

1 例肺隐球菌病误诊为涂阴肺结核的病例报告^{*}

曹 玲^{1,2}, 刘海冰¹, 郑礼杰¹, 陈建国^{1△}

1. 江苏大学附属人民医院检验科, 江苏镇江 212002; 2. 江苏大学医学院, 江苏镇江 212013

关键词: 肺隐球菌病; 肺结核; 误诊

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.026

文章编号: 1673-4130(2023)03-0380-03

中图法分类号: R446.5

文献标志码: C

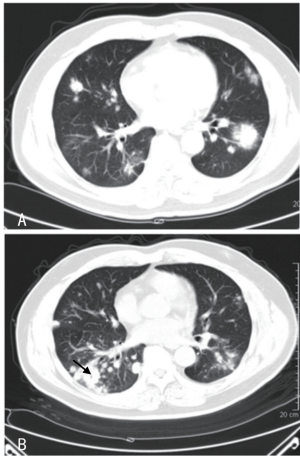
患有获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、糖尿病或使用大量免疫抑制剂和糖皮质激素的患者很容易感染新型隐球菌,但是临床表现和影像学检查结果使其诊断困难。肺隐球菌病在临床和影像学表现上与肺结核相似,有时被误诊为肺结核^[1]。笔者对 1 例被误诊为不典型涂阴肺结核的新型隐球菌感染病例进行报道,回顾了该例多发肺结节的肺隐球菌病患者的诊断过程(包括影像学表现、微生物检验、病理资料)及治疗情况,以帮助降低临床误诊的可能性。

1 临床资料

患者,男,61 岁,因“咳嗽、咳痰、咯血 2 周”转入江苏大学附属人民医院(下称本院)。无发热、胸痛或盗汗,也没有神经系统症状。3 年前,由于临床症状和临床影像学图像高度提示肺结核,该患者被诊断为不典型涂阴肺结核。胸部计算机断层扫描(CT)提示两中下肺斑片状、结节状病灶影(图 1A)。为此,患者接受了为期 1 年的标准抗结核治疗,包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺,治疗期间该患者未进行任何门诊随访。抗结核治疗结束两年后他再次入院,胸部 CT 扫描显示双侧多腔弥漫性结节浸润增大和增多;与前次扫描相比,病灶变大,肺门及纵隔未见明显肿大淋巴结(图 1B)。基于这些发现和患者的结核病史,患者被诊断为不典型涂阴肺结核复发。经过 3 周的抗结核及左氧氟沙星抗感染治疗,患者病情未见明显好转,胸部 CT 显示结节影无变化,为进一步明确肺结节性质,转入本院呼吸科穿刺诊断。

实验室检查(包括血常规检查、尿常规检查和粪便分析)均正常。红细胞沉降率略有增加(30 mm/h),血清降钙素原水平正常。肝功能、肾功能和血清电解质分析、血清肿瘤标志物及其他生化指标均正常,空腹血糖 6.5 mmol/L,此前该患者也从未被诊断为糖尿病。结核菌素皮试呈阳性,血清结核抗体试验呈弱阳性。人类免疫缺陷病毒的血清学试验也是阴性的。此外,血清 1,3β-D 葡聚糖和半乳甘露聚糖水

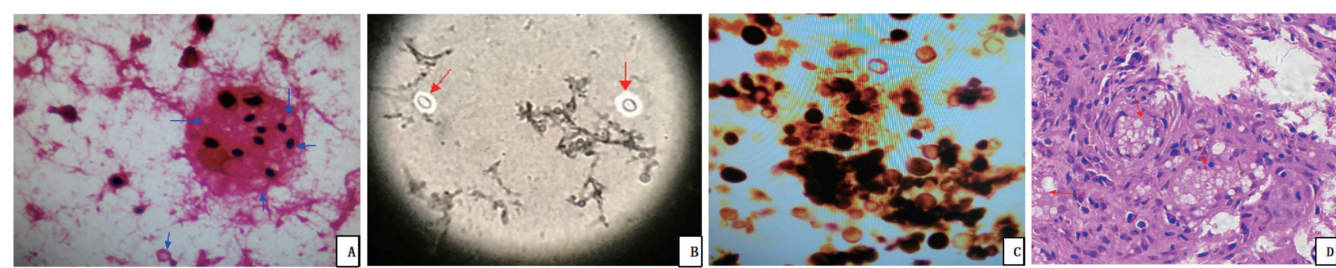
平均在正常范围内,连续 3 次痰标本涂片检查显示抗酸杆菌阴性。由于抗结核治疗无效,为了明确肺结节的性质,在 CT 引导下经皮右下叶肺穿刺活检手术,肺穿刺涂片革兰染色见大小不一红色荚膜包裹着的黑色的酵母样孢子,颜色深浅不一(图 2A);此外,墨汁染色见宽厚荚膜包裹着的圆形或椭圆形的发亮菌体(图 2B)。肺穿刺涂片抗酸杆菌染色阴性,六胺银染色显示菌体细胞壁呈阳性染色(图 2C)。采集患者血液,分离血清,进行隐球菌荚膜多糖抗原试验,结果阳性。肺穿刺活检组织经 37 ℃ 和 25 ℃ 真菌培养可见白色酵母型菌落,最终经 Vitek 2 Compact 鉴定为新型隐球菌。组织病理学诊断符合肺隐球菌病伴肺肉芽肿性炎症(图 2D)。基于这些发现,患者被诊断为肺隐球菌病而不是结核病。脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原呈阴性,表明中枢神经系统没有受到感染。随即,该患者接受了抗真菌治疗,口服抗真菌药(氟康唑,400 mg/d),临床症状逐渐消失,治疗 5 个多月后复查胸部 CT 显示大部分病灶已被吸收(图 3)。



注:A 为患者 3 年前胸部 CT 扫描图像,双肺多发结节,主要位于双下叶周边;B 为患者抗结核治疗结束两年后胸部 CT 扫描图像,与早期图像相比,结节阴影变大,并在右下叶发现新的空洞(如箭头所示)。

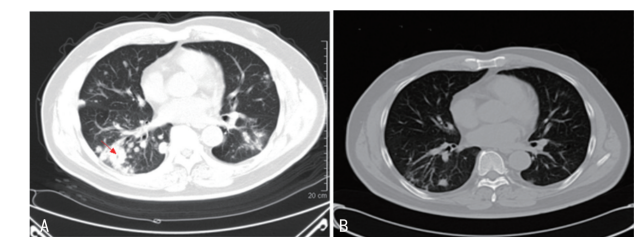
图 1 胸部 CT 图像

^{*} 基金项目:镇江市社会发展基金项目(SH2021076)。
[△] 通信作者, E-mail: cjjg02@126.com。



注:A 为革兰染色显示在细胞内和细胞外位置有多种酵母形式的真菌(如箭头所示);B 为印度墨汁染色显示许多带有厚荚膜的明亮酵母型真菌孢子(如箭头所示);C 为六胺银染色显示病灶中有许多酵母菌形式的真菌孢子;D 为苏木精伊红染色显示慢性非干酪性肉芽肿性炎症和许多小泡状真菌(如箭头所示)。

图 2 肺穿刺涂片染色及组织病理学检查(×1 000)



注:A 为患者抗结核治疗两年后胸部 CT 扫描图像,与早期图像相比,结节阴影变大,并在右下叶发现新的空洞(如箭头所示);B 为胸部 CT 扫描显示,患者氟康唑治疗 5 个多月后大部分病灶已被吸收。

图 3 治疗前后胸部 CT 图像

2 讨 论

在大多数情况下,肺隐球菌病发生在患有糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、AIDS 或长期使用免疫抑制剂、抗菌药物或糖皮质激素的免疫功能低下的患者中^[2]。但有报道称,免疫功能正常者患此病的概率正在增加^[3]。除了宿主免疫因素外,肺隐球菌病还可能与环境暴露于受污染的空气有关。作为土壤、家禽、水果和牛奶的腐生菌,新型隐球菌广泛存在于土壤中,尤其是干燥的鸽粪中。鸽子在疾病传播过程中起着非常重要的作用,可以携带隐球菌孢子,通过粪便污染周围环境^[3]。该例患者家里虽然没有饲养鸽子,但楼上邻居家饲养了数十只鸽子,推测鸽子的粪便污染了周围的环境,干燥鸽粪飞扬形成的气溶胶颗粒随尘埃被吸入到肺泡存活下来并大量繁殖引起患者感染。进入肺脏的新型隐球菌也可以通过血流播散侵犯所有脏器组织,除肺脏外,主要累及中枢神经系统、皮肤和骨骼。由于隐球菌对中枢神经系统有较高的亲和力,所以隐球菌感染肺后极易发生隐球菌性脑膜炎,病死率高达 25%^[4]。入院时,该患者仅出现咳嗽、咳痰、咯血症状,神经系统检查结果无异常,无颈部强直,无恶心呕吐等。此外,脑脊液中隐球菌荚膜抗原呈阴性,因此推测该患者病灶局限于肺部,没有中枢神经系统或任何其他部位受累。

CT 是肺部疾病影像学检查最广泛使用的方法,但有时难以区分肺隐球菌病与肺结核、普通肺炎或肺癌^[1,5-6]。由于患者具有高度提示肺结核的临床症状和影像学图像,患者 3 年前被误诊为涂阴肺结核。转入本院后进行 γ 干扰素释放试验(T. SPOT-TB),结

果为阴性,然后进行了经皮肺穿刺活检。最终,患者被诊断为肺隐球菌病。3 年前患者抗结核治疗期间未能进行门诊随访,且缺乏病原学证据导致了误诊。据文献报道,仅仅依靠临床和影像学依据,真菌性肺炎的误诊率可高达 95%^[7]。当胸部 CT 显示结节影、多发结节、局灶性间质混浊和空洞性病变,结核分枝杆菌培养、T. SPOT-TB 试验、抗酸杆菌试验等实验室检查阴性时,应考虑真菌感染的可能性,尤其是隐球菌感染,对可疑病例及时行经皮肺穿刺活检是很有价值的确诊手段。

肺隐球菌病的临床影像学表现往往不具有特异性^[8]。病原学检查是诊断肺隐球菌病的重要依据,对于疑似病例,应多次、多途径采集标本进行涂片和培养。痰标本涂片、肺穿刺涂片、肺泡灌洗液离心沉渣涂片经革兰染色仔细观测见到较厚荚膜,应进行墨汁染色,镜检见黑暗背景下透明荚膜包裹着真菌孢子,应高度怀疑隐球菌感染。由于隐球菌可以寄居于健康人群,因此痰液甚至肺泡灌洗液培养检出隐球菌,临床医生应根据临床具体情况综合判断是否为肺隐球菌感染。如肺部病灶处穿刺活检、镜检和(或)培养出隐球菌则具有诊断价值。除了进行墨汁染色,实验室应该进一步分离培养鉴定或开展隐球菌荚膜多糖抗原试验,其中隐球菌荚膜多糖抗原试验是近年来用于隐球菌早期诊断和治疗监测的新指标,与传统的墨汁染色、真菌培养及隐球菌抗体检测相比,有更高的灵敏度及简便易行的优点且与病程有良好的相关性,值得推荐。然而,血清隐球菌荚膜抗原检测在国内并不普及,而且每次检测的成本较高,目前仍只有少数医院提供该项检测。

综上所述,肺隐球菌病仅仅依靠临床表现和影像学检查作出诊断较为困难。临床医生必须综合临床症状、实验室检查、影像学检查结果,详细询问职业和环境接触史,以确定是否有隐球菌感染的可能,从而减少误诊的可能性。血清隐球菌荚膜抗原试验是有助于减少误诊的一个很好的筛选工具。

参考文献

[1] NAKATUDDE I, KASIRYE P, KIGULI S, et al. It is not

always Tuberculosis; a case of pulmonary cryptococcosis in an immunocompetent child in Uganda[J]. Afr Health Sci, 2021, 21(3):990-994.

[2] LIU K, DING H, XU B, et al. Clinical analysis of non-AIDS patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10):2813-2821.

[3] ZHANG J, ZHANG D, XUE X, et al. Clinical analysis of 16 cases of pulmonary cryptococcosis in patients with normal immune function[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(3):1117-1124.

[4] BOAZ M M, KALLUVYA S, DOWNS J A, et al. Pattern, clinical characteristics, and outcome of meningitis among HIV-infected adults admitted in a tertiary hospital in north western Tanzania: a cross-sectional study[J]. J Trop Med, 2016, 2016:6573672.

[5] YAO K, QIU X, HU H, et al. Pulmonary cryptococcosis coexisting with central type lung cancer in an immunocompetent patient: a case report and literature review[J]. BMC pulmonary medicine, 2020, 20(1):161.

[6] JARVIS J N, WAINWRIGHT H, HARRISON T S, et al. Pulmonary cryptococcosis misdiagnosed as smear-negative pulmonary tuberculosis with fatal consequences[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(Suppl 3):310-312.

[7] GUNDA D W, BAKSHI F A, RAMBAU P, et al. Pulmonary cryptococcosis presenting as acute severe respiratory distress in a newly diagnosed HIV patient in Tanzania: a case report[J]. Clin Case Rep, 2015, 3(9):749-752.

[8] ZHAN Y, LU C, LI S, et al. Successful management of mixed mycosis in HIV-negative patients with different immune status: a case series report[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:851891.

(收稿日期:2022-04-22 修回日期:2022-11-20)

• 个案分析 •

1 例疑难血型的血清学和基因定型处理体会

李雪晨, 王加勇[△], 陆紫敏, 方琦, 郑浩, 周涛, 丁懿
同济大学附属同济医院输血科, 上海 20065

关键词: 抗-M 抗体; 抗原减弱; 血清学检测; 聚合酶链反应-序列特异性引物
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 03. 027
文章编号: 1673-4130(2023)03-0382-03
中图分类号: R446. 6
文献标志码: C

输血在临床救治患者中起着关键作用, 血型鉴定正确是保证临床输血安全的重要前提。患者在输血前进行血型鉴定, 通过正反定型一致确保 ABO 血型准确, 但病理条件下, 尤其是恶性血液病患者, 血型抗原缺失或表达减弱, 会发生血型鉴定困难^[1]。抗-M 是 MSN 血型系统常见抗体, 抗-M 会引起 ABO 血型鉴定困难与交叉配血不合, 影响输血^[2]。本实验室使用血型血清学和聚合酶链反应-序列特异性引物 (PCR-SSP) 方法处理了 1 例同时存在上述 2 种情况的患者, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 病历资料 患者, 女, 65 岁, 汉族, 因头晕乏力, 胸闷气促, 于 2021 年 11 月 8 日夜间到本院急诊内科就诊。患者在外院确诊为多发性骨髓瘤 1 年半, 重度贫血貌, 胸闷, 明显气促, 心率 114 次/min, 显著增快, 双肺呼吸音粗, 左侧呼吸音减弱, 行胸部 CT 检查提示双肺感染。急诊查血常规, 白细胞计数 (WBC) 为 $3.05 \times 10^9/L$, 血红蛋白浓度 (Hb) 为 31 g/L, 红细胞计数 (RBC) 为 $1.02 \times 10^{12}/L$, 血小板计数 (PLT) 为 $52 \times 10^9/L$, 患者严重贫血, 急诊申请输注红细胞悬液 4 个单位。因患者 ABO 血型鉴定正反定型不一致,

患者急需输血, 输血科启动紧急用血应急预案进一步处理。

1.2 仪器与试剂 ABO/Rh(D) 血型定型检测卡 (西班牙 GRIFOLS, 批号 21007.01), 不规则抗体筛检卡 (西班牙 GROFOLS, 批号 21094.01), 凝聚胺试剂 (珠海贝索, 批号 A201205), 抗 A/抗 B 血型定型试剂 (长春博得, 批号 20210605), RhD (IgM) 血型定型试剂 (长春博得, 批号 SY20210201), 抗人球蛋白 (抗 IgG, C3d) 检测试剂 (上海血液生物, 批号 20205001), ABO 血型反定型试剂 (红细胞, 长春博得, 批号 20210920), 不规则抗体检测试剂 (红细胞, 长春博得, 批号是 20210918), 抗体鉴定谱细胞 (上海血液生物, 批号 20210924), 抗-M、抗-N 血型定型试剂 (上海血液生物, 批号 20210608), 红细胞 ABO 血型基因分型试剂盒 (天津秀鹏生物, 202004001), 核酸提取或纯化试剂 (天津秀鹏生物, 202108003), PCR 仪 (杭州博日, Life ECO), 核酸电泳仪 (北京君意, JY300C), 核酸成像分析仪 (北京君意, JYO2S), 全自动配血及血型分析仪 (西班牙 GRIFOLS, WADiana), 细胞洗涤离心机 (日本久保田, KA-2200), 离心机 (日本久保田, 2420 型), 三用电热恒温水箱 (常州翔天, XMTD-204), 冰箱 (青

[△] 通信作者, E-mail: 576978380@qq. com.