

经皮肺穿刺活检在血液病患者侵袭性真菌病中的诊断价值

钟启 刘爽 朱阳敏 姚孟冬 杜苑苑 郑丽玲
谭友平 黄竞 刘志 欧瑞明 张青

Diagnostic value of the lung biopsy in hematologic patients with invasive fungal disease Zhong Qi, Liu Shuang, Zhu Yangmin, Yao Mengdong, Du Yuanyuan, Zheng Liling, Tan Youping, Huang Jing, Liu Zhi, Ou Ruiming, Zhang Qing
Corresponding author: Zhang Qing, Department of Hematology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China. Email:zhqing@vip.163.com

血液病患者侵袭性真菌病(IFD)的发病率呈逐年上升趋势^[1-2]。血液病患者常伴有血细胞减少、免疫功能不全,且大剂量激素、免疫抑制剂以及各种广谱抗生素的大量应用,使得血液病患者成为真菌感染的高危人群^[3]。肺部真菌感染居深部真菌感染的首位,目前常用的检查手段如胸部CT、病原培养、抗原抗体检测等在疾病确诊方面均存在不足,而肺组织病理学结果是确诊IFD的金标准,经皮肺穿刺活检术可获得病理学诊断,对指导临床治疗有重要意义^[4,5]。我们自2012年9月至2016年11月对拟诊为肺部真菌感染的26例患者进行了CT引导下经皮肺穿刺活检,现对其诊断价值及安全性回顾如下。

病例与方法

1. 病例:以2012年9月至2016年11月广东省第二人民医院血液科接受CT引导下经皮肺穿刺活检的26例患者为研究对象。男18例,女8例,中位年龄42.5(21~77)岁。急性髓系白血病8例,急性淋巴细胞白血病8例,慢性淋巴细胞白血病、重型再生障碍性贫血各2例,骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤各1例,其他2例。临床表现:1例无症状;2例仅发热,无咳嗽;22例有咳嗽表现,干咳4例,发热伴咳嗽14例,其中咳嗽伴咳血丝痰3例,咳嗽伴胸痛3例。21例咳痰患者均行痰培养,其中4例阳性,分别检出白色念珠菌、溶血葡萄球菌、格氏链球菌、阴沟肠杆菌。16例发热患者行血培养检查,2例血培养见铜绿假单胞菌,1例见奴卡菌。胸部CT显示斑片状,云雾状模糊影,肺内结节、实变,肿块并空洞形成,部分可见“晕征”,胸腔积液等表现(表1)。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.017

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81400168);广东省医学科研基金(A2017266)

作者单位:510317 广州,广东省第二人民医院血液科

通信作者:张青,Email:zhqing@vip.163.com

2. 经皮肺穿刺活检指征及禁忌证:穿刺指征:患者处于免疫抑制状态,有广谱抗生素应用史,前期抗感染疗效不佳或反复,G试验和GM试验无法提供明确的信息,胸部CT提示近胸膜有结节、实变,部分可见“晕征”及“空洞”形成。并于穿刺前均行血常规、凝血功能、心电图、胸部CT平扫±多期增强检查。禁忌证:①严重肺气肿、肺纤维化、肺动脉高压者及合并肺内或胸腔内化脓性病者;②疑为肺内血管病变如动脉瘤、静脉畸形、动脉瘤者;③有严重出血倾向而不能纠正者;④穿刺针行径有肺大疱或肺囊肿者;⑤恶病质及不能配合者。

3. 穿刺方法:患者取仰卧位或俯卧位,扫描范围包括病灶再上下扩展约2 cm进行平扫扫描,扫描层厚5 mm,评价肺部病变情况,利用CT上的激光定位线选择最佳穿刺点和入路,TSK活检针(槽式切割针)20 G进行穿刺,达到病灶区域后获取组织,常规固定后送检病理。术后常规CT检查观察有无气胸及病灶周围出血等并发症。

4. IFD诊断标准:诊断标准参照2017年《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)》^[6]关于IFD的确诊标准。

结 果

1. 肺穿刺病理诊断:26例患者肺穿刺活检物送病理组织学检查,11例确诊为肺部IFD,检出曲霉菌3例、毛霉菌3例、念珠菌2例、组织胞浆菌1例、新型隐球菌1例,分类不明真菌1例。其他病变包括:炎症改变9例(其中奴卡菌2例),结核2例,病毒1例,肿瘤1例。无效2例。疾病诊断率为92.3%(24/26),真菌总阳性率为42.3%(11/26)。

2. 肺穿刺并发症:穿刺术后3例发生气胸(11.5%),其中1例为单纯气胸,肺部压缩30%,未特殊处理自行吸收好转;1例为液气胸,予抗感染治疗2周后好转;1例发生血气胸,于手术当天死亡。

3. 治疗后疗效评价:全部26例患者中,2例自动出院失访,24例留院接受治疗。留院治疗者24例,因肺穿病理结果而更改治疗方案者为23例,占95.8%(23/24)。仅1例患者穿刺当天死于血气胸,未及调整治疗方案。更改治疗方案后4例患者获完全缓解(CR),13例患者获部分缓解(PR),总有效率为70.8%(17/24)。死亡率为19.2%(5/24)。肺穿刺活检假阴性率为3.85%(1/26):例14 G试验>1 000 ng/L,高度怀疑真菌感染,肺穿刺活检无真菌依据,行肺楔形切除术,术后病理仍未见典型真菌改变,予伏立康唑+两性霉素B临床经

表 1 肺穿刺活检血液病患者的临床特征及治疗转归

例号	性 别	年 龄	疾 病 类 型	临 床 表 现	胸 部 CT 表 现	病 理 诊 断	穿 刺 并 发 症	抗 感 染 治 疗 方 案	疗 效 及 转 归
1	男	28	ALL ^a	发热、咳嗽、咳痰	多发结节状病变,部分病灶周边可见“晕征”	曲霉菌	无	伏立康唑+两性霉素 B	死亡
2	男	41	ALL	咳嗽、咳痰	实变并“空洞”形成	曲霉菌	无	伏立康唑	部分缓解
3	男	54	AML	发热、咳嗽、咳血丝痰	多发结节状病变,部分病灶并“空洞”形成	曲霉菌	无	伏立康唑	部分缓解
4	男	39	SAA	咳嗽、咳血丝痰	单发结节状病变,病灶周边可见“晕征”	毛霉菌	无	伏立康唑+两性霉素 B	死亡
5	男	57	AML	咳嗽、咳痰	单发结节状病变,病灶周边可见“晕征”	毛霉菌	无	伏立康唑+两性霉素 B+米卡芬净	死亡
6	男	53	SAA	发热、咳嗽、咯血	肺叶实变	毛霉菌	无	米卡芬净+泊沙康唑+手术切除	部分缓解
7	女	59	AML	咳嗽、咳血丝痰	多发结节状病变并胸腔积液	念珠菌	无	伏立康唑+两性霉素 B+米卡芬净	部分缓解
8	男	40	AML	咳嗽、咳痰	肺部实变	念珠菌	血气胸	头孢哌酮/舒巴坦	死亡
9	女	49	MM ^a	咳嗽、咳痰	肺部实变	组织胞浆菌	无	米卡芬净	完全缓解
10	女	28	ALL ^a	发热、咳嗽、咳痰	肺部实变	新型隐球菌	无	伏立康唑+两性霉素 B	完全缓解
11	男	44	AML	发热、干咳	多发结节状病变,部分病灶并“空洞”形成,胸腔积液	分类不明真菌	无	伏立康唑+两性霉素 B	部分缓解
12	男	28	ALL	发热、咳嗽、咳白色黏痰	多发结节状病变	炎症	无	利奈唑胺	部分缓解
13	男	49	CLL	发热、咳嗽、咳痰、伴左侧胸痛	多发斑片状影并实变	炎症	无	头孢哌酮/舒巴坦+两性霉素 B+SMZ	疾病稳定
14	男	37	ALL	发热、无咳嗽	多发磨玻璃影并单发结节状病变	炎症	液气胸	伏立康唑+两性霉素 B	部分缓解
15	女	76	CLL/SLL	发热、无咳嗽	多发斑片状影并实变	炎症	无	头孢哌酮/舒巴坦+万古霉素	部分缓解
16	男	47	AML	发热、干咳、右侧胸痛	肺部实变	炎症	无	两性霉素 B+替加环素+更昔洛韦	疾病进展
17	男	53	MDS	发热、咳嗽、咳黄痰	多发斑片状影并胸腔积液	炎症	无	伏立康唑+更昔洛韦+利奈唑胺	部分缓解
18	男	48	AML	干咳	多发结节状病变并实变	炎症	少量气胸	万古霉素+伏立康唑+两性霉素 B	部分缓解
19	男	21	ITP	发热、干咳、伴右侧胸痛	多发结节状病变	奴卡菌	无	利奈唑胺	部分缓解
20	女	38	Evans 综合征	高热、咳嗽、咳痰	多发结节状病变	奴卡菌	无	利奈唑胺+SMZ	完全缓解
21	男	49	NHL	发热、无咳嗽	左上肺舌段实变	结核	无	左氧氟沙星	失访
22	女	33	ALL ^a	发热、咳嗽、咳黄痰	右下肺中心实变,右侧少量胸腔积液,右肺门及纵隔内多发肿大淋巴结	结核	无	异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇	完全缓解
23	男	21	ALL ^a	咳嗽、咳黄痰	多发结节状病变,部分病灶并“空洞”形成	CMV 肺炎	无	更昔洛韦	部分缓解
24	男	24	ALL	无症状	多发结节状病变并斑片状影	肿瘤	无	无	死亡
25	女	77	继发性血小板减少	咳嗽	肿块形成	无效穿刺	无	无	失访
26	女	28	AML ^a	发热、咳嗽、咳黄白痰	多发结节状病变并实变	无效穿刺	无	哌拉西林/他唑巴坦	部分缓解

注: ^a 为 allo-HSCT 后; MM: 多发性骨髓瘤; ALL: 急性淋巴细胞白血病; AML: 急性髓系白血病; SAA: 重型再生障碍性贫血; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; SLL: 小淋巴细胞淋巴瘤; MDS: 骨髓增生异常综合征; NHL: 非霍奇金淋巴瘤; SMZ: 复方磺胺甲恶唑

验性抗真菌治疗达PR,治疗后体温得到控制,复查胸部CT病灶较前吸收好转。

讨 论

CT引导下经皮肺穿刺对肺部良恶性病变的诊断率>70%。诊断性穿刺并发症少,患者长期生存率显著优于手术切除病灶,尤其利于真菌感染的长期治疗^[7]。本组患者采用CT引导下经皮肺穿刺活检,疾病诊断率为92.3%(24/26),真菌总阳性率为42.3%(11/26),与国外真菌感染经组织病理学确诊率基本相似。不仅针对IFD,CT引导下经皮肺穿刺活检对其他病原体的诊断也大有帮助。

经皮肺穿刺活检的常见并发症为气胸、肺出血、咯血等。气胸的发生与患者年龄>60岁,病灶直径≤3m及穿刺针进入肺组织深度有关,在肺气肿及肺大泡患者中易发生^[8-9]。应用抽吸针和切割针活检气胸发生率为6%~43%;肺出血发生率为3.5%~8.3%。本组病例穿刺活检后气胸发生率为11.5%。术后1例发生血气胸,术前查PLT $46 \times 10^9/L$,凝血功能均正常。穿刺后患者突发咯血,急行床边X线片提示血气胸,考虑为穿刺损伤罕见的血管畸形所致,穿刺当天患者死亡。对于PLT(30~50) $\times 10^9/L$ 的患者,并非经皮肺穿刺的禁忌证,术后需备好血小板及红细胞,及时输注。

本组确诊为曲霉菌的患者予伏立康唑单药抗真菌治疗2例有效,1例无效死亡。而毛霉菌进展迅速,病死率高,伏立康唑无效。两性霉素B对多种深部真菌如新型隐球菌、假丝酵母菌、组织胞浆菌、毛霉菌等均有较强的抗菌作用,但其易引起不可逆性肾功能损害,患者较难耐受大剂量、长疗程应用。本组确诊毛霉菌3例,2例无效,1例予两性霉素B+米卡芬净治疗后无明显好转且出现肾功能损害,停用两性霉素B,手术切除病灶,联合泊沙康唑治疗后达PR。泊沙康唑是最新的三唑类抗真菌剂,与两性霉素B脂质体被推荐用于毛霉菌的治疗^[10]。故对于毛霉菌感染患者,应首先考虑应用脂质体两性霉素B,联合泊沙康唑或手术切除病灶,可提高疗效,改善生存。棘白菌素类药物可作为侵袭性念珠菌或曲霉菌感染的较好选择。1例诊断为组织胞浆菌者予米卡芬净治疗,达CR。文献报道肺穿刺活检假阴性率1.6%~12.5%,本组例14可能就存在这种情况。真菌感染组织病理学确诊和拟诊具有不一致性,其原因可能与穿刺取材的部位有关,因未能取到感染部位而仅表现为炎性改变;另外还同操作人员的技术水平、病灶自身性质、引导设备等因素也有关。临床上高度怀疑真菌感染,穿刺结果如怀疑假阴性者可继续经验性抗真菌治疗。本组病例对于病理结果提示非真菌感染者,包括有奴卡菌感染、CMV感染和结核感染,我们根据病理结果及时停用了抗真菌药物,更换为针对性治疗,取得满意疗效,改善了预后。

综上所述,CT引导下经皮肺穿刺活检是一种安全、有效的诊断手段,出血风险可控,血小板减低不是禁忌证。并且,

除真菌感染外,肺穿刺活检对于其他病原菌的检出也为肺部感染的治疗指明了方向,提高了治疗的有效率,改善了转归。但由于结果存在一定的假阴性率,不能完全依据其病理结果指导临床工作,必要时亦需结合患者的病情及时给予经验性抗真菌治疗。

参 考 文 献

- [1] Hu R, Jiang XY, Wu Y. Risk factors for invasive pulmonary fungal infection in patients with hematological malignancies not receiving hematopoietic stem cell transplant [J]. *Neoplasma*, 2012, 59(6):669-675. DOI: 10.4149/neo_2012_085.
- [2] Zhang P, Jiang EL, Yang DL, et al. Risk factors and prognosis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplantation recipients: a single-institution experience [J]. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12(4):316-321. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00497.x.
- [3] Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, et al. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66 Suppl 1:i5-14. DOI: 10.1093/jac/dkq437.
- [4] Kropshofer G, Meister B, Lass-Flörl C, et al. Why is biopsy of suspected fungal lung lesions necessary? [J]. *Med Mycol Case Rep*, 2013, 2:141-143. DOI: 10.1016/j.mmcr.2013.08.002.
- [5] 袁晓莉,朱尊民,张茵,等.肺活检在血液病患者肺部感染中的诊断价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(8):657-659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.017.
- [6] 中国侵袭性真菌感染工作组.血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版) [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(6):453-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.015.
- [7] Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, et al. The outcome of pulmonary resection for invasive fungal infection complicating haematological malignancy [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 45(2):e1-5. DOI: 10.1093/ejcts/ezt518.
- [8] Priola AM, Priola SM, Cataldi A, et al. Diagnostic accuracy and complication rate of CT-guided fine needle aspiration biopsy of lung lesions: a study based on the experience of the cytopathologist [J]. *Acta Radiol*, 2010, 51(5):527-533. DOI: 10.3109/02841851003691979.
- [9] Ayyappan AP, Souza CA, Seely J, et al. Ultrathin fine-needle aspiration biopsy of the lung with transfissural approach: does it increase the risk of pneumothorax? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191(6):1725-1729. DOI: 10.2214/AJR.08.1110.
- [10] Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 3:5-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12371.

(收稿日期:2017-09-03)

(本文编辑:刘爽)