(4): 753-758.
- [11] ABU-GHANEM Y, KLEINMANN N, WINKLER H Z, et al. Nephrolithiasis in Israel: epidemiological characteristics of return patients in a tertiary care center[J]. Isr Med Assoc J, 2016, 18(12): 725-728.
- [12] 王起, 杨波, 徐涛, 等. 代谢综合征与尿酸结石成分的相关性研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(8): 583-585.
- [13] 叶文玲, 樊晓红, 马杰, 等. 低密度脂蛋白与不同性别肾结石的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(7): 517-523.
- [14] SPATOLA L, FERRARO P M, GAMBARO G, et al. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus [J]. Metabolism, 2018, 83: 225-233.
- [15] NADEEM A, MUMTAZ S, NAVEED A K, et al. Pattern of dyslipidaemia and impact of increasing age and duration of type 2 diabetes mellitus on dyslipidaemia, insulin levels and insulin resistance[J]. J Pak Med Assoc, 2015, 65(9): 928-932.
- [16] FRAM E B, MOAZAMI S, STERN J M. The effect of disease severity on 24-Hour urine parameters in kidney stone patients with type 2 diabetes[J]. Urology, 2016, 87: 52-59.
- [17] TICINESI A, GUERRA A, ALLEGRI F, et al. Determinants of calcium and oxalate excretion in subjects with Calcium nephrolithiasis: the role of metabolic syndrome traits[J]. J Nephrol, 2018, 31(3): 395-403.
- [18] PROCHASKA M, TAYLOR E N, CURHAN G. Menopause and risk of kidney stones[J]. J Urol, 2018, 200(4): 823-828.
- [19] SANTOS F, PERES A K, MANDOTTI M R, et al. Metabolic investigation in patients with nephrolithiasis[J]. Einstein (Sao Paulo), 2017, 15(4): 452-456.
- [20] PROCHASKA M, TAYLOR E, FERRARO P M, et al. Relative supersaturation of 24-hour urine and likelihood of kidney stones[J]. J Urol, 2018, 199(5): 1262-1266.

(收稿日期: 2020-09-22 修回日期: 2020-12-31)

(上接第 1898 页)

- [8] 张艳, 苏晓丽, 李园园, 等. 肺型与进展播散型组织胞浆菌病的临床对比分析[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(12): 1345-1351.
- [9] 潘炜华. 我国组织胞浆菌病的流行特点及防治[J]. 皮肤科学通报, 2017, 34(5): 571-580.
- [10] 张树荣, 张彦. 8 例氟康唑或伊曲康唑治疗播散型组织胞浆菌病的疗效分析[J]. 重庆医学, 2004, 33(3): 453-455.
- [11] 郭天芳, 王璞, 陈保文, 等. 荚膜组织胞浆菌病诊断及与结核病鉴别诊断方法的实验研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 200-204.
- [12] 孟莹, 蔡绍曦, 李旭. 病理确诊的组织胞浆菌病: 附 14 例分析[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(2): 296-298.
- [13] 余仕金, 向尹, 蹇启政, 等. 组织胞浆菌病骨髓细胞形态学观察及临床价值分析[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(2): 188-189.
- [14] 王澎, 张辉, 邵春红, 等. 黑热病、组织胞浆菌病、马内菲青霉菌病病例比较及文献复习[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(12): 874-876.

(收稿日期: 2020-09-25 修回日期: 2021-03-11)