隐源性机化性肺炎合并肺隐球菌病 1 例报告

易燊雯，雷 靖，谷 伟，叶 亮*
（南京医科大学附属南京医院呼吸科，江苏南京 210006）

摘要：76 岁男性出现畏寒发热症状，予完善检查排除其他诊断，且反复抗感染治疗无效后，临床考虑隐源性机化性肺 炎，予激素对症治疗，症状好转。后续治疗中患者 2 次出现症状反复，首次为隐源性机化性肺炎激素减量后复发，第 2 次为合并肺隐球菌感染。本案例提示，隐源性机化性肺炎临床上相对少见，在排除感染性疾病及其他非感染性疾病后，应考虑该病可能。隐源性机化性肺炎对激素治疗反应相对较好，但激素减量或疗程过短时常复发，同时患者使用激素治疗后处于免疫抑制状态，易于合并特殊病原体感染。希望通过此例患者的诊断与治疗，一方面提高临床医生对隐源性机化性肺炎激素治疗的认识；另一方面提高隐源性机化性肺炎激素治疗过程中合并特殊病原菌感染的识别能力，减少误诊、漏诊的发生。

关键词：隐源性机化性肺炎；肺隐球菌病；诊断；治疗
中图分类号：R563.1；R519 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）11-1182-005
引用：易燊雯, 雷 靖, 谷 伟, 等. 隐源性机化性肺炎合并肺隐球菌病 1 例报告[J]. 世界临床药物, 2024, 45（11）: 1182-1186.
DOI：10.13683/j.wph.2024.11.011

Cryptogenic mechanical pneumonia complicated with pulmonary cryptococcosis: a case report

YI Shenwen, LEI Jing, GU Wei, YE Liang*
（*Department of Respiratory, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China*）

Key words: cryptogenic mechanical pneumonia; pulmonary cryptococcosis; diagnosis; treatment

隐源性机化性肺炎（cryptogenic organizing pneumonia，COP）是特发性间质性肺炎（idiopathic interstitial pneumonia）主要类型之一[1—2]。该病临床症状及影像学表现多样，因而极易被误诊，治疗上对糖皮质激素敏感，但复发率也相对较高，同时激素治疗过程中易并发感染，给诊断和治疗带来挑战。COP 发病率为 1.10/10 万，在临床上相对少见，而 COP 合并隐球菌感染临床上则更为罕见[3]。现将笔者收治的 1 例 COP 合并肺隐球菌病报道如下。

1 病历资料

患者，男，76 岁，因“间断发热伴咳嗽咳痰 5 月余”入院。既往有高血压病史 20 余年，口服缬沙坦及氨氯地平控制血压；有阵发性房颤病史，口服倍他乐克缓释片降心率。患者于 2018 年 8 月 18 日无明显诱因出现发热，最高体温 39.0 ℃，伴畏寒、乏力，无明显咳嗽咳痰，至我院急诊查血常规提示白细胞计数 7.84×10^9/L，中性粒细胞比例 82%，予头孢唑肟＋热毒宁静脉输液 2 d，体温不退，遂至外院住院治疗，查胸部 CT 提示左肺少许斑片状影，诊断考虑“肺部感染”，予以头孢噻肟＋莫西沙星抗感染治疗 9 d，仍有发热，体温波动在 39 ～ 40 ℃，

收稿日期：2024-04-24
作者简介：易燊雯，硕士研究生，研究方向：呼吸系统疾病的诊治。
通信作者：叶亮，副主任医师，副教授，硕士研究生导师，研究方向：呼吸系统疾病的诊治。
基金项目：江苏省卫健委医学科研重点项目（ZDB2020012）；南京市卫生科技发展重点项目（ZKX21041）

并出现咳嗽、咳白黏痰，伴气喘，复查胸部 CT 提示两肺多发斑片状实变影，较前进展，并出现胸腔积液（图 1），遂转至江苏省人民医院呼吸科继续治疗。

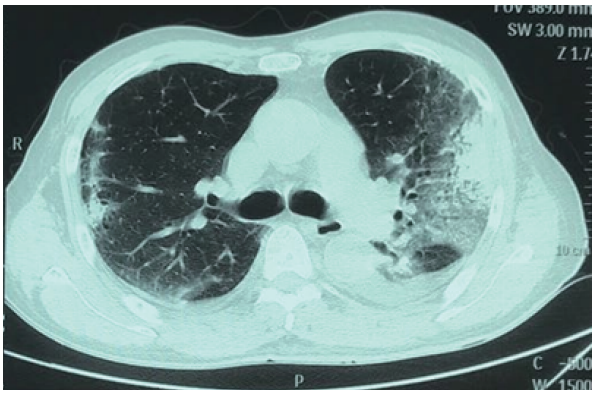


图 1 患者 2018 年 8 月 28 日 CT
Figure 1 Chest CT on August 28, 2018

2 诊疗经过

患者入院后完善感染、结核、肿瘤、风湿免疫等指标，未见明显异常，行气管镜检查亦无阳性结果，调整抗菌药物，予比阿培南、伏立康唑联合利奈唑胺继续抗感染治疗 7 d，仍有高热，复查胸部 CT 病灶仍较前进展，临床考虑机化性肺炎，予甲强龙 40 mg，一日 2 次，静脉滴注 4 d，后调整为 40 mg，一日 1 次，静脉滴注，患者体温逐步降为正常，复查胸部 CT 病灶较前有吸收，2018 年 9 月 16 日，改为泼尼松 35 mg，一日 1 次，口服，好转出院。出院诊断：机化性肺炎可能；间质性肺病；Ⅰ型呼吸衰竭；高血压病；阵发性房颤。10 月 18 日复查 CT，示肺内病灶明显吸收（图 2）。

患者出院后继续口服泼尼松，并逐步减量为 25 mg，一日 1 次。10 月 27 日患者再次出现发热，10 月 28 日查胸部 CT 提示两肺多发斑片状磨玻璃影（图 3），较前（10 月 18 日）进展，收入我科住院治疗。予以头孢噻肟舒巴坦联合莫西沙星抗感染，继续口服泼尼松 25 mg，一日 1 次，体温不退，行



图 2 患者 2018 年 10 月 18 日 CT
Figure 2 Chest CT on October 18, 2018

气管镜检查镜下提示正常支气管黏膜、管腔通畅，左下叶后基底段支气管刷检示大量柱状上皮，未见肿瘤细胞，细胞分类为组织细胞约 50%、柱状上皮约 30%、淋巴细胞约 20%；左下叶后基底段经支气管镜肺活检术（transbronchial lung biopsy，TBLB）组织病理示肺组织慢性炎性改变，肺泡间隔纤维组织轻度增生，部分肺泡腔内可见纤维组织组成的疏松结缔组织。结合既往病史及目前检查和治疗反应，考虑 COP，激素减量后复发。遂停用口服泼尼松，改为甲强龙 40 mg，一日 2 次，静脉滴注，后体温逐渐降为正常，复查胸部 CT 提示肺内病灶较前吸收，激素逐步减量。11 月 13 日出院，泼尼松口服，20 mg，一日 2 次，后逐步减量为一日 25 mg。

2019 年 1 月 23 日患者再次出现咳嗽加重，无其他伴随症状，1 月 28 日查胸部 CT 提示右下肺新出现多发团片状高密度影，内可见支气管充气征（图 4），收入住院治疗。

入院查体显示，双肺呼吸音粗，未闻及明显干湿啰音。心率 102 次 / 分、律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音，腹平软，双下肢不肿。入院后完善相关检查，血常规提示白细胞计数为 8.91×10^9/L，中性粒细胞比例为 81%，淋巴细胞比例为 10.4%，嗜酸性粒细胞比例 0.1%，血红蛋白为 114 g/L，血小

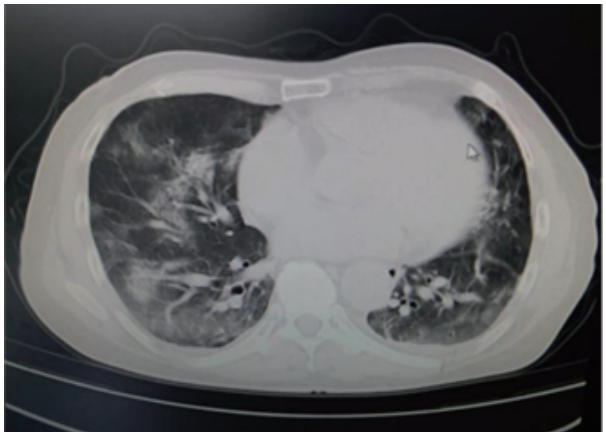


图 3 患者 2018 年 10 月 28 日胸部 CT
Figure 3 Chest CT on October 28, 2018

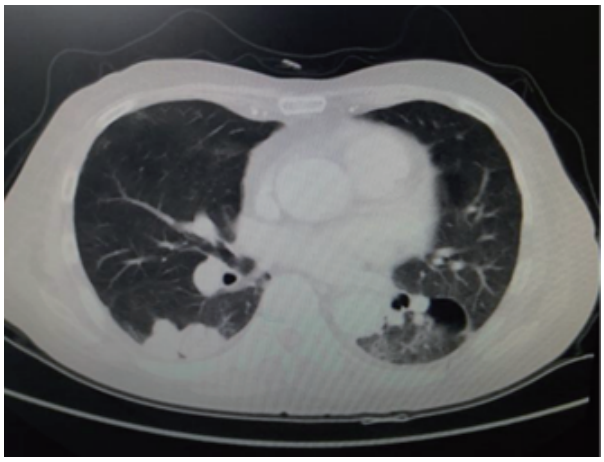


图 4 患者 2019 年 1 月 28 日 CT
Figure 4 Chest CT on January 28, 2019

板计数为 130×10^9/L，血沉 28 mm/h，C 反应蛋白为 16.8 mg/L，总免疫球蛋白 E19.10 IU/ml，降钙素原为 0.07 μg/L；血清 G 试验、GM 试验、细菌内毒素测定、γ- 干扰素释放试验、皮肤过敏原点刺试验、乙肝、丙肝、梅毒及人类免疫缺陷病毒检测、痰咽拭子培养、涂片找抗酸杆菌及真菌等检查结果均阴性。自身抗体：抗核抗体、抗双链 DNA 抗体阴性，抗中性粒细胞胞浆抗体（核周型和胞浆型）阴性；血清补体、抗“O”抗体、类风湿因子、肝肾功能及肿瘤标志物均无明显异常。予美洛西林舒巴坦联合莫西沙星抗感染治疗 1 周。复查胸部 CT，病灶无明显缩小，密度较前变实。行 CT 引导下经皮肺穿刺检查，病理示穿刺肺组织中较多巨噬细胞浸润，伴纤维组织增生及散在淋巴细胞及浆细胞浸润，巨噬细胞中及肺泡腔内见真菌孢子；特殊染色结果（M19-25）显示，PAS、PAM 及黏液卡红染色阳性，考虑隐球菌感染。进一步送检外院查隐球菌荚膜多糖抗原，结果呈阳性。完善腰椎穿刺脑脊液检查墨汁染色未见隐球菌。结合病史、实验室及影像学检查，最后明确诊断为肺隐球菌病、COP。遂停用哌拉西林舒巴坦及莫西沙星，给予氟康唑一日 1 次，每次 450 mg，口服。1 个月后复查胸部 CT，右下肺病灶较前稍缩小，嘱继续口服氟康唑（一日 1 次，每次 450 mg）治疗。

3 讨论

纵观患者整个病程，分为 3 个阶段。第一阶段为机化性肺炎起病阶段。患者以不明原因发热起病，无明显呼咳嗽、咳痰及咯血等吸道症状，起病 D2 行胸部 CT 仅提示两肺少许斑片状影，临床首先考虑社区获得性肺炎，予以经验性抗感染治疗。但患者仍持续有发热，复查胸部 CT 发现病灶明显进展，并出现胸腔积液，考虑抗感染效果不佳，升级抗菌药物，同时覆盖真菌，完善气管镜、胸水化验均无阳性结果。第 2 次升级抗菌药治疗方案后，患者体温仍未得到控制，再次复查 CT 病灶仍较前进展。此次高度怀疑机化性肺炎，遂停用所有抗菌药物，同时予以激素试探性治疗，患者临床体温逐渐降为正常，复查 CT 病灶较前有吸收，根据治疗反应，机化性肺炎诊断应该明确。后患者出院回家，继续口服激素治疗，病情暂时缓解。

第二阶段为机化性肺炎复发阶段。患者体温控制一段时间后，激素减量，后患者再次出现发热，行胸部 CT 检查提示两肺出现多发斑片状影及磨玻璃影，考虑患者长期使用激素，有合并肺部感染可能，再次予以抗感染治疗，体温仍控制不佳。完善

气管镜检查，TBLB 病理符合机化性肺炎表现，根据既往文献[4]报道，部分机化性肺炎在激素减量或者停药后易反复，激素加量后仍可控制病情。考虑患者目前病情变化可能与激素减量有关，故停用抗菌药物，激素加量，改为静脉滴注甲强龙，患者体温逐渐降为正常。复查胸部 CT 显示病灶较前明显吸收。结合治疗反应，此阶段考虑激素减量后机化性肺炎复发。第二阶段结合之前诊疗过程及气管镜 TBLB 病理，明确诊断为 COP。患者症状稳定后，改为口服激素继续治疗。

第三阶段为本次入院阶段。患者激素再次减量，出现咳嗽、咳痰加重，无发热、咯血及胸痛等其他呼吸道症状，复查胸部 CT 提示右肺下叶出现新发结节、团片状影。此时给临床带来困惑，患者肺内新发病灶性质是什么？是激素减量所致机化性肺炎复发？还是并发新的感染？亦或是肿瘤？予以抗感染治疗 1 周，复查胸部 CT 病灶未见明显变化。遂与患者及家属沟通，行 CT 引导下经皮肺穿刺检测，病理提示隐球菌感染，同时查隐球菌荚膜多糖抗原阳性，行脑脊液检查未见隐球菌。故此次明确诊断肺内新发病灶为隐球菌感染，给予氟康唑口服。经治疗后，右下肺病灶较前有吸收。

本例患者的诊治过程表明，第一，COP 本身临床上相对较为少见，初期易误诊。COP 的诊断应该遵循“临床＋影像＋病理”的原则，排除感染性疾病以及其他非感染性疾病方能诊断[4]。COP 的影像学表现分为 3 种类型，即多发性肺泡实变影（典型 COP）、浸润性阴影（浸润性 COP）和局灶性实变影（局灶性 COP）[5—6]。当无法取得病理或病理结果为阴性时，如具有典型 COP 影像学表现，且临床上可排除其他疾病，可行诊断性治疗，并密切随访观察。第二，COP 对激素治疗反应相对较好，5 年生存率一般可以达到 73% ～ 98%。大多数患者经糖皮质激素治疗后，临床症状多能缓解，影像学上肺部病灶逐步吸收，激素减量或疗程过短时疾病常复发，但复发不会增加病死率[7]。对于 COP 复发患者，再次给予糖皮质激素或在原有激素的基础上加量，一般仍可有效治疗，若激素不敏感，可考虑使用免疫抑制剂环磷酰胺[8]。本例患者第二阶段激素减量导致机化性肺炎病情反复，此时激素重新加量后仍有效果。但患者使用激素治疗后处于免疫抑制状态，易于合并感染，同时激素减量后病情易反复，给临床诊治带来挑战。第三，当遇到 COP 患者病情控制稳定后再次出现影像学表现与治疗反应以及其常见临床表现不一致时，除考虑原发病活动外，还应警惕感染，特别是特殊病原菌感染。而本例 COP 患者在长期激素治疗过程中，肺内出现新病灶，最后经病理证实为合并肺部隐球菌感染，提示在 COP 患者中除既往报道较多的细菌、曲霉等致病微生物感染外，隐球菌感染亦不能忽视。

肺隐球菌病是隐球菌感染引起的一种肺部真菌病。临床上，隐球菌常为条件性致病菌，可在机体免疫功能受损时感染发病，其影像学表现多样，病灶多位于下肺外周，呈宽基底状，紧贴胸膜，以右下肺较常见，单发或多发的周围型结节团块影及局限的肺炎样病灶最为多见，部分患者可呈弥漫性、播散的肺炎样浸润和实变，易形成空洞和晕征，其他影像学特征还包括网格状浸润、胸腔积液、弥漫性粟粒样结节及磨玻璃渗出影等[9—10]。病理诊断为确诊的金标准，临床存在可疑情况时，应尽可能通过气管镜、肺穿刺或胸腔镜等方法获取病理资料，以帮助明确诊断。而关于肺隐球菌病的治疗，主要取决于患者的免疫状态及病情严重程度。免疫抑制相关肺隐球菌病患者，对于无症状、轻至中度症状但没有隐球菌播散的患者，建议接受 6 ～ 12 个月一日 400 mg 氟康唑治疗；对于肺部受累严重以重度症状患者，即使没有隐球菌播散的证据，也建议采用与播散性隐球菌病相同的治疗原则，分为诱导治疗、巩固治疗和维持治疗[11]。本例患者长期使用激素，免疫功能受损，但症状相对较轻，因而选择

口服氟康唑治疗，最终病情得到控制。

希望通过此例患者的诊断与治疗，一方面提高临床医生对 COP 激素治疗的认识，激素是有效的，但减量过程中病情易反复，再次加量又重新有效；另一方面提高 COP 激素治疗过程中合并特殊病原菌感染的识别能力，减少误诊、漏诊的发生。

参考文献：

[1] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, *et al*. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 733-748.

[2] 徐作军, 康健. 特发性间质性肺炎的新分类及思考[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(11): 803-804.

[3] King Jr TE, Lee JS. Cryptogenic organising pneumonia[J]. N Engl J Med, 2022, 386(11): 1058-1069.

[4] Saito Z, Kaneko Y, Hasegawa T, *et al*. Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia[J]. Bio Med Central Pulm Med, 2019, 19(1): 10.

[5] Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, *et al*. Organizing pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT[J]. Radiology, 2004, 232(3): 757-761.

[6] Faria IM, Zanetti G, Barreto MM, *et al*. Organizing pneumonia: chest HRCT findings[J]. J Bras Pneumol, 2015, 41(3): 231-237.

[7] 迟磊, 黄燕, 崔振泽. 隐源性机化性肺炎[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(24): 1890-1893.

[8] 刘巧维, 胡红, 佘丹阳, 等. 病理确诊的隐源性机化性肺炎12例临床分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(3): 223-224.

[9] 中华医学会感染病学分会. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(4): 193-199.

[10] Chang CC, Sorrell TC, Chen SCA. Pulmonary cryptococcosis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(5): 681-691.

[11] Skolnik K, Huston S, Mody CH. Cryptococcal lung infections[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(3): 451-464.

（编辑：王　佳）