

论 著

肺毛霉菌病CT表现(附4例报告并文献复习)*

牟俊^{1,2} 刘江勇^{1,2} 王 骋^{1,2,*}
刘新峰^{1,2}

1.贵州省人民医院医学影像科

(贵州 贵阳 550002)

2.贵州省省级重点建设单位(医学影像学)

(贵州 贵阳 550002)

【摘要】目的 探讨肺毛霉菌病的CT表现。**方法** 回顾性分析4例经病理活检证实为肺毛霉菌病患者的临床及CT影像资料。**结果** 4例患者CT表现: 1例双肺多发、3例单肺多发结节或肿块影。3例见树芽征、空气新月征, 4例见晕征, 2例见反晕征, 2例见低密度征。4例患者均有不同程度气管及血管侵犯, 1例侵犯左主支气管并肺动脉瘤形成, 1例合并肺栓塞。4例均伴纵隔及肺门淋巴结增大。3例合并胸腔积液, 2例合并心包积液。**结论** 肺毛霉菌病影像学表现随着病程的变化表现为不同的胸部CT改变并肺外侵犯, 当出现反晕征和低密度征, 血管或支气管侵犯时, 需考虑肺毛霉菌病的可能。

【关键词】 肺毛霉菌病; 体层摄影术, X线计算机; 反晕征

【中图分类号】 R563; R445.3

【文献标识码】 A

【基金项目】 贵州省卫健委科学技术基金项目(gzkwj2021-373; gzkwj2023-467); 贵州省科技成果应用及产业化计划项目(黔科合成果[2019]4445; 黔科合成果-LC[2023]022)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.021

CT Findings of Pulmonary Mucormycosis: Report of 4 Cases with Literature Review*

MOU Jun^{1,2}, LIU Jiang-yong^{1,2}, WANG Cheng^{1,2,*}, LIU Xin-feng^{1,2}.

1.Department of Radiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

2.The Key Construction Discipline of Guizhou Province(Medical Imaging), Guiyang 550002, Guizhou Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the CT findings of pulmonary mucormycosis.**Methods** Retrospectively analysis of the clinical and CT data of 4 patients with pulmonary mucormycosis confirmed by pathological biopsy.**Results** The CT findings of 4 patients showed multiple nodules or masses in both lungs in 1 case,multiple nodules or masses in single lung in 3 cases,air crescent sign and tree-in-bud pattern in 3 cases,halo sign in 4 cases,reversed halo sign in 2 cases and hypodense sign in 2 cases.All the 4 patients had varying degrees of tracheal and vascular invasion,1 invaded the left main bronchus and had pulmonary artery aneurysm formation,and 1 had a combined pulmonary embolism.3 cases were complicated with pleural effusion,2 cases with pericardial effusion and 4 cases with mediastinal and hilar lymph node enlargement.**Conclusion** The imaging manifestations of pulmonary mucormycosis present different pulmonary CT changes with the course of the disease,pulmonary mucormycosis should be considered when the pulmonary CT presents with reversal halo sign and hypodense sign, vascular or bronchial are involved.

Keywords: Pulmonary Mucormycosis; Tomography; X-ray Computed; Reversal Halo sign

肺毛霉菌病(pulmonary mucormycosis, PM)是毛霉菌侵犯肺部引起的真菌感染, 发病率较低, 临床表现无特异性, 但病程进展快, 死亡率较高, 诊断较困难。肺毛霉菌病常发生于免疫力低下或缺陷患者, 如: 患有血液系统恶性肿瘤、糖尿病、实体器官或干细胞移植者等。在我国糖尿病为最常见原因^[1]。本文收集4例经病理确诊的肺毛霉菌病, 着重分析其CT影像特征, 旨在提高对该病的认识, 为临床早期诊断及治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2021年10月至2022年10月, 经纤维支气管镜活检并经病理确诊的肺毛霉菌病患者4例, 男3例, 女1例, 年龄范围30-67岁, 平均年龄48岁。临床表现: 咳嗽咳痰3例, 其中1例合并咯血, 1例合并痰中带血, 出现发热1例。实验室检查: 3例白细胞、C反应蛋白(CRP)升高, 入院时血钾均未见明显减低或升高。4例患者均合并糖尿病, 其中1例1型糖尿病, 3例2型糖尿病。住院周期9-29天, 平均16天。

1.2 检查设备及方法 4例患者均行胸部CT平扫+增强扫描, CT扫描仪: 德国西门子公司, 型号Siemens Somatom Definition、Somatom Definition S+、Somatom Force。扫描条件: 管电压Care kV、Care Dose 4D技术, 自动管电流, 范围从肺尖到肺底, 层厚5mm, 层距5mm, 1mm、0.7mm 薄层重建。图像观察: 肺窗, 窗位: -700HU, 窗宽: 1500HU; 纵隔窗, 窗位: 50HU, 窗宽: 350HU。增强采用非离子碘对比剂(碘海醇注射液), 剂量 65-80mL, 注射速度为3.0-3.5mL/s。

1.3 影像图像分析 由2名高年资胸部影像诊断主治医师分析住院期间患者所有CT检查图像, 意见不一致时通过协商或请示主任医师达成一致结论。根据2021年发布的侵袭性肺曲霉病和毛霉菌病的影像学指南^[2]确定主要观察征象, 包括: 结节、肿块、实变、空气支气管征、树芽征、晕征、反晕征、低密度征、空气新月征。同时记录病变部位、数量(单发、多发)、大小, 支气管、血管侵犯情况, 伴随征象: 胸腔、心包积液, 纵隔或淋巴结增大, 副鼻窦炎等。

2 结果

2.1 临床资料(见表1)

2.2 CT征象分析 本组4例患者, 1例双肺多发, 3例单肺多发。肺窗均表现为多发结节或肿块影, 肺外带分布为主, 病变内有不同程度实变, 其内少见空气支气管征, 其中3例见树芽征、空气新月征, 空气新月征表现为空洞内新月形透亮区, 空洞内“球”密度不均, 可见气泡(图1)。

4例均见晕征, 2例见反晕征, 反晕征表现为一个磨玻璃样影的区域, 其周围存在一个实变环(图2)。2例见低密度征, 低密度征指在结节或肿块内散在的低衰减的中心区域。4例均有不同程度气管及血管侵犯, 表现为血管或气管、支气管壁毛糙、管腔变细狭窄, 甚至截断, 1例侵犯左主支气管并肺动脉瘤形成(图3), 1例合并肺栓塞。增强检查结节或肿块、囊壁可有不同程度的强化, 坏死部分未见强化。

2.3 伴随征象 本组4例中4例均伴纵隔及肺门淋巴结增大。3例合并胸腔积液。2例合并心包积液。2例合并副鼻窦炎(2例未行副鼻窦CT检查)。

【第一作者】 牟俊, 男, 主治医师, 主要研究方向: 心胸部影像诊断。E-mail: moujung@126.com

【通讯作者】 王 骋, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 心血管影像诊断。E-mail: wangcheng7964@163.com

表1 临床资料

病例	糖尿病类型及病程	合并酮症酸中毒	中性粒细胞绝对数($1.8-6.3 \times 10^9/L$)	CRP(0-5mg/L)	血清PH	结核、真菌检查	入院血糖
病例1(M/30Y)	1型, 1年	是	6.76	184.76	7.44	T-SOPT、PPD、G、GM-	28.48
病例2(M/43Y)	2型, 15天	否	7.39	4.71	7.39	T-SOPT+, PPD强阳性, PCR-	22.02
病例3(M/51Y)	2型, 入院发现	是	16.50	179.06	7.41	T-SOPT、PPD、G、GM-	25.54
病例4(F/67Y)	2型, 1月	否	11.57	187.63	7.49	PCR-	8.75



图1A-图1D 男, 30岁, 咳嗽、咳痰、咯血2+周。CT表现(图1A-1D)为右肺上叶团块状混杂密度影, 可见空气新月征改变, 右肺见多发渗出、实变, 实变肺组织内少见空气支气管征。

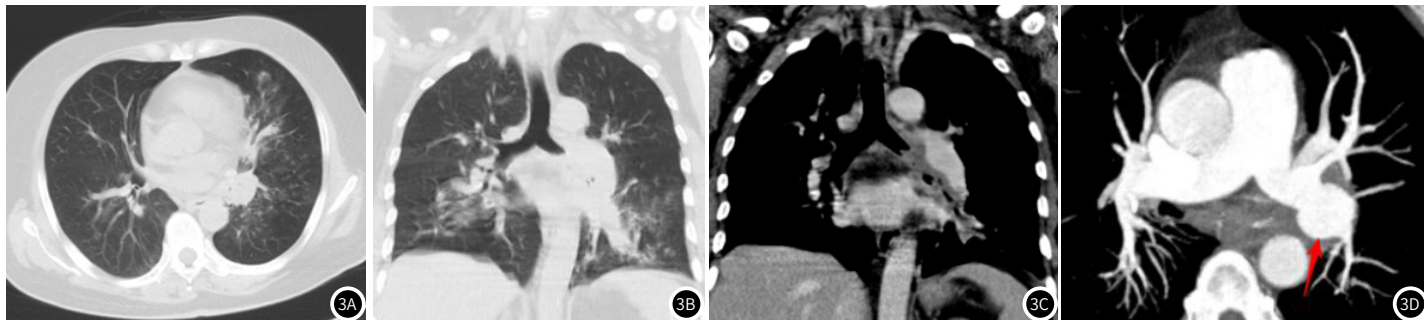
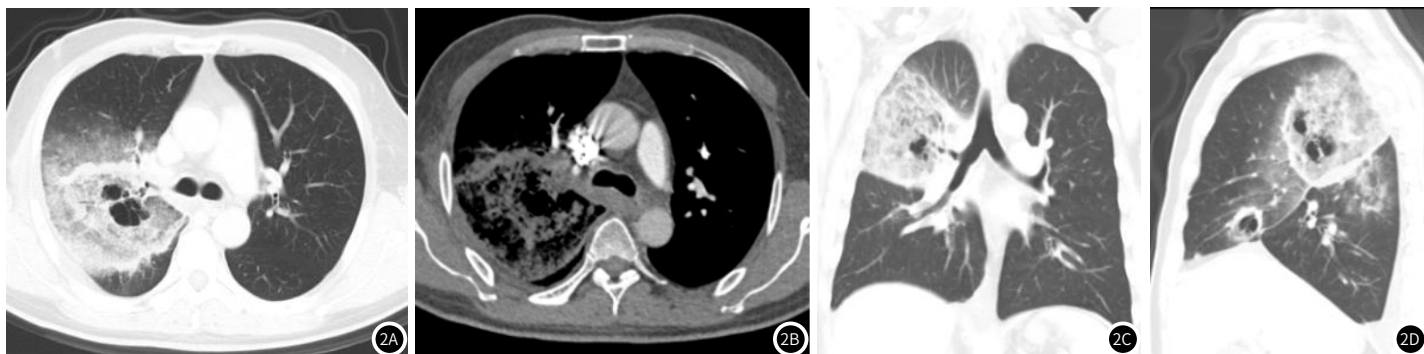


图2A-图2D 男, 51岁, 咳嗽、咳痰9天, 加重5天。CT表现为右肺多发结节、团块影, 右肺上叶团块影为中心磨玻璃影及空洞, 周围实变、磨玻璃影, 呈晕征、反晕征改变; 右肺中叶空洞壁不规则, 右肺下叶小结节周围见晕征、树芽征(图2A-2D), 冠状位(图2C)右肺上叶支气管狭窄; 增强检查(图2B)病变壁及实变部分轻度强化, 右侧胸腔少量积液。

图3A-图3D 女, 67岁, 发热1+月。CT表现左主支气管肿块影阻塞左主支气管、狭窄, 增强检查未见明显强化(图3C); 左肺见多发小结节状稍高密度及少许条片状密度增高影, 沿支气管血管束分布, 可见树芽征(图3A-3B); 同时左肺下叶动脉明显增粗动脉瘤形成(图3D箭头所示)。

3 讨论

毛霉菌病是指由毛霉菌目引起的一组真菌感染, 可累及多个器官(包括皮肤、鼻窦、眼眶、颅脑、肺和消化道), 毛霉菌目包括根霉菌、毛霉菌、小克银汉霉属等。毛霉菌目常广泛存在于发霉的食物、土壤及动物粪便中, 是一种条件致病菌。毛霉菌病好发于免疫力低下或缺陷患者, 如糖尿病、血液系统恶性肿瘤、实体器官或干细胞移植者等, 在我国糖尿病是毛霉菌病的最主要病因^[1]。有研究证明高血糖和酸中毒会损害吞噬细胞通过氧化和非氧化机制向生物体移动和杀死生物体的能力^[3], 同时当糖尿病酮症酸中毒时, 血清PH值下降, 血清铁水平升高, 可能为在酸中毒时结合蛋白释放铁导致血清中的游离铁增多^[4], 而毛霉菌目可以利用血清中游离铁生长, 故在酸性和高血糖状态(如糖尿病酮症酸中毒时)下可促进毛霉菌的生长致免疫力低下或缺陷患者发病。

肺毛霉菌病是免疫力低下或缺陷患者吸入毛霉菌孢子, 通过呼吸道侵犯肺部所致, 肺毛霉菌病损伤过程为气道侵犯-定值肺泡-不同程度肺部损伤: 渗出、实变, 结节或肿块形成, 坏死物经支气管排除形成空洞。肺毛霉菌病为侵袭性真菌病, 发病率低, 死亡率高, 好发于成人, 男性多于女性, 常急性发病, 其临床表现无特异性, 常见有发热、咳嗽、咳痰、胸痛等, 偶有咯血。本组病例均为成人, 男性多于女性(3:1), 均为糖尿病患者。2例患者合并糖尿病酮症酸中毒, 入院时血糖升高、控制不佳, 1例患者入院后首次发现患糖尿病, 与文献报道相符^[5]。本组4例病例实验室检查中中性粒细胞均有不同程度的升高, CRP升高, 提示有感染征象。在T-SOPT、PPD、G、GM-实验中, 仅有1例患者T-SOPT、PPD阳性, 但PCR为阴性, 排除了肺结核的诊断, 增加

了肺毛霉菌病的诊断难度。目前诊断肺毛霉菌病最可靠的方法仍是纤维支气管镜检查或肺穿刺活检后经病理确诊,为有创检查。而早期无创检查提示肺毛霉菌病的诊断,可帮助早期治疗干预,提高预后。

肺毛霉菌病的CT表现随着病程的变化呈现不同的影像改变,基本包含了肺部的所有基本征象。欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)/真菌研究组教育与研究共同体(MSGERC)2021年在侵袭性肺曲霉病和毛霉菌病的影像学指南中^[2]指出对侵袭性真菌病有诊断价值或典型影像表现为:结节、肿块、节段性或亚节段性肺实变、肺不张、磨玻璃影、树芽征、空洞,胸腔积液,晕征、反晕征、低密度征和空气新月征。本组病例中均见上述征象,最常见为结节或肿块,周围见晕征,可单发也可多发,分布以肺外带为主。本组病例均为多发结节或肿块,肺外周为主。在肺毛霉菌病中晕征的病理基础是肺泡出血包绕肺梗死区^[6],而肺梗死为毛霉菌侵犯血管导致坏死性血管炎、菌栓形成。晕征往往提示毛霉菌的早期改变^[7],在早期发现晕征并开始抗真菌治疗,可以提高患者的生存率^[8]。反晕征最开始见于描述隐源性机化性肺炎的影像表现^[9],CT表现为中心呈磨玻璃样密度,周围环绕稍高密度实变影,其病理基础是中心的肺梗死,周围肺组织实变或机化。而国内外多项研究^[10-13]表明肺毛霉菌病相对于其他疾病更易出现反晕征,是肺毛霉菌的最重要征象,有重要的诊断意义。在本研究中发现反晕征的范围常较大,反晕征直径均大于5cm,可能是肺毛霉菌病广泛侵犯支气管、血管致渗出、梗死,在后期的CT复查也发现肺毛霉菌病也可从单发致双肺发病,也表明了毛霉菌病的侵袭性。低密度征是平扫CT上一个散在的低密度中心区域,可见于实变病灶或肿块内中心,早于空气新月征、空洞之前,在一项研究中其他病毒性或细菌性肺炎都没有出现低密度征改变,被认为是血管侵袭性真菌病的特异性晚期发现^[14],但其敏感性较低,其病理基础是真菌侵犯血管导致的肺梗死区,本组病例中2例发现低密度征,对于提升真菌感染有辅助诊断作用。空气新月征表现为结节或肿块空洞壁下“新月形”低密度气体影,病理基础为坏死物经支气管排出形成的含气腔隙,相对于肺曲霉病形成的空气新月征,曲菌球位置可以随体位改变,而曾永锋等^[10]认为毛霉菌的空气新月征位置相对固定。本组研究中发现3例空气新月征改变,在低密度征后出现,病变部分与正常肺组织分界不清,相对固定,但未变换体位扫描。除了肺内的影像表现,本组研究中发现肺毛霉菌病均合并肺外侵犯,常伴有纵隔或肺门淋巴结肿大,胸腔或心包积液等,其原因为肺毛霉菌的侵袭性特点,同时Chamilos等^[15]在一组癌症患者合并侵袭性肺真菌病的研究中发现更能提示肺毛霉菌病而非肺曲霉病的是合并副鼻窦炎和既往伏立康唑治疗。

本研究中1例肺毛霉菌病于左主支气管内形成肿块,同时侵犯左肺下叶动脉形成动脉瘤,肺毛霉菌病出现侵袭性支气管或气管内肿块被认为是糖尿病患者表现较轻的过程,同时观察到肺实变内少见空气支气管征,可能也是由于侵犯支气管所致。在本组4例增强图像上均发现血管有不同程度侵犯,管壁毛糙,管腔变细狭窄或闭塞,其原因为毛霉菌是一种嗜血管性真菌,毛霉菌具有宽大的(直径10-20 μm)无缝隙的带状菌丝,其分支以直角出现^[16],菌丝壁厚,其菌丝可侵犯大、小血管。但如果肺毛霉菌病位于中心位置,侵犯大血管会导致致命性大咯血,提示当发现支气管肿块或侵犯大血管时,应当早期积极干预,避免引起致命性大咯血。

肺毛霉菌病主要和肺部真菌病中的侵袭性肺曲霉病相鉴别,更能提示肺毛霉菌病的临床资料包括合并副鼻窦炎和既往伏立康唑治疗,影像征象包括10个以上病灶和胸腔积液^[15]、反晕征、低密度征,如出现晕征和随体位变换的空气新月征则更倾向侵袭性肺曲霉病。空洞性肺结核好发于上叶尖后段或下叶背段,空洞周围常有多形态病变,如树芽征、卫星灶等,以及午后低热、盗汗、乏力等临床表现可与之鉴别。

综上所述,肺毛霉菌病好发于免疫力低下或缺陷人群,特别是糖尿病患者,其临床表现无特异性,实验室检查常难以发现致病菌,金标准为纤维支气管镜活检或肺穿刺活检。CT表现随着病程的变化表现为不同的影像改变并肺外侵犯,当出现反晕征和低密度征,血管或支气管侵犯时,需考虑到肺毛霉菌病可能,最终确诊仍需活检后经病理确诊。

参考文献

- [1] Qu J, Liu X, Lv X. Pulmonary mucormycosis as the leading clinical type of mucormycosis in western China[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021: 1176.
- [2] Alexander B D, Lamoth F, Heussel C P, et al. Guidance on imaging for invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis: from the imaging working group for the revision and update of the consensus definitions of fungal disease from the EORTC/MSGERC[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 72 (Supplement_2): S79-S88.
- [3] Chinn R Y, Diamond R D. Generation of chemotactic factors by *Rhizopus oryzae* in the presence and absence of serum: relationship to hyphal damage mediated by human neutrophils and effects of hyperglycemia and ketoacidosis[J]. *Infection and Immunity*, 1982, 38 (3): 1123-1129.
- [4] Artis W M, Fountain J A, Delcher H K, et al. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability[J]. *Diabetes*, 1982, 31 (12): 1109-1114.
- [5] 杨翼萌, 方保民, 许小毛, 等. 肺毛霉菌病五例及国内46例临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36 (8): 572-576.
- [6] Kuhlman J E, Fishman E K, Siegelman S S. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis[J]. *Radiology*, 1985, 157 (3): 611-614.
- [7] 贾坤, 余建群, 栗丽, 等. 肺毛霉菌病的CT影像特点分析[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25 (5): 794-798.
- [8] Greene R E, Schlamm H T, Oestmann J W, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44 (3): 373-379.
- [9] Cottin V, Cordier J F. Cryptogenic organizing pneumonia [C] // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers, 2012, 33 (5): 462-475.
- [10] 曾永锋, 朱卫东, 黄桂林, 等. 肺毛霉菌病CT表现[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39 (01): 65-68.
- [11] 刘光俊, 杨新官, 赵成, 等. 2型糖尿病合并肺毛霉菌病的临床与CT表现[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38 (8): 1413-1417.
- [12] Agrawal R, Yeldandi A, Savas H, et al. Pulmonary mucormycosis: risk factors, radiologic findings, and pathologic correlation[J]. *Radiographics*, 2020, 40 (3): 656-666.
- [13] Jung J, Kim M Y, Lee H J, et al. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2015, 21 (7): 684.e11-684.e18.
- [14] Horger M, Einsele H, Schumacher U, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the “hypodense sign” on unenhanced CT[J]. *The British Journal of Radiology*, 2005, 78 (932): 697-703.
- [15] Chamilos G, Marom E M, Lewis R E, et al. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41 (1): 60-66.
- [16] Frater J L, Hall G S, Procop G W. Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology[J]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2001, 125 (3): 375-378.

(收稿日期: 2023-02-01)

(校对编辑: 韩敏求)