

# 1 例播散型组织胞浆菌病分析

袁娇平<sup>1</sup> 梁艳<sup>2</sup> 通讯作者

1. 荆州市中心医院血液内科 湖北 荆州 434020

2. 长江大学血液病研究所 湖北 荆州 434020

**摘要**: 本文报道 1 例播散型组织胞浆菌病。播散型组织胞浆菌病的特点是发病率相对较低, 但具有病情较重且进展快、病死率较高的特点, 临床表现多样, 诊断具有一定困难, 本案例通过骨髓细胞学提示诊断方向, 最后通过快速回报后的感染病原高通量测序结果而诊断, 及时规范应用真菌治疗。另外本文结合文献对该病例的诊治进行分析总结该病的临床表现、诊断、治疗等, 提高人们对播散型组织胞浆菌病的认识, 减少该病的误诊及漏诊。

**关键词**: 播散型组织胞浆菌病; 高通量测序; 骨髓细胞学

## 1 病例报告

患者, 女性, 44 岁, 居住湖北丘陵地带林区。患者于 2020 年 1 月因反复腹胀、腹泻 3 月, 不明原因高热 10 天在当地医院就诊后发现肝脾肿大、腹腔积液, 予以抗感染治疗效果欠佳怀疑淋巴瘤转入我院血液内科。既往有甲状腺癌手术史, 目前为术后 8 年规律口服优甲乐 75ug/ 日治疗, 有丙肝病史 20 年, 未行抗病毒治疗, 个人史无特殊。入院查体: T39.0℃, P130 次/分, R20 次/分, BP130/74mmHg。神志清楚, 精神一般, 贫血面容, 颈部可见 8cm 横行手术疤痕。贫血貌, 浅表淋巴结未触及肿大; 双肺呼吸音清, 未及明显干湿性啰音; 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音; 腹软, 无明显压痛及反跳痛, 肝肋下 5cm, 脾脏肋下 8cm。我院门诊胸部 CT: 右中肺多发纤维灶, 脾大。入院辅助检查: 血常规白细胞数  $1.09 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞数  $0.64 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 78.0 g/L, 血小板数  $48.0 \times 10^9/L$ , 超敏 C 反应蛋白 15.27 mg/L。粪便常规及培养均正常。肝功能: 总蛋白 65.5 g/L, 总白蛋白 30.3 g/L, 胆红素 10.9  $\mu\text{mol/L}$ , 丙氨酸氨基转移酶 18.3 U/L。凝血功能: 凝血酶原时间 16.20 秒, 丙肝抗体 阳性, 丙型肝炎病毒 RNA  $3.63\text{E}+3$  IU/ml, EB 病毒 DNA 阴性, 人类巨细胞病毒 DNA 阴性 白介素-6 44.92 pg/mL。降钙素原 0.22 ng/ml。铁蛋白 141.80 ng/ml。血沉 21 mm/h,  $\beta_2$  微球蛋白 4.7 mg/L, 乳酸脱氢酶 166.7 U/L。全腹部 CT 平扫: 1. 巨脾。2. 盆、腹腔积液。1-3- $\beta$ -D 葡聚糖定量检测 (G 试验) 239.00 pg/mL, 曲霉菌半乳糖甘露聚糖检测 (GM 试验): 1.03 ug/L, 骨髓细胞学: 骨髓有核细胞增生明显活跃, 粒: 红 = 1.46:1, 粒细胞系统占 51%, 原粒、早幼粒常见, 中性中晚幼粒细胞比增多, 嗜酸及嗜碱性粒细胞可见,

红细胞系统占 35%, 以中晚幼红细胞为主, 幼红细胞可见核畸形, 成熟红细胞大小不等, 多色性红细胞可见, 淋巴细胞系统占 10%, 单核细胞、浆细胞可见, 片中可见吞噬细胞, 可见吞噬血细胞现象, 易见吞噬真菌物质, 巨核细胞 1.5cm\*3cm 见 72 个, 分类 20 个, 其中颗粒巨占 75%, 产板巨 25%, 血小板可见。未见血液寄生虫。本次骨髓像考虑: 荚膜组织胞浆菌? 骨髓血免疫分型未见异常。骨髓活检未见真菌。血培养及骨髓培养延长至 6 周均未见荚膜组织胞浆菌生长。3 天时间骨髓 NGS 测序结果回报: 组织胞浆菌, 180 个序列。最终诊断为荚膜组织胞浆菌病。明确诊断后加用两性霉素 B 联合伊曲康唑口服液抗真菌治疗, 住院期间诊断确立后立即给予两性霉素 B 抗真菌治疗 (第 1 日 15 mg, 第 2 日 20mg, 第 3 日 25mg, 后每天 36mg), 同时监测血常规、肝功能、肾功能、电解质等指标。加用两性霉素 B 抗真菌治疗后第 3 天后体温正常, 应用两性霉素 B 10 天后, 患者出院, 停用两性霉素 B 治疗, 交代患者出院后口服药物: 改为伊曲康唑口服治疗, 具体方案伊曲康唑 200 mg 口服, 每天 3 次, 应用 3 天; 继而伊曲康唑 200mg 口服, 每天 2 次, 服用至少 12 个月, 该患者经治疗后 4 天患者体温恢复正常, 肝脾逐渐缩小, 出院后继续口服伊曲康唑治疗至足疗程, 目前已随访 3 年余未见复发。

## 2 讨论及文献复习

荚膜组织胞浆菌是土壤腐生菌, 中国流行区域在长江流域九个省附近<sup>[1-2]</sup>。居住环境潮湿或搅动老旧建筑有可能导致孢子吸入, 少数情况可通过消化道黏膜或皮肤进入人体<sup>[3]</sup>。临床医师在怀疑该病时, 应该仔细询问环境接触因素。组织胞浆菌病有 4 种不同形式: 无症状型、急性肺型、慢性肺型及播散型组织胞浆菌病。该菌为条件致病菌, 多数患者的临床表现为无症状<sup>[4]</sup>。

如果大量感染或机体存在免疫缺陷,病原菌可全身播散,累及单核-吞噬细胞系统,导致播散型组织胞浆菌病<sup>[5-6]</sup>。全身性播散型患者常见症状包括发热、体重减轻、肝脏肿大、脾脏肿大、还有胃肠道症状、皮肤或黏膜累及等。该病例最后感染病原高通量测序诊断,有发热,肝脾肿大,为播散型组织胞浆菌病。有报道在免疫正常个体发生播散型组织胞浆菌病<sup>[7]</sup>,可能是感染时存在体内T细胞介导的细胞免疫功能一过性低下。该例无免疫缺陷,在湖北近林区居住,有环境易感因素,有甲状腺癌术后病史,有慢性丙型肝炎病毒感染病史,存在细胞免疫低下可能。

播散型组织胞浆菌病临床表现多样,发病率低,病情可呈进行性发展,病死率高<sup>[8-9]</sup>。该病的临床表现多变,大多数病人有发热临床表现,少见的临床表现包括皮肤及黏膜的损害,临床表现还可见有肝脏肿大、脾脏肿大、淋巴结肿大、体重下降、全血细胞下降,有的病人还可以出现有胃肠道感染、皮疹、关节感染等。临床医师对该病可能认知不足,可能出现漏诊、误诊。辅助检查血常规检查可见全血细胞减少:贫血、白细胞减少和血小板减少;胸部X线检查结果可表现为肺间质性病变、渗出性肺实变、肺门淋巴结肿大或结节性增生样病灶等;B超可示肝、脾肿大。我们这例患者主要是发热、全血细胞减少,肝脏大、脾脏大。

临床医生早期正确的诊断、及时给予抗真菌治疗是诊治播散型组织胞浆菌病患者的关键。

组织胞浆菌的诊断需要具备以下条件之一<sup>[10]</sup>:(1)血液或者感染部位的组织培养提示该病。(2)组织病理诊断该病。(3)标本组织培养或者病理阴性,临床上怀疑真菌感染可能方向,检查血或者尿等组织胞浆菌抗原阳性。(4)其他方法分子诊断,如感染病原体高通量测序诊断该病。由上可知,该病的诊断主要需要依靠病理组织或者培养。活检病理发现组织胞浆菌可以明确诊断<sup>[10]</sup>。组织胞浆菌病的病理诊断有赖于病理医生的经验<sup>[11]</sup>。

该病骨髓细胞学涂片中该患者清晰观察到中毒颗粒,即粒系增生,而粒、红二系不存在异常情况,感染性骨髓细胞学结果,主要是吞噬组织细胞,能够明显观察到吞噬情况,在组织细胞质中存在不同数量的荚膜组织胞浆菌孢子,外形多数为卵圆形,半径大小介于 $1\ \mu\text{m}$ - $2.5\ \mu\text{m}$ ,通常胞核染色较深,颜色多数为紫红色,从内到外逐渐变浅,核膜比较厚,孢子周围会环绕一

圈明显的空晕,形态与荚膜相似且完整。该病例行骨髓细胞涂片、骨髓血培养,骨髓涂片可以提供诊断方向,骨髓涂片表现苏木精-伊红染色镜下形态不明显,部分可见假的包膜。骨髓细胞学涂片应用真菌特殊染色,镜下特殊形态可以看到吞噬细胞内卵圆的酵母细胞。图I是该病例的骨髓细胞学涂片图片,为该病的诊断提供了方向。组织胞浆菌经骨髓细胞形态学分析,荚膜组织胞浆菌病与内脏利什曼病及马尼菲青霉感染的病原体相似,直接镜检时易产生混淆。骨髓中糖原染色能鉴别这3种病原体,PAS染色后利什曼原虫不着色或着色浅或颗粒状而不连续;马尼菲青霉呈腊肠状并形成横隔分裂成;荚膜组织胞浆菌为单个窄颈芽孢,需要进行鉴别诊断。组织胞浆菌病的临床症状与多种真菌疾病相似,其临床检查和诊断存在一定的难度,检测荚膜组织胞浆菌是该疾病的临床诊断金标准,而骨髓细胞学染色是在病原学的基础上发展起来,可为临床诊断和治疗提供准确的方向,本病例通过骨髓细胞学提示诊断方向,考虑到感染病原高通量测序结果出来时间短,与患者家属沟通后开展了该项检查。

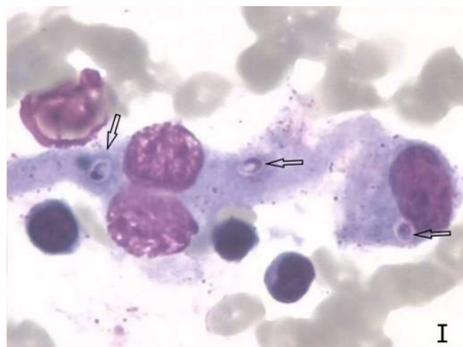


图1:骨髓细胞学:染色:瑞氏,可见吞噬真菌:外围有一圈未染色的空晕,形似荚膜(如箭头所示)

组织胞浆菌的骨髓培养阳性率低,阳性率也与标本质量有关,另外培养过程容易被其他病菌污染,真菌培养组织胞浆菌的过程繁琐,培养阳性是诊断本病的金标准,且分离到菌株可以做菌株特性鉴定。组织或体液标本用右旋糖琼脂培养,在 $25\ ^\circ\text{C}$ 培养数周,能长出白色或淡黄褐色的棉花样霉菌菌落, $35\sim 37\ ^\circ\text{C}$ 培养时可见光滑、乳酪样菌落,镜下可见直径 $3\sim 5\ \mu\text{m}$ 卵圆形芽生孢子。联合直接镜检及培养可提高诊断的灵敏度,培养时间长,需要2到6周的时间,不具备精确快速诊断的优势。但该病例的骨髓学培养是阴性,可能与培养阳性率低相关。

该病的诊断还可以免疫学测定或者分子诊断<sup>[12]</sup>。

免疫学检查抗原具有高灵敏度的特点,对于患者来说检查创伤少。但是目前我国很少用于临床,国外由应用于临床的试剂产品,但我院无该抗原试剂,所以对于该病例无法开展应用该项快速检测。

快捷、方便、精确的实验室检查协助早期诊断成为关键。感染病原高通量检测不需要进行微生物培养,但是可以精确迅速地找到致病病原体<sup>[12]</sup>。研究发现,感染病原高通量检测诊断精确、快速,不受抗生素应用的影响,尤其适合发热感染病原不明的尽早诊断,临床价值较高<sup>[13]</sup>。在病原生物的检测上,传统的分子生物学方法仅适于病原物基因序列保守区已知的情况,而对于病原生物未知或病原生物基因组发生突变的情况作用有限。另外方法相比,感染病原体高通量测序技术能够一次性检测标本中可能感染的多种病原物基因组序列,对混合感染病例多种病原检测具有重要的作用<sup>[14-15]</sup>。该患者在骨髓细胞学初步提示组织胞浆菌后,通过感染病原体高通量测序快速诊断,尽早应用了治疗。

播散型组织胞浆菌病病死率高,建议一旦诊断应迅速开始治疗。需根据患者的临床表现、基础疾病等选择合适的药物、剂量及给药途径。播散性荚膜组织胞浆菌病的治疗如下<sup>[3]</sup>:(1)对于中重度播散性荚膜组织胞浆菌病的患者,建议用两性霉素B脂质体3.0mg/kg、每天1次,治疗1至2周,序贯以伊曲康唑口服200mg每天3次,后予以200mg每天2次,共治疗至少12个月。费用难以承受的患者,也可用两性霉素B的其他形式。(2)两性霉素B脱氧胆酸盐可作为脂质体的替代,

用于肾毒性风险小的患者(0.7至1.0mg/kg每天1次)。

(3)轻中度患者,伊曲康唑口服200mg每天3次,治疗3d,后予以200mg每天2次,治疗至少12个月。(4)免疫抑制不能纠正者或接受正规治疗仍有复发者,可予以口服伊曲康唑200mg每天1次终生治疗,同时应监测伊曲康唑血药浓度,以确保足够的药物浓度。该病例根据辅助检查及临床表现等,最终患者诊断为播散型组织胞浆菌病、继发性全血细胞减少,该患者为中中重度患者,住院期间诊断确立后立即给予规范应用抗真菌治疗,同时监测血常规、肝功能、肾功能、电解质等指标。加用两性霉素B抗真菌治疗后第3天后体温正常,应用两性霉素B10天后,改为伊曲康唑口服治疗,规范应用伊曲康唑足疗程。患者随访治疗至今,患者体温正常,腹胀症状消失,一般情况良好。该患者治疗结束后,电话随访,情况良好。

综上,该病发病率低,容易误诊,此例患者因为有全血减少的临床表现,据此为排除血液系统疾病做了骨髓穿刺检查,该患者骨髓细胞学检查发现吞噬真菌现象,高度提示组织胞浆菌感染,骨髓涂片检查在播散型组织胞浆菌病的早期诊断上有着方向性指导意义<sup>[16]</sup>。该病例在送检骨髓血培养结果后,已尽早使用抗真菌药物治疗,控制感染。由于考虑到骨髓血培养的阳性率低,时间长,所以骨穿后立即与患者家属沟通送骨髓血标本的感染病原高通量检测。该患者最终经感染病原高通量检测快速确诊为播散型组织胞浆菌病,并尽早给予规范的抗真菌治疗。

#### 参考文献:

[1]McKinsey DS, Pappas PG. Histoplasmosis: Time to Redraw the Map and Up Our Game. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(6):1011-3.

[2]潘炜华.我国组织胞浆菌病的流行特点及防治. *中国医学文摘-皮肤科学*. 2017;34(5):571-80.

[3]Evrard S, Caprasse P, Gavage P, Vasbien M, Radermacher J, Hayette MP, et al. Disseminated histoplasmosis: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2018;73(5):356-63.

[4]Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(1):115-32.

[5]Azar MM, Hage CA. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2017;38(3):403-15.

[6]Schestatsky P, Chedid MF, Amaral OB, Unis G, Oliveira FM, Severo LC. Isolated central nervous system histoplasmosis in immunocompetent hosts: A series of 11 cases. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006;38(1):43-8.

[7]Ge L, Zhou C, Song Z, Zhang Y, Wang L, Zhong B, et al. Primary localized histoplasmosis with lesions restricted to the mouth in a Chinese HIV-negative patient. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious*

Diseases. 2010;14 Suppl 3:e325-8.

[8] 于洁, 朱利平, 陈明泉, 翁心华, 张继明, 黄玉仙. 播散型组织胞浆菌病五例临床分析及文献复习. 中华临床医师杂志: 电子版. 2012;006(015):4502-4.

[9] Kenice, Ferguson-Paul, Spencer, Mangum, Ashley, Porter, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Progressive Disseminated Histoplasmosis. Emerging Infectious Diseases. 2016;22(6):1119-21.

[10] Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. Infectious disease clinics of North America. 2016;30(1):207-27.

[11] Lipnitsky, A. V. , et al. "Molecular Diagnostics of Histoplasmosis. Problems of Particularly Dangerous Infections 3(2019):14-18.

[12] 李洋, 苏晓红. 高通量测序在病原微生物领域应用进展. 中华临床医师杂志: 电子版. 2016;10 (19):29 25-8.

[13] 刘永杰, 王渊, 付强, 金子懿. 高通量测序技术在病原生物学方面的研究进展. 口岸卫生控制. 2019; 024(001):6-9.

[14] 刘永杰, 王渊, 付强, 等. 高通量测序技术在病原生物学方面的研究进展 [J]. 口岸卫生控制, 2019, 24(1):4.DOI:CNKI:SUN:KAWS.0.2019-01-003.

[15] 肖宇. 高通量测序技术在肺部感染性疾病中的应用 [J]. 海南医学, 2021(005):032.

[16] 余仕金, 向尹, 蹇启政, 郭桂英, 陈袁丽, 熊旭芳. 组织胞浆菌病骨髓细胞形态学观察及临床价值分析. 临床检验杂志 (电子版). 2018;007(2):188-9.

---

作者简介: 袁娇平, 女, 汉, 湖南人, 毕业于吉林大学, 硕士, 内科学专业, 研究专业: 白血病等恶性血液科病的免疫和靶向治疗。