

播散型荚膜组织胞浆菌病致继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症一例并文献复习

王丹妮 罗华婷 蒲霞 黄文祥

【摘要】目的 探讨播散型荚膜组织胞浆菌病(DH)合并继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)的诊断与治疗策略。**方法** 分析重庆医科大学附属第一医院于2023年2月26日收治的1例播散型荚膜组织胞浆菌病合并继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的67岁老年男性患者的诊疗过程,并结合相关文献进行复习。**结果** 患者1个月前于广西壮族自治区旅游返家(重庆市)3天后出现发热、厌食症状,伴随四肢乏力和体重减轻,在病程中反复高热,表现出全血细胞减少,铁蛋白升高,NK细胞活性下降,肝脾肿大等HLH的临床特征,通过骨髓穿刺涂片镜检、外周血宏基因组下一代测序(mNGS)、胸部增强CT确诊为DH。患者接受小剂量地塞米松诱导治疗(5 mg/d静脉推注,14天后续用2.5 mg、1次/d,静脉推注7 d)和两性霉素B脂质体(起始17 mg/d,3天内逐渐加量至100 mg、1次/d静脉滴注21 d)续用伊曲康唑(200 mg、次/12 h口服)抗真菌治疗。经确诊并治疗3个月后,患者复查胸部增强CT显示病灶基本吸收。**结论** 播散型荚膜组织胞浆菌病伴噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者治疗策略应以针对原发疾病为主,辅以激素诱导治疗,同时避免使用免疫抑制药物以减轻感染,从而改善患者预后。

【关键词】 播散型荚膜组织胞浆菌病;噬血细胞性淋巴组织细胞增多症;不明原因发热;呼吸困难;肝脾肿大

A case of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by disseminated histoplasmosis and literatures review Wang Danni, Luo Huating, Pu Xia, Huang Wenxiang. Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China
Correspondence author: Huang Wenxiang, Email: wenxiang_huang@163.com

【Abstract】Objective To investigate the diagnostic and therapeutic strategies for disseminated histoplasmosis (DH) complicated with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Methods** The diagnosis and treatment process of a 67-year-old male patient with DH complicated with secondary HLH admitted to the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University on February 26th, 2023 were analyzed, and the relevant literatures were reviewed. **Results** The case exhibited symptoms of fever and anorexia for 3 days after returning Chongqing municipality from a trip to Guangxi Zhuang Autonomous Region, accompanied by fatigue and weight loss. Throughout his illness, he experienced recurrent episodes of high fever and presented with evidence of HLH, including reduced blood cells, elevated ferritin levels, decreased natural killer (NK) cell activity and hepatosplenomegaly. Diagnostic confirmation of DH was achieved through bone marrow aspirate smear microscopy, peripheral blood metagenomic next-generation sequencing (mNGS), and enhanced computed tomography (CT) of chest images. A therapeutic regimen was initiated, comprising low-dose dexamethasone induction therapy (5 mg daily intravenously for 14 days, followed by 2.5 mg daily for 7 days), in conjunction with amphotericin B liposomal (17 mg at the first day, the dose gradually increased from 17 mg daily to 100 mg daily over three days, and maintained for a subsequent 21 days), followed by a maintenance therapy with itraconazole (200 mg every 12 hours).

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.02.010

基金项目: 2022年重庆市自然科学基金面上项目(No. CSTB2022NSCQ-MSX0092)

作者单位: 400010 重庆, 重庆医科大学附属第一医院老年病科

通信作者: 黄文祥, Email: wenxiang_huang@163.com

A follow-up enhanced chest CT scan after three months of post-diagnosis and treatment indicated a near-complete resolution of the lesions. **Conclusions** For patients with DH combined with secondary HLH, the primary treatment strategy should focus on addressing the primary disease, supplemented by hormone induction therapy. The avoidance of immunosuppressive drugs to mitigate infection can significantly improve the prognosis.

【Key words】 Disseminated histoplasmosis; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Fever of undetermined origin; Dyspnea; Hepatosplenomegaly

组织胞浆菌病是由二形真菌荚膜组织胞浆菌引起的一种全身性真菌病,根据起病的缓急,临床表现和病菌侵袭器官的不同可分为4类:无症状型、急性肺型、慢性肺型和播散型^[1]。其中,播散型荚膜组织胞浆菌病(disseminated histoplasmosis, DH)属于极为罕见但致死风险最高的机会性感染,该病型的典型临床表现主要为持续高热、食欲减退和体重减轻,易被漏诊或误诊,而未经及时诊治的DH可能对多个器官造成伤害并且极大增加死亡风险^[1]。噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是由于多种病因导致的淋巴组织、单核巨噬细胞系统的非恶性失控性激活、增殖且伴有噬血现象,从而大量分泌炎性因子导致机体持续处于炎症状态的一种临床综合征^[2-3]。DH合并HLH极为少见,误诊率较高,本研究报道1例通过直接镜检和宏基因组下一代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)而快速诊断的DH合并继发性HLH老年患者经小剂量激素和适当抗真菌治疗后预后良好的案例,旨在为临床医生提供关于该病的诊疗思路,并强调对此病的临床关注,报道如下。

一、病例资料

1. 一般资料:患者,男性、67岁,老年男性,因“厌食、乏力伴间断发热20余天”,于2023年2月26日入住重庆医科大学附属第一医院。患者在入院前1个月,从中国广西壮族自治区旅游返回重庆3天后,于2023年2月1日开始出现反复发热症状(体温37.8℃~38.5℃),伴有食欲降低、乏力、厌食等症状,1个月内体重下降10 kg,无胸闷、气促、心悸,无恶心、呕吐,无咳嗽、咯痰等症状。患者有20余年糖尿病病史。无当地传染病疫情、山林、洞穴、鸟粪或宠物接触史,无手术、外伤及输血史,也无肝炎、结核等传染病史,家族史无特殊。

2. 入院体格检查:体温39℃,心率110次/min,呼吸23次/min,血压117/68 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),身高172 cm,体重59 kg, BMI: 19.9 kg/m²。神志清晰,对答切题,贫血貌,皮肤黏膜未见瘀点瘀斑,牙龈、鼻黏膜无渗血。胸骨无压痛。心肺未见明显异常。腹软,无明显压痛、反跳痛和肌紧张,剑突下3 cm可触及肝脏,左侧肋下1 cm可触及脾脏,无皮肤巩膜黄染,生理反射存在,病理反应未引出,双下肢无水肿。

3. 辅助检验及检查:血常规:白细胞: $2.25 \times 10^9/L$ 、红细胞: $2.84 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白: 84 g/L、血小板: $22 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比: 79.2%; C-反应蛋白: 115 mg/L、降钙素原: 3.32 ng/ml。铁蛋白: 3 071.00 ng/ml, CD4⁺ T细胞计数: 203个/ μ l, NK细胞活性降低。血清学G实验258.0 pg/ml; GM实验,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒血清学标志物,弓形虫IgM,巨细胞病毒IgM,抗双链DNA抗体筛查,ANA谱,结核感染T细胞均为阴性。胸腹部增强CT(2023年2月26日):双肺散在结节,考虑炎症结节可能(图1A~B);肝脏及脾脏增大,肝脏强化未见异常强化影,脾脏强化欠均,胆囊切除术后改变(图1C~D)。

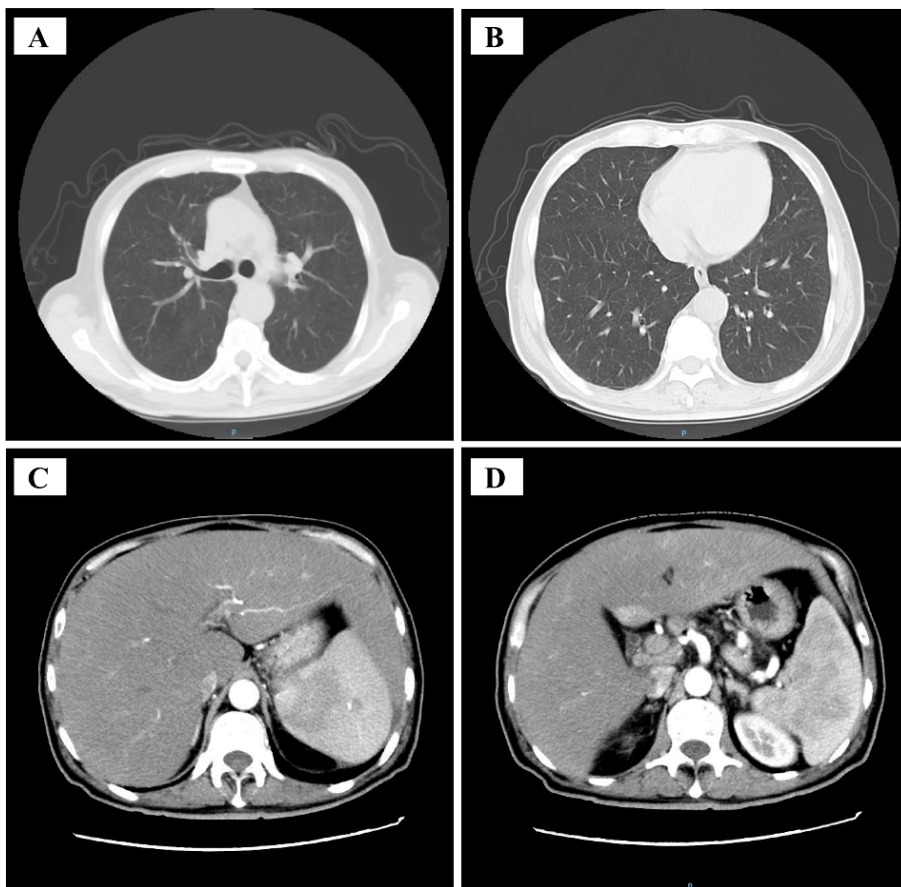
二、诊疗经过

患者在入院后先后予以头孢哌酮舒巴坦3 g、1次/8 h,美罗培南1 g、1次/12 h经验性抗感染治疗,体温峰值仍较高,疗效欠佳。

2023年3月1日进行骨髓穿刺,涂片显示组织胞浆菌病(图2A~B);骨髓流式细胞术:未见明显异常非造血细胞。外周血液mNGS:荚膜组织胞浆菌,由此确诊荚膜组织胞浆菌;实验室检查提示合并噬血细胞性淋巴组织细胞增多症,于2023年3月1日加用小剂量地塞米松(5 mg/d)抗炎联合两性霉素B脂质体(起始17 mg/d,逐渐加量于2023年3月3日至100 mg/d)抗真菌治疗,体温峰值于2023年3月2日下降后反弹逐渐升高。

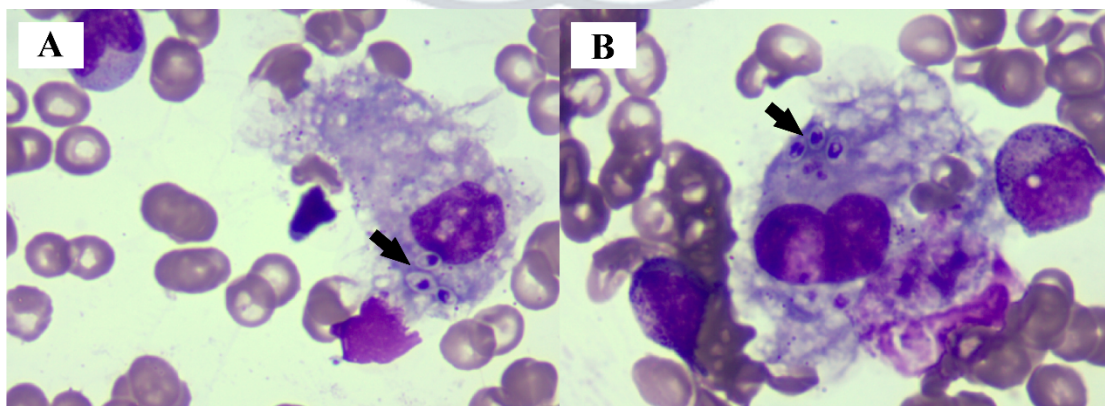
2023年3月5日,患者突发呼吸困难。B型脑钠肽前体测试结果为6 200 pg/ml提示心力衰竭,胸部增强CT提示肺部病灶严重进展(图3A~B),在继续进行两性霉素B脂质体100 mg/d治疗基础上,患者接受了新活素改善心功能、利尿、强心、维持液体量平衡和无创呼吸机辅助通气等对症治疗,随后症状有所好转,体温峰值逐渐下降。

经过上述治疗,2023年3月15日的血常规检查显示红细胞、白细胞和血小板计数升高,肺部病灶吸收(图3C~D),地塞米松逐减量为2.5 mg/d,维持1周后复查胸部增强CT(图3E~F)示双肺间质性炎症、胸腔积液和纵隔肿大淋巴结均较前明显缓解,随后停用激素治疗。在两性霉素B脂质体抗真菌治疗3周后,患者改为伊曲康唑胶囊(200 mg、1次/12 h)继续治疗。1周后病情明显好转,患者于2023年4月3日出院。



注：A、B：双肺散在分布实性与磨玻璃结节，双肺支气管血管束增多，走行正常；C、D：肝脏及脾脏增大

图1 2023年2月27日患者胸腹部增强CT



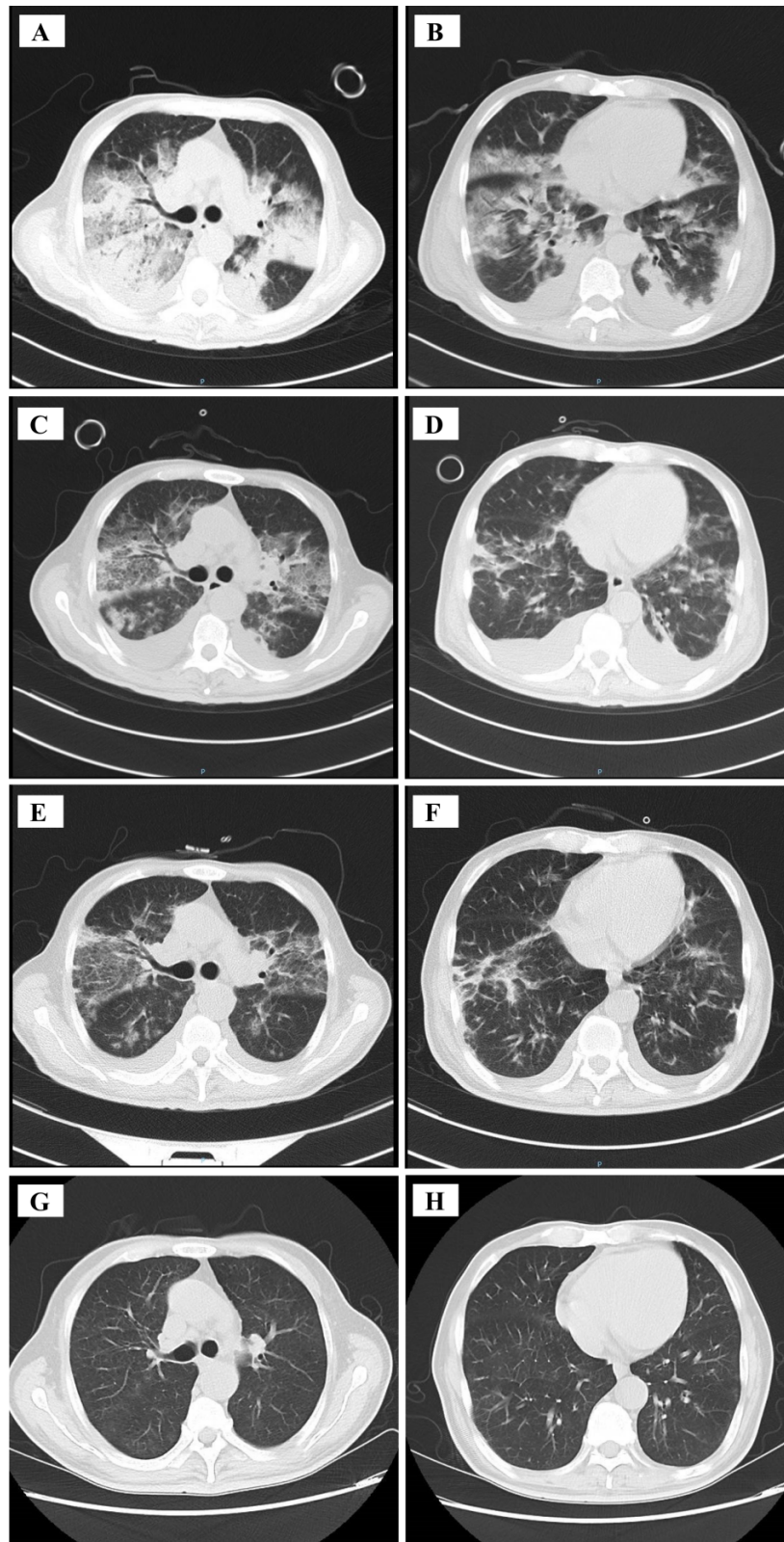
注：骨髓巨噬细胞中呈现数量不等、大小较为一致的圆形或卵圆形孢子（黑色箭头）：直径3~5 μm，一端稍圆，一端稍尖，胞核染成紫红色、圆形或半圆形，约占胞体的1/3~1/2，孢子外围绕一圈未染色的空晕，形似荚膜（实为胞壁收缩所致）

图2 骨髓涂片（瑞氏染色，1 000 ×）

三、诊断与随访

患者出院诊断：播散型荚膜组织胞浆菌病；继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症。出院后，患者继续口服伊曲康唑治疗，1个月后的门诊血常规复查显示红细胞、白细胞和

血小板计数已经恢复正常。患者随后继续口服伊曲康唑胶囊治疗1个月后胸部增强CT（图3G~H）示双肺阴影较2023年3月22日明显吸收减少，仅剩少量炎性结节，双侧胸腔积液消失，截止撰稿时患者继续口服伊曲康唑并择期随访中。



注：A、B：2023年3月9日：双肺广泛实变影，并散在斑片状磨玻璃影，双侧胸腔少量积液，双肺下叶部分肺组织外压性不张，纵膈数个肿大淋巴结。C、D：2023年3月15日：双肺广泛炎症和间质性实变较2023年3月9日减少，双侧胸腔积液较前增多。E、F：2023年3月22日：双侧间质性炎症和胸腔积液较2023年3月15日明显减少，纵膈淋巴结较前稍缩小。G、H：2023年6月6日：双肺散在炎症较2023年3月22日病灶明显吸收减少，双侧胸腔积液消失

图3 患者胸部增强CT

讨论 组织胞浆菌病是由二形真菌组织胞浆菌引起的一种地方性真菌病。二形真菌组织胞浆菌在35℃~37.8℃环境中以霉菌形式存在,而在组织中则呈现为酵母形式^[4-5]。该病可分为两种类型,一是在美国中西部、中美洲和南美洲常见的荚膜组织胞浆菌病,二是主要在非洲流行的杜波伊斯组织胞浆菌病^[1,6]。组织胞浆菌病于1906年首次在国外被发现,1955年在我国广州市首次发现输入性病例,近几年我国长江流域温带地区本土病例逐渐增多,尤其是云南、江苏、湖南、湖北等省病例约占全国患者总数的50%,但由于其早期临床症状不典型导致该病极易漏诊误诊,耽误治疗时机,因此需引起我国医务人员的高度重视^[7-8]。DH临床诊断是指单一器官被证实存在组织胞浆菌感染并有系统主诉,或两个及多个无菌器官同时受累,或在血液和骨髓液中均检测到该菌^[9-10]。尽管存在多种诊断方法,如实验室指标检查、X线、组织病理学、微生物学和血清学评估等,但这些方式都很难做到对疾病及时、准确诊断,而在组织中进行真菌培养可能需长达6周才会呈阳性,这可能会导致诊断延迟,因此近年来mNGS已被用以提高该菌的诊断效率^[11]。目前IDSA 2007治疗指南中提及对于轻度DH患者,首选治疗为伊曲康唑口服≥12个月;对于中到重度DH患者,则先以两性霉素B脂质体治疗至少1~2周,随后转为伊曲康唑口服≥12个月^[11]。伊曲康唑是口服唑类药物中首选药物,氟康唑为二线药物,已有相关研究显示部分组织胞浆菌对氟康唑产生耐药现象^[12],仅在伊曲康唑不能耐受时使用^[13]。伏立康唑和艾沙康唑对组织胞浆菌的抑菌效果均低于伊曲康唑^[14-15],但有文献证实伏立康唑已被用于肺组织胞浆菌病和播散性组织胞浆菌病的治疗且可改善临床预后^[16]。除此以外,泊沙康唑可用于该病的挽救治疗^[17]。

HLH是一种以持续发热、肝脏与脾脏肿大以及全血细胞数量减少为主要症状的疾病,可能会影响多个器官(如骨髓、肝、脾以及淋巴组织等),导致噬血现象^[18-19]。原发性HLH又称为先天性HLH,通常发生在2岁以下婴幼儿,通常与常染色体隐性突变有关,这可能会影响机体的NK细胞和细胞毒性T细胞的功能;继发性HLH又称为后天性HLH,通常由感染、肿瘤、自身免疫性疾病等后天因素诱导,其中感染是最常见原因,包括组织胞浆菌病,这是由于淋巴细胞和巨噬细胞的过度激活引起的细胞因子风暴^[13,20]。目前HLH的临床诊断依据患者临床症状、体征和辅助检查等,需要达到HLH-2004诊断方法8条标准中的5条以上^[2]。HLH的治疗主要策略分为诱导缓解和针对病因的治疗^[19],根据2018年发表的HLH中国诊疗指南,8周的诱导治疗应主要遵循HLH-1994方案^[21,22]:包括静脉注射地塞米松和依托泊苷(Etoposide, VP-16)以及鞘内注射的地塞米松和甲氨蝶呤。值得注意的是,当HLH继发于严重感染(如播散性组织胞浆菌病)之后,则需要对原发疾病进行治疗^[23],按照

HLH-2008中国诊疗指南所示某些特殊病原体感染所致HLH患者,可以仅通过病因治疗获得缓解,无需使用细胞毒物及免疫调节剂^[21],但既往有DH并发HLH的病例,在病因治疗后仍难以控制时,加用免疫抑制治疗后病情得到明显缓解^[24]。播散性荚膜组织胞浆菌感染伴噬血细胞性淋巴组织细胞增多症是一种起病急、进展快的少见疾病,既往常与获得性免疫缺陷综合征相关的免疫功能缺陷有关,但现在越来越多地发生于免疫功能正常病例,由于此病起病急且病死率较高,故临床医生需加强对其认知^[1,25]。

本例病例为发病前3天有广西壮族自治区旅居史的老年男性患者,首发症状为发热和食欲减退,继而出现四肢乏力、体重减轻、肝脾肿大等伴随症状,入院时仍为高热状态,在经验性抗菌治疗3天内未见体温明显降低,且胸部增强CT显示肺部病灶迅速恶化,腹部增强CT发现肝脾肿大,这些迹象提示可能存在特殊病原体感染或血液系统疾病,行骨髓穿刺涂片检查确诊为组织胞浆菌感染,骨髓流式细胞学检查未见明显异常非造血细胞,外周血液宏基因组测序显示荚膜组织胞浆菌。结合临床症状、体征和各项辅助检验数据,患者符合DH和HLH-2004临床诊断标准^[2],故诊断:播散性荚膜组织胞浆菌感染合并继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症。虽然此患者的起病症状不典型,初始胸部增强CT未见明显肺部病变,但肺部病变迅速恶化,病程后期快速进展为严重的呼吸困难并威胁患者生命安全。经快速诊断后,患者接受了小剂量地塞米松诱导治疗联合两性霉素B脂质体和伊曲康唑的序贯抗真菌病因治疗,肺部病灶及血常规指标明显好转,遂未进一步加用大剂量激素及VP-16等HLH标准治疗方案,最终患者临床预后良好。

综上,在处理不明原因发热伴肝脾肿大的患者时,若经验性抗感染治疗未能取得良好效果,医生应迅速采取措施进行深入诊断,包括尽快进行骨髓检查或血液宏基因组测序,以快速明确诊断并避免病情延误。对于播散性荚膜组织胞浆菌感染伴继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者,治疗应以针对原发疾病为主,辅以激素诱导治疗,同时避免使用免疫抑制药物以降低患者感染加重的风险,从而降低病死率。

参 考 文 献

- [1] Arauz AB, Papineni P. Histoplasmosis[J]. Infect Dis Clin North Am,2021,35(2):471-491.
- [2] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr. Blood Cancer,2007,48(2):124-131.
- [3] 祝小钰,孔繁聪,李菲. 免疫治疗相关噬血细胞综合征诊疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2023,50(8):423-431.
- [4] Ling Q, Zhu W, Lu Q, et al. Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient from an endemic area: A case report[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(29):e11486.

- [5] Castro HM, Fullana MP, Canale HL. Disseminated histoplasmosis in immunosuppressed patient[J]. *Med Clin*,2021,156(1):48.
- [6] Tobón AM, Gómez BL. Pulmonary histoplasmosis[J]. *Mycopathologia*,2021,186(5):697-705.
- [7] Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas[J]. *Mycoses*,2006,49(4):274-282.
- [8] Pan B, Chen M, Pan W, et al. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases[J]. *Mycoses*,2013,56(3):212-221.
- [9] 于洁, 陈明泉, 黄玉仙, 等. 组织胞浆菌病7例分析及文献复习[J]. *中国感染与化疗杂志*,2014(5):408-414.
- [10] Wang N, Zhao C, Tang C, et al. Case report and literature review: disseminated histoplasmosis infection diagnosed by metagenomic next-generation sequencing[J]. *Infect Drug Resist*,2022,15:4507-4514.
- [11] Chen J, Li Y, Li Z, et al. Metagenomic next-generation sequencing identified *histoplasma capsulatum* in the lung and epiglottis of a Chinese patient: A case report[J]. *Int J Infect Dis*,2020,101:33-37.
- [12] 于洁, 朱利平, 陈明泉, 等. 播散型组织胞浆菌病五例临床分析及文献复习[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*,2012,6(15):4502-4504.
- [13] Gupta H, Yadav KI P, Totaganti M, et al. A rare case of disseminated histoplasmosis with hemophagocytic syndrome in a patient with diabetes mellitus: a case report[J]. *Cureus*,2023,15(3):e36333
- [14] Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, et al. Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole[J]. *J Antimicrob Chemother*,2006,57(6):1235-1239.
- [15] Thompson GR, Wiederhold NP. Isavuconazole: a comprehensive review of spectrum of activity of a new triazole[J]. *Mycopathologia*, 2010,170(5):291-313.
- [16] Xie C, Yang Y, Wu X, et al. A case of pulmonary histoplasmosis treated with voriconazole[J]. *J Infect Dev Ctries*,2022,16(3):570-574.
- [17] Gonçalves D, Ferraz C, Vaz L. Posaconazole as rescue therapy in African histoplasmosis[J]. *Braz J Infect Dis*,2013,17(1):102-105.
- [18] Buyse S, Teixeira L, Galicier L, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Intensive Care Med*,2010,36(10):1695-1702
- [19] Griffin G, Sheno S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*,2020,34(4):101515
- [20] 肖梦瑶, 辛小娟. 成人EB病毒相关噬血细胞综合征的危险因素[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2022,16(2):73-81.
- [21] Henter JI, Aricò M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society[J]. *Med Pediatr Oncol*,1997,28(5):342-347.
- [22] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*,2018,2(98): 91-95
- [23] Jabr RE, El Atrouni W, Male HJ, et al. Histoplasmosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review of the literature[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*,2019,2019:7107326.
- [24] 吕小林, 汪丁枝, 昝阳, 等. 播散性荚膜组织胞浆菌感染继发噬血细胞综合征1例[J]. *中国感染与化疗杂志*,2021,21(4):473-475
- [25] Chen H, Yuan Q, Hu H, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to disseminated histoplasmosis in HIV seronegative patients: a case report and review of the literature[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2022,12:847950.

(收稿日期: 2023-10-20)

(本文编辑: 孙荣华)

王丹妮, 罗华婷, 蒲霞, 等. 播散型荚膜组织胞浆菌致继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症一例并文献复习 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2024,18(2):122-127.

中华医学会