

· 临床论著 ·

HIV 感染合并组织胞浆菌病 7 例 临床观察及误诊分析

张炜 徐小平 瞿章书 洪桥爱 汤丽娟 姚茂军 黄健生 徐兰芳

【摘要】 目的 对我院 2006 ~ 2007 年收治的 7 例 HIV 合并组织胞浆菌病病例进行回顾性研究,对比临床表现并进行误诊原因分析。**方法** 从一般资料、临床症状、辅助检查、误诊疾病、确诊方法及确诊经过,分别列项比较。**结果** (1)临床表现多样,7 例患者均有误诊经过:误诊为肺结核 3 例,伤寒 1 例,血液病 2 例,淋巴瘤 1 例。误诊时间:最短 1 个月,最长 12 个月,平均 5 个月;(2)治疗:抗口腔真菌感染相对有效。均因误诊未能及时确诊,而未使用 HIV 抗病毒用药;(3)7 例患者,最终 5 例死亡,2 例出院门诊未能随访。**结论** (1)HIV 感染合并组织胞浆菌病极易误诊,病死率高。组织胞浆菌感染后,在免疫功能低下时可发展成播散型组织胞浆菌病(disseminated histoplasmosis),累及单核巨噬细胞系统,如骨髓、肝、脾、淋巴结等。在病情进展过程中,其临床表现和相关实验室检查呈多样性,X 片及 CT 近似结核、淋巴结肿大,要与与淋巴结结核及淋巴瘤鉴别,血细胞减少并感染症多误诊为血液病等,且治疗效果极差;(2)误诊的原因分析:①满足于对常见病、多发病的诊断;②病情早期临床表现多样,缺乏特异性,易以偏概全;③忽视接诊时详细询问病史及完善体格检查。

【关键词】 HIV 感染;组织胞浆菌病;误诊分析

Seven cases of HIV infection combined with histoplasmosis: clinical observations and analysis of misdiagnosis ZHANG Wei, XU Xiao-ping, QU Zhang-shu, Hong Qiao-ai, TANG Li-juan, YAO Mao-jun, HUANG Jian-sheng, XU Lan-fang. The first Municipal Hospital Affiliated to Jishou University, Jishou 416000, China

Corresponding author: ZHANG Wei, Email: maxdoctor@qq.com

【Abstract】 Objective Seven cases diagnosed as HIV infection combined with histoplasmosis in our hospital from 2006 to 2007 were studied retrospectively, the clinical manifestations were compared and the reasons for misdiagnosis were analysed. **Methods** Six indexes were compared respectively: general information, clinical symptoms, supplementary examination, misdiagnosed diseases, diagnosis methods and the process of diagnosis. **Results** (1) Clinical manifestations of 7 cases diversified and all had been misdiagnosed: 3 cases misdiagnosed as tuberculosis, 1 case as

作者单位:416000 湖南 吉首,吉首大学附属第一人民医院

通讯作者:张炜,Email: maxdoctor@qq.com

typhoid, 2 cases as blood disorders and lymphoma in 1 case. Misdiagnosis lasted; the shortest for 1 month and the longest for 12 months, with an average of 5 months. (2) Treatment: oral anti-fungal drugs is relatively effective, while anti-HIV virus medication was not carried out due to misdiagnosis. (3) Five of 7 cases died finally and 2 cases discharged from hospital but failed to follow up. **Conclusions** (1) Patients with HIV infection and histoplasmosis are vulnerable to be misdiagnosed and the fatality rate is very high. Capsulatum infection in immunocompromised may develop into disseminated histoplasmosis, involving the monocyte-macrophage system such as bone marrow, liver, spleen, lymph nodes and so on. During the progress, its clinical manifestations and laboratory tests showed the diversity, X-ray and CT inspection are similar to tuberculosis or swollen lymph nodes, so it need to be identified from tuberculosis or lymphoma. The infection symptoms with blood cells reduced were often misdiagnosed as blood diseases, also with poor treatment. (2) Analysis of misdiagnosis reasons: ① doctors are satisfied with common and frequently-occurring diseases diagnosis. ② clinical manifestations of the diseases at early time are diverse which lack the specificity and easy to draw conclusions from a part. ③ reception doctors neglect detailed inquiry of medical history and perfect medical examination.

【Key words】 HIV infection; Histoplasmosis; Analysis of misdiagnosis

组织胞浆菌病(histoplasmosis)是一种少见的真菌感染性疾病。在我国,该病是由荚膜组织胞浆菌(histoplasma capsulatum)所致的深部真菌病,一般经呼吸道感染,侵犯肺部引起急慢性肺损害,其入侵人体是否发病及局限或播散型,均与机体免疫有关,一般症状轻,在免疫功能低下时可发展成播散型组织胞浆菌病(disseminated histoplasmosis),可累及单核巨噬细胞系统如骨髓、肝、脾、淋巴结等。HIV感染患者进入AIDS期后,免疫功能严重受抑,机体对入侵的微生物不能清除,各种机会感染均可能发生。近5年来,随着HIV感染患者及AIDS发病病例的增加,我院住院患者确诊为HIV感染的病例呈逐年上升趋势。其中感染科2006~2007年共收治7例已明确为HIV感染合并组织胞浆菌病病例。因该病临床表现和相关实验室检查呈多样性,极易误诊,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

7例患者中男性6例,女性1例;年龄28~73岁,平均年龄52岁。其中4例有冶游史,1例为静脉药瘾者,另2例流行病学史不详。

二、临床表现

咳嗽、咳痰、反复发热2~6个月者3例;1例患慢性支气管炎10年,反复咳痰、中低热、入院前持续高热1月余;1例反复发热1年余,伴多发全身淋巴结肿大;2例WBC、PLT明显减少,表现为出血、贫血、发热,曾诊断为血液系统疾病。2

例患者有近3~6个月内多型性皮疹表现,4例患者有明显口腔真菌感染征(见图1,2例有典型毛状白斑,2例为鹅口疮样改变)。



图1 为说明口腔真菌感染征象,特将本院及网络收集部分图片做展示

A为鹅口疮样改变:A1、A2分别为本院1例HIV患者鹅口疮治疗前及治疗1周后对比;A3、A4均为典型成人鹅口疮样改变(图片源于湘雅二医院郑煜煌教授课件);B为上腭部白膜(似念珠菌病常见表现);C为毛状白斑样改变(源自网络);D口腔真菌感染征(左侧舌缘可见毛状白斑表现);D1、D2为白膜及毛状白斑表现,广泛分布于舌面;D3、D4为白膜及毛状白斑广泛分布于舌下(图片为笔者所摄)。

三、辅助检查

1. 影像学检查:X线胸片显示肺部有感染征象者6例,其中双肺粟粒状阴影2例,上中肺白色絮状影2例,左上中肺斑片状及条索状影并2 cm×3 cm空洞1例,慢性支气管炎并肺部感染片状、结节状影1例。该6例患者在病情进展中有2例出现少至中量胸水。病变发生在右侧1例,双侧1例伴腹水。早期胸片仅示肺纹理稍多,未发现明显异常者1例。胸部CT检查该6例患者肺部有感染征象,提示病灶总体呈斑片状、结节状及粟粒状阴影,部分有双上肺陈旧性钙化点。其中2例经外院及本院胸部CT曾诊断为肺结核,2例经本院胸部CT提示慢性支气管炎并肺部感染,全肺弥漫性病变及纤维化改变(并有上中肺空洞1例),疑似肺结核,2例胸部CT提示胸水密度影。仅4例患者完善腹部彩超检查:均有肝脾肿大表现;2例有多发腹腔淋巴结肿大;1例有肝、肾实质回声增强;1例有腹水。

2. 肠镜检查(1例):盲肠见一1.0 cm×1.0 cm溃疡,上覆白苔,周边黏膜肿胀;升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠黏膜散在充血、糜烂;直肠黏膜充血水肿,血管网模糊。活检:①盲肠;②乙状结肠,行病理学检查(病理编号:089047)。病理诊断:①(盲肠)黏膜重度慢性炎症,有黏膜缺损,肉芽组织增生,符合溃疡病变;②(乙状结肠)黏膜重度慢性炎症,浅表糜烂。内镜诊断结合病理考虑:肠结核?(图2)。

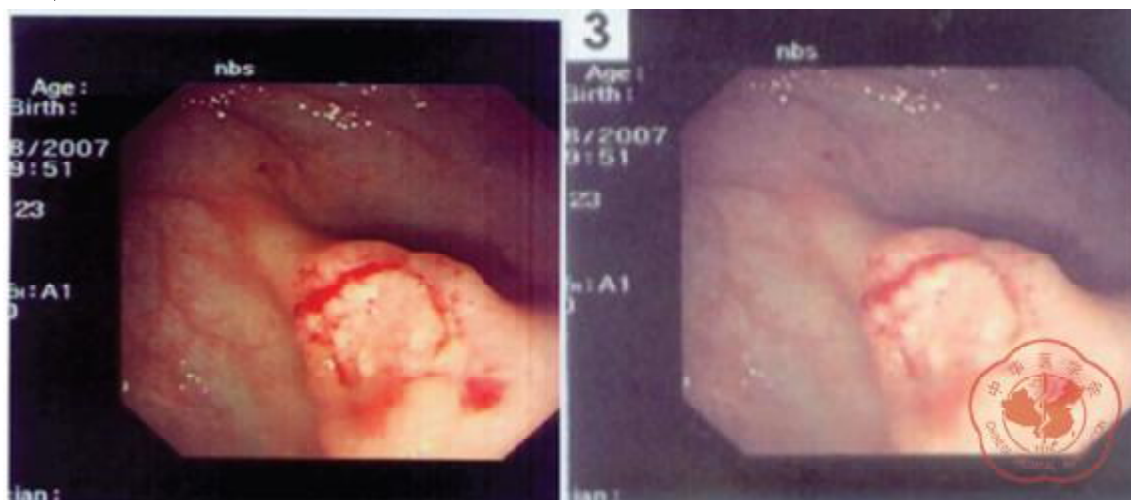


图2 盲肠见一个1.0 cm×1.0 cm大小溃疡,上覆白苔,周边黏膜肿胀

3. 实验室检查:血常规:7例均有不同程度贫血,RBC及Hb下降[Hb平均为(75±15)g/L],其中白细胞总数(WBC)和中性粒细胞百分比(N%)升高者1例;WBC正常,N%升高者2例;WBC、血小板(PLT)下降,中性粒细胞百分比升高者3例;WBC、PLT及RBC(Hb)明显下降患者1例。7例患者中有3例住院过程中WBC、PLT呈进行性下降。凝血酶原时间延长者2例。生化检查:7例均有白蛋白下降;肝功能受损者4例,1例为抗肺结核化疗患者,考虑为药物性肝炎(TBil升高为主,初为60 μmol/L,入院后积极护肝治疗,仍上升至101.6 μmol/L),3例

轻度黄疸(TBil 35 ~ 60 $\mu\text{mol/L}$,以转氨酶升高为主,但 ALT \leq 580U/L,AST \leq 450 U/L);肾功能明显受损者1例。

4. 骨髓穿刺检查:7例患者骨髓涂片均在网状细胞及单核细胞内查到荚膜组织胞浆菌孢子(见图3)。骨髓培养提示霉菌生长,并符合荚膜组织胞浆菌改变。

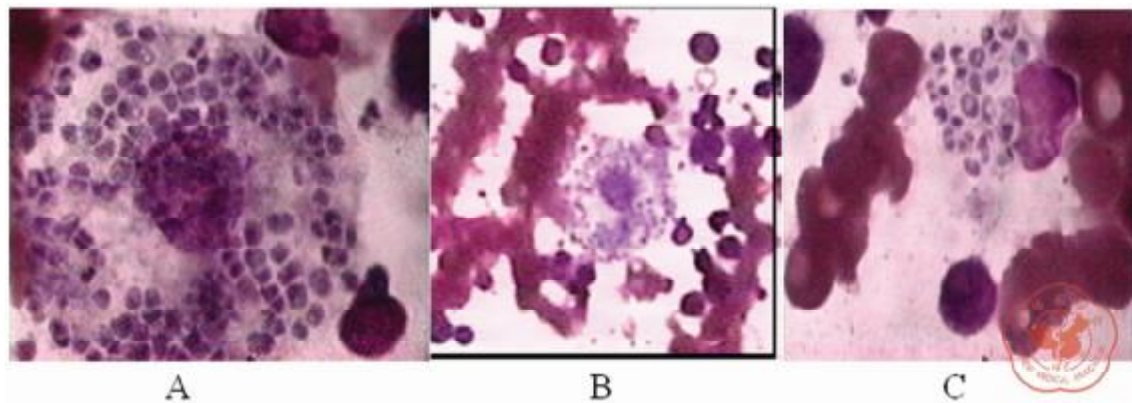


图3 骨髓穿刺涂片染色检查

A,高倍油镜骨髓图片(瑞氏染色,1000 \times),可见网状细胞内大量荚膜组织胞浆菌孢子;B,低倍镜骨髓图片(瑞氏染色,100 \times);C,高倍油镜骨髓图片(瑞氏染色,1000 \times)

三、误诊疾病

7例患者均有误诊经过,误诊为肺结核者3例,伤寒1例,血液病2例,淋巴瘤1例。误诊时间:最短1个月,最长12个月,平均5个月。

四、确诊方法

经我院 HIV-Ab 初筛试验,7例均阳性,并经湖南省、湘西州 CDC 确认血样阳性,进而明确 HIV 感染;7例均行1~2次骨髓穿刺,取骨髓涂片镜检及骨髓培养发现组织胞浆菌而确诊。

五、确诊经过

2例门诊长期发热患者(1例为发热,因伴皮疹、皮肤浅表溃疡并全身多发淋巴结肿大患者,青年男性,沿海打工,当地医院曾考虑淋巴瘤;1例为当地县医院骨髓穿刺曾考虑再障、白血病并有肺部感染的血液病患者,中年女性),接诊高度怀疑 HIV 感染进而完善 HIV-Ab 的筛查及确诊试验,明确 HIV 感染同时完善骨髓穿刺而确诊;3例为原当地确诊肺结核(其中1例曾考虑合并溃疡性结肠炎?肠结核?)而转入我科住院1~5天的患者,入院时持续高热,高度怀疑 HIV 感染,均行1~2次骨髓穿刺,取骨髓涂片镜检及骨髓培养发现组织胞浆菌而明确诊断。另2例为内科住院患者骨髓穿刺考虑组织胞浆菌病后,建议查 HIV-Ab,并完善 HIV-Ab 检测筛查及确诊试验,明确 HIV 感染,由内科转入感染科(1例为血液内科转入,入院时曾考虑为原发性血小板减少症;1例为呼吸内科转入,曾于半年内因发热、咳嗽3次于呼吸内科住院,最后出现持续高热,肥达反应可疑,考虑伤寒

并进一步完善骨髓穿刺检查)。

结 果

一、治疗

按 HIV 感染合并组织胞浆菌病常规方案:氟康唑静滴加伊曲康唑口服,并用氟康唑注射液与 5% NaHCO₃行交替含漱抗口腔真菌感染,并在进食后 3~5 分钟内给予盐水漱口。本组 7 例患者均未能及时确诊病情,而在明确诊断时,已为 HIV 感染的 AIDS 期,并有不同程度肝肾损害及血液系统表现,且部分由于依从性等因素,均未能完善 CD4⁺ 细胞计数及使用 HIV 抗病毒药物。即使完善 CD4⁺ 细胞计数,也已失去抗病毒治疗的时机。

二、愈后

7 例患者中最终有 5 例已明确死亡。2 例门诊未能随访。在此治疗过程中,含漱抗口腔真菌感染的 4 例患者,局部有较好效果,1 周内鹅口疮开始好转,而 2 例有毛状白斑患者在 10 天后,典型口腔改变基本消失。

2 例门诊入院患者,因 HIV-Ab 初筛阳性,当骨髓穿刺明确组织胞浆菌病的诊断后,劝说下入院 1~3 日留观治疗。后病情相对平稳,自行离院,未能随访。另 5 例患者中,3 例恶化出院(随访中,1 例半月后死亡、2 例 1 月后死亡),2 例住院治疗 2~3 周内死亡:1 例为进行性营养不良,后突发呼吸循环衰竭、休克死亡;1 例为严重感染,全身性出血倾向,消化道大出血,突发失明、躁动、出血加重,抢救无效死亡,不排除颅内大出血可能。

讨 论

1. 病原及临床表现:组织胞浆菌病有美洲型和非洲型两种,美洲型组织胞浆菌病由有荚膜的组织胞浆菌引起,由带菌灰尘经空气传播,通过呼吸道进入人体。在人体免疫力低的情况下,首先引起肺部感染。如吸入大量孢子可引起肺以外脏器感染,儿童还可经消化道感染。流行区的动物亦可被感染,但动物之间或动物与人之间尚无直接传播的确切证据(但 Salomon 等曾有关于蝙蝠感染游人的报道,待进一步取证)。非洲型组织胞浆菌病病原菌为一种较大的、厚壁的杜氏组织胞浆菌,经带菌土壤污染皮肤而传入人体。本组 7 例患者骨髓穿刺所示为荚膜型组织胞浆菌,即属美洲型组织胞浆菌病。组织胞浆菌对正常人而言大多表现为隐性感染,多有自限性,只有当免疫功能极为低下时方可发病。本组患者系 HIV 感染患者,免疫功能低下,符合其急慢性感染条件。

在 HIV 感染的患者中,因免疫功能进行性低下,特别是进入 AIDS 期后,组织胞浆菌病的临床特征得到充分表现:本组 7 例患者中肺型者 3 例,肺型合并播散型全身感染者 4 例。播散型大多由急性肺型恶化引起,主要表现为畏寒、发热、干咳、胸痛,甚至消瘦、乏力、盗汗、咯血、贫血、白细胞减少、进行性肝脾肿大、淋巴结肿大,严重者可出现肝功能损害、黄疸、低蛋白血症、腹水等。该病还可出现其他表现形式,如皮肤溃疡、口腔溃疡、结肠损害、泌尿道感染、心内膜炎、脊柱炎、病理

性骨折等。依其多样的临床表现形式,可分别称为相应部位的组织胞浆菌病。本组中有1例曾完善肠镜检查并行病理查,表现为肠道黏膜重度炎症、溃疡及肉芽组织增生,类似于肠结核表现。

2. 诊断标准:HIV感染者免疫功能低下,故极易合并真菌感染及结核分枝杆菌感染。首先明确HIV感染:要求完善HIV确诊试验,一般由省CDC或地区级CDC完成。其次明确组织胞浆菌感染的深部感染:血或骨髓涂片中查到荚膜组织胞浆菌、血或其他标本的真菌培养与鉴定、骨髓或其他活检材料的组织病理学检查等。另外,检测血浆中的抗原、抗体也是诊断该病的一种方法。本组7例均由骨髓穿刺确诊。

3. 误诊分析及建议:①满足于对常见病、多发病的诊断。临床医师对HIV感染合并组织胞浆菌病认识不足,仅满足于对常见病、多发病的诊断。组织胞浆菌病的发病经过及影像学改变与结核病有很多相似性^[1]。本组患者有咳嗽、发热、胸痛、胸闷、盗汗等症状,3例X线胸片示肺结核改变,血象并不高,1例胸水检查为渗出液改变,且临床表现与结核中毒症状相似,即考虑结核诊断。尤其在胸部CT考虑为粟粒性肺结核时,血行播散型肺组织胞浆菌病与血行播散型肺结核有影像学相似性而更易误诊。此外,本组3例误诊为肺结核患者中有1例PPD(新结核菌素试验)强阳性,半年前于当地医院及防疫站明确肺结核诊断,并有颈部等处浅表淋巴结肿大,且当地病检淋巴结为干酪性坏死,抗结核治疗尚有效时,更对肺结核的诊断深信不疑,但却不知组织胞浆菌亦可出现干酪性坏死^[3]等相似病理表现,故综合分析认为:满足于对常见病、多发病的诊断,仅以X线胸片和胸部CT检查考虑结核病为依据,使肺组织胞浆菌病或播散型组织胞浆菌病极易误诊肺结核。PPD试验也只能作为参考。因此笔者认为血培养及骨髓穿刺、骨髓培养应作为中长期发热患者的常规检查,不可忽视。特别是对已明确为肺结核的患者,当出现反复发热及免疫力低下表现时;或慢性支气管炎反复发作,间隔时间过短,疗效不佳时,都不能局限于已有诊断,有必要进一步分析病情的其他可能性,并积极完善骨髓穿刺检查,必要时可进行多次骨髓穿刺以明确诊断;②病情早期临床表现多样,缺乏特异性,易以偏概全。HIV合并组织胞浆菌病患者大多免疫功能低下,但在病情进展过程中,其临床表现和相关实验室检查呈多样性,故极易误诊。未能全面分析病情,明确诊断比较困难,误诊率高。临床常见多发淋巴结肿大,应与淋巴结结核及淋巴瘤鉴别。发热乏力,WBC、PLT及Hb下降时应与血液系统疾病鉴别;伴有咳嗽、咳痰,发热并出现胸水时可伴有胸闷,需与其他肺、胸膜疾病做鉴别诊断。HIV合并组织胞浆菌病患者的个体免疫力不同,在不同患者有不同表现,在同一患者不同时期亦有差别。部分患者进展迅速,有些则相对缓慢,但其发生发展均有一个动态过程。随着病情进展(特别是HIV感染者已进入AIDS期时),最终以持续发热、全身多器官系统受累为主要表现,如皮肤、口腔、肺部、骨及关节等。本组疾病,前期发热并有肥达反应阳性的沙门菌交叉感染者,极易误诊为伤寒。中期X线胸片及CT可与结核相似。后期淋巴结肿大并侵犯骨

髓, WBC、PLT 及 Hb 下降程度可能加重, 可有出血、贫血表现, 并因持续高热, 使用激素, 积极用高效广谱抗菌素治疗后, 进一步出现二重感染加重, 可出现全身性真菌感染表现。故对发热超过半月以上, 应用高效广谱抗菌素治疗无效, 或有全身性真菌感染表现的患者, 有针对性的 HIV-Ab 的检测筛查, 应作为常规。当然本组中有类似 HIV 合并一般性真菌感染情况, 要加以鉴别。骨髓穿刺亦为鉴别的主要手段之一, 特别对于有血象改变的患者, 有利于与血液病鉴别, 并优于血液及其他组织病理学检查, 能及时发现组织胞浆菌。③忽视接诊时详细询问病史及认真完善体格检查, 仅片面强调 X 线胸片及肺部 CT 检查, 以及院外相关检查资料的误导, 常常先入为主。接诊医师查看相关外院资料后, 常主观认为患者诊断相对明确, 此成为 HIV 合并组织胞浆菌病误诊为结核病及血液病的主要原因之一。4 例患者(1 例门诊及 3 例住院患者)均有明显口腔真菌感染征, 为免疫功能低下表现, 而其发热病例口腔咽峡部常规检查, 却被当地医师及接诊分诊医师所忽视。

参 考 文 献

- 1 秦启贤. 组织胞浆菌病. 见: 陈灏珠, 主编. 实用内科学(上册). 第 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 575-576.
- 2 张梅春, 胡成平, 陈琼. 艾滋病合并组织胞浆菌病 1 例. 中国实用内科杂志, 2005, 25: 274.
- 3 沈利汉, 张力燕, 戴路明. 肺组织胞浆菌病误诊为肺结核 3 例. 中国误诊学杂志, 2004, 4: 1946.
- 4 Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev, 2007, 20: 115-132.
- 5 Salomon J, Flament Saillour M, De Truchis P, et al. An outbreak of acute pulmonary histoplasmosis in members of a trekking trip in Martinique, French West Indies. J Travel Med, 2003, 10: 87-93.
- 6 Rickerts V, Bialek R, Tintelnot K, et al. Rapid PCR-based diagnosis of disseminated histoplasmosis in an AIDS patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002, 21: 821-823.

(收稿日期: 2008-11-10)

(本文编辑: 温少芳)

张炜, 徐小平, 瞿章书, 等. HIV 感染合并组织胞浆菌病 7 例临床观察及误诊分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(3): 270-277.