

# 肺隐球菌病并类风湿关节炎患者 1 例

庄振华, 伍美琴\*, 游昌强, 罗小平

(福建省建瓯市立医院呼吸与危重症医学科, 福建 福州 353199)

**关键词:** 肺隐球菌病; 类风湿关节炎; 病例报道

**中图分类号:** R593.22

**文献标识码:** B

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.019.021

**本文引用格式:** 庄振华, 伍美琴, 游昌强, 等. 肺隐球菌病并类风湿关节炎患者 1 例[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(019): 107-109, 113.

## 0 引言

隐球菌病是由隐球菌所引起的中枢神经系统、肺部或传播性感染性疾病, 主要引起脑膜炎和肺炎, 常发生于免疫功能低下的患者, 肺隐球菌病临床症状、实验室检查及影像表现无特异性, 误诊率高<sup>[1]</sup>, 经皮肺穿刺及手术活检病理为临床最常用确诊方式<sup>[2]</sup>, 治疗方案的选择应考虑免疫状态。福建省建瓯市立医院呼吸与危重症医学科于2022年3月收治了1例类风湿关节炎的肺隐球菌病患者, 通过完整展现该患者诊疗及随访过程, 将实际病案融入文献, 旨在提高对肺隐球菌病的认识, 减少误诊和漏诊, 患者获益。现报道如下。

## 1 病例介绍

患者男性, 50岁, 农民。主因痰中带血半月于2022-03-26, 09:36入院。既往有“类风湿关节炎”病史5年, 平素根据病情服用甲泼尼龙片2~8mg qd、羟氯喹0.2g qd治疗。无药物、食物过敏史, 无饲养鸽子等动物史, 吸烟40年, 1包/天, 无饮酒嗜好。患者于入院前半月无明显诱因出现晨起咳嗽、咳痰, 痰中带血, 约3mL, 色鲜红, 无畏冷、发热, 无盗汗、消

瘦, 无鼻出血、牙龈出血、皮肤紫癜, 无呕血、黑便、血尿, 无胸痛、呼吸困难, 无胸闷、心悸, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻, 无二便异常。于2022年3月23日查胸部CT平扫示左肺下叶后基底段团块影, 范围约5.1cm×3.4cm, 占位或炎症待排, 建议抗炎治疗后复查; 双肺多个结节影、磨玻璃影, 建议定期复查; 双肺少许纤维化病变伴双肺局限性肺气肿、局部胸膜肥厚。以“咯血原因待查”收住呼吸与危重症医学科。查体: T 36.1℃、P 78次/分、R 19次/分、BP 134/82mmHg, 神志清楚, 全身皮肤黏膜无出血, 浅表淋巴结无肿大, 口唇无紫绀, 颈静脉无怒张, 胸廓无畸形, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 心率78次/分, 律齐, 未闻及杂音, 腹平软, 无压痛、反跳痛, 肠鸣音正常, 双下肢无浮肿, 神经查体无异常。辅助检查: 心电图: 大致正常。血常规: WBC  $11.58 \times 10^9/L$ , Neu  $6.26 \times 10^9/L$ , Lym  $3.60 \times 10^9/L$ , Mon  $0.87 \times 10^9/L$ , Eos  $0.77 \times 10^9/L$ , Bas  $0.08 \times 10^9/L$ , 余正常。凝血常规+D-D: FbgC 4.33g/L, 余正常。生化全套正常。CEA、CA125、CA153、CA199均阴性。ESR正常。乙肝两对半无异常。AKA、ANA、ds-DNA均阴性。初步诊断: ①左肺下叶占位? 炎症? ②类风湿关节炎。暂予左氧氟沙星抗感染、硫酸羟氯喹片抗类风湿治疗。

**作者简介:** 庄振华 (1979-), 男, 副主任医师。

**通信作者\*:** 伍美琴 (1992-), 女, 硕士研究生。

入院后查：HIV阴性。PPD阴性。多次痰找抗酸杆菌：阴性。淋巴结彩超：右侧颈部淋巴结肿大，反应性增生？双侧锁骨上、锁骨下及腹股沟区未见明显肿大淋巴结。4月1日行纤维支气管镜检查示：支气管黏膜炎性改变，1-4级支气管未见新生物。支气管（灌洗液）：可见鳞状细胞、柱状细胞及较多小淋巴细胞，未找到瘤细胞；（纤刷）未找到瘤细胞。4月7日行经皮肺穿刺活检，胸腔活检针肺组织清洗液：未见肿瘤细胞。术后病理诊断：（左肺下叶肺组织）送检组织可见肉芽肿形成及多核巨细胞浸润，细胞浆内可见球状小体，小灶伴凝固性坏死，考虑为特异性感染性肉芽肿，建议行特殊染色及PCR进一步诊断。隐球菌荚膜抗原：阳性。免疫组化病理诊断：肉芽肿性病变，特殊染色PAS、PAM找到隐球菌，金胺O荧光染色未找到抗酸分支杆菌，结核/非结核分支杆菌PCR检测阴性，结核杆菌复合群及利福平耐药PCR检测均阴性，符合隐球菌感染性病变。最后诊断为肺隐球菌病，4月17日给予氟康唑氯化钠注射液0.4g ivgtt qd治疗，于4月24日、5月4日复查胸部CT示左肺下叶后基底段团块影有所缩小，范围分别约4.3cm×2.7cm、4.2cm×2.6cm，患者无咳嗽、咳痰、咯血等不适，期间复查血常规、肝肾功大致正常，于5月6日出院，改氟康唑片0.2g po q12h。5月26日门诊复查胸部CT示左肺下叶后基底段团块影范围较前相仿（4.2cm×2.6cm），改伏立康唑片0.2g po q12h。6月30日复查胸部CT示左肺下叶后基底段团块影范围较前缩小（3.2cm×2.3cm）。7月26日复查胸部CT示左肺下叶后基底段团块影范围较前略缩小（2.8cm×2.2cm）。8月25日复查胸部CT示左肺下叶后基底段团块影范围较前相仿（2.9cm×2.2cm）。门诊随访期间监测血常规、肝肾功大致正常。目前病灶未吸收，仍嘱门诊每月复查胸部CT、血常规、肾功能。

## 2 讨论

肺隐球菌病是由隐球菌所致的亚急性或慢性肺部真菌感染性疾病，引起人类感染的主要是新型隐球菌和格特隐球菌。隐球菌存在于土壤和鸽粪中，隐球菌孢子随尘埃一起吸入呼吸道内，形成厚荚膜，能进入肺泡，具有致病力。隐球菌荚膜多糖与毒力、致病力及免疫性密切相关<sup>[3]</sup>，可抑制白细胞的吞噬及趋化作用，削弱Th1免疫应答，并诱导产生抗原特异性免疫耐受，使其在体内存活；亦可激活补体旁路，参与免疫调理作用；还能促进HIV复制。人存在一定的自然免疫能力，机体抗隐球菌作用以细胞免疫为主，肺泡巨噬细胞接触、吞噬隐球菌孢子后，激活Th1免疫应答以清除孢子，健康人群吸入隐球菌可引起潜伏感染，但不致病。免疫功能正常者感染隐球菌后出现迟发性变态反应，常形成隐球菌肉芽肿，病变组织中单核细胞和多核细胞内含大量隐球菌孢子，病理改变较局限，主要累及肺，而较少累及中枢神经系统。而免疫缺陷者中缺乏炎症细胞浸润，不易见到肉芽肿，在肺泡腔内充满隐球菌孢子，病灶内有较多液性胶样物质。

肺隐球菌病因免疫状态不同，临床表现轻重不一，无特异性，可为无症状肺部结节影，也可表现为肺炎，甚至ARDS。大多表现为咳嗽、咳少量黏液痰或痰中带血、伴发热，部分患者可表现为胸痛、咯血、气促、乏力、盗汗等。免疫健全者症状可无或轻微<sup>[4-5]</sup>，多于体检时发现，易误诊为肺炎、肺癌、肺结核、炎性假瘤或其他肉芽肿病<sup>[6-7]</sup>。免疫抑制者多病重，表现为高热、呼吸困难等症，病死率高，合并脑膜炎时可出现头痛、恶心、呕吐等脑膜刺激征。肺隐球菌病CT多表现为肺外带、胸膜下2cm内的孤立高密度小结节/团块，与周围肺组织分界较清楚，可伴晕征、空洞征、分叶征、毛刺征、空气支气管征及胸膜凹陷征和延迟性轻-中度均匀强化<sup>[8-10]</sup>。肺隐球菌病影像学表现

可因免疫状态不同而异<sup>[11]</sup>,免疫正常患者病变以结节肿块多见,以肺外周及下肺分布为主;而免疫低下患者可见更多实变影及混合型病变,除分布于肺外周及下肺外,还可见全肺弥漫型分布。本例患者症状轻微,仅晨起咳嗽、咳痰,少量痰中带血,胸部增强CT见左肺下叶后基底段一团块影,范围约5.1cm×3.4cm,其内密度不均,增强后不均匀强化,其内见坏死区,结合长期吸烟史,优先考虑肺占位性病变,肺炎等待排,纤维支气管镜检查未能发现异常,支气管内纤刷、灌洗液未见癌细胞,经左氧氟沙星抗感染治疗复查胸部CT无好转。本患者因肺部病灶近胸膜、高密度特点,便于在CT引导下穿刺活检,结合组织学形态和特殊染色,做出肺隐球菌感染的病理诊断,从而采取相应的抗隐球菌治疗,避免不必要的外科手术,与相关研究报告一致<sup>[12]</sup>。

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性、侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫病,临床主要表现为对称性、持续性关节肿胀和疼痛,常伴有晨僵,可导致关节畸形、功能丧失。硫酸羟氯喹属于4-氨基喹诺酮类抗疟药物,作为一种免疫抑制剂,是抗风湿药物中常见的药物,主要通过抑制T淋巴细胞活性、抗原递呈细胞功能及炎性细胞因子释放,控制胆碱酯酶及单胺氧化酶,稳定溶酶体膜,阻碍T淋巴细胞及纤维细胞的增殖,调节免疫损伤部位的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞以促进滑膜细胞凋亡,减轻患者机体内炎症,联合用药可有效消除甲氨蝶呤引起的肝酶异常,还具有降脂降糖作用<sup>[13-14]</sup>。甲泼尼龙是一种糖皮质激素类药物,具有抗炎、抗过敏、免疫抑制作用,应用于RA治疗过程中与糖皮质激素受体结合,可活化蛋白及抑制Th17释放,减少促炎因子IL-17释放,减轻炎症反应对骨关节的损伤<sup>[15]</sup>;甲泼尼龙还可增加毛细血管通透性,缓解血管及组织水肿,改善关节疼痛。有临床研究显示硫酸羟氯喹与小剂量激素联合治疗类风湿关节炎取得较好疗效,

无明显副作用<sup>[16]</sup>。本患者因类风湿关节炎使用甲氨蝶呤、来氟米特等抗风湿药出现较强烈的胃肠道反应及肝损害,最终选择硫酸羟氯喹,因其起效缓慢,故联合小剂量甲泼尼龙缓解关节症状,服药期间未出现恶心、皮疹、视力损害等不良反应。本患者因类风湿关节炎长期使用免疫抑制药物,可导致免疫功能受损,治疗肺隐球菌病期间停用甲泼尼龙,仍需以硫酸羟氯喹片控制病情,势必影响抗真菌药物的疗效发挥,延长抗感染疗程。

肺隐球菌病治疗方案取决于患者的症状、免疫功能状态以及有无合并肺外感染。入院前本患者已有轻度咳嗽、咳痰、痰中带血症状,影像学无肺部播散灶、无其他系统累及,为非严重免疫抑制患者,感染局限于肺部,故选择氟康唑400mg/d治疗7d后症状完全缓解,复查胸部CT示病灶较前缩小,提示治疗有效。氟康唑治疗肺隐球菌病疗效确切<sup>[17]</sup>,但部分患者存在耐药。氟康唑治疗第15d、39d复查胸部CT病灶无明显变化,考虑氟康唑耐药可能,改用伏立康唑400mg/d治疗35d复查胸部CT提示病灶较前缩小,提示治疗有效。本患者因类风湿关节炎,宿主易患因素难以消除,不利控制感染,可能成为难治性感染病例,目前仍需门诊积极治疗及随访。

#### 参考文献

- [1] 肺隐球菌病误诊分析及治疗[J].临床误诊误治,2020,33(12):11.
- [2] 朱琳.1603例原发性肺隐球菌病诊治情况分析[D].苏州大学,2019.
- [3] 朱信霖,扈东营,陈显振,等.新生隐球菌感染流行病学现状及耐药机制相关研究进展[J/OL].菌物学报:1-11[2022-08-02 09:07].
- [4] 顾仕红,林勇.免疫功能正常宿主肺隐球菌病47例回顾性分析[J].临床肺科杂志,2021,26(12):1794-1799.
- [5] 雷莉莉,张宇,邹珏,等.57例免疫功能正常肺隐球菌病临床特征[J].中华医院感染学杂志,2021,31(13):1941-1945.

(下转第113页)

### 3 结语

导师认为火神派扶阳理念重点在于脾肾，温补脾肾，使釜底有火，命门火旺，脾土运化，轴运轮转。该患者辨证准确，需用温阳之品，汗出不必忌惮，然中风日久，“久病入络”“久病必瘀”故必兼以活血。中风后遗症期患者汗出异常，应考虑病机共举，治疗应兼顾汗证与中风，不然易致偏颇。针刺配合本案选用的经典名方桂附理中汤，两法共奏益气活血、温阳止汗之功，针药并施，内外相兼，补虚泻实，益气活血，温阳止汗，值得借鉴和学习。

#### 参考文献

- [1] 李毓秋,李檬.中风与汗出异常关系研究概况[J].山东中医杂志,2016,35(1):80-81.
- [2] 张津玮,张连成,郭家奎.“调神通络”针法治疗脑梗死疗效观察[J].上海针灸杂志,2007(11):8-10.
- [3] 郭家奎,王立存.“调神通络法”针刺治疗中风病[J].天津中医学院学报,2000(02):21-22.
- [4] 孙阁.调神通络配穴针刺结合腕踝针治疗中风后肢体疼痛42例[J].中国针灸,2013(08):745-746.
- [5] 张世葳.桂枝甘草龙骨牡蛎汤合玉屏风散治疗中风后自汗36例[J].河南中医学院学报,2009,24(04):85.
- [6] 李颖骥,陆春光,谭秀芬,等.针刺结合玉屏风散合桂枝汤治疗中风后自汗45例临床观察[J].中医药导报,2013(10):59-60.
- [7] 袁敏,袁杰.从“开阖枢”理论探讨汗出偏沮的诊治[J].环球中医药,2021,14(3):3.
- [8] 郭昊睿,张晓瑜.痰瘀致病论对中风后偏身汗出临床辨证论治的影响[J].中国民间疗法,2016,24(2):2.
- [9] 李毓秋,李檬.中风与汗出异常关系研究概况[J].山东中医杂志,2016,35(1):80-81.
- [10] 杨振宇,蒋军红,穆传勇.原发性肺隐球菌病误诊为肺癌2例[J].临床肺科杂志,2021,26(03):468-470.
- [11] 朱锦琪,赵素娥.不同免疫状态下肺隐球菌病临床特点及误诊误治分析[J].中国社区医师,2020,36(20):33-35.
- [12] 蓝天航,舒锦尔,李鲁,等.孤立结节型肺隐球菌病的CT特征分析[J].全科医学临床与教育,2021,19(02):158-159+193.
- [13] 李晓光,谢宗玉,康厚艺,等.原发性肺隐球菌病的CT影像和病理表现[J].蚌埠医学院学报,2019,44(11):1513-1517.
- [14] 涂大有,陈杰.肺实性结节隐球菌病CT影像表现[J].中国医药指南,2021,19(32):14-17.
- [15] 黄耀,隋昕,宋伟.不同免疫状态肺隐球菌病患者CT表现分析[J].中国临床新医学,2021,14(09):884-888.
- [16] 严泓,张乔安,俞张婷,等.非HIV肺隐球菌病组织病理与CT影像对比[J].临床与病理杂志,2022,42(02):280-287.
- [17] 张文辉,王维,钟意,等.甲氨蝶呤、硫酸羟氯喹联合小剂量甲泼尼龙对老年类风湿关节炎患者外周血淋巴细胞亚群的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(11):2366-2369.
- [18] 丁蓓蓓,李悦悦,陆世凯.硫酸羟氯喹联合白芍总苷对类风湿关节炎合并糖尿病患者血糖及胰岛功能的影响[J].中国临床药学杂志,2020,29(02):94-98.
- [19] 刘童,李兴锐,陆继娣,等.来氟米特联合小剂量甲泼尼龙对类风湿关节炎患者Th17/Treg细胞比值影响[J].临床军医杂志,2021,49(11):1239-1241.
- [20] 李雪松.小剂量泼尼松联合来氟米特、硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的疗效[J].中国医药指南,2020,18(10):119-120.
- [21] 邓俊亮,华美香,陈键腾.氟康唑治疗肺隐球菌病1例并文献复习[J].临床合理用药杂志,2022,15(07):175-177+181.

(上接第109页)