

❖ 胸部影像学

CT manifestations and bone marrow pathological features of pulmonary histoplasmosis

XIE Guangyou¹, WU Hongyan², LIU Changjie^{1*}, ZHANG Zhuxue³,
WANG Yuquan¹, WANG Rongpin¹(1. Department of Radiology, 2. Department of Breast Surgery, 3. Department of Pathology,
Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective** To observe the imaging and clinico-pathological manifestations of pulmonary histoplasmosis (HP). **Methods** Data of 14 patients with pathologically diagnosed lung HP and received antifungal therapy were analyzed. All patients underwent transbronchial lung biopsy (TBLB), bone marrow biopsy and bone marrow hematoxylin and eosin (HE) staining, periodic acid Schiff (PAS) staining, gomori methenamine silver (GMS) staining and immunohistochemical test, while 11 patients underwent broncho alveolar lavage (BAL) and broncho alveolar lavage fluid (BALF) bacteria culture. Ultrasonography results of abdominal and superficial lymph nodes were recorded. **Results** Among 14 patients, 12 had influenza-like symptoms and 2 had no symptom. Chest CT showed that 1 case of nodular type and 13 cases of mixed type, with multiple pulmonary nodules, exudation and consolidation, some nodules with cavities and all nodules slightly enhanced. Enlarged lymph nodes were observed in 3 cases. Bronchial and alveolar inflammation were showed with TBLB examination, but results of BALF bacterial culture were all negative. HE staining of bone marrow showed histiocytic hyperplasia and granuloma formation. PAS staining all showed magenta mycelia and spores. GMS staining all showed dark brown mycelia and spores. Immunohistochemical CD68 expression (+) indicated macrophages swallowed histoplasmas. The effect of antifungal therapy in all patients was obvious, and intrapulmonary lesions were generally absorbed. **Conclusion** CT manifestations of pulmonary HP had certain characteristics, and combination of clinical and epidemic history was helpful to diagnosis.

[Keywords] lung; histoplasmosis; tomography, X-ray computed; bone marrow; pathology

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.05.015

肺组织胞浆菌病 CT 表现及骨髓病理特征

谢光友¹, 吴红艳², 刘昌杰^{1*}, 张著学³, 王玉权¹, 王荣品¹

(1. 贵州省人民医院影像科, 2. 乳腺外科, 3. 病理科, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 观察肺组织胞浆菌病(HP)影像学及临床病理学表现。**方法** 分析 14 例经病理确诊肺 HP 并接受抗真菌治疗患者的临床、胸部 CT 和病理学资料。14 例均接受经支气管肺活组织检查(TBLB)、骨髓穿刺苏木精-伊红(HE)染色、过碘酸希夫(PAS)染色、六胺银(GMS)染色及免疫组织化学检测, 其中 11 例接受支气管肺泡灌洗(BAL)检查及支气管肺泡灌洗液(BALF)细菌培养。记录患者腹部及体表淋巴结超声检查结果。**结果** 14 例中, 12 例有流感样症状, 2 例无症状。胸部 CT 显示 1 例结节型、13 例混合型, 表现为肺内多发结节、渗出及实变, 部分结节伴空洞, 增强后结节轻度强化; 3 例伴淋巴结肿大。TBLB 检查示支气管及肺泡炎症, BALF 细菌培养均阴性。骨髓 HE 染色均见组织细胞增生, 肉芽肿形成; PAS 染色均见菌丝和孢子呈品红色; GMS 染色均见菌丝和孢子呈黑褐色; 免疫组织化学 CD68 表达(+)示吞

[第一作者] 谢光友(1988—), 男, 贵州贵阳人, 硕士, 主治医师。研究方向: 骨骼肌肉系统影像学诊断。E-mail: zgxianguangyou@163.com

[通信作者] 刘昌杰, 贵州省人民医院影像科, 550002。E-mail: liuchangjie3108@sina.com

[收稿日期] 2020-03-06 [修回日期] 2020-08-27

噬病菌的细胞为巨噬细胞。经抗真菌治疗后肺内病灶均明显吸收。**结论** 肺 HP 的 CT 表现具有一定特征性,结合临床及流行病学有助于诊断。

[关键词] 肺;组织胞浆菌病;体层摄影术,X线计算机;骨髓;病理学

[中图分类号] R825.6;R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)05-0702-05

组织胞浆菌是一种双相菌,在外界呈菌丝相,体内呈酵母相。组织胞浆菌病(histoplasmosis, HP)系经呼吸道吸入荚膜组织胞浆菌而致病,肺最易受累,病理学上以肉芽肿形成最具特征。近年来肺 HP 发病率不断升高,对公共卫生构成严重威胁^[1]。本研究回顾性分析肺 HP 的胸部 CT 表现,结合文献分析该病影像学及临床病理学特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 4 月—5 月 14 例于贵州省人民医院病理诊断为 HP 患者的胸部 CT 资料,均为男性,年龄 23~55 岁,平均(39.6±11.2)岁;均曾于南美洲圭亚那采矿,矿洞内大量蝙蝠栖息,残留蝙蝠腐尸及粪便,粉尘重,疫区滞留时间 20~42 天,平均(30.5±8.0)天,5 例超过 30 天;临床表现包括咳嗽、干咳、咳痰、咽痛、胸痛、气喘、呼吸困难、肌肉关节酸痛、发热、畏寒、乏力、食欲缺乏、恶心、头晕、头痛及体质量减轻;12 例呈流感样表现。其中 3 例查体发现锁骨上窝淋巴结肿大;1 例超声提示肝大、脾大,实验室检查提示肝功能受损。所有患者均接受两性霉素 B 及伊曲康唑抗真菌治疗,随访半年,期间复查胸部 CT。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Somatom Force 第 3 代双源 CT 机行仰卧位胸部扫描,范围自肺尖至肺底,扫描时嘱患者屏气,管电压 110 kV,管电流 150 mAs;以流率 2.5 ml/s 经肘静脉注射对比剂优维显 50~60 ml 后行增强扫描。之后以层厚 1 mm、螺距 1.2 重建图像,纵隔窗图像窗宽及窗位分别为 400 HU、40 HU,肺窗图像分别为 1 500 HU、-600 HU。

由 1 名具有 8 年及 2 名具有 20 年以上胸部影像学诊断经验的主治及主任医师分析 CT 表现,根据肺内病灶形态进行分型,意见不一时讨论决定。

1.3 病理检查 14 例均接受经支气管肺活组织检查(transbronchial lung biopsy, TBLB),其中 11 例接受支气管肺泡灌洗(broncho alveolar

lavage, BAL)及支气管肺泡灌洗液(broncho alveolar lavage fluid, BALF)细菌培养。14 例均接受骨髓穿刺后 HE 染色、过碘酸雪夫(periodic acid Schiff, PAS)染色、六胺银(gomori methenamine silver, GMS)染色及免疫组织化学检查。

2 结果

2.1 临床分型 根据发病时间,9 例为急性、5 例为亚急性肺型 HP;2 例为无症状型,12 例有流感样表现,包括 11 例轻中度型、1 例为重型,体温 39.5℃,体质量减轻,脾大,肝功能检查谷丙转氨酶及谷草转氨酶明显增高。14 例中,3 例播散至肺外淋巴结,1 例肺内结节伴空洞。经抗真菌治疗后病情均好转,肺内病灶吸收,随访复查无进展及复发,见图 1。

2.2 CT 表现 1 例结节型,表现为右肺下叶单发结节,直径 13 mm,边缘光整,界清,右肺门淋巴结肿大(图 2A);13 例为混合型,肺内见渗出、实变及多发结节(表 1);均未见钙化,增强后呈轻度强化(图 2B),结节直径均<15 mm,多见于肺下叶,部分边缘模糊,见晕征(图 3A)。1 例肺内结节多达 112 枚,纵隔及肺门淋巴结增多肿大(图 3B);1 例肺内结节伴空洞(图 4)。

2.3 TBLB 及 BALF 检查 TBLB 检查示支气管黏膜上皮脱落,固有层水肿,肺泡腔内见组织细胞反应,肺泡间隔充血水肿,纤维素渗出,纤维组织局灶性增生。BALF 细菌培养均为阴性。

2.4 骨髓穿刺病理结果 14 例骨髓穿刺 HE 染色示骨髓增生活跃,组织细胞增生,肉芽肿形成(图 5A)。骨髓 PAS 染色均呈(+),可见组织胞浆菌菌丝和孢子呈品红色(图 5B)。骨髓 GMS 染色均为(+),见椭圆

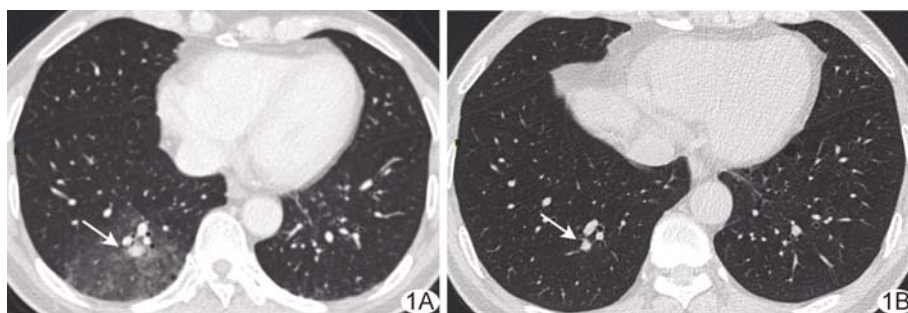


图 1 患者男,23 岁,HP A. CT 示右肺下叶大片状渗出及结节(箭);B. 抗真菌治疗 1 个月后复查 CT 示右肺下叶渗出吸收,结节缩小(箭)

表 1 14 例肺 HP 患者临床资料及胸部 CT 表现

患者序号	性别	年龄 (岁)	疫区滞留 时间 (天)	主要 CT 表现					影像学分型
				病灶 分布	累及 肺叶	形态、密度及增强	结节数 (枚)	淋巴结肿大	
1	男	36	24	双肺	5	渗出、实变、结节、空洞,轻度强化	112	—	混合型
2	男	49	33	双肺	3	渗出、实变、结节,轻度强化	8	—	混合型
3	男	52	25	右肺	2	实变、结节,轻度强化	3	右锁骨上窝	混合型
4	男	31	42	双肺	2	渗出、实变、结节,轻度强化	2	—	混合型
5	男	50	24	双肺	2	渗出、结节,轻度强化	3	—	混合型
6	男	30	40	左肺	2	渗出、结节,轻度强化	2	—	混合型
7	男	45	20	双肺	3	渗出、结节,轻度强化	3	—	混合型
8	男	23	35	双肺	5	渗出、实变、结节,轻度强化	70	纵隔、肺门及双侧锁骨上窝	混合型
9	男	51	38	双肺	4	渗出、实变、结节,轻度强化	3	—	混合型
10	男	55	23	双肺	2	渗出、结节,轻度强化	4	—	混合型
11	男	23	26	双肺	3	实变、结节,轻度强化	6	—	混合型
12	男	42	30	双肺	5	渗出、实变、结节,轻度强化	7	—	混合型
13	男	28	26	双肺	4	渗出、实变、结节,轻度强化	8	左侧锁骨上窝	混合型
14	男	40	30	右肺	1	实性结节,轻度强化	1	—	结节型

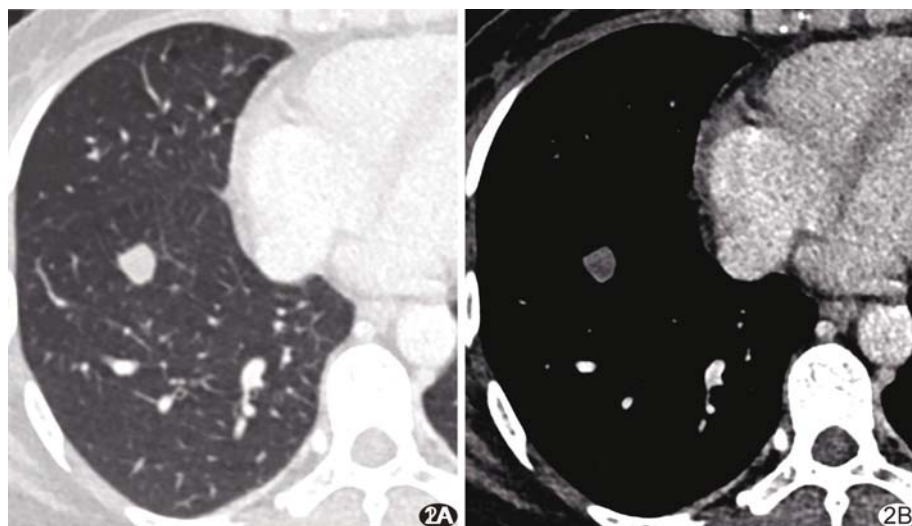


图 2 患者男,40 岁,HP A. CT 示右肺下叶单发结节,边缘光整、边界清; B. CT 增强示结节轻度强化

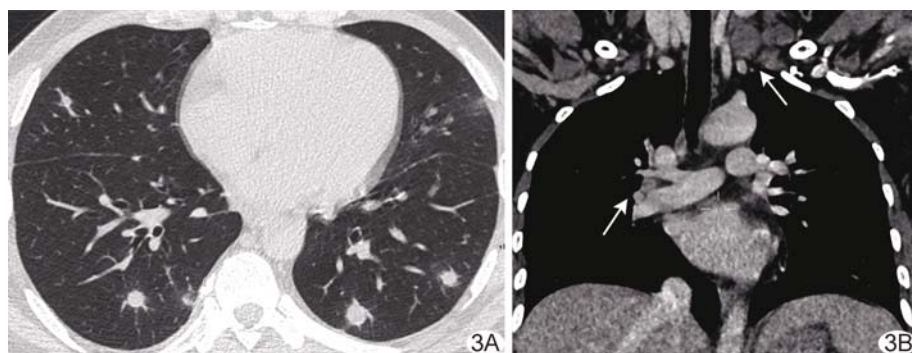


图 3 患者男,42 岁,HP A. CT 示双肺渗出、实变及多发结节,部分结节伴晕征; B. 增强 CT 示右肺门及左侧锁骨上窝淋巴结增多肿大(箭)

形或腊肠状的组织胞浆菌,直径约 $2\sim 5\ \mu\text{m}$,菌丝和孢子呈黑褐色,以单个或集落形式分布于巨噬细胞内外,孢子的胞质呈半月形并集中于一端;核位于外周,核内深染小点及外周空晕(图 5C)。骨髓免疫组织化学 CD68 表达均为(+),巨噬细胞内可见吞噬的组织胞浆菌(图 5D)。

3 讨论

HP 最多见于美洲和拉丁美洲,俄亥俄州和密西西比河流域是其高发地区。近年来,HP 患病率逐渐增多,首诊常被误诊^[2-4]。HP 发病主要与疫区滞留史、宿主免疫功能状态及吸入病原菌量有关,暴露于富含鸟粪的疫区或洞穴土壤中,带菌的禽类或蝙蝠及其粪便污染后的土壤尘埃是主要感染源,经呼吸道吸入而感染,肺脏最常受累。组织胞浆菌菌丝直径 $1.25\sim 2.0\ \mu\text{m}$,小孢子 $2\sim 5\ \mu\text{m}$,菌丝和小孢子传染性强,吸入体内数小时至数天后变为酵母相而致病^[5]。77% HP 患者接触过鸟类、蝙蝠或其粪便^[6]。本组 14 例病史与文献^[1,7]

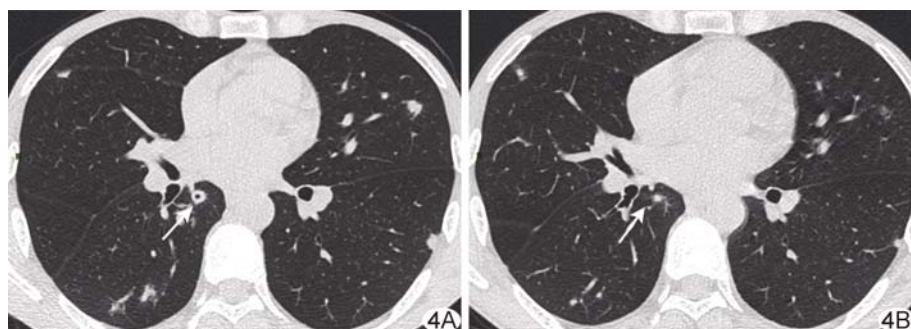


图4 患者男,36岁,HP A. CT示双肺实变及结节,右肺下叶结节伴空洞(箭);B. 抗真菌治疗1个月后复查CT,双肺结节吸收减少,右肺下叶空洞消失(箭)

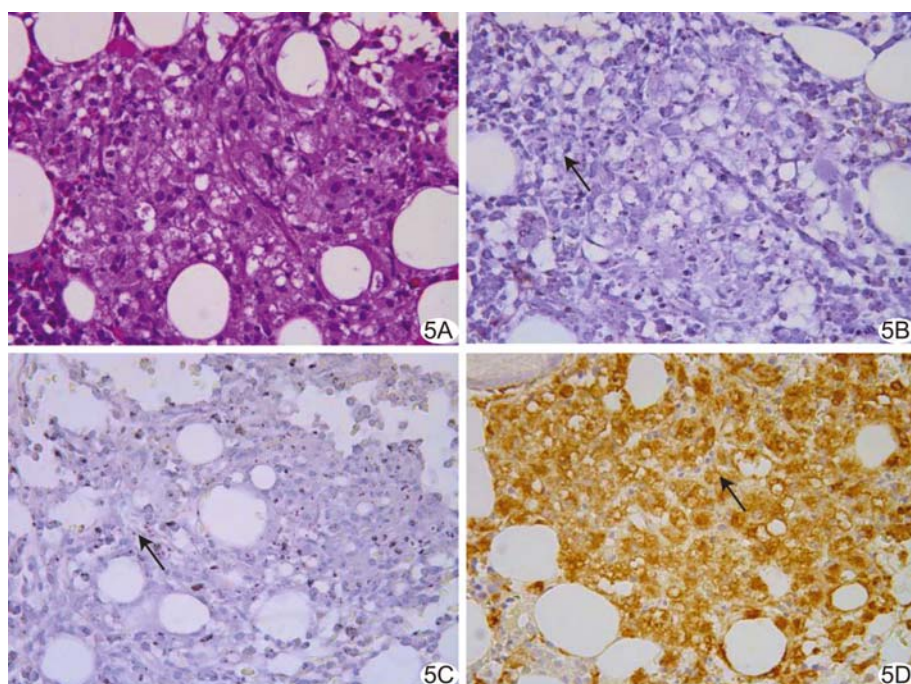


图5 患者男,36岁,肺HP A. 骨髓HE染色(×400);B. 骨髓PAS染色(×400),箭示组织胞浆菌菌丝和孢子;C. 骨髓GMS染色(×400),箭示组织胞浆菌菌丝和孢子呈黑褐色;D. 骨髓免疫组织化学(×400)CD68表达(+),箭示巨噬细胞

报道一致。人群普遍对HP易感,患者以男性多见,成人多于儿童,免疫功能受损及2岁以下儿童易进展为急性播散性感染。随着全球化进程以及人口流动,HP发病日益增多,对公共卫生存在严重威胁;伴随艾滋病、恶性肿瘤、器官移植、介入手术增多及免疫抑制剂滥用,地方HP发病率亦有所增加^[1,7-9]。

根据病程肺HP临床分为急性(<1个月)、亚急性(1~3个月)和慢性(>3个月);根据病变分布分为肺内、纵隔、播散和肺外型;根据病情分为无症状、轻度、中度和重度^[10]。急性HP多见,儿童和年轻人多发,肺部病灶少且具有自限性,临床多呈流感样表现;吸入大量病菌可致呼吸困难、急性呼吸窘迫综合

征^[1,2,11]。本组14例肺HP中,9例急性、5例亚急性,12例有流感样症状。影像学显示39%慢性肺HP伴空洞形成^[1,8,10],本组1例肺内多发空洞,提示其向慢性空洞型演变。慢性空洞性HP多发于既往有肺部疾病的老年患者,常伴发热、剧烈咳嗽、咯血及体质量减轻。播散性HP少见,以免疫功能受损者多见,器官受累后出现相应临床症状,如肝脏、脾脏及淋巴结肿大,消化道溃疡,全血细胞减少,肝功能检查谷丙转氨酶及谷草转氨酶升高,血浆钙、红细胞沉降率、C反应蛋白升高等,严重时可致器官功能衰竭、出血功能障碍及休克^[1,12,13],部分受累器官可无症状。本组1例高热、消瘦、肝大、脾大、淋巴结肿大、肝功能受损、呼吸窘迫,提示多器官受累。影像学根据病灶形态将肺HP分为肺炎型、结节型、肿块型和混合型。本组1例结节型、13例混合型,肺内见多发结节、炎性渗出及实变,未见肿块及粟粒性结节。PET/CT有助于检出评价病灶及定性诊断^[14]。本组CT首诊均未提示该病,多误诊为结核、转移瘤或周围型肺癌,提示需密切结合临床进行影像学诊断。

病原菌和组织病理学检查是诊断HP的金标准,但细菌培养周期长,需4~6周,敏感度低。本组11例接受肺泡灌洗液细菌培养,结果均呈阴性。抗原检测为诊断HP的敏感手段。骨髓穿刺活检或手术组织病理学染色见菌丝和孢子可确诊HP,PAS染色及GMS染色可显示菌丝和孢子,前者呈品红色,后者呈黑褐色^[1,4,14]。本组骨髓穿刺活检HE染色见组织细胞增生活跃、肉芽肿形成,后者是HP的典型病理学表现;PAS染色和GMS染色均见胞浆菌丝和孢子;免疫组织化学染色见吞噬组织胞浆菌的巨噬细胞;参照成人肺部真菌感染治疗指南^[13,15]给予抗真菌治疗后病情均好转,肺内外病灶逐渐吸收,定期复查肺内病灶无进

展及复发。

综上,肺 HP 的 CT 表现具有一定特征性,结合临床病史及流行病学有助于诊断。

[参考文献]

- [1] LINDER K A, KAUFFMAN C A. Histoplasmosis: Epidemiology, diagnosis, and clinical manifestations[J]. *Current Fungal Infection Reports*, 2019, 13(6):120-128.
- [2] 公丕花,曹照龙,穆新林,等.输入型肺组织胞浆菌病的临床和影像及病理学特征[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(1):23-28.
- [3] MAIGA A W, DEPPEN S, SCAFFIDI B K, et al. Mapping histoplasma cap sulatum exposure, United States [J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(10):1835-1839.
- [4] TABORDA C P, BUCCHERI R, BENARD G, et al. Paracoccidioides spp. and histoplasma capsulatum: Current and new perspectives for diagnosis and treatment[J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18(15):1333-1348.
- [5] GAUTHIER G M. Dimorphism in fungal pathogens of mammals, plants, and insects[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(2):e1004608.
- [6] BENEDICT K, MODY R K. Epidemiology of histoplasmosis outbreaks, United States, 1938-2013 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(3):370-378.
- [7] ARMSTRONG P A, BEARD J D, BONILLA L, et al. Outbreak of severe histoplasmosis among tunnel workers-dominican republic, 2015[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 66(10):1550-1557.
- [8] SILVA T C, TREMEA C M, ZARA A L S A, et al. Prevalence and lethality among patients with histoplasmosis and AIDS in the Midwest Region of Brazil[J]. *Mycoses*, 2017, 60(1):59-65.
- [9] GAJUREL K, DHAKAL R, DERESINSKI S. Diagnosis and treatment of histoplasmosis in solid organ transplant patients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(4):301-308.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11):821-834.
- [11] 刘雪艳,李春华,舒伟强,等.急性肺组织胞浆菌病 CT 表现[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(11):1643-1647.
- [12] WHEAT J, MYINT T, GUO Y, et al. Central nervous system histoplasmosis: Multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment [J]. *Medicine*, 2018, 97(13):245-253.
- [13] AZAR M M, HAGE C A. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(3):403-415.
- [14] KADARIA D, FREIRE A X, SULTANALI I, et al. Dual time point positron emission tomography/computed tomography scan in evaluation of intrathoracic lesions in an area endemic for histoplasmosis and with high prevalence of sarcoidosis[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 346(5):358-362.
- [15] LIMPER A H, KNOX K S, SAROSI G A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1):96-128.