

慢性乙型病毒性肝炎合并组织胞浆菌病 1 例及文献复习

湖北中医药大学附属湖北省中医院 王蕤¹ 陈斌* 杜帅先² 马玲², 武汉 430073

关键词 组织胞浆菌病; 血培养; 肝脏疾病

中图分类号 R512.6+2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200219

组织胞浆菌病是由组织胞浆菌引起的真菌性疾病,免疫力低下患者多见,常致肺损害,严重者可引起全身播散甚至累及单核巨噬细胞系统,若无法确诊,病死率极高^[1]。1955 年广东省首次发现并证实了 1 例组织胞浆菌病患者^[2],后各地均有少量组织胞浆菌病报道,但由于组织胞浆菌病临床表现非特异性,常与其他疾病混淆,故误诊率仍较高。如果从患者组织或体液中培养分离到组织胞浆菌或活检病理发现形态符合组织胞浆菌的病原菌则可明确诊断^[1]。若患者无活检组织,血培养时间不够长时极易造成该病的漏诊。本文报道 1 例经血真菌培养确诊的慢性乙型病毒性肝炎合并组织胞浆菌病,并复习相关文献,以提高对组织胞浆菌病合并肝脏疾病的认识和诊疗水平。

病例资料

患者男,61 岁,因“间断发热 1 个月,加重半个月”入院。患者 1 个月前无明显诱因出现间断发热,最高体温 37.5℃,伴有头痛、关节肌肉酸痛、盗汗,无咳嗽、咳痰,无心悸、胸闷,无腹痛、腹泻,体重未见明显下降,于当地诊所给予头孢类抗生素治疗后仍间断发热。半个月前发热加重,最高体温 39.0℃,以午后及夜间为主,伴畏寒,于当地医院住院,诊断为“感染性发热;慢性血吸虫病”,给予盐酸左氧氟沙星抗感染、吡喹酮抗血吸虫等治疗无明显好转,遂至湖北省中医院就诊。既往有慢性乙型病毒性肝炎、血吸虫病史 10 年余,否认其他肝炎、结核等传染病史。入院体格检查: T 38.9℃, R 22 次/min, P 89 次/min, BP 115/75 mmHg, 神志清楚,全身浅表淋巴结未触及,肝掌阳性,肺部听诊未闻及明显干湿啰音。心界叩诊未见异常,未闻及明显心脏杂音。腹

平软,无压痛及反跳痛,肝肋下未及,脾脏左肋下 1cm 可触及。四肢活动自如,双下肢未见水肿。辅助检查:血白细胞计数 $3.73 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 61.04%,中性粒细胞计数 $2.25 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.05 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 120 g/L,血小板 $66 \times 10^9/L$;丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶正常,总胆红素 18.0 mmol/L,谷氨酰转氨酶 54 IU/L;自身抗体检测:抗 Ro-52 抗体(+),余无异常;血 IgG 18.30 g/L,补体 C₃ 0.738 g/L;HBsAg、HBeAb 和 HBeAb(+),HBsAb、HbeAg、TPHA、Anti-HCV、HIV-Ag/Ab(-);铁蛋白 515.5 μg/L;高敏 C 反应蛋白 48.7 mg/L;肥达试验、糖化血红蛋白、结核菌素试验、疟原虫、肿瘤标志物(AFP、CEA、CA125、CA19-9、CA15-3、CA72-4、F-PSA、PSA、SCCA、CYFRA21-1、NSE)、甲状腺功能、肾功能、红细胞沉降率、降钙素原、尿常规、大便常规、凝血功能等未见明显异常;腹部 B 超:肝脏质地不均,肝硬化,肝囊肿,肝内胆管结石或钙化,胆囊壁欠光滑,脾大,胰腺未见异常;胸部 CT 平扫:①双侧微量胸腔积液;②右肺散在钙化灶;双肺下叶磨玻璃样影,考虑肺部感染;③气管、双侧支气管叶、段分支通畅;纵隔小淋巴结增多,纵隔、右肺门部分淋巴结钙化。考虑肺部感染可能,行纤维支气管镜及肺泡灌洗液培养无异常发现。初步诊断为:感染性发热原因待查;肺部感染;慢性乙型病毒性肝炎,肝硬化;慢性血吸虫病。予以静脉滴注比阿培南(0.3 g, 3 次/d)及去甲万古霉素(800 mg, 2 次/d)抗感染治疗无效,遂查真菌 G 实验:1 398.3 pg/mL, GM 实验 4.23 pg/mL, HBV DNA 定量: 1.25×10^4 IU/mL,考虑慢性乙型病毒性肝炎合并真菌感染,予以静脉滴注米卡芬净(50 mg, 1 次/d)及口服恩替卡韦(0.5 mg, 1 次/d)治疗 1 周,但患者发热仍无改善,体温最高达 39.6℃。骨髓细胞学检查可见吞噬细胞中有数个含透明荚膜区的卵圆形酵母样细胞(黑色箭头),大约 1~5 μm,胞质淡蓝色,核大染色深紫,细胞核集中于孢子一端,胞质呈半月形,孢子边缘可见透明的荚

¹湖北中医药大学

²华中科技大学同济医学院附属协和医院

* 通信作者:陈斌, E-mail: cb196808@126.com

膜区,见图 1,怀疑组织胞浆菌感染。随后血真菌培养至 4 周后提示双相型真菌生长,25℃ 培养下菌丝显微镜检时见分枝、分隔、细长的菌丝,见图 2A; 37℃ 恒温箱培养下可见霉菌相菌落,见图 2B。对所培养真菌行聚合酶链式反应(PCR)比对序列明确为组织胞浆菌生长。患者明确诊断为:播散型组织胞浆菌感染;慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化;慢性血吸虫病。予以静脉滴注两性霉素 B 脂质体(300 mg,1 次/d)治疗 2 周,患者体温恢复正常,复查 HBV-DNA 定量无异常,嘱患者出院外继续口服恩替卡韦治疗。

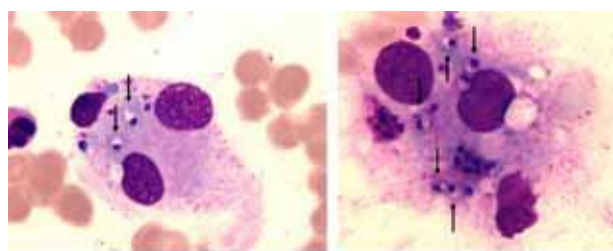


图 1 骨髓细胞学(瑞氏染色, ×1 000)

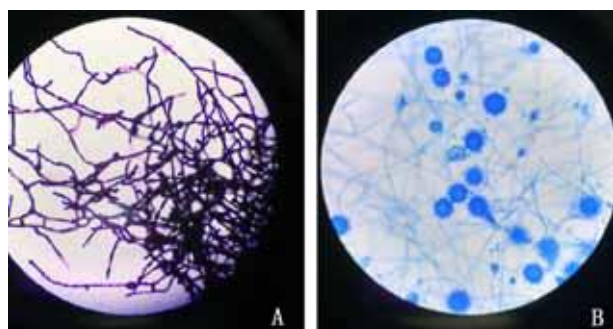


图 2 血真菌培养图

文献分析

以“histoplasmosis/Histoplasma”和“hepatopathy/hepatitis/liver disease/cirrhosis”检索 Pubmed 数据库,收集 1999 ~ 2019 年公开发表的文献共 198 篇。通过阅读摘要及全文,删除临床资料不全及重复的文献,最终获得 25 篇文献^[3~27],共 25 例组织胞浆菌病合并肝脏疾病的病例,收集临床相关数据并进行分析总结。

一般资料 25 例(男 17,女 8)患者中,年龄 6 ~ 82 岁。25 例患者常见肝脏基础疾病:肝移植 7 例,肉芽肿性肝炎 6 例,慢性丙型肝炎病毒(hepatitis virus C,HCV)感染 5 例,急慢性肝损伤 4 例,慢性乙型肝炎病毒(hepatitis virus B,HBV)感染 2 例,酒精性肝硬化 1 例。合并其他高危因素:使用免疫抑制

剂或糖皮质激素者 13 例,艾滋病 HIV/AIDS 4 例,肾移植 2 例,以及克罗恩病、类风湿性关节炎、肾上腺功能不全、高血压、2 型糖尿病、胃肠道溃疡、禽类及兽类接触史等。

病原学诊断 25 例患者有详细病原学诊断报道,24 例(96.0%)为组织学检查阳性,仅 4 例(16.0%)真菌培养阳性,4 例(16.0%)为组织学检查及真菌培养均阳性。在 24 例组织学检查阳性患者中,肝脏活检 10 例(41.7%),其次骨髓细胞学 5 例(20.8%)、肾上腺活检 3 例(12.5%),余为淋巴结活检、皮肤黏膜活检、结肠活检等。另有 3 例患者用 PCR 比对序列明确诊断。

临床表现 24 例(96.0%)患者为播散型组织胞浆菌病,局灶性组织胞浆菌病仅有 1 例(4.0%)。22 例患者有症状及体征描述,见表 1。21 例患者有完整的实验室检查结果,其中肝功能异常 16 例(76.2%);红细胞减少 15 例(71.4%)。

表 1 22 例组织胞浆菌感染患者的临床表现

症状及体征	例(%)
发热	13(59.1)
呼吸系统表现*	7(31.8)
体重下降	6(27.3)
盗汗	4(18.2)
黄疸	3(13.6)
腹水	2(9.1)
肝脏肿大	6(27.3)
脾脏肿大	6(27.3)
肾上腺肿大	4(18.2)

注:*呼吸系统表现:咳嗽、咳痰、胸闷、呼吸短促、呼吸困难

治疗与预后 23 例患者描述了治疗经过,其中两性霉素 B 脂质体联合伊曲康唑治疗 10 例(43.5%),单用两性霉素 B 脂质体 6 例(26.1%),单用伊曲康唑 5 例(21.7%),而使用伏立康唑或氟康唑各 1 例(4.3%)。随访 23 例患者,其中 20 例(87.0%)治愈或好转,仅 3 例(13.0%)死亡,死亡患者均有严重原发病,分别为肾移植术后多脏器衰竭、脓毒症和心力衰竭。

讨论

组织胞浆菌为双向型真菌,室温生长为菌丝形态,37℃ 生长则为酵母形态。组织胞浆菌病主要是生长在表层土壤及植物腐败物中,尤其是蝙蝠和鸟类排泄物丰富的地区。土壤中的组织胞浆菌孢子因人为活动容易形成气溶胶,被人体吸入后引起感染,故拆迁工人、建筑工人、农民、园丁、洞穴探险者和地

质工作者均为易感人群。组织胞浆菌的诊断主要包括组织学检查、真菌培养、抗原检测和分子生物学检测。临床首选两性霉素 B 相关制剂和伊曲康唑治疗,其中两性霉素 B 对治疗组织胞浆菌感染疗效明确,价格经济实惠,但须定期监测肝肾功能及血钾水平^[28]。氟康唑可作为二线治疗,不建议首选,而泊沙康唑和伏立康唑仅用于组织胞浆菌病的补救治疗。我国学者^[29]报道组织胞浆菌感染患者最常见潜在疾病是 HIV/AIDS (22.0%) 和糖尿病 (10.4%), 第三是肝脏疾病 (7.5%), 这与我国 HBV 发病率高一致,此外无基础病者占 (49.1%), 提示无高危因素患者也可发生组织胞浆菌显性感染。我国播散性组织胞浆菌患者的临床表现中,发热 (89.1%) 最常见,其次为呼吸道症状 (38.1%), 体重下降 (37.4%), 体征中最常见的是脾脏肿大 (72.0%) 和肝肿大 (68.1%), 其次是淋巴结肿大 (41.2%), 常有全血细胞减少 (38.5%)。

组织胞浆菌为机会感染性真菌,正常免疫状态下机体可以通过单核-巨噬细胞系统杀伤入侵的组织胞浆菌^[30],但是组织胞浆菌可进入无限期的潜伏期以躲避巨噬细胞的杀伤,所以免疫正常的患者体内仍潜伏有少量组织胞浆菌,当患者免疫力低下时,如 AIDS,使用激素、TNF- α 抑制剂,器官移植等免疫缺陷患者中,机体对组织胞浆菌的抑制作用减弱,引起潜伏组织胞浆菌复发,比较特殊的是患者在接受组织胞浆菌潜伏感染的移植器官后发生显性感染^[21,27]。

本文 25 例组织胞浆菌病中慢性 HCV 感染 5 例,慢性 HBV 2 例,尽管普遍认为慢性 HBV 和 HCV 感染不是免疫损害性疾病,但事实上,慢性 HBV 和 HCV 均可造成机体免疫功能受损,引起免疫细胞及细胞因子调节紊乱,导致 CD4⁺ T 细胞减少,同时 HCV 核心蛋白能抑制 T 细胞增殖^[16,31],因此慢性 HBV 和 HCV 感染者较正常人容易发生组织胞浆菌感染。

肝肉芽肿在 2.4% ~ 14.6% 的肝穿刺活检可见,本文 25 例患者中 6 例 (24.0%)^[10~15] 肝活检显示肉芽肿性肝炎,已知肝肉芽肿主要病因包括感染、药物、异物、自身免疫性疾病和恶性肿瘤等,其中结核和结节病占全球肉芽肿性肝炎病例的 50% ~ 60%,有研究发现组织胞浆菌病占肉芽肿性肝炎病因的 4.5% (4/88)^[14]。若临床肝穿刺检查提示肉芽肿性肝炎者,伴有持续性不规则高热,肝、脾及淋巴结肿大,血象异常,抗菌药物治疗无效,应警惕组织胞浆菌感染的可能。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 李瑛, 陈秉谦. 组织胞浆菌病 1 例[J]. 中华医学杂志, 1958, 3(4): 301-302.
- 3 Pinheiro BV, Delgado AA, Chebli JMF. Hepatitis and pneumonitis during adalimumab therapy in Crohn disease: mind the histoplasmosis [J]. Arquivos de Gastroenterologia, 2014, 51(1): 73-76.
- 4 Gómez-Espejo, Sandra M, Olalla-Sierra, et al. Reconstitution Inflammatory syndrome like reactive hemophagocytic syndrome associated with disseminated histoplasmosis in a HIV patient [J]. Mycopathologia, 2017, 182(7-8): 767-770.
- 5 Ramesh V, Narreddy S, Gowrishankar S, et al. A challenging case of pyrexia of unknown origin: adrenal histoplasmosis mimicking tuberculosis in a patient with chronic hepatitis C [J]. Trop Doct, 2018, 12(1): 1-3.
- 6 Choudhary NS, Puri R, Kotecha H, et al. An uncommon etiology of adrenal enlargement and fever in a patient of cirrhosis diagnosed with EUS guided FNAC [J]. Trop Gastroenterol, 2014, 35(4): 258-260.
- 7 Kumar R, Sharma P, Dey P, et al. An unusual cause of fever, generalized lymphadenopathy and eosinophilia in a HCV-Positive 6-Year-old boy [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2017, 33(1): 130-132.
- 8 Pettit NN, Pisano J, Weber S, et al. Hepatic failure in a patient receiving Itraconazole for pulmonary histoplasmosis-case report and literature review [J]. Am J Ther, 2016, 23(5): e1215-e1221.
- 9 Phoompoung P, Chayakulkeeree M, Ngamskulrungron P, et al. Asymptomatic histoplasma pylephlebitis in an orthotopic liver transplant recipient: a case report and literature review [J]. Mycopathologia, 2018, 184(1): 177-180.
- 10 Kothadia JP, Kone V, Giashuddin S. Granulomatous hepatitis: a rare primary manifestation of disseminated histoplasmosis in a renal transplant recipient [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2017, 26(2): 114.
- 11 Rihana NA, Kandula M, Velez A, et al. Histoplasmosis presenting as granulomatous hepatitis: case report and review of the literature [J]. Case Rep Med, 2014, 1-4.
- 12 Washburn L, GalvánN Thao, Dhingra S, et al. Histoplasmosis hepatitis after orthotopic liver transplantation [J]. J Surg Case Rep, 2017(12): rjx232.
- 13 Sylvestre P, Gonzalez-Koch AR, Ishitani MB. Histoplasmosis in an explant liver with subsequent seeding of the liver allograft [J]. Liver Transpl, 2000, 6(5): 643.
- 14 Wong P, Houston S, Power B, et al. A case of histoplasma capsulatum causing granulomatous liver disease and addisonian crisis [J]. Can J Gastroenterol, 2001, 15(10): 687-691.
- 15 Martin RC, Edwards MJ, Mcmasters KM. Histoplasmosis as an isolated liver lesion: review and surgical therapy [J]. Am Surg, 2001, 67(5): 430-431.
- 16 Rodriguez-Waitkus PM, Bayat V, George E, et al. Gastrointestinal histoplasmosis in a hepatitis C-infected individual [J]. Mycopathologia, 2013, 176(1-2): 161-164.
- 17 Elias RM, Cuvello-Neto A, da Costa MC. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodiafiltration in a disseminated histoplasmosis [J]. ASAIO J, 2009, 55(1): 123-125.
- 18 Wee EW, Lim SG, Wee A, et al. Disseminated histoplasmosis presenting as fever and jaundice [J]. Ann Acad Med Singapore, 2009, 38(8): 739-740.

- 19 Srinivasan J, Ooi WW. Successful treatment of histoplasmosis brain abscess with voriconazole[J]. Arch Neurol, 2008, 65(5): 666-667.
- 20 Smith GD, Shatford RA. Histoplasmosis infection presenting as an isolated subcutaneous periarticular upper limb swelling in the immunosuppressed patient[J]. J Hand Surg Br, 2005, 30(2): 229-232.
- 21 Botterel F, Romand S, Saliba F, et al. A Case of disseminated histoplasmosis likely due to infection from a liver allograft[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999, 18(9): 662-664.
- 22 Colaiacovo R, de Castro AC, Shiang C, et al. Disseminated histoplasmosis: a rare cause of multiple ulcers in the gastrointestinal tract[J]. Endoscopy, 2011, 43(S02): E216.
- 23 Banerjee A. Progressive disseminated histoplasmosis presenting like chronic parenchymal liver disease with ascites: a rare case report and discussion[J]. Int J Res Med Sci, 2014, 2(4): 1699-1701.
- 24 Oh YS, Lisker-Melman M, Korenblat KM, et al. Disseminated histoplasmosis in a liver transplant recipient[J]. Liver transpl, 2006, 12(4): 677-681.
- 25 Nicholas, Hendren, Christina, et al. Disseminated histoplasmosis presenting as multiple oral ulcers[J]. BMJ case reports, 2017, 12(3): 677-681.
- 26 Pastor TA, Holcomb MJ, Motaparthy K, et al. Disseminated histoplasmosis mimicking secondary syphilis[J]. Dermatol Online J, 2011, 17(11): 10.
- 27 Agrawal N, Jones DE, Dyson JK, et al. Fatal gastrointestinal histoplasmosis 15 years after orthotopic liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2017(43): 7807-7812.
- 28 肖毅, 张义成, 孙汉英, 等. 两性霉素 B 治疗免疫功能低下患者侵袭性真菌感染[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14(1): 29-31.
- 29 Pan B, Chen M, Pan W, et al. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases[J]. Mycoses, 2013, 56(3): 212-221.
- 30 Newman SL. Cell-mediated immunity to histoplasma capsulatum[J]. Semin Respir Infect, 2001, 16(2): 102-108.
- 31 Brenndorfer ED, Sallberg M. Hepatitis C Virus-Mediated Modulation of Cellular Immunity[J]. Arch Immunol Ther Exp(Warsz), 2012, 60(5): 315-329.

(2019-08-01 收稿 2020-02-28 修回)

(上接第 154 页)

- 13 Stucki A, Rivier AS, Gikic M, et al. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination[J]. Blood, 2001, 97(7): 2121-2129.
- 14 张秀莲, 张伟华, 范星火, 等. LFA-1 与 ICAM-1 在急性髓性高白细胞白血血病中的表达[J]. 白血病·淋巴瘤, 2006, (3): 174-175.
- 15 Novotny JR, Nückel H, Dührsen U. Correlation between expression of CD56/NCAM and severe leukostasis in hyperleukocytic acute myelomonocytic leukaemia[J]. Eur J Haematol, 2006, 76(4): 299-308.
- 16 Pinheiro RF, Santiago SP, Lopes A, et al. Pulmonary leukostasis mimicking tuberculosis in endemic area[J]. Leuk Res, 2010, 34(5): e128-129.
- 17 Kaminsky DA, Hurwitz CG, Olmstead JJ. Pulmonary leukostasis mimicking pulmonary embolism[J]. Leuk Res, 2000, 24(2): 175-178.
- 18 Novotny JR, Müller-Beissenhertz H, Herget-Rosenthal S, et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome[J]. Haematol, 2005, 74(6): 501-510.
- 19 Piccirillo N, Laurenti L, Chiusolo P, et al. Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high-risk hyperleukocytosis[J]. Hematol, 2009, 84(6): 381-382.
- 20 孟广强, 陈以娟, 郭慧霞, 等. 高白细胞急性髓系白血病早期死亡临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(2): 113-115, 135.
- 21 Prasad KN, Manjunath P, Priya L, et al. Overcoming the problem of pseudohypoxemia in myeloproliferative disorders: Another trick in the bag[J]. Indian J Crit Care Med, 2012, 16(4): 210-212.
- 22 Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(2): 147-154.
- 23 Van de Louw A. Effect of leukapheresis on blood coagulation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(2): 214-219.
- 24 Oberoi S, Lehmbecher T, Phillips B, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Leuk Res, 2014, 38(4): 460-468.
- 25 Malkan UY, Özcebe OI. Leukapheresis do not improve early death rates in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(6): 880-882.
- 26 Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis[J]? Transfus Apher Sci, 2018, 57(1): 4-7.
- 27 Ali AM, Mirakhimov AE, Abboud CN, et al. Leukostasis in adult acute hyperleukocytic leukemia: a clinician's digest[J]. Hematol Oncol, 2016, 34(2): 69-78.
- 28 孟广强, 陈以娟, 张晶晶, 等. HAML 诱导治疗前阿糖胞苷持续静脉滴注临床疗效观察[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(3): 385-387.
- 29 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, (3): 179-183.
- 30 Ferro A, Jabbour SK, Taunk NK, et al. Cranial irradiation in adults diagnosed with acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis and neurologic dysfunction[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(1): 105-109.
- 31 Azoulay É, Canet E, Raffoux E, et al. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukaemia[J]. Eur Respir J, 2012, 39(3): 648-653.
- 32 刘俊举, 薛艳, 郭学鹏等. 地塞米松对脑膜炎家兔脑脊液中可溶性细胞间黏附分子-1 质量浓度变化的影响[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(14): 3283-3285.
- 33 李惠长, 翁吴斌, 刘昌明等. 低温联合地塞米松对大鼠睾丸扭转复位后 ICAM1 表达的影响及生精功能的保护作用[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(7): 618-623.
- 34 Ramudo L, Yubero S, Manso MA, et al. Effects of dexamethasone on intercellular adhesion molecule 1 expression and inflammatory response in necrotizing acute pancreatitis in rats[J]. Pancreas, 2010, 39(7): 1057-1063.
- 35 Ionescu D, Margarit S, Hadade A, et al. The effects of a small dose of dexamethasone on cell adhesion molecules during laparoscopic cholecystectomy[J]. Drugs R D, 2011, 11(4): 309-316.
- 36 Bertoli S, Picard M, Bérard E, et al. Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2018, 103(6): 988-998.

(2019-02-20 收稿 2019-06-25 修回)