

结节肿块型肺隐球菌病的 CT 表现及误诊分析

谢可欣, 朱丽, 崔灿, 袁永丰, 王中秋, 曾亮

南京中医药大学附属医院 江苏省中医院放射科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨结节肿块型肺隐球菌病(PC)的 CT 特征,分析误诊原因。**方法** 回顾性分析南京中医药大学附属医院 2011 年 6 月至 2021 年 12 月 60 例经病理证实结节肿块型 PC 患者的临床表现及影像学资料。**结果** 临床表现,无症状 26 例,呼吸道症状 28 例。影像学表现,单个肺叶单发 22 例,单个肺叶多发 22 例,多个肺叶多发 16 例。形态呈椭圆形 55 例,其中长轴与胸膜平行 38 例;簇状聚集、融合趋势 28 例。密度均匀 52 例;增强扫描中度强化 13 例,重度强化 4 例;近端支气管充气征 24 例,边缘晕征 45 例。13 例随访容积倍增时间为 3.9~236.8 d,中位时间 24.9 d。CT 误诊 37 例。**结论** 结节肿块型 PC 多位于两肺下叶胸膜下,长轴与胸膜平行,晕征、近端支气管充气征是其特征性表现;单个肺叶多发结节肿块如出现簇状聚集、融合趋势则高度提示 PC。可行隐球菌荚膜多糖抗原检测,必要时穿刺活检。

关键词: 肺隐球菌病; 肺结节; X 线计算机体层摄影术; 容积倍增时间

中图分类号: R519.4 R445.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)05-0710-05

CT features and misdiagnosis analysis of nodular or mass-like type of pulmonary cryptococcosis

XIE Kexin, ZHU Li, CUI Can, YUAN Yongfeng, WANG Zhongqiu, ZENG Liang

Department of Radiology, The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: ZENG Liang, E-mail: zengl8@126.com

Abstract: Objective To investigate CT features and reasons for the misdiagnosis of nodular or mass-like type pulmonary cryptococcosis(PC). **Methods** The clinical manifestations and imaging data of 60 cases with nodular or mass-like type PC confirmed by pathology in the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from June 2011 to December 2021 were analyzed retrospectively. **Results** Clinical manifestations: respiratory symptoms were associated with 28 cases, whereas 26 cases were asymptomatic. Imaging findings: 22 cases were in unilateral single lung lesion, 22 cases were in unilateral multiple lung lesions, 16 cases were in bilateral multiple lesions. Fifty-five cases with oval shape, including 38 cases with the long axis are parallel to the pleura, 28 cases with clustering and fusion tendency. Fifty-two cases were uniform in density. Thirteen cases with moderate enhancement, 4 cases with avid enhancement. Moreover, there were 24 cases with proximal air bronchogram, 45 cases with halo sign. Thirteen cases were followed and the volume doubling time ranged from 3.9 to 236.8 days, with the median 24.9 days. Thirty-seven cases were initially misdiagnosed. **Conclusions** Nodular or mass-like type of PC lesions usually occurs in the inferior lobe of both lungs and close to the pleura, and the long axis is parallel to the pleura. Halo sign and proximal air bronchogram are more specific manifestations. Multiple nodular masses with clustering and fusion tendency are highly suggestive of a PC. Cryptococcal capsular polysaccharide antigen detection can be used in clinical, and puncture biopsy can be performed if necessary.

Keywords: Pulmonary cryptococcosis; Pulmonary nodule; Computer tomography; Volume doubling time

Fund program: Jiangsu Provincial Education Science "14th Five Year Plan" 2021 Key Higher Education Project (B/2021/01/44); Hospital Level Project of Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine (Y20047); Special Project for Academic Improvement of Department Directors of Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine (Y2022ZR21)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.05.015

基金项目: 江苏省教育科学“十四五”规划 2021 年度高教重点课题 (B/2021/01/44); 江苏省中医院院级课题 (Y20047); 江苏省中医院科主任学术提升专项课题 (Y2022ZR21)

通信作者: 曾亮, E-mail: zengl8@126.com

出版日期: 2023-05-20

肺隐球菌病 (pulmonary cryptococcosis, PC) 主要是由新型隐球菌感染引起的一种亚急性或慢性感染性疾病,感染途径是通过呼吸道吸入空气中的隐球菌孢子。PC 影像表现以结节肿块型最常见,临床工作中极易误诊为肺癌、转移瘤等^[1-2]。本文回顾性分析 60 例结节肿块型 PC 患者的临床及影像资料,旨在提高本病影像诊断的准确率。

1 资料与方法

1.1 临床资料 搜集南京中医药大学附属医院 2011 年 6 月至 2021 年 12 月经病理确诊 60 例结节肿块型 PC 患者的临床影像资料进行回顾性分析。研究已获医院伦理委员会审核批准(批件号:2020NL-061-02)。诊断标准:依据手术切除或各种有创性穿刺活检的标本,经病理学确诊 PC。入选标准:患者均行胸部 CT 平扫检查;病灶在影像上呈结节或肿块形;经病理学检查确诊为 PC。排除标准:胸部 CT 检查病灶显示不清;临床资料不完整。共纳入 60 例,其中男 30 例,女 30 例;年龄 26~81(51.5±13.1)岁。影像学检查:患者均行胸部 CT 平扫检查,17 例行 CT 增强扫描。病理检查:27 例经手术切除确诊,32 例经穿刺活检确诊,1 例纤维支气管镜确诊。

1.2 检查方法 采用 Philips Brilliance 128 排 256 层螺旋 CT 机器扫描。扫描参数 120 kV,150~200 mAs,层厚 1 mm,层间距 1 mm,矩阵 512×512 进行纵隔窗图像重建;矩阵 768×768 进行肺窗图像重建,螺距 0.992,旋转时间 0.5。其中 17 例行 CT 增强扫描检查,对比剂碘普罗胺,注射速率 3.0 ml/s,分别于注射对比剂后 30 s、60 s、120 s 后行多期增强扫描。

1.3 图像分析 图像分析内容如下:病灶位置、形态、大小(多发结节肿块以多平面重建最大病灶计算)、容积倍增时间(volume doubling time, VDT)^[3]、密度、边缘、增强 CT(根据强化差值分 3 级:CT 净增强值小于 20 Hu 为轻度强化,20~40 Hu 为中度强化,大于 40 Hu 为重度强化)^[4]、胸膜改变等。影像资料由两位高年资影像医师进行分析,有差异部分讨论后得出一致结论。VDT 计算公式:VDT(d)=[ln 2×Δt]/[3×ln(D2/D1)],V 表示体积,D 表示直径,Δt 表示两次 CT 平扫间隔天数。

1.4 病理分析 组织标本均经 10%中性福尔马林固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm 厚切片,行 HE 染色,同时进行特殊染色,即过碘酸雪夫(periodic acid schiff, PAS)染色及六胺银(gomori methenamine silver, GMS)染色,光学显微镜下观察。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。非正态分布的定量数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验;定性数据以例表示,采用 χ^2 检验或 R×C 卡方检验比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 60 例 PC 中,无基础疾病 26 例;免疫力低下 26 例,包括恶性肿瘤 10 例(乳腺癌 6 例,膀胱癌、胃癌、气管内腺样囊性癌、滤泡性淋巴瘤各 1 例),糖尿病 8 例,乙型肝炎 5 例,其他 3 例;高血压、冠心病等其他慢性疾病 8 例。临床表现无症状 26 例;呼吸道症状 28 例,其中咳嗽 22 例,咳痰 15 例,胸闷、胸痛 12 例,气喘 4 例;肢体麻木等非呼吸道症状 6 例。所有患者均无中枢神经系统症状。23 例行隐球菌荚膜多糖抗原检测,15 例阳性。

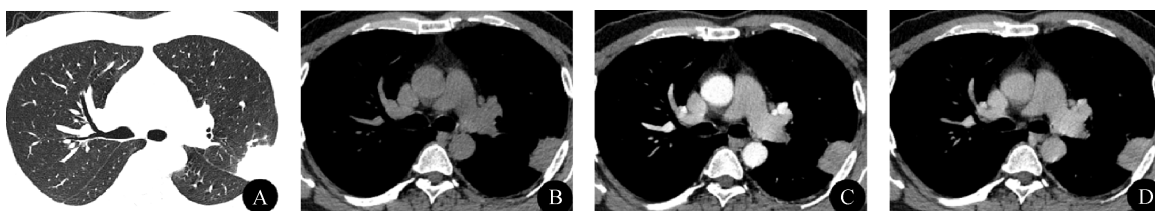
CT 检查误诊 37 例,包括误诊为肺癌 12 例,转移瘤 7 例,细菌性炎症 17 例,结核 1 例;未定性 11 例。

2.2 病理学表现 HE 染色显示炎症背景下由组织细胞及多核巨细胞聚集形成肉芽肿,伴或不伴坏死;组织细胞和多核巨细胞胞质、病灶间质内可见空泡状隐球菌,呈圆形或卵圆形,无色、淡蓝色或灰红色,大小不一;菌体周围的空隙为未着色的菌体荚膜,具有折光性;PAS 染色呈现红色,GMS 染色呈现棕黑色圆形或卵圆形隐球菌,更清晰显示其轮廓。本组病例中 50 例行 PAS 染色,阳性 48 例;35 例行 GMS 染色,均阳性。

2.3 影像学表现 影像特征见表 1。(1)分布:两肺下叶 39 例,两肺上叶 27 例,右肺中叶 9 例。单个肺叶单发 22 例,单个肺叶多发 22 例,多个肺叶多发 16 例。42 例位于胸膜下(图 1)。(2)大小:病灶长径[13.6(10.0,21.4)]mm、短径[10.4(7.1,14.9)]mm,长径与短径比值[1.4(1.2,1.8)]。13 例经常规抗炎治疗后随访观察病灶逐渐增大(图 2),VDT 为 3.9~236.8 d,中位时间 24.9 d(表 2)。(3)形态:圆形 5 例;椭圆形 55 例(图 2),其中长轴与胸膜平行 38 例。多发结节呈簇状聚集、融合趋势 28 例(73.7%)(图 3、图 4)。(4)密度:密度均匀 52 例,坏死 6 例,空洞 4 例,钙化 2 例,近端支气管充气征 24 例(图 3A)。13 例中度强化(13/17),4 例重度强化(4/17),强化方式均呈渐进性强化(图 1)。(5)边缘:晕征 45 例,毛刺征 47 例,浅分叶征 25 例。(6)胸膜改变:邻近胸膜增厚 23 例,胸膜牵拉凹陷 13 例,胸腔积液 1 例。(7)淋巴结肿大:6 例均为轻度淋巴结肿大,淋巴结短径为(10.7±0.8)mm。

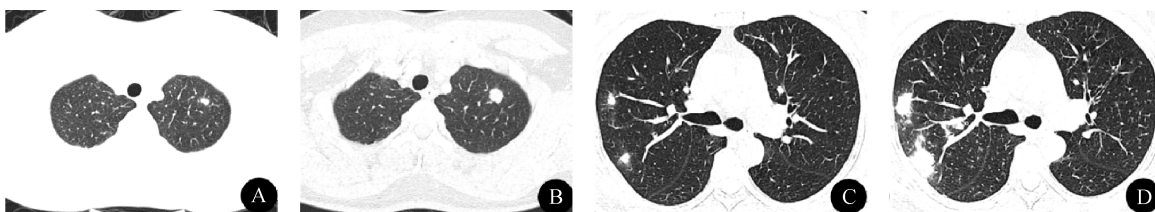
表 1 60例结节肿块型PC影像特征
Tab. 1 Radiographic characters of 60 cases with nodular or mass-like type PC

影像特征	单个肺叶单发(n=22)	单个肺叶多发(n=22)	多个肺叶多发(n=16)	总计(n=60)	χ^2/H 值	P值
分布[病灶数(%)]						
上叶	10(45.5)	7(31.8)	10(62.5)	27(45.0)		
中叶	4(18.2)	0	5(31.3)	9(15.0)	7.123	0.121
下叶	8(36.4)	15(68.2)	16(100.0)	39(65.0)		
胸膜下分布	11(50.0)	18(81.8)	13(81.3)	42(70.0)	6.618	0.037
大小[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]						
长径	13.8(9.9, 21.4)	16.0(11.8, 23.0)	13.3(7.5, 16.8)	13.6(10.0, 21.4)	2.834	0.242
短径	10.6(7.6, 16.0)	11.3(8.3, 15.3)	8.1(5.1, 10.9)	10.4(7.1, 14.9)	5.434	0.066
长径/短径	1.3(1.1, 1.5)	1.5(1.2, 1.7)	1.5(1.3, 1.9)	1.4(1.2, 1.8)	4.540	0.103
形态[例(%)]						
圆形	3(13.6)	0	2(12.5)	5(8.3)		
椭圆形	19(86.4)	22(100.0)	14(87.5)	55(91.7)	3.380	0.242
簇状聚集和融合趋势	—	16(72.7)	12(75.0)	28(73.7)		1.000
密度[病灶数(%)]						
均匀	21(95.5)	18(81.8)	13(81.3)	52(86.7)	2.472	0.320
坏死	1(4.5)	2(9.1)	3(18.8)	6(10.0)	2.015	0.482
空洞	0	2(9.1)	2(12.5)	4(6.7)	2.753	0.299
钙化	0	2(9.1)	0	2(3.3)	2.407	0.329
近端支气管充气征	9(40.9)	7(31.8)	8(50.0)	24(40.0)	1.288	0.525
边缘[病灶数(%)]						
毛刺	18(81.8)	18(81.8)	11(68.8)	47(78.3)	1.203	0.580
浅分叶	7(31.8)	10(45.5)	8(50.0)	25(41.7)	1.465	0.481
晕征	15(68.2)	16(72.7)	14(87.5)	45(75.0)	1.939	0.379
胸膜改变[例(%)]						
胸膜增厚	6(27.3)	10(45.5)	7(43.8)	23(38.3)		
胸膜牵拉凹陷	4(18.2)	4(18.2)	5(31.3)	13(21.7)	8.081	0.018
胸腔积液	0	0	1(6.3)	1(1.7)		
淋巴结肿大	4(18.2)	1(4.5)	1(6.3)	6(10.0)	2.215	0.369



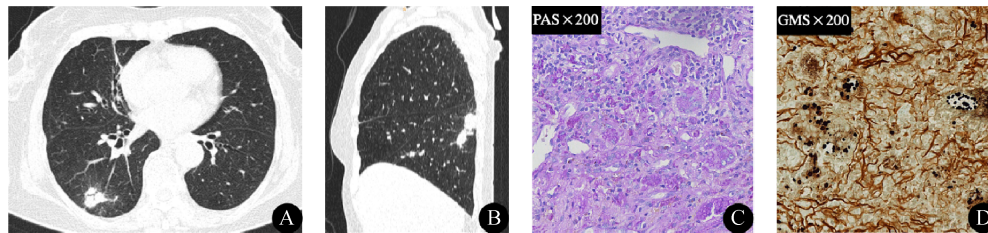
注:A,肺窗示左肺下叶病灶长径约43.3 mm,短径约18.0 mm,呈宽基底与胸膜相连;B、C、D,分别为平扫、动脉期、平衡期扫描,示病灶密度均匀,呈渐进性强化。

图 1 1例45岁男性PC患者的CT特征
Fig. 1 CT features of a 45-year-old male patient with PC



注:A、B为38岁患者;A,肺窗示病灶长径约8.7 mm,短径约5.9 mm;B,常规抗炎治疗3个月后,病灶增大,长径约13.2 mm,短径约12.8 mm, VDT为54.3 d。C、D为45岁患者;C,肺窗示最大病灶长径约8.4 mm,短径约7.2 mm;D,常规抗炎治疗21 d后,病灶增大,最大病灶长径约29.5 mm,短径约22.0 mm, VDT为3.9 d。

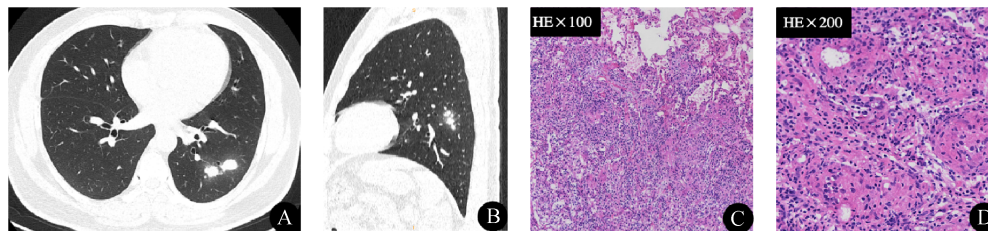
图 2 1例38岁和1例45岁女性PC患者的CT特征
Fig. 2 CT features of a 38-year-old and a 45-year-old female patient with PC



注:A,CT示右肺下叶多发结节,可见晕征及近端支气管充气征;B,多平面重建后可见病灶融合,长轴与胸膜平行;C,病理PAS染色可见细胞质内多个鲜红色隐球菌菌体(×200);D,GMS染色见多个黑色菌体(×200)。

图3 1例80岁男性PC患者的CT和病理特征

Fig. 3 CT and pathological features of an 80-year-old male patient with PC



注:A,CT示左肺下叶胸膜下多发结节,结节相互融合倾向;B,多平面重建矢状位,见结节呈簇状聚集;C(×100)、D(×200),穿刺活检标本HE染色显微镜下见多个肉芽肿形成,部分组织细胞及多核巨细胞胞质内见圆形或卵圆形的空泡状隐球菌孢子。

图4 1例43岁男性PC患者的CT和病理特征

Fig. 4 CT and pathological features of a 43-year-old male patient with PC

表2 13例结节肿块型PC结节最大径大小变化

Tab. 2 Changes in the diameter of 13 cases with nodular or mass-like type PC

病例	初始CT测量最大径(mm)	复查CT测量最大径(mm)	CT平扫间隔天数(d)	VDT(d)
1	20.8	28.8	42	29.8
2	6.8	7.6	114	236.8
3	4.1	5.6	278	206.0
4	8.3	9.4	8	14.9
5	10.3	11.3	10	24.9
6	10.8	28.2	31	7.5
7	8.5	12.3	100	62.5
8	19.3	21.9	16	29.3
9	8.4	29.5	21	3.9
10	8.7	13.2	98	54.3
11	8.1	9.1	8	15.9
12	48.0	49.8	2	12.6
13	21.4	59.8	19	4.3

3 讨论

从临床表现看,结节肿块型PC临床表现无明显特异性,本研究43.3%为无症状患者,46.7%为呼吸道症状,多表现为咳嗽(36.7%)、咳痰(25.0%),与既往文献一致^[5]。隐球菌荚膜多糖抗原检测阳性率65.2%,在诊断上有一定价值^[6]。

从影像特征看,本研究结节肿块型PC多位于两肺下叶(65.0%),以胸膜下(70%)为主,且多发结节肿块以胸膜下为主,较单发更多见,差异有统计学意义,这主要是由于隐球菌孢子直径较小,易被吸入细

支气管和终末细支气管,并于胸膜下形成炎性肉芽肿^[1]。多发结节肿块型PC在同一肺叶常出现簇状聚集、融合趋势,与Chen等^[7]研究相一致。可能与隐球菌在呼吸过程中随空气流动造成支气管播散有关^[8]。该征象可作为诊断PC的影像学特征。

本研究对结节以多平面重建后最大结节测量为主,分别测量其长径、短径,并计算长径与短径比值,结果显示结节肿块型PC有55例(91.7%)结节或肿块形态呈椭圆形,且长轴常与胸膜平行38例(69.1%),长径/短径中位数为1.4,其形成机制可能与PC结节在病理上形成的纤维组织张力不均匀有关。此外,VDT作为评价结节生长情况的重要指标之一,经证实能通过CT对肺结节进行监测,预测其临床行为,据研究表明若VDT<30d倾向感染可能,30~400d恶性可能大。本研究分析13例具有完整随访资料的患者,发现VDT在3.9~236.8d,中位数24.9d,其中9例(9/13)VDT<30d。由此可见,对病灶行长短径分析以及短期复查计算结节VDT有助于PC的诊断。

结节肿块型PC的CT表现多为密度均匀实性阴影(86.7%),坏死、空洞、钙化较少见。增强扫描中有13例(13/17)呈中度强化且为渐进性强化,可能是PC为肉芽肿性病变或炎性细胞浸润导致水肿、对比剂排空延迟所致^[5]。既往文献指出近端支气管充气征为PC特征性表现之一,是指病灶近肺门侧支气管

深入而远端闭塞,支气管走行自然,未见狭窄征象^[9]。该征象在本组病例中占40%,具有一定的诊断价值。

晕征被认为是结节肿块型PC的特征性表现,病理基础多与肺泡出血、蛋白渗出或炎性细胞浸润相关,在免疫抑制患者中,晕征对侵袭性真菌感染(包括PC)有特异性^[10-11]。晕征在本研究中最常见(75.0%)。此外,胸膜改变在结节肿块型PC中常见,以胸膜增厚(38.3%)及胸膜牵拉凹陷(21.7%)为主;多发结节肿块胸膜改变较单发更多见,两者差别具有统计学意义。

本组CT检查PC误诊率达61.7%(37/60),总结其经验,主要需注意与以下疾病的鉴别。(1)肺癌:病灶形态不规则,分叶、毛刺及血管集束征多见,增强扫描呈快进快出型。有研究报道PC也可表现典型的恶性肿瘤征象,如分叶征、毛刺征、胸膜牵拉征时,会明显增加鉴别诊断的难度^[12]。本组误诊病例以两肺下叶胸膜下为主,多呈长椭圆形,边缘常有晕征,周围可见多发小结节。而PC以浅分叶、长毛刺多见,肺癌以深分叶、短细毛刺多见。短期随诊复查计算VDT有利于对两者的鉴别。(2)肺转移瘤:常有原发肿瘤病史,多表现呈两中下肺多发大小不等类圆形结节影。本组误诊病例多有原发肿瘤病史,可能是抗肿瘤药物导致免疫力下降而诱发肺隐球菌病,病灶均以胸膜下为主,多为单发,形态长椭圆形,且与胸膜宽基底接触,边缘晕征^[13]。(3)细菌性炎症:临床起病较急,多表现成片状或斑片状实变影,常规抗炎治疗有效。本组误诊病例影像上常表现胸膜下多发结节,呈簇状聚集、融合趋势,边缘晕征,部分病例出现空洞,尤其是抗炎治疗无效后,应提示临床行隐球菌荚膜抗原实验和/或宏基因组二代测序等实验室检查明确病原菌。

综上所述,结节肿块型PC好发于中老年人,临床表现无症状或咳嗽、咳痰等呼吸道症状。影像上以两肺下叶胸膜下为主,多呈椭圆形,且长轴与胸膜平行,密度均匀,坏死空洞少见,增强后呈中度渐进性强化征象。晕征、近端支气管充气征是较为特征的影像学征象。单个肺叶多发结节肿块如出现簇状聚集、融合趋势则高度提示PC,建议临床行隐球菌荚膜多糖抗原检查,必要时穿刺活检明确诊断,避免直接手术对患者造成不可逆性损伤。

利益冲突 无

参考文献

[1] 梁春晓,陶阳,郑伊能,等.不同类型肺隐球菌病的CT征象分析

及文献复习[J].临床放射学杂志,2019,38(8):1404-1408.

- Liang CX, Tao Y, Zheng YN, et al. Analysis of CT manifestations of different patterns of pulmonary cryptococcosis and review of literatures[J]. J Clin Radiol, 2019, 38(8): 1404-1408.
- [2] Taniwaki M, Yamasaki M, Ishikawa N, et al. Pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(9): 1033.
- [3] 周清华,范亚光,王颖,等.中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016年版)[J].中国肺癌杂志,2016,19(12):793-798.
Zhou QH, Fan YG, Wang Y, et al. China national guideline of classification, diagnosis and treatment for lung nodules (2016 version) [J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 19(12): 793-798.
- [4] 兰长青,黄进宝,黄梅萍,等.结节肿块型肺隐球菌病CT特征分析[J].中华放射学杂志,2015,49(10):741-744.
Lan CQ, Huang JB, Huang MP, et al. Analysis of CT features of nodular or mass-like type of pulmonary cryptococcosis [J]. Chin J Radiol, 2015, 49(10): 741-744.
- [5] 赖添福,朱志强,林裕霖,等.肺隐球菌病临床特征与胸部CT表现的相关性研究[J].实用放射学杂志,2020,36(6):897-900.
Lai TF, Zhu ZQ, Lin YL, et al. Study on the correlation between clinical features and chest CT findings of pulmonary cryptococcosis [J]. J Pract Radiol, 2020, 36(6): 897-900.
- [6] Cheng KB, Wu ZH, Liang S, et al. Associations of serum cryptococcal antigen with different of clinical characteristics: a comprehensive analysis of 378 pulmonary cryptococcosis patients [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 681-693.
- [7] Chen F, Liu YB, Fu BJ, et al. Clinical and computed tomography (CT) characteristics of pulmonary nodules caused by cryptococcal infection [J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 4227-4235.
- [8] Wang DX, Wu CC, Gao J, et al. Comparative study of primary pulmonary cryptococcosis with multiple nodules or masses by CT and pathology [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 4437-4444.
- [9] 石锋,杨维伟,金威.结节型肺隐球菌病CT影像学特征及鉴别价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(9):54-56,74.
Shi F, Yang WW, Jin W. CT imaging characteristics and differential value of nodular pulmonary cryptococcosis [J]. Chin J CT MRI, 2021, 19(9): 54-56, 74.
- [10] 严泓,张乔安,俞张婷,等.非HIV肺隐球菌病组织病理与CT影像比对[J].临床与病理杂志,2022,42(2):280-287.
Yan H, Zhang QA, Yu ZT, et al. Comparison of computed tomography images and histopathology of non-HIV pulmonary cryptococcosis [J]. J Clin Pathol Res, 2022, 42(2): 280-287.
- [11] Ray A, Mittal A, Vyas S. CT Halo sign: a systematic review [J]. Eur J Radiol, 2020, 124: 108843.
- [12] Xin ZF, Li BW, Xue WF, et al. Pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer: 3 case report [J]. Int J Surg Case Rep, 2022, 94: 106973.
- [13] Wei M, Xu YR, Liu K, et al. Anastrozole-induced pulmonary cryptococcosis in a patient with early breast cancer: a case report [J]. Medicine, 2020, 99(2): e18688.

收稿日期:2022-09-23 修回日期:2022-10-20 编辑:石嘉莹