

· 病例研究 ·

2型糖尿病合并孤立性气管毛霉菌病 两例报道并文献复习

扫描二维码
查看更多

党焱, 何小鹏, 马玉娟, 朱波, 张小彬

【摘要】 毛霉菌病是一种罕见且致命的疾病。本文报道2例2型糖尿病合并孤立性气管毛霉菌病患者的诊疗经过, 患者表现为呼吸困难, 胸部CT检查提示气管软组织增生伴管腔狭窄, 经支气管镜获取病变组织并行病理检查证实为毛霉菌病。行硬质支气管镜治疗及全身抗真菌治疗后患者病情好转, 随访期间病情稳定。孤立性气管毛霉菌病因缺乏特异性影像学及临床表现, 易造成漏诊及误诊, 从而延误治疗。病理检查对毛霉菌病的早期诊断必不可少, 且确诊后行内镜介入治疗联合全身抗真菌治疗可改善患者预后。

【关键词】 毛霉菌病; 2型糖尿病; 支气管镜; 病例报告

【中图分类号】 R 519.9 R 587.1 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.106

Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Solitary Tracheal Mucormycosis: Two Cases Report and Literature Review

DANG Yan, HE Xiaopeng, MA Yujuan, ZHU Bo, ZHANG Xiaobin

Department of Respiratory, Xianyang Central Hospital, Xianyang 712000, China

Corresponding author: DANG Yan, E-mail: dangyansky@163.com

【Abstract】 Mucormycosis is a rare and fatal disease. This paper reports the diagnosis and treatment of 2 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with solitary tracheal mucormycosis. The patients presented with dyspnea. Chest CT scan revealed hyperplasia of tracheal soft tissue with luminal stenosis. Pathological examination of the diseased tissue obtained by bronchoscopy confirmed that it was mucormycosis. Patients were treated with rigid bronchoscopy and systemic antifungal therapy for improvement, and their condition was stable during follow-up. The solitary tracheal mucormycosis lacks specific imaging and clinical manifestations, which can easily lead to missed diagnosis and misdiagnosis and delay treatment. Pathological examination is essential for the early diagnosis of mucormycosis, and endoscopic intervention combined with systemic antifungal therapy after diagnosis can improve the prognosis of patients.

【Key words】 Mucormycosis; Type 2 diabetes mellitus; Bronchoscopes; Case reports

侵袭性毛霉菌病是由接合菌纲毛霉目毛霉菌引起的侵袭性真菌感染, 是一种致命的机会性感染, 其常见于2型糖尿病和免疫功能低下的患者^[1]。毛霉菌最常见的受累部位是鼻-眼眶和肺部^[2-3], 很少侵犯气管和气管软骨, 而孤立的中央气管受累更罕见^[4]。孤立性气管毛霉菌病易引起大咯血和窒息, 导致患者迅速死亡, 且因为没有实质性或节段性支气管受累, 极易造成漏诊、误诊^[5]。此类患者临床表现不具有特异性、影像学不易被发现, 只有通过支气管镜检查才能发现腔内病变, 病理检查才能明确诊断。笔者复习既往文献发现鲜有气管毛霉菌病相关报道, 本文报道2例经支气管镜检查确诊的2型糖尿病合并孤立性气管毛霉菌病患者的诊疗过程, 以此强调支气管镜检查对气管毛霉菌病诊断的重要性, 同时帮助临床医师早期识别该病, 减少对该病的漏诊及误诊。

1 病例简介

患者1, 男性, 51岁, 主因“胸闷、气促15 d, 突发呼吸困难伴意识丧失1 h”于2022-09-12入住咸阳市中心医院。既

往病史: 2型糖尿病病史4年, 口服二甲双胍500 mg/次、2次/d, 平时未监测血糖; 无高血压、冠心病病史。常年在建筑工地打杂工(以收建筑垃圾为主)。入院时体温36.3℃, 脉搏91次/min, 呼吸频率9次/min, 血压105/72 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 经皮血氧饱和度48%, 深昏迷, 刺激无睁眼, 可闻及大气道喘鸣音, 心界不大, 心律齐, 未闻及舒张期及收缩期杂音。糖化血红蛋白16.2%; 血常规: 白细胞计数 $14.96 \times 10^9/L \uparrow$, 中性粒细胞计数 $14.36 \times 10^9/L \uparrow$, 淋巴细胞分数0.033↓; 白蛋白25.4 g/L, 肾功能、电解质、心肌酶指标正常。立即给予经鼻气管插管呼吸机辅助通气, SIMV模式, 潮气量400 ml, 吸氧浓度60%。胸部增强CT扫描检查显示, 气管中段管腔内软组织密度影沿右侧壁向管腔内突出, 气管直径最狭窄处7.5 mm, 见图1。给予抗感染、扩张支气管、稀释痰液及支持治疗。未对狭窄处进行特殊治疗。气管插管16 h后患者意识转为清醒, 3 d后顺利脱离呼吸机。此时体温36.5℃, 脉搏92次/min, 呼吸频率16次/min, 血压110/70 mm Hg, 经皮血氧饱和度96%。入院后第7天拔除气管插管并行支气管镜检查, 采用奥林巴斯BF-F290型电子镜, 利多卡

作者单位: 712000陕西省咸阳市中心医院呼吸内科

通信作者: 党焱, E-mail: dangyansky@163.com

因局部表面麻醉，嘱患者平稳呼吸，取仰卧位，镜下见气管中下段长约1.2 cm的管腔软化狭窄，见图2A；距离隆突3.5 cm处气管右侧壁软骨环破损并覆盖大片灰白色坏死物，见图2B；大片肉芽堵塞管腔，肉芽可随呼吸活动，见图2C。改为全身麻醉，行硬质支气管镜（14 mm×35 cm）治疗，支气管镜到达病变处，吸净表面分泌物，冷冻探针伸出1 cm，将探头与坏死组织及肉芽组织紧密接触，启动制冷5 s左右进行冻切。先后3次（2011-09-19、2011-09-21、2011-09-26）行



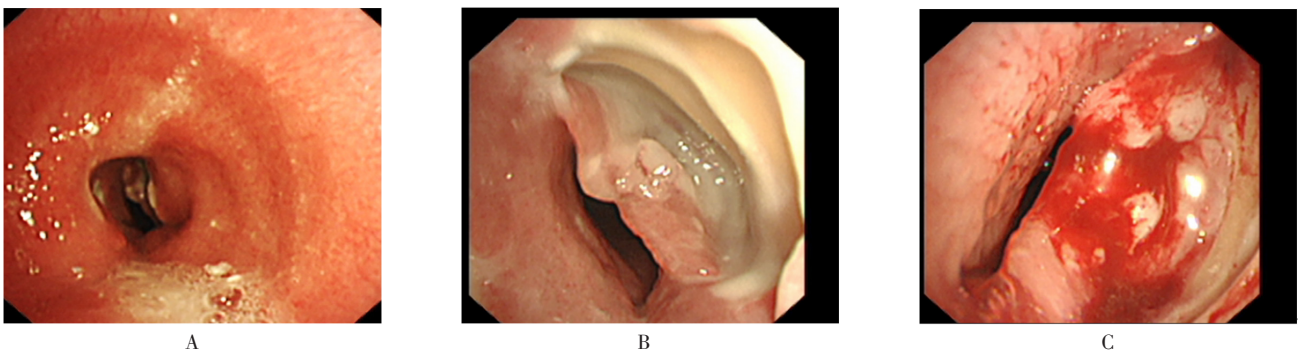
注：气管中段管腔内软组织密度影沿右侧壁向管腔内突出，气管直径最狭窄处7.5 mm（箭头所指）

图1 入院时患者1胸部增强CT扫描检查结果

Figure 1 Chest enhanced CT scan results of patient 1 at admission

硬质支气管镜治疗，第3次治疗时发现气管内肉芽组织再生，堵塞管腔，见图3A；原狭窄环肉芽组织处采用针形电刀放射状切割肉芽组织，见图3B；切开肉芽组织后见管壁深层大量软骨环断裂显露，部分突出至气管腔内，见图3C；使用冷冻探头冻切断裂突出至气管腔内的软骨环，之后气管管腔明显扩大，见图3D。2011-09-19病理检查显示：气管右侧壁黏膜慢性炎症伴炎性坏死，抗酸染色阴性，见图4A。2022-09-27软骨组织病理检查显示：气管毛霉菌病，低倍镜下见毛霉菌菌丝及支气管黏膜、软骨环和结缔组织，见图4B；高倍镜下见到毛霉菌丝，见图4C。结合患者有糖尿病病史及病理检查结果，诊断为气管毛霉菌病。患者三餐前皮下注射门冬胰岛素8 U；每晚睡前皮下注射德谷胰岛素12 U；给予硫酸艾沙康唑胶囊（Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH生产，药品批号：W066242A）治疗，前48 h给予200 mg、每8 h一次，之后改为200 mg/次、1次/d，服药28 d后随访，患者诉无不舒适，2022-11-01当地医院支气管镜检查显示无气管管腔再狭窄。

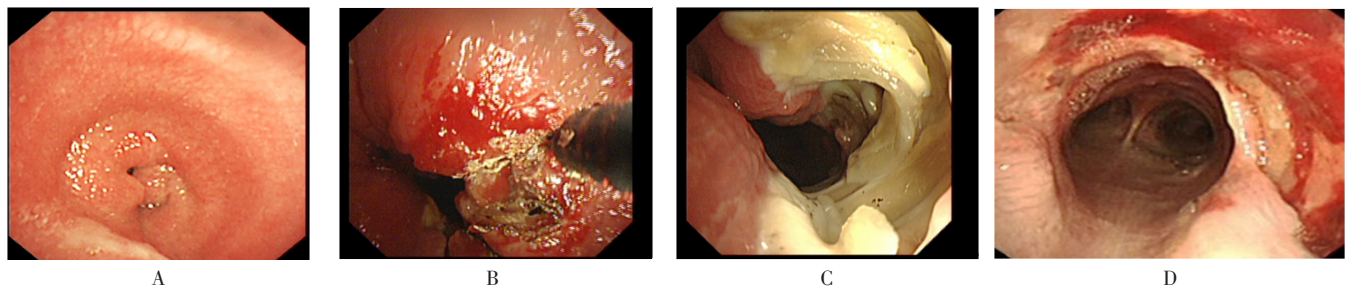
患者2，女性，50岁，主因“咳嗽咳痰、气促10 d，加重1周”于2022-09-07由旬邑县医院转入咸阳市中心医院。既往病史：2型糖尿病病史5年，口服阿卡波糖及二甲双胍，血糖控制不佳。入院时体温36.4℃，脉搏80次/min，呼吸频率19次/min，血压120/77 mm Hg，糖化血红蛋白14.5%，血常规、肝功能、肾功能、电解质、心肌酶指标正常。入院时颈部+胸部增强CT检查显示：气管上段气管壁环形增厚，管腔严重狭窄（最狭窄处直径3 mm），狭窄段长约3.5 cm，见图5。入院



注：A显示气管中下段长约1.2 cm的管腔软化狭窄；B显示距离隆突3.5 cm处气管右侧壁软骨环破损并覆盖大片灰白色坏死物；C显示大片肉芽堵塞管腔，肉芽可随呼吸活动

图2 患者1支气管镜检查结果

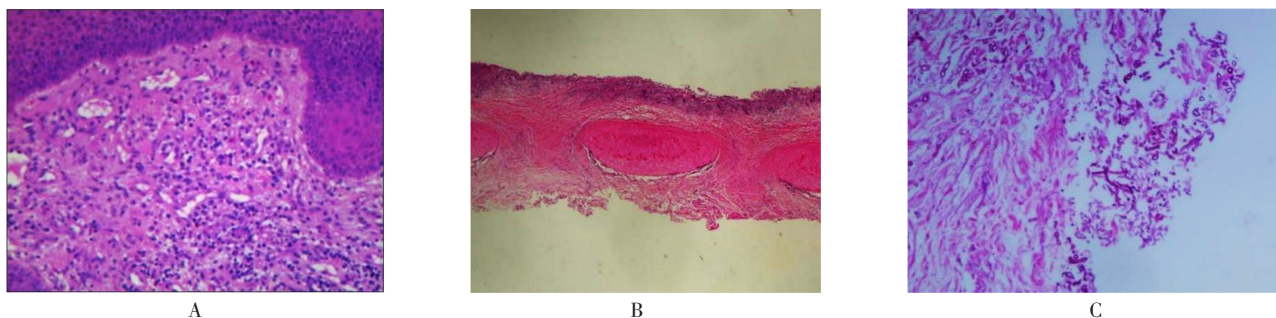
Figure 2 Bronchoscopy results of patient 1



注：A显示气管内肉芽组织再生，堵塞管腔；B显示原狭窄环肉芽组织处采用针形电刀放射状切割肉芽组织；C显示管壁深层大量软骨环断裂显露，部分突出至气管腔内；D显示治疗后气管管腔明显扩大

图3 患者1第3次硬质支气管镜治疗所见

Figure 3 Findings of the third rigid bronchoscopic treatment of patient 1



注: A为2022-09-19病理检查结果, 放大10倍; B为2022-09-27病理检查结果, 放大12.5倍; C为2022-09-27病理检查结果, 放大100倍
图4 患者1病理检查结果 (HE染色)

Figure 4 Pathological examination results of patient 1

第2天行支气管镜检查, 采用奥林巴斯BF-F290型电子镜, 利多卡因局部表面麻醉, 嘱患者平稳呼吸, 取仰卧位, 镜下见声门下1 cm处气管前壁附着大量白色坏死物, 周围大量肉芽组织增生, 管腔呈重度环形狭窄, 狭窄段长3.5 cm, 见图6; 气管膜部及双侧支气管未见明显异常。病理检查显示: 低倍镜下见支气管黏膜急性炎症背景下的真菌菌落, 高倍镜下见黏膜中短而直的菌丝, 有直角的分支, 见图7。结合患者有糖尿病病史及病理检查结果, 诊断为气管毛霉病。2022-09-09全身麻醉下行硬质支气管镜 (14 mm×35 cm) 治疗, 术中拟使用冷冻探头冻切坏死组织及肉芽组织, 由于出血较多, 于气管上段狭窄段植入金属覆膜支架 (16 cm×40 cm) 以扩张气管。患者气管植入支架后反复出现支架边缘肉芽组织增生, 间断经支气管镜清除支架边缘肉芽组织。患者早餐前、晚餐前分别皮下注射德谷门冬双胰岛素注射液12 U、10 U; 给予硫酸艾沙康唑胶囊 (药品批号: W066193A) 治疗, 前48 h给予200 mg、每8 h一次, 之后改为200 mg/次、1次/d。服药50 d后取出气管内支架, 气管管腔塑形良好, 原狭窄段明显扩大。

2 讨论

毛霉病是一种少见的真菌感染, 其中孤立性气管毛霉病更罕见, 其病变只局限于中央气管, 易引起大咯血和窒息, 导致患者迅速死亡; 此外, 患者没有实质性或节段性支气管受累, 早期易造成漏诊、误诊^[5-9]。复习既往文献发现, 孤立性气管毛霉病鲜有报道, 1876年报道第一例肺毛霉病, 1959年报道第一例支气管毛霉病^[10-12]。当毛霉菌侵入气管和肺门血管后易导致缺血或大咯血, 且毛霉病有快速生长和导致死亡的倾向, 故早期认识和治疗该病是非常必要的。

毛霉病是一种机会性疾病, 最常见的易感因素是糖尿病^[1, 13-14]。毛霉菌为侵袭性生长, 侵犯部位较深, 浅表病理组织取样可能无法获得真实证据。本文中2例患者支气管镜检查可见大片灰白色坏死组织及软骨环断裂, 结合糖尿病病史初诊考虑为气管结核, 病理检查结果证实为毛霉菌, 其中患者1取到深部软骨组织才明确诊断。由于支气管培养物的阳性率较低, 故病理检查仍为诊断毛霉病的金标准^[15]。气管毛霉病不仅侵袭气管黏膜、肌层, 甚至会破坏软骨组织, 因此支气管镜检查时看到气管灰白色坏死组织和软骨环断裂, 但不应仅将浅表的坏死组织及肉芽组织送检, 应该尽量取深部组织或软骨组织送检, 以免漏诊。需要强调的是: 毛霉菌



注: 显示气管上段气管壁环形增厚, 管腔严重狭窄 (A为纵隔窗位, B为肺窗位)

图5 入院时患者2颈部+胸部增强CT检查结果

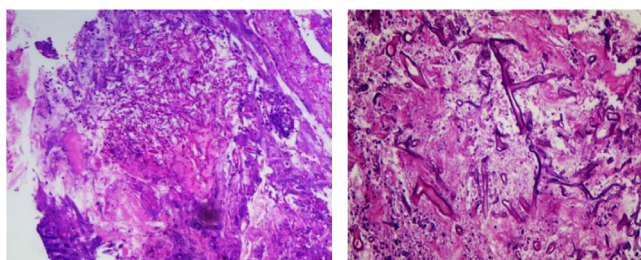
Figure 5 Neck+chest enhanced CT scan results of patient 2 at admission



注: 气管前壁附着大量白色坏死物, 周围大量肉芽组织增生, 管腔呈重度环形狭窄

图6 患者2支气管镜检查结果

Figure 6 Bronchoscopy results for patient 2



(×100)

(×400)

注: 低倍镜下见支气管黏膜急性炎症背景下的真菌菌落, 高倍镜下见黏膜中短而直的菌丝, 有直角的分支

图7 患者2病理检查结果 (HE染色)

Figure 7 Pathological examination results of patient 2

为侵袭性生长,易侵犯血管,支气管镜检查时需谨慎且动作轻柔,尤其是获取深部组织时,需要仔细观察其基底部分有无血管搏动,必要时使用超声支气管镜探测活检部位的血运情况,以免活检导致致命性大出血。

毛霉病的病死率较高,既往文献统计显示,未接受任何治疗的毛霉病患者的生存率仅为3%^[16]。HE等^[17]通过复习文献分析929例毛霉病患者发现,96%的患者死于播散性疾病,85%的患者死于胃肠道感染,76%的患者死于肺部感染。研究显示,有咯血或呼吸困难症状的毛霉病患者死亡率更高^[18]。孤立性气管毛霉病一旦确诊应及早进行全身抗真菌治疗联合内镜介入治疗,内镜介入治疗的主要手段有支气管镜消融治疗及暂时性气管支架植入术。由于热消融治疗易导致肉芽组织进一步生长、堵塞气管,故针对毛霉菌最好的治疗方法为冻切治疗。冻切治疗的原理是探头局部产生-70℃左右的超低温,使接触的病变组织瞬间崩解坏死,病变组织逐渐消退^[19]。但由于冻切治疗属于机械切割方法,需要注意制冷时间不可超过6s,以免粘连过量病变组织而导致不可控的大出血。另外,患者如出现急性中央气管梗阻,植入暂时性气管支架是一种急救措施,其可为全身抗真菌治疗发挥作用赢得时间,待病灶消退后可取出气管支架。

综上所述,毛霉病是一种罕见且致命的疾病,很容易出现在免疫功能缺陷的患者中,尤其是糖尿病患者。孤立性气管毛霉病仅侵犯中央气管,早期无特异性影像学表现,常被漏诊,进而延误治疗而导致死亡。而尽早经支气管镜获取深部病变组织并进行病理检查,可以明确诊断。确诊后行内镜介入治疗联合全身抗真菌治疗可改善患者预后。

作者贡献:党焱、马玉娟进行文章的构思与设计,论文修订;何小鹏、朱波进行研究的实施与可行性分析;党焱、马玉娟、张小彬进行资料收集、整理;党焱进行论文撰写,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MATTIONI J, PORTNOY J E, MOORE J E, et al. Laryngotracheal mucormycosis: report of a case [J]. *Ear Nose Throat J*, 2016, 95 (1): 29-39.
- [2] 苏少慧, 郑吉敏. 肝硬化并发鼻眶脑毛霉菌病诊治分析: 附典型病例 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (5): 517-519. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.05.022.
- [3] 陈芳, 郑西卫. 肺部毛霉菌感染一例报道并文献复习 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2011, 19 (12): 2198-2199. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2011.12.125.
- [4] MOHINDRA S, GUPTA B, GUPTA K, et al. Tracheal mucormycosis pneumonia: a rare clinical presentation [J]. *Respir Care*, 2014, 59 (11): e178-181. DOI: 10.4187/respcare.03174.
- [5] DAMARAJU V, AGARWAL R, DHOORIA S, et al. Isolated tracheobronchial mucormycosis: report of a case and systematic review of literature [J]. *Mycoses*, 2023, 66 (1): 5-12. DOI: 10.1111/myc.13519.
- [6] ANSARI R, DABIRMOGHADDAM P, LOTFI M, et al. Mucormycosis mimicking tracheal tumor: a case report [J]. *Iranian J Med Microbiol*, 2021, 15 (2): 247-256.
- [7] 李文德, 李运军, 王爱平, 等. 孤立性脑型毛霉菌病1例报告并文献复习 [J]. *临床神经外科杂志*, 2013, 10 (6): 371-372. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2013.06.019.
- [8] CHEN F, ZHANG J, QIU X J, et al. Efficacy and outcomes of endoscopic management of post-tracheostomy tracheal stenosis: a retrospective study from an interventional center in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135 (7): 851-853. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001634.
- [9] WOLF O, GIL Z, LEIDER-TREJO L, et al. Tracheal mucormycosis presented as an intraluminal soft tissue mass [J]. *Head Neck*, 2004, 26 (6): 541-543. DOI: 10.1002/hed.20055.
- [10] LI N, CARTER D. Pulmonary mucormycosis [J]. *Pathol Case Rev*, 2003, 8 (6): 275. DOI: 10.1097/01.pcr.0000101620.89387.6f.
- [11] 汪昭贤, 秦晟, 谢毓芬, 等. 国内首次发现乳牛皱胃毛霉菌病一伴发念珠菌病与曲霉菌毒素中毒的报告 [J]. *畜牧兽医学报*, 1990, 21 (1): 74-79.
- [12] FALLAHI M J, NIKANDISH R, ZIAIAN B, et al. Near-complete tracheal obstruction due to mucormycosis: a report of two cases [J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10 (8): e6278. DOI: 10.1002/ccr3.6278.
- [13] 蒲蓉, 刘守智, 李为民. 糖尿病合并气管、肺毛霉感染一例 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009, 8 (5): 505-506. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2009.05.026.
- [14] YADAV S, BACHCHAN N, RAWAL G, et al. Mucormycosis involving paranasal sinuses in a post-COVID-19 patient with an uncontrolled diabetes—a rare presentation in an ongoing pandemic [J]. *Indian J Immunol Respir Med*, 2021, 6 (2): 137-140. DOI: 10.18231/ij.ijirm.2021.030.
- [15] 余更生, 陶家驹, 张久山. 肺毛霉菌病二例报告与临床进展 [J]. *中国全科医学*, 2005, 8 (2): 149-150. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2005.02.037.
- [16] RÜPING M J, HEINZ W J, KINDO A J, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65 (2): 296-302. DOI: 10.1093/jac/dkp430.
- [17] HE R X, HU C P, TANG Y J, et al. Report of 12 cases with tracheobronchial mucormycosis and a review [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12 (4): 1651-1660. DOI: 10.1111/crj.12724.
- [18] 傅满姣, 刘嘉, 翟安, 等. 一例肺结核患者合并毛霉菌支气管病变伴咯血的报道 [C] // 中华医学会结核病学分会2019年全国结核病学术大会论文汇编. 2019: 262-263.
- [19] SOHRAB S, MATHUR P N. Management of central airway obstruction [J]. *Clin Lung Cancer*, 2007, 8 (5): 305-312.

(收稿日期: 2022-12-24; 修回日期: 2023-03-20)

(本文编辑: 陈素芳)