

· 病例报告 ·

变应性支气管肺曲霉病一例报道

汪媛媛¹, 巩强进², 张念志²

【摘要】 变应性支气管肺曲霉病 (ABPA) 是由寄生在气道内的曲霉菌引发的一种变态反应性炎症, 在临床上较为少见且缺乏特异性临床表现。ABPA 误诊率较高, 本文分析了 1 例 ABPA 患者的诊治经过, 提示临床医生接诊抗感染治疗效果不理想的慢性呼吸道疾病患者时应注意排除肺曲霉病感染, 早期诊断 ABPA 以提高患者治疗效果, 改善患者预后。

【关键词】 变应性支气管肺曲霉病; 误诊; 病例报告

【中图分类号】 R 519.9 【文献标识码】 D DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.025

汪媛媛, 巩强进, 张念志. 变应性支气管肺曲霉病一例报道 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (3): 118-120. [www.syxnf.net]

WANG Y Y, GONG Q J, ZHANG N Z. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a case report [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (3): 118-120.

Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: a Case Report WANG Yuanyuan¹, GONG Qiangjin², ZHANG Nianzhi²

1. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China

2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China

Corresponding author: ZHANG Nianzhi, E-mail: dczhangnz@126.com

【Abstract】 Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is one kind of allergic inflammations caused by Aspergillus parasitized in the airway, which is relatively rare on clinic and lacking of specific clinical manifestations. The misdiagnosis rate of ABPA is relatively high, this paper reported the diagnosis and treatment of a patient with ABPA, to reminder that clinicians should be care of pulmonary aspergillosis when found chronic respiratory disease patients with unsatisfactory anti-infection therapeutic effect, make a early diagnosis to improve the therapeutic effect and prognosis.

【Key words】 Allergic bronchopulmonary aspergillosis; Diagnostic errors; Case reports

变应性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 又称过敏性支气管肺曲霉病, 是由寄生在气道内的曲霉菌引发的一种变态反应性炎症^[1], 而曲霉菌属丝状真菌, 是一种条件致病性真菌, 常在机体抵抗力低下时经皮肤黏膜损伤部位或呼吸道进入血液循环及其他组织而致病^[2]。ABPA 的主要临床表现包括发热、咳脓痰、喘息、咯血等, 若得不到及时、有效治疗则会导致双肺广泛纤维化或瘢痕形成^[3], 严重时还会对肺功能造成影响。由于 ABPA 的临床表现缺乏特异性, 因此临床诊断较为困难, 易出现误诊等。本文分析了 1 例 ABPA 患者的诊治经过, 以期提高临床对 ABPA 的认识, 现报道如下。

1 病例简介

患者, 女, 72 岁, 因“反复咳嗽、咳痰、气喘 2 年余, 再发 1 个月”而于 2018-04-19 入住安徽中医药大学第一附属医院。患者 2 年余前无明显诱因出现咳嗽、咳痰、气喘等症状, 经抗感染、解痉平喘等对症治疗后病情好转, 但患者临床症

状反复出现并多次入院就诊, 并经治疗好转后出院、自行停药。患者 1 个月前再次出现咳嗽、咳痰、气喘等症状, 自行口服止咳平喘药物无好转, 遂入院就诊。患者自述无发热、皮疹, 纳食可, 夜寐欠佳, 小便正常, 大便稀、4~5 次/d, 近期体质质量降低 5 kg。既往史: 高血压、冠心病病史 10 余年, 有磺胺类药物过敏史。查体: 体温 36.7℃, 心率 78 次/min, 呼吸频率 20 次/min, 血压 156/86 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa); 意识清, 精神可, 口唇无发绀, 呼吸稍促, 双肺呼吸音粗、可闻及哮鸣音, 心率 78 次/min、律齐, 双下肢无水肿; 舌红, 苔薄黄, 脉滑数。

患者 2017-05-12 实验室检查结果: 白细胞计数为 $6.2 \times 10^9/L$ [参考范围: $(4.0 \sim 10.0) \times 10^9/L$], 红细胞计数为 $4.0 \times 10^{12}/L$ [参考范围: $(4.0 \sim 5.0) \times 10^{12}/L$], 血红蛋白为 111 g/L (参考范围: 110~150 g/L), 血小板计数为 $280 \times 10^9/L$ [参考范围: $(100 \sim 300) \times 10^9/L$], 中性粒细胞分数为 52.7% (参考范围: 50.0%~70.0%), 淋巴细胞分数为 26.7% (参考范围: 20.0%~40.0%), 单核细胞分数为 5.8% (参考范围: 3.0%~8.0%), 嗜酸粒细胞分数为 14.0% (参考范围: 0.5%~5.0%), 嗜碱粒细胞分数为 0.8% (参考范围: 0~1.0%), 中性粒细胞计数为 $3.2 \times 10^9/L$ [参考范围:

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81473675)

1.230038 安徽省合肥市, 安徽中医药大学

2.230031 安徽省合肥市, 安徽中医药大学第一附属医院

通信作者: 张念志, E-mail: dczhangnz@126.com

($2.0\sim 7.0$) $\times 10^9/L$], 血细胞比容为 33.1% (参考范围: 37.0%~48.0%); 1, 3- β -D 葡聚糖阳性; 免疫球蛋白 E (IgE) 为 495 U/ml (参考范围: 20~200 U/ml); 肺功能检查结果显示中度阻塞性通气功能障碍、小气道异常。初步诊断: (1) 支气管哮喘; (2) 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD); (3) ABPA; (4) 支气管扩张症、气道高反应性 (AHR)。

患者本次入院第 2 天实验室检查结果: 白细胞计数为 $6.5 \times 10^9/L$, 红细胞计数为 $4.5 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白为 129 g/L, 血小板计数为 $369 \times 10^9/L$, 中性粒细胞分数为 42.5%, 淋巴细胞分数为 30.4%, 单核细胞分数为 7.2%, 嗜酸粒细胞分数为 17.9%, 嗜碱粒细胞分数为 2.0%, 中性粒细胞计数为 $2.8 \times 10^9/L$, 血细胞比容为 40.3%; 1, 3- β -D 葡聚糖阳性; IgE 为 636 U/ml; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 为 16 U/L (参考值 <35 U/L), 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 为 23 U/L (参考范围: 13~35 U/L), ALT/AST 为 1.44, 碱性磷酸酶为 100 U/L (参考范围: 50~135 U/L), 谷氨酰转移酶为 21 U/L (参考范围: 10~50 U/L), 总胆红素为 9.0 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围: 3.4~17.1 $\mu\text{mol/L}$); 尿素氮为 6.2 mmol/L (参考范围: 2.9~7.5 mmol/L), 清蛋白为 45 g/L (参考范围: 35~51 g/L), 肌酐为 64 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围: 44~97 $\mu\text{mol/L}$); 烟曲霉免疫球蛋白 G (IgG) 抗体阴性, 烟曲霉免疫球蛋白 G (IgM) 抗体阴性, 过敏原特异性 IgE (sIgE) 抗体为 0.44 kU/L。最终诊断: (1) 真菌致敏性重症哮喘 (SAFS); (2) AECOPD; (3) ABPA; (4) 嗜酸性肉芽肿性血管炎 (EGPA) / 变应性肉芽肿性血管炎 (AGPA) / Churg-strauss 综合征 (CSS)。遂给予甲泼尼龙 (Pfizer Italia Srl 生产, 国药准字 H20150245) 抗炎、平喘, 40 mg/次, 1 次/d; 布地奈德福莫特罗粉吸入剂 (AstraZeneca AB 生产, 国药准字 H20140458) 解痉、平喘, 2 吸/次, 2 次/d; 伊曲康唑 (康芝药业股份有限公司生产, 国药准字 H20080494) 抗真菌治疗, 0.2 g/次, 2 次/d。患者咳嗽、喘息症状好转后改用泼尼松 (浙江仙琚制药股份有限公司生产, 国药准字 H33021207) 治疗, 35 mg/次, 1 次/d, 每 2~4 周减量 5 mg; 采用伊曲康唑进行序贯治疗^[3], 0.2 g/次, 1 次/d, 后患者咳嗽、咳痰、气喘等症状得到良好控制, 目前仍在随访中。

2 讨论

2.1 ABPA 的临床表现 ABPA 在临床上较为少见, 常表现为慢性支气管哮喘或肺部反复出现阴影, 多伴有支气管扩张症。ABPA 好发于哮喘患者, 有研究结果显示, 哮喘患者 ABPA 发生率为 1.0%~3.5%, 在连续就诊的哮喘患者中 ABPA 发生率约为 2.5%, 而在哮喘专科或是呼吸专科就诊的哮喘患者中 ABPA 发生率约为 12.9%^[4]。ABPA 的临床表现多样但缺乏特异性, 临床诊断较为困难, 咳棕褐色黏冻样痰栓或合并支气管扩张症、出现不同程度咯血可作为 ABPA 的特征性表现^[5-6], 但部分 ABPA 患者无明显症状或仅在急性加重期出现咯血、咳嗽、咳大量黄黏痰等, 易导致漏诊或误诊。本例患者主要表现为咳嗽、咳痰、气喘等症状, 且患者自述无发热、皮疹, 由于其缺乏特异性临床表现而导致误诊。

2.2 ABPA 的诊断 目前, ABPA 的诊断依据主要包括以下 3 项: (1) 存在相关疾病如哮喘、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、肺囊性纤维化等; (2) 必需条件: 首先为烟曲霉特异性 IgE ≥ 0.35 kU/L 或烟曲霉皮试速发反应阳性, 其次为

血清总 IgE 水平增高 ($>1\ 000$ U/ml); (3) 其他条件: 首先为嗜酸粒细胞计数 $>0.5 \times 10^9/L$, 其次为影像学检查结果发现与 ABPA 一致的肺部阴影^[7-8], 最后为血清烟曲霉特异性 IgG 抗体或沉淀素阳性。患者具备上述第 1、2 项与第 3 项中至少 2 条可确诊为 ABPA。

赵学娟等^[9]研究认为, 血清总 IgE 水平升高及外周血嗜酸粒细胞计数增多可作为诊断 ABPA 的有效参考指标, 且血清总 IgE 水平及临床症状变化可反映 ABPA 治疗效果或病情变化, 烟曲霉 IgG 沉淀素与烟曲霉特异性 IgE 抗体可作为临床诊断 ABPA 的敏感指标; ABPA 早期主要表现为可逆性阻塞性通气功能障碍, 晚期主要表现为限制性通气功能障碍、固定气流受限及弥散障碍等, 结合胸部 CT 检查结果中支气管黏液栓、肺内浸润、中心性支气管扩张及局限性肺不张等可确诊 ABPA, 其中支气管黏液栓及中心性支气管扩张是 ABPA 的主要影像学特征。此外, ABPA 还需与肺结核、过敏性肺炎进行鉴别诊断: 肺结核通常伴有结核中毒症状, 肺部浸润影主要位于上叶, 痰抗酸染色、结核抗体为阳性, 抗结核治疗有效; 过敏性肺炎则多有明确的家族史、职业暴露史或变应原接触史, 影像学表现多样。本例患者结合既往实验室检查结果、临床表现及既往史进行了初步诊断, 本次入院后再次行实验室检查并检出特异性免疫球蛋白 E (sIgE) 阳性, 最终明确诊断。

2.3 ABPA 的误诊原因 雒志明等^[10]研究结果显示, ABPA 初诊误诊率为 90.32%, 其中约 29.03% 误诊为细菌性肺炎, 居误诊疾病首位; 非白细胞计数减少的肺曲霉感染临床表现缺乏特异性是导致 ABPA 误诊的主要原因, 加之临床医生对 ABPA 认识不足, 因此其误诊率居高不下, 提示临床医生接诊抗感染治疗效果不理想的慢性呼吸道疾病患者时应注意排除肺曲霉感染。彭娟等^[11]研究认为, 除 ABPA 临床表现缺乏特异性、临床医生对 ABPA 认识不足外, 病原学检测结果阳性率不高及医院未开展曲霉菌抗原皮肤试验或血清曲霉菌特异抗体检测等也是导致 ABPA 误诊的重要原因, 并建议对哮喘患者尤其是难治性哮喘或哮喘控制不佳者进行定期随访、曲霉菌抗原皮肤试验等, 曲霉菌抗原皮肤试验阳性者进一步检测血清总 IgE 水平, 而血清总 IgE 水平 >500 kU/L 时需进一步完善相关检查以排除 ABPA、减少 ABPA 的漏诊及误诊。

2.4 ABPA 的治疗 ABPA 的疗程较长且治疗效果不甚理想, 治疗费用较高, 因此治疗过程中应尽量控制危险因素、减少广谱抗生素的应用、规范使用抗生素并尽量缩短疗程; 肺部疾病患者抗感染治疗效果不佳时要积极明确诊断以减少 ABPA 的漏诊、误诊, 避免肺间质纤维化或支气管扩张症等的发生。目前, 临床多采用药物治疗 ABPA, 其中口服糖皮质激素如甲泼尼龙、泼尼松等是临床治疗 ABPA 的基本药物, 可有效抑制炎症反应及曲霉菌抗原所致免疫反应, 减低血清 IgE 水平并有效缓解哮喘症状、控制疾病进展。研究表明, 甲泼尼龙可有效抑制免疫反应及炎症反应, 减少血管扩张、炎症病灶周围免疫活性细胞数量、前列腺素及其相关物质的产生, 有效稳定溶酶体膜并抑制其吞噬作用^[12]; 泼尼松具有抗过敏、抗炎作用, 可有效抑制结缔组织增生, 降低毛细血管壁及细胞膜通透性, 有利于减少炎症渗出。伊曲康唑为三唑类高效广谱抗真菌药物, 可有效清除 ABPA 患者支气管内定植的曲霉菌, 降低嗜酸粒细胞计数及烟曲霉 IgG 沉淀素水平, 减

轻免疫反应并改善肺功能；此外，伊曲康唑还可有效减少糖皮质激素在肝脏的代谢并增强糖皮质激素作用，有利于减少糖皮质激素用量，对有效防控 ABPA 具有重要作用。本例患者采用甲泼尼龙、布地奈德福莫特罗粉吸入剂、伊曲康唑治疗后病情得到有效控制并逐渐好转，治疗效果较理想。

综上所述，ABPA 在临床上较为少见，由于缺乏特异性临床表现、临床医生对该病认识不足等而易误诊、漏诊，因此临床医生接诊抗感染治疗效果不理想的慢性呼吸道疾病患者时应注意排除肺曲霉菌感染，早期诊断 ABPA 以提高患者治疗效果，改善患者预后。

参考文献

- [1] 向礼芳. 变应性支气管肺曲霉病误诊为肺结核临床效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(59): 80-81. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.59.042.
 - [2] 高红, 杨瑞, 刘继伟. 变应性支气管肺曲霉病的影像表现及误诊分析[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(8): 901-903. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1434.2017.08.001.
 - [3] NATH A, KHAN A, HASHIM Z, et al. Prevalence of *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma at a tertiary care center in North India [J]. *Lung India*, 2017, 34(2): 150-154. DOI: 10.4103/0970-2113.201300.
 - [4] 张明强, 高金明. 北京协和医院 77 例变应性支气管肺曲霉病住院患者临床特征分析[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(3): 352-357. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.03.009.
 - [5] REDDY A, GREENBERGER P A. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(3): 866-867. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.08.019.
 - [6] 朱业飞, 林玲, 冯加喜, 等. 8 例变态反应性支气管肺曲霉病临床特点分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(20): 82-85.
 - [7] 张旭东, 李论, 高金明. 变态反应性支气管肺曲霉病 34 例临床分析[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(22): 1735-1739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.22.012.
 - [8] DOURNES G, BERGER P, REFAIT J, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis: MR Imaging of Airway Mucus Contrasts as a Tool for Diagnosis [J]. *Radiology*, 2017, 285(1): 261-269. DOI: 10.1148/radiol.2017162350.
 - [9] 赵学娟, 金英, 靳建军, 等. 1 例支气管肺曲霉病的临床诊治[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(2): 163-164. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2016.02.036.
 - [10] 雒志明, 张霖, 聂秀红, 等. 肺曲霉病 31 例临床特点与诊治分析[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(4): 421-423.
 - [11] 彭娟, 韩锋, 孙晋渊, 等. 变应性支气管肺曲霉病一例误诊剖析[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(9): 8-10. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2017.09.004.
 - [12] 夏敬文, 董樑. 气管支气管曲霉病多次误诊一例纠治体会[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(4): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2016.04.016.
- (收稿日期: 2018-12-07; 修回日期: 2019-03-17)
(本文编辑: 鹿飞飞)
-
- (上接第 117 页)
- [3] LIASKOS C, MAROU E, SIMOPOULOU T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis [J]. *Autoimmunity*, 2017, 50(7): 414-421. DOI: 10.1080/08916934.2017.1357699.
 - [4] TAN E M, RODNAN G P, GARCIA I, et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 1980, 23(6): 617-625.
 - [5] ARAKAWA Y, AMAKI S, MIYAKAWA H, et al. PBC-AIH overlap syndrome with concomitant ITP and Hashimoto's disease with positivity for anti-centromere antibody [J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(5): 490-495. DOI: 10.1007/s00535-003-1322-5.
 - [6] CERINIC M M, VALENTINI G, SORANO G G, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2003, 32(5): 285-295. DOI: 10.1053/sarh.2002.50011.
 - [7] SORIANO A, AFELTRA A, SHOENFELD Y. Is atherosclerosis accelerated in systemic sclerosis? Novel insights [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(6): 653-657. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000115.
 - [8] BELCH J J, MCSWIGGAN S, LAU C. Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg? [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2008, 47(Suppl 5): v16-17. DOI: 10.1093/rheumatology/ken280.
 - [9] GRAINGER D J, BETHELL H W. High titres of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(2): 110-114.
 - [10] LIANG K P, KREMERS H M, CROWSON C S, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(11): 2462-2469. DOI: 10.3899/jrheum.090188.
 - [11] MAJKA D S, CHANG R W. Is preclinical autoimmunity benign? The case of cardiovascular disease [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40(4): 659-668. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.07.006.
 - [12] PADJAS A, PLAZAK W, CELINSKA-LOWENHOFF M, et al. Myocardial ischaemia, coronary atherosclerosis and pulmonary pressure elevation in antiphospholipid syndrome patients [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(6): 1199-1205. DOI: 10.17219/acem/63753.
 - [13] 毕嘉琛, 刘志刚, 刘晓程. 冠状动脉粥样硬化性心脏病的自身免疫机制[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(5): 448-451. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20170080.
- (收稿日期: 2018-12-03; 修回日期: 2019-03-17)
(本文编辑: 鹿飞飞)