

·临床观察与报道·

白血病肝脏真菌感染的 CT 表现

杨旭峰¹, 郭欢仪², 周丽莎¹, 胡晓书¹, 朱洪章¹, 李子平¹, 冯仕庭^{1*}

(中山大学 1.附属第一医院放射科, 广东 广州, 510080; 2. 附属第三医院超声科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】白血病合并肝脏真菌感染的病例比较罕见, 本文通过总结经病理证实的病例的 CT 表现特点, 以期提高对该病诊断的准确性。【方法】收集 16 例经病理确诊的白血病合并肝脏真菌感染的临床与影像学资料, 全部患者均行上腹部 CT 平扫及双期增强扫描, 回顾性分析其 CT 表现。【结果】16 例中 CT 发现肝肿大 9 例(56%)。肝内病灶 CT 表现分 5 型: I 型, 单纯低密度型, 平扫、动脉期呈低密度, 门脉期呈低或等密度; II 型, 环征, 动脉期边缘强化, 门脉期为等密度; III 型, 靶征, 动脉期中央呈小结节状强化, 周围见低密度环, 外周环状强化; 门脉期低密度环不均匀强化, 外周强化环消退; IV 型, 牛眼征, 动脉期和门脉期边缘强化, 内部为低密度; V 型, 多结节融合呈花瓣状肿块。本组 16 例中, I 型 1 例、II 型 7 例、III 型 5 例、IV 型 1 例、V 型 1 例, 1 例出现为 II 型及 III 型。【结论】白血病肝脏真菌感染的 CT 表现有一定特征性表现, CT 有助于早期诊断并疗效监测。

关键词: 白血病; 真菌感染; 体层摄影术, X 线计算机; 肝

中图分类号: R814

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2014)05-0786-05

CT Findings of Fungal Liver Infection in Leukemia Patients

YANG Xu-feng¹, GUO Huan-yi², ZHOU Li-sha¹, HU Xiao-shu¹, ZHU Hong-zhang¹, LI Zi-ping¹, FENG Shi-ting^{1*}

(1. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Ultrasonography, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】Fungal liver infection in leukemia patients are extremely rare. The purpose of the study was to improve the diagnostic efficacy of CT for such diseases by summarizing the CT features of fungal liver infection in leukemia patients proved by pathology. 【Methods】Sixteen leukemia patients with fungal liver infection proven by pathologically were collected and underwent non-enhance and enhance CT scanning, retrospectively analyze the characteristics of CT findings. 【Results】Nine patients suffered hepatomegaly (56%). Based on CT findings, five different types of lesions were found: Type I showed simple low density lesions during unenhanced phase, lack of enhancement during HAP and slight enhancement during PVP. Type II showed ring sign, edge enhancement during HAP was found, but it would be equal density during PVP. Target sign was the main character of Type III, and bull eye sign was found in type IV, while Type V appeared as petal form multinodular confluent tumor. In all 16 patients, Type I (1/16), Type II (7/16), Type III (5/16), type IV (1/16), and Type V (1/16) were found, while 1 patient image contained Type II and Type III simultaneously. 【Conclusions】Fungal liver infection in leukemia showed certain pattern on CT imaging, and CT would contribute to early diagnose and monitor the efficacy of treatment.

Key words: leukemia; fungal infections; tomography, X-ray computed; liver

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(5): 786-790]

白血病患者由于白细胞数量、功能异常及化疗作用, 致免疫功能缺陷, 极易引起感染, 尤其是条件致病菌(如真菌)的感染^[1-2]。真菌感染最常累

及的器官是肺, 但也可累及肝脏。而累及肝脏的病例临床比较罕见, 临床医生及影像科医生对白血病肝脏真菌感染的认识不足, 致其误诊或漏诊率

收稿日期: 2014-03-18

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81000626); 广东省自然科学基金(S2013010016004); 珠江科技新星专项基金(2012J2200084); 中央高校基本科研业务费专项资金(10ykpy11)

作者简介: 杨旭峰, 主管技师, E-mail: xf.y999@163.com; * 通信作者: 冯仕庭, 副主任医师, 博士, E-mail: fst1977@163.com

较高。CT具有扫描速度快、密度分辨率高等优点,在肝脏病变中有重要的诊断价值。但关于白血病合并肝脏真菌感染的文献不多,而且缺乏系统的、全面的分析^[3]。本文通过收集经病理证实的白血病合并肝脏真菌感染16例,分析其CT表现特点,以期提高对该病的认识,及时指导临床治疗。

1 材料与方法

1.1 临床资料

搜集2006~2010年经我院确诊的白血病合并肝脏真菌感染的患者16例,男9例,女7例,年龄4~49岁,中位年龄24岁。主要临床表现,16例均有不同程度反复发热,体温37.8~39.5℃,9例伴头晕、乏力及面色苍白,1例牙龈出血,1例反复腹痛,1例皮肤瘀斑,1例咳嗽,1例眼睑肿胀,1例活动后气促,1例咽痛,1例反复关节疼痛。

本组16例中,10例为白色念珠菌,4例光滑念珠菌,2例热带念珠菌。

1.2 检查方法

所有的患者检查前均需空腹,检查前30 min口服150~300 mL 0.5%的泛影葡胺液或2.5%的甘露醇溶液以充分扩张肠道,检查前再口服同等容量该溶液充盈胃腔,然后立即行上腹部CT平扫及双期增强扫描。扫描机器采用东芝Aquilion64排螺旋CT机。扫描条件:管电压120 kV,管电流150~250 mAs, DFOV240~400 mm,螺距为53/64,层厚及层间距均为0.5 mm,对比剂用碘普罗胺注射液,浓度为300 mg/mL,总量按1.5~2 mL/kg,采用ENvision CT高压注射器,流率1.5~4.0 mL/s;先行平扫,经肘静脉注射对比剂后35 s开始动脉期扫描,65 s开始门脉期扫描。

1.3 病理活检

全部患者在CT扫描后3~10 d内做了B超引导下肝脏病灶定位穿刺,每例均穿刺2条组织送检,大小约1.5×0.1 cm,常规HE染色。

2 结果

2.1 白血病诊断及其病期与肝脏真菌感染的关系

本组16例,急性淋巴细胞白血病7例(44%),其中L2型5例,L1型2例;急性非淋巴细胞白血病7例(44%),包括M5型4例,M1型1

例,M2型1例,M3型1例;慢性淋巴细胞白血病1例(6%);慢性粒细胞白血病1例(6%)。所有病例在发生肝脏真菌感染前均已接收过不同化疗方案及不同疗程的化疗。根据定期复查的骨髓穿刺检查,8例在诊断真菌感染时发生于化疗后骨髓完全缓解期;3例为化疗后部分缓解期;2例处于骨髓抑制期;1例为造血干细胞移植术后5 d出现;1例处于慢性淋巴细胞白血病骨髓象;1例处于慢性粒细胞白血病加速期骨髓象。

2.2 CT表现

16例中肝脏肿大9例(56%),测量标准为右肋弓下缘至肝下缘,肿大范围为2.5~8 cm,平均3.5 cm。16例中3例单发,13例多发。病灶直径在1~20 mm之间(文献报道动脉期对病灶的显示优于门脉期和平扫^[2],故肝内病灶大小测量均在动脉期)。

CT表现为5种类型:I型,单纯低密度影,病灶小,直径1~10 mm,平扫低密度,动脉期也主要表现为低密度,门脉期则为等密度;II型,环征,中央低密度(图1A),动脉期周围出现一过性灌注强化环(图1B),门脉期强化环消失,中央低密度或整个病灶为不均匀等密度(图1C,D);III型,典型靶形征,平扫病灶低密度,CT值23~57 HU(平均37 HU),大部分边界较清(图2A);增强扫描动脉期病灶边界显示更清,病灶中央呈小结节状强化,CT值61~95 HU(平均78 HU),周围是低密度环,CT值41~68 HU(平均49 HU),外周为环状强化带,强化程度明显高于肝组织,且环厚薄不均(图2B);门脉期周围低密度环出现不均匀的强化,CT值56~127 HU(平均79 HU),外周强化带消退密度等于肝组织(图2C);病理玻片(HE×100)见周边大量淋巴细胞浸润,纤维组织明显增生,伴肉芽组织形成,并见中性粒细胞浸润及上皮样细胞团,但未见干酪样坏死和郎罕氏巨细胞,未见明显真菌(图2D);IV型,牛眼征,动脉期和门脉期中央低密度,CT值42~87 HU(平均56 HU),其中心处见点状高密度影,而周边为高于肝脏的强化环,CT值47~85 HU(平均65 HU);V型,多结节融合呈花瓣状肿块,有3个或以上上述表现的病灶聚拢一起;可有肝脏正常脉管走行期间。

本组16例中,I型1例、II型7例、III型5例、IV型1例、V型1例,1例出现为II型及III型。其中1例合并肠套叠,1例合并巨脾,达腹中线。

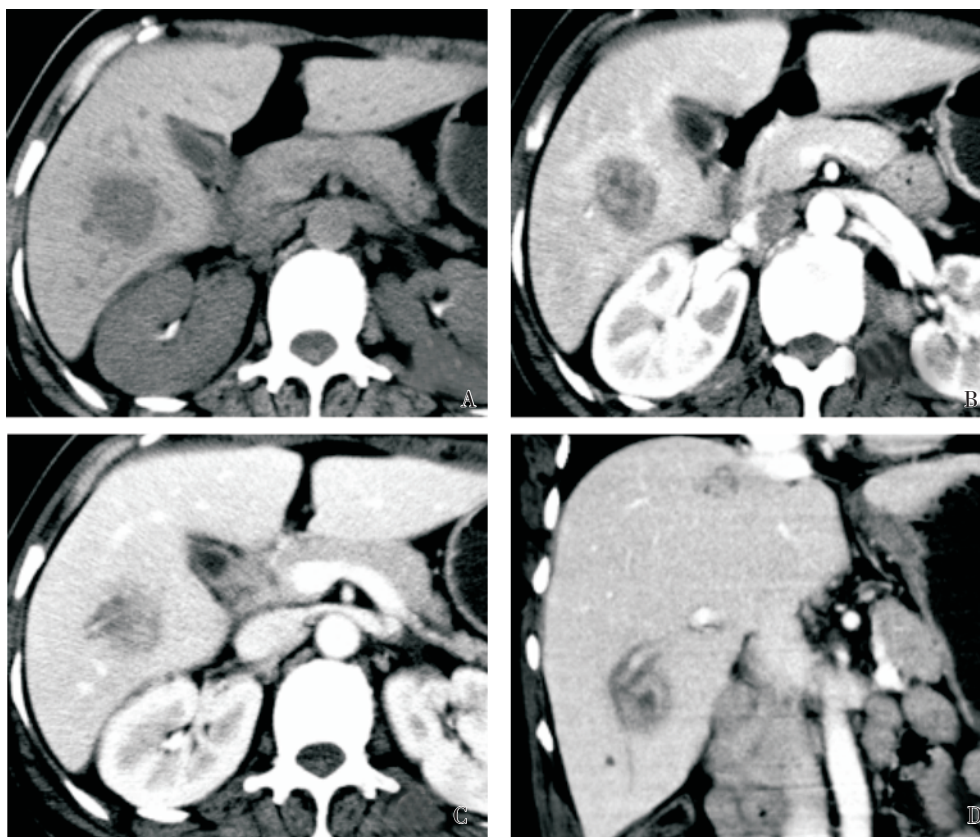


图 1 II 型患者的三期 CT 扫描及冠状重建图片

Fig.1 The axial and coronal images of three-phase CT scanning in type II patient

A showed a round lesion with clear boundary and homogeneous or heterogeneous low density in CT plain scan image; B showed the features of heterogeneous hypoattenuating center with temporary hyperattenuating rim during HAP. C and D showed hyperattenuating rim washed out and equalled to density of liver parenchyma while lesion still maintained heterogeneous enhancement.

3 讨论

3.1 白血病肝脏真菌感染的发生发展及其诊断

肝脏真菌感染属于深部播散性真菌病。白血病患者发生播散性真菌病的机率为 3% ~ 29%^[4-5], 并不少见, 应引起临床及影像医生的注意。最常见受累的靶器官为肝脾, 又称肝脾真菌病。白血病患者由于化疗、广谱抗生素的应用及粒细胞数目、功能异常常常导致条件致病菌感染。致病菌导致肝脏真菌感染的发生发展, 按其病理生理过程可分为两期: 首先发生急性真菌血症期, 多发生在白血病患者化疗后骨髓完全缓解期, Pagano 等^[6]报道 29 例白血病患者播散性真菌病中, 15 例(54%)发生于骨髓治疗后完全缓解期, 而本文 16 例中有 8 例发生于骨髓完全缓解期, 与文献报道基本相符; 同时此期血培养可 1 次或多次真菌阳性。肝脏真

菌病多数是由于真菌血症控制不理想, 少数是由于真菌经过胃肠道或门脉直接蔓延至肝, 多呈慢性过程, 局部形成肉芽肿性炎。

肝真菌感染往往缺乏特异性诊断措施, 很难做到早期诊断, 致使病人得不到及时有效的治疗。虽然实验室检查对本病的诊断有重要的价值, 但其阳性率不高, 周莺等^[7]报道了 8 例真菌感染者均进行血培养, 仅 1 例阳性, 为白色念珠菌; Lin 等^[8]曾报道 5 例儿童白血病伴有肝、脾、肾霉菌感染的病例, 仅有 2 例血或大便培养阳性。因此, 影像学检查对本病诊断显得尤为重要。

3.2 白血病肝脏真菌感染的 CT 表现及与病理相关性

各种影像学检查方法中, MRI 应用较少, 而 CT 对病灶的检出率高于超声(97% vs 65%), 尤其是对于早期小病灶的检出^[9-11]。因此认识其 CT 表现特点对该病的诊断有重要临床意义。肝脏外形

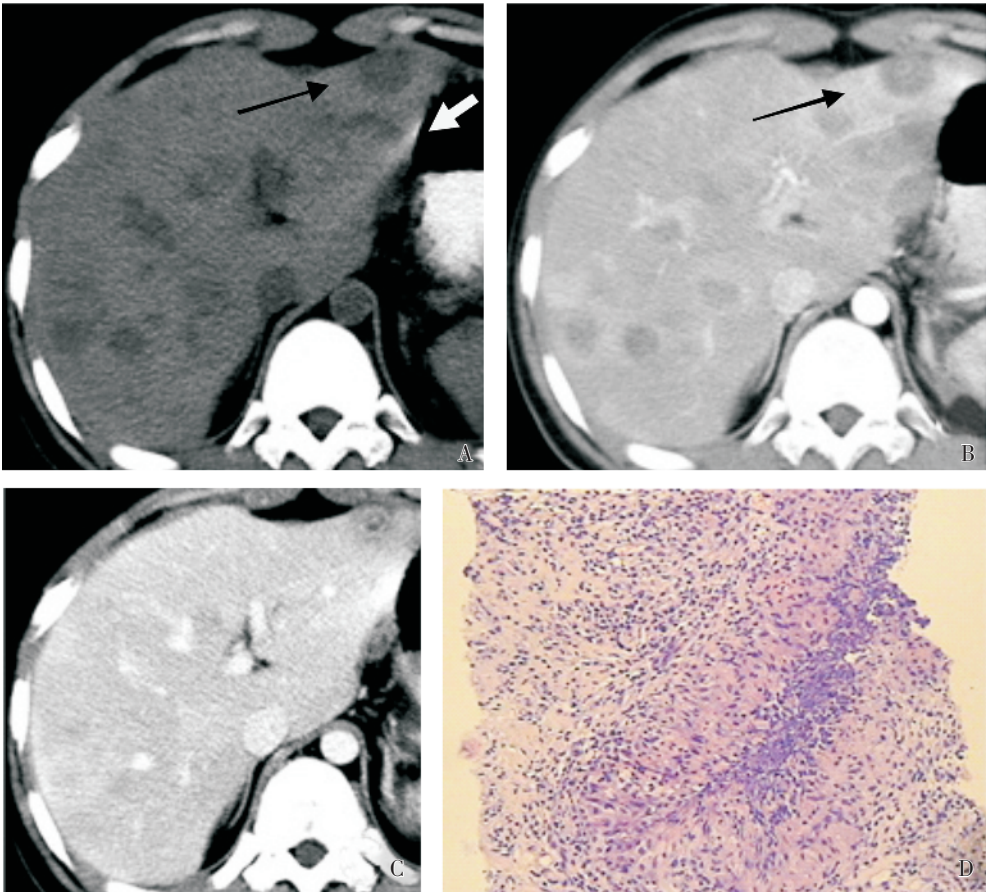


图 2 III型患者三期 CT 扫描及穿刺病理图片

Fig.2 Images of three-phase CT scanning and aspiration biopsy in type III patient

A showed round low density lesions were scattering distribution in liver parenchyma in CT plain scan image. B showed typical lesions during HAP presented target sign (black arrow): nodular enhancement center with hypoattenuating rim, and an annular enhancement belt with nonuniform thickness was in the peripheral area. C showed hypoattenuating rim appeared heterogeneous enhancement during PVP, while annular enhancement belt washed out and equalled to the density of liver parenchyma. D showed the pathology image: redundant amount of peripheral lymphocyte infiltration, fibrous tissue hyperplasia with the formation of granulation tissue, and focal infiltration of neutrophils and epithelial cells, but no caseous necrosis, Langhans giant cells and obvious fungi. (HE × 100)

可有不同程度的肿大, Pagano 等^[6]报道 29 例中 15 例有肝脏肿大(54%), 林振湖等^[12]报道 5 例肝霉菌感染中, 4 例超声表现为肝肿大, 而本组 16 例中有 9 例(56%), 肿大范围平均约 3.5 cm。国内外已经有文献报道了肝内真菌感染的 CT 表现, 大多数的文献表明肝脏真菌感染表现为低密度影或环形强化灶^[2,7]。根据本组病例的 CT 表现, 我们将肝脏真菌感染的表现分为 5 型。从国内外发表的文献来看, 尚无类似分型的文献报道。具体分型如下: I 型, 单纯低密度影, 病灶主要为纤维组织, 并少量炎症细胞浸润, 亦有文献报道为微脓肿, 平扫和动脉期为低密度, 因为纤维组织多呈延迟强化, 故门脉期可有一定程度强化而表现等密度或稍低密

度, 与大多数文献报道类似^[2,7-8]。II 型, 环征, 中央组织与 I 型相似, 主要表现为动脉期病灶外周有一过性灌注强化环, 为周围正常肝脏组织充血反应或炎症反应所致。III 型, 典型靶形征, 最外周环状强化带亦为充血的肝脏组织; 动脉期最中心部分的小结节状强化灶为上皮样细胞组成的结核样结节, 而周围低密度环为明显增生的炎性纤维组织, 在门脉期出现不均匀强化。IV 型, 牛眼征, 中央低密度环仍为增生的纤维组织, 局部伴有类上皮细胞构成的肉芽肿性炎; 而周围为浸润的炎症细胞, 包括中性粒细胞、淋巴-浆细胞, 故可于增强时出现强化环, 其密度高于周围肝组织。当上述病灶融合, 聚拢则表现为 V 型花瓣状或不规则型肿块。

上述病灶在同一病例可混合存在或以某一型为主,大部分病例均以某一型表现为主,其中以Ⅱ型环征最多见。

3.3 鉴别诊断

本病 CT 表现主要与白血病肝脏浸润及转移瘤鉴别。白血病患者由于白细胞功能、数目异常及化疗药物的应用,当出现持续发热,且广谱抗生素治疗无效,而 CT 示平扫多发时肝脏低密度,增强扫描动脉期和门脉期出现上述表现者,如环征、靶形征,应首先考虑肝脏真菌感染可能。白血病肝浸润虽亦可见肝脏增大,平扫肝脏密度减低,部分类似脂肪肝样改变,但增强扫描病灶一般无环状强化形式,而表现为明显强化,根据这一特征有助于鉴别。肝脏转移瘤,亦可见肝内散在多发病灶,但肝脏转移瘤有肝内或其它部位原发病灶,且病灶典型者呈“牛眼征”改变,与本文所述牛眼征不同之处在于其中央低密度是肿瘤坏死组织,动脉期和门脉期均无强化。

本研究早期 2 例病例采用口服泛影葡胺溶液充盈胃腔,由于其密度较高,容易使肝脏与胃壁相邻处图像出现高密度干扰伪影(图 2A 白箭头所示),后期采用口服甘露醇溶液,图像质量明显提高。谢淑飞等^[13]研究认为 CT 团注增强扫描肝实质峰值及平衡时间分别为注射对比剂后 35s 和 60s 左右,本组采用 35s 及 65s 双期扫描,亦是获得特征性图像的关键因素。

综上所述,白血病患者合并肝脏真菌感染并不少见,但临床及实验室检查有其局限性,而规范的肝脏平扫及双期增强扫描的 CT 表现有一定特征性,从而提高对该病的正确诊断,及时指导临床治疗,并监测疗效。

参考文献

- [1] Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(9): 7-14.
- [2] Metser U, Haider MA, Dill-Macky MF, et al. Fungal liver infection in immunocompromised patients: depiction with multiphasic contrast-enhanced helical CT [J]. Radiology, 2005, 235(1): 97-105.
- [3] De Marie S. New developments in the diagnosis and management of invasive fungal infections [J]. Haematologica, 2000, 85(9): 910-930.
- [4] Massad A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnosis, definition and treatment [J]. Leuk Res, 2005, 29(5): 493-501.
- [5] Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, et al. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications [J]. Clin Infect Dis, 1997, 24(9): 375-380.
- [6] Pagano L, Mele L, Fianchi L, et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes [J]. Haematologica, 2002, 87(5): 535-541.
- [7] 周莺, 李玉华, 朱铭, 等. 儿童化疗后继发肝脾肾霉菌感染的 CT 检查价值 [J]. 中华放射学杂志, 2005, 5(39): 517-519.
Zhou Y, Li YH, Zhu M, et al. CT evaluation in children with hepatosplenic and renal fungal infection after chemotherapy [J]. Chinese J Radiology, 2005, 5(39): 517-519.
- [8] Lin PC, Chang TT, Jang RC, et al. Hepatosplenic microabscesses in pediatric leukemia: a report of five cases [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2003, 9(8): 368-374.
- [9] Linker CA, DeGregorio MW, Ries CA. Computerized tomography in the diagnosis of systemic candidiasis in patients with acute leukemia [J]. Med Pediatr Oncol, 1984, 12(8): 380-385.
- [10] Karthaus M, Huebner G, Elser C, et al. Detection of chronic systemic candida infection in leukaemia patients with febrile neutropenia: value of computer-assisted serial ultrasound documentation [J]. Eur J Hematol, 1998, 60(9): 320-321.
- [11] De Franco A, Marra R, Buffa V, et al. Myelo- and lymphoproliferative disorders: evaluation of hepatosplenic infiltrates and role of US-CT-guided aspiration biopsy [J]. Rays, 1994, 19(1): 479-489.
- [12] 林振湖, 林礼务, 薛恩生, 等. 肝霉菌感染的超声表现 [J]. 中华超声影像学杂志, 2007, 4(16): 321-323.
Lin ZH, Lin LW, Xue ES, et al. The primary probe of ultrasonic manifestation of hepatic fungal infection [J]. Chinese J Ultrasonography, 2007, 4(16): 321-323.
- [13] 谢淑飞, 梁长虹, 张忠林, 等. 多排螺旋 CT 的肝脏灌注时间的研究 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2006, 2(15): 62-64.
Xie SF, Liang CH, Zhang ZL, et al. Study of liver perfusion time with multi-detector spiral CT [J]. J Diagnostic Imaging and Interventional Radiology, 2006, 2(15): 62-64.