

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20216924

· 病例报告 ·

## 应用肺泡灌洗液荚膜多糖抗原早期诊断肺隐球菌病一例

李秀楹, 郑冬燕, 黄春阳, 曹存巍

(广西医科大学第一附属医院皮肤科, 广西 南宁 530021)

**[摘要]** 报道 1 例应用胶体金免疫层析法(LFA)检测肺泡灌洗液(BALF)隐球菌荚膜多糖抗原早期诊断肺隐球菌病的病例, 为肺隐球菌病的诊断提供参考。本例患者仅存在隐球菌肺部感染, 入院时 LFA 对血清荚膜多糖抗原检测结果为阴性, 但对 BALF 荚膜多糖抗原检测结果为阳性, 考虑相比血清, BALF 中可检测的荚膜多糖抗原较早出现阳性。故 LFA 检测 BALF 荚膜多糖抗原对肺隐球菌病早期诊断更有意义。

**[关键词]** 肺隐球菌病; 隐球菌荚膜多糖抗原; 胶体金免疫层析法; 肺泡灌洗液

**[中图分类号]** R519.4

### Early diagnosis of pulmonary cryptococcosis with antigen of alveolar lavage fluid capsular polysaccharide: a case report

LI Xiu-ying, ZHENG Dong-yan, HUANG Chun-yang, CAO Cun-wei (Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** One case of early diagnosis of pulmonary cryptococcosis by detecting cryptococcal capsular polysaccharide antigen in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) with lateral flow immunochromatographic assay(LFA) was reported, so as to provide reference for the diagnosis of pulmonary cryptococcosis. This patient only had *Cryptococcus* pulmonary infection, LFA was negative for detection of serum capsular polysaccharide antigen on admission, but positive for detection of BALF capsular polysaccharide antigen. Compared with serum, the detectable capsular polysaccharide antigen in BALF appeared positive earlier. Therefore, LFA detection of BALF capsular polysaccharide antigen is more significant for the early diagnosis of pulmonary cryptococcosis.

**[Key words]** pulmonary cryptococcosis; cryptococcal capsular polysaccharide antigen; lateral flow immunochromatographic assay; alveolar lavage fluid

肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis, PC)是由新生隐球菌及其变种所引起的急性、亚急性或慢性深部真菌感染疾病<sup>[1]</sup>。据文献<sup>[2]</sup>报道, 肺隐球菌病是发病率仅次于肺曲菌病、肺念珠菌病的肺部真菌病。近年来, 随着广谱抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物的应用增多, 以及器官移植的广泛开展, 肺隐球菌病发病率不断上升<sup>[3]</sup>。但由于肺隐球菌病临床及影像学表现均缺乏特异性, 易漏诊、误诊, 延误治疗。故本文回顾一例应用胶体金免疫层

析法(lateral flow immunochromatographic assay, LFA)检测肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)隐球菌荚膜多糖抗原早期诊断肺隐球菌病患者的临床资料, 以期提高临床医生对肺隐球菌病的诊治水平。

### 1 临床资料

1.1 病史 患者, 男, 30 岁, 因咳嗽、盗汗 1 个月余

[收稿日期] 2020-03-30

[基金项目] 广西壮族自治区科学技术厅项目(810177542032)

[作者简介] 李秀楹(1993-), 女(汉族), 广西玉林市人, 硕士研究生, 主要从事真菌病原学研究。

[通信作者] 曹存巍 E-mail: caocunwei@yeah.net

入院。当地医院胸部 CT 提示两肺下叶后侧缘见斑片状边界模糊密度增高影,诊断为肺部感染。患者同时出现低热、咳黄脓痰,先后予以头孢曲松、左氧氟沙星、阿奇霉素治疗后,咳痰、盗汗症状改善,但仍有干咳,治疗 20 d 后复查胸部 CT 提示肺部病灶未见吸收。为进一步诊治于 2018 年 11 月 12 日转入我院。患者否认鸽子接触史,否认吸烟嗜好。体格检查:体温 36.7℃,双肺叩诊呈清音,两肺底可闻及中等量湿啰音,未闻及胸膜摩擦音。

**1.2 实验室及辅助检查** 2018 年 11 月 13 日:血常规、肝肾功能、降钙素原、C 反应蛋白、HIV 抗体检测均未见明显异常;血清隐球菌荚膜多糖抗原检测(LFA)阴性;血清 G 试验 $<10$  pg/mL,GM 试验为 0.334;痰标本涂片未找到细菌、真菌及抗酸杆菌,培养也无细菌、真菌及抗酸杆菌生长。

2018 年 11 月 14 日: BALF 隐球菌荚膜多糖抗原检测(LFA)定性为阳性,定量为 1:10; BALF G 试验为 21.10 pg/mL, BALF GM 试验为 0.568; BALF、支气管镜刷检物涂片均未见恶性细胞;支气管镜刷检物涂片未找到细菌、真菌及抗酸杆菌,培养也无细菌及抗酸杆菌生长;纤维支气管镜下显示轻度炎症改变。

2018 年 11 月 16 日: B 超引导下经皮穿刺活检术取肺组织的病理检查回报镜下见肉芽肿形成,伴大量慢性炎细胞浸润,见图 1A; PAS 染色结果(+),见图 1B, D-PAS 染色结果(+),见图 1C,可见隐球菌;抗酸染色结果(-);病变符合肺隐球菌病。肺组织培养 3 周可见隐球菌生长。

2018 年 11 月 19 日:胸部 CT 提示两肺下叶见斑片状密度增高影,边缘模糊,部分病灶见充气支气管征,见图 2A。

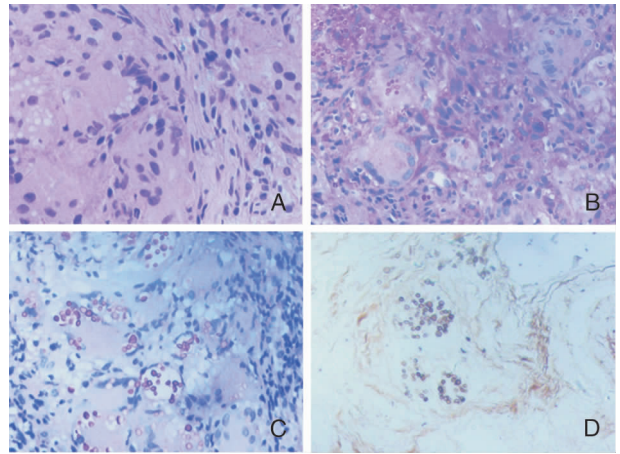
2018 年 11 月 23 日:再次行 B 超引导下穿刺取肺组织,其培养结果可见隐球菌生长;其病理结果回报切片呈慢性肉芽肿性炎改变, PAS 染色结果(+), D-PAS 染色结果(+), 六胺银染色(+), 见图 1D, 病变符合隐球菌感染。

2018 年 11 月 26 日:复查胸部 CT 提示两肺下叶斑片状密度增高影,边缘模糊,与 2018 年 11 月 19 日对比,右肺下叶病变较前吸收、减少,见图 2B。

2018 年 11 月 27 日:复查血清隐球菌荚膜多糖抗原检测(LFA)定性为阳性,定量 1:20;脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原检测(LFA)定性为阴性;脑脊液常规、生化均未见异常。

菌株经进一步 rDNA 基因转录间隔区(internal

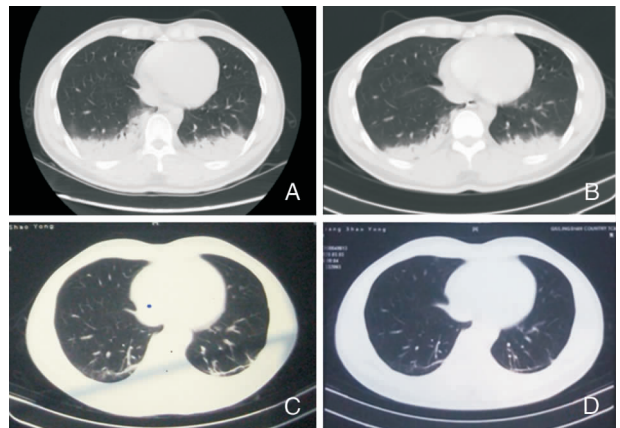
transcribed spacer, ITS) 鉴定,为新生隐球菌。



A: HE 染色(20×10)切片下可见较多肉芽肿形成,隐球菌荚膜可见; B: PAS 染色(20×10)切片可见隐球菌荚膜染成淡红色,中间不着色; C: D-PAS 染色(20×10)切片可见大量隐球菌菌体被染成紫红色; D: 六胺银染色(20×10)切片可见棕黑色隐球菌孢子。

图 1 患者肺组织病理切片结果

Figure 1 Pathological section of pulmonary tissue of patient



A: 入院时胸部 CT 可见两肺下叶胸膜下浸润实变病灶,伴晕征,可见支气管充气征; B: 治疗 10 d 后复查胸部 CT 可见两肺下叶病灶较前吸收; C: 停药 1 个月后复查胸部 CT 可见两肺下叶病灶基本吸收; D: 停药 10 个月后复查胸部 CT 两肺仅可见陈旧性条索状增高影。

图 2 患者肺部 CT 检查结果

Figure 2 Pulmonary CT findings of patient

**1.3 诊断** 综合以上病史及肺组织病理、真菌培养结果及 ITS 测序结果,诊断为肺隐球菌病。

**1.4 治疗** 患者诊断明确后于 2018 年 11 月 15—28 日予氟康唑氯化钠注射液 400 mg/d 静脉滴注,经以上抗真菌治疗后,患者咳嗽、盗汗症状好转,肺部病灶逐渐吸收,见图 2B。2018 年 11 月 29 日开始

改口服氟康唑 400 mg/d, 治疗疗程达 6 个月后停药, 停药 1、6 个月后复查胸部 CT 均提示病灶吸收, 见图 2C、2D。

## 2 讨论

隐球菌是一种由荚膜多糖包被的圆形或卵圆形的酵母菌, 其分布广, 在鸽粪、土壤和腐烂的木材中常见<sup>[4]</sup>。空气中的隐球菌孢子可随呼吸进入肺并潜伏在巨噬细胞内, 当机体免疫力下降时, 隐球菌可通过血液系统播散至全身组织及脏器, 其中最常见的是中枢神经系统<sup>[5]</sup>, 其次是肺部。近年来, 肺隐球菌病的发病率呈逐年上升趋势<sup>[3, 6]</sup>, 但由于临床症状和影像学都缺乏明显特异性<sup>[7]</sup>, 容易被误诊为肺结核、肺癌、细菌性肺炎或肺部转移癌等疾病<sup>[8-11]</sup>。

目前肺隐球菌病的确诊主要依赖肺组织病理及培养, 特征性病理表现为隐球菌肉芽肿, 与周围组织界限较清, 多核巨细胞内可见圆形或椭圆形的空泡状隐球菌, 特殊染色 PAS(+), 六胺银(+), 抗酸染色(-)<sup>[12-13]</sup>。本例患者两次肺组织病理及特殊染色均符合隐球菌病的病理改变, 诊断明确, 但获得肺组织为有创检查, 患者难以接受, 故不易获得。近年来, 因 LFA 检测血清隐球菌荚膜多糖抗原对肺隐球菌病的诊断有较高的敏感性、特异性及快速等优点而深受临床关注<sup>[14-15]</sup>。本例患者初次检测血清的荚膜多糖抗原为阴性, 次日检测 BALF 的荚膜多糖抗原为阳性, 滴度为 1:10, 2 周后再次检测血清的隐球菌荚膜多糖抗原转为阳性, 滴度为 1:20。患者脑脊液的荚膜多糖抗原检测为阴性, 脑脊液生化等检查未见明显异常, 考虑隐球菌感染仅累及到肺部, 未累及神经系统。既往研究<sup>[16-17]</sup>发现, BALF 对于肺曲霉病诊断敏感性高于血清 GM。曾惠清等<sup>[18]</sup>在对比 BALF 和血清的隐球菌荚膜多糖抗原对肺隐球菌病的诊断价值中, 也发现 BALF 比血清的敏感性和特异性更高, 但既往研究未描述关于 BALF 及血清荚膜多糖抗原哪个更早出现, 也未对荚膜抗原进行半定量试验。在本例患者诊疗过程中发现 BALF 的荚膜多糖抗原检测较血清早出现阳性, 考虑可能由于早期隐球菌在肺内浸润生长, 荚膜多糖抗原尚未释放入血或较难释放入血, 但此时 BALF 已能检测到荚膜多糖抗原, 随着病情进展, 荚膜多糖抗原释放入血后才能在血清中检测到, 综合既往研究及本病例, 认为 BALF 荚膜多糖抗原检测比血清荚膜多糖抗原检测对肺隐球菌病早期诊断更具有意义。

综上所述, 肺隐球菌病临床症状、影像学均无特异性, 易造成误诊而延误治疗, 临床上对于有肺部影像学改变, 即使无明显临床症状或症状不明显的患者, 也应考虑肺隐球菌病并尽早完善血清荚膜多糖抗原检测, 如血清荚膜多糖抗原阴性, 但临床仍不能排除隐球菌感染时, 可进一步完善纤维支气管镜, 取 BALF 行荚膜多糖抗原检测、肺组织活检及培养进行确诊。同时, 临床医生也应结合患者病史、体格检查、实验室及辅助检查等综合诊断, 尽量减少肺隐球菌病的漏诊、误诊及延治。

## [参考文献]

- [1] 梁丽玲, 梁志欣, 陈良安. 肺隐球菌病临床诊治进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6): 1437-1440.
- [2] 刘又宁, 余丹阳, 孙铁英, 等. 中国 1998 年至 2007 年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 86-90.
- [3] 张含之. 中国大陆地区肺隐球菌病文献 Meta 分析[D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [4] Grover N, Nawange SR, Naidu J, et al. Ecological niche of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* and *Cryptococcus gattii* in decaying wood of trunk hollows of living trees in Jabalpur City of Central India[J]. Mycopathologia, 2007, 164(4): 159-170.
- [5] Brown GD, Denning DW, Gow NA, et al. Hidden killers: human fungal infections[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(165): 165rv13.
- [6] Esher SK, Zaragoza O, Alspaugh JA. Cryptococcal pathogenic mechanisms: a dangerous trip from the environment to the brain[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2018, 113(7): e180057.
- [7] 彭锦芸, 肖建宏, 韩芳朵. 病理确诊免疫健全者原发肺隐球菌病 32 例回顾性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(5): 294-297.
- [8] Xie XN, Xu BT, Yu C, et al. Clinical analysis of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in south China[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 3114-3119.
- [9] 李红艳, 兰长青, 翁恒, 等. 结节型肺隐球菌病合并肺癌九例临床特征及影像学分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(11): 850-854.
- [10] Pawar S, Ganakumar V, Jha S, et al. Pulmonary cryptococcoma masquerading as lung cancer[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(5): 66-68.
- [11] Shimoda M, Saraya T, Tsujimoto N, et al. Fatal disseminated cryptococcosis resembling miliary tuberculosis in a patient with HIV infection[J]. Intern Med, 2014, 53(15): 1641-1644.
- [12] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291-322.

- [13] 浙江省医学会呼吸病学分会. 肺隐球菌病诊治浙江省专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(5): 321-325.
- [14] Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast[J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20(1): 45-53.
- [15] Vijayan T, Chiller T, Klausner JD. Sensitivity and specificity of a new cryptococcal antigen lateral flow assay in serum and cerebrospinal fluid[J]. MLO Med Lab Obs, 2013, 45(3): 16-20.
- [16] Jenks JD, Mehta SR, Taplitz R, et al. Bronchoalveolar lavage Aspergillus Galactomannan lateral flow assay versus Aspergillus-specific lateral flow device test for diagnosis of invasive pulmonary Aspergillosis in patients with hematological malignancies[J]. J Infect, 2019, 78(3): 249-259.
- [17] Jenks JD, Mehta SR, Taplitz R, et al. Point-of-care diagnosis of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay versus Aspergillus-specific Lateral Flow Device test in bronchoalveolar lavage[J].

Mycoses, 2019, 62(3): 230-236.

- [18] 曾惠清, 蔡雪莹, 张孝斌, 等. 支气管肺泡灌洗液隐球菌荚膜多糖抗原胶体金法对肺隐球菌病的诊断价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(3): 258-263.

(本文编辑:刘思娣、陈玉华)

**本文引用格式:**李秀楹, 郑冬燕, 黄春阳, 等. 应用肺泡灌洗液荚膜多糖抗原早期诊断肺隐球菌病一例[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(3): 273-276. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20216924.

**Cite this article as:** LI Xiu-ying, ZHENG Dong-yan, HUANG Chun-yang, et al. Early diagnosis of pulmonary cryptococcosis with antigen of alveolar lavage fluid capsular polysaccharide: a case report[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(3): 273-276. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20216924.