

鼻眶脑毛霉菌病 16 例临床病理分析

李丽丽¹ 刘红刚¹ 朴颖实¹ 何春燕¹ 周全¹ 张杨¹ 赵作涛²

(1. 首都医科大学附属北京同仁医院病理科, 北京 100730; 2. 北京大学第一医院皮肤性病科, 北京 100034)

【摘要】 目的 探讨鼻眶脑毛霉菌病 (ROCM) 的临床与病理特征, 提高对该病的认识和病理诊断水平。**方法** 回顾分析首都医科大学附属北京同仁医院 1998 ~ 2008 年 16 例 ROCM 患者的病历资料。用 HE、PAS 和 GMS 染色显示组织病变特点及真菌的形态特征, 对 1 例石蜡组织行透射电镜观察。**结果** 14 例 (87.5%) 有基础疾病, 2 例 (12.5%) 无特殊病史。死亡 5 例 (31.3%), 3 例死于 ROCM, 2 例死于原发病。CT 示鼻腔鼻窦软组织密度影 16 例, MRI 示眶内 (15 例) 和颅内 (5 例) 异常信号影。真菌培养 7 例阳性 (43.8%)。组织病理: 16 例均见组织凝固性坏死、真菌性血管炎及肉芽肿, 骨质破坏 9 例, 外周神经纤维坏死 7 例。特殊染色菌丝形态均符合毛霉目真菌; 透射电镜见菌丝形态不规则, 菌壁电子密度高。**结论** ROCM 主要见于糖尿病和血液系统恶性肿瘤者, 亦见于无基础疾病者。常见致病菌为根霉和毛霉。在病变组织中找到符合毛霉目真菌形态特点的菌丝可确诊。对临床症状、影像学、真菌培养及病理学表现等多方面进行综合分析可明确诊断。

【关键词】 鼻眶脑毛霉菌病; 临床; 病理学

【中图分类号】 R 756.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2010)02-0074-04

Clinicopathologic study of 16 cases of rhino-orbitocerebral mucormycosis

LI Li-li¹, LIU Hong-gang¹, PIAO Ying-shi¹, HE Chun-yan¹, ZHOU Quan¹, ZHANG Yang¹, ZHAO Zuo-tao²

(1. Department of Pathology, Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730; 2. Department of Dermatology, First Hospital, Peking University, Beijing 100034)

【Abstract】 Objective To characterize clinicopathologic features of rhino-orbitocerebral mucormycosis (ROCM). **Methods** Sixteen cases of ROCM diagnosed in Beijing Tongren Hospital from 1998 to 2008 were studied retrospectively. HE, PAS and GMS stains were performed on all the paraffin-embedded tissues, one of which was also observed by transmission electron microscope. **Results** Fourteen patients (87.5%) had underlying conditions. The mortality was 31.3% (5 cases), including 3 patients died of ROCM and 2 died of primary diseases. Orbital (n = 15) and cerebral (n = 5) involvements were observed by CT and MRI. Fungal culture showed positive results in 7 cases. Pathological examination showed coagulation necrosis, fungal vasculitis and formations of granuloma in all cases, bone destructions in 9 cases and peripheral nerve fiber necrosis in 7 cases. Hyphae with high electron density and irregular shape distributed in the necrotic tissue were found under electron microscopy. **Conclusions** ROCM mainly occurs in immunocompromised patients, such as DM or hematological malignancies. *Rhizopus* and *Mucor* are the major pathogens. Diagnosis depends on the characteristic hyphae of *Mucorales* found in the lesions, combined with clinical manifestation, radiology, laboratory and histopathology.

【Key words】 rhino-orbitocerebral mucormycosis; clinic; pathology

[Chin J Mycol, 2010, 5(2): 74-77]

近十多年来,随着恶性肿瘤和糖尿病等疾病的不断增加,鼻、眶和脑等部位的深部真菌病有增加的趋势^[1],已受到临床极大重视。其中念珠菌属、曲霉属和毛霉目真菌是最常见的致病菌。菌种不同,疾病病程、临床病理特点及预后亦有所不同。由毛霉目真菌引起的鼻眶脑毛霉菌病 (rhino-

orbitocerebral mucormycosis, ROCM) 是真菌在侵犯鼻腔鼻窦黏膜的同时伴有眶和脑内侵犯^[2],发病通常较急,病情较重,死亡率高,多难以早期诊断而延误治疗时机。目前,国内外对 ROCM 已有较多个案报告^[3-7],但关于其临床病理特点和规律的观察还有待深入。本文对 16 例 ROCM 患者的临床、影像学、真菌培养及病理检查材料进行分析,以进一步提高对该病的认识和诊断水平。

作者简介:李丽丽,女(汉族),硕士研究生在读。E-mail: lilili101881@sohu.com

通讯作者:刘红刚, E-mail: liuhg1125@163.com

1 材料和方法

1.1 材料

选取首都医科大学附属北京同仁医院 1998~2008 年经临床和病理确诊的 16 例 ROCM 患者,其中男 9 例,女 7 例,发病年龄 9~75 岁,平均 47.9 岁。14 例 (87.5%) 有基础疾病,其中 2 型糖尿病 7 例 (7/14, 50%); 血液系统恶性肿瘤 4 例 (4/14, 28.7%), 包括急性粒细胞白血病 2 例,急性巨核细胞白血病 1 例,急性淋巴细胞白血病骨髓移植后 1 例,4 例均有长期化疗的经过;鼻腔鼻窦 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例;鼻咽癌放疗后 1 例;智齿冠周炎行智齿拔除 1 例。另外 2 例患者既往无特殊病史。

1.2 方法

收集所有患者的临床、影像学、真菌培养及病理学检查材料进行回顾分析,并对全部病例典型病变处的存档蜡块重新连续切片 3 张,分别行苏木精-伊红 (HE)、过碘酸-雪夫 (PAS) 和环六亚甲基四胺银 (GMS) 染色,观察组织的病变特点和真菌的形态特征。对其中 1 例石蜡标本进行透射电镜检查以观察真菌的超微结构。

2 结 果

临床症状和体征 16 例患者中,15 例有眼部症状 (93.8%),其中 13 例 (81.25%) 以眼部症状首发,主要表现为眼球活动受限、突眼、眼睑下垂、眼周肿胀、视力下降或失明,查体发现 9 例患侧瞳孔扩大、直接或间接对光反射消失;7 例有鼻部表现,2 例以鼻部症状最为突出,表现为鼻塞、流脓血涕等,查体 16 例均见鼻腔鼻窦黑色焦痂;5 例有颅脑受累的症状,表现为持续性头痛、意识模糊、偏瘫、癫痫等,其中 1 例以持续性头痛为首发症状。16 例中,发热 11 例,面部麻木肿胀 5 例,面部局部皮肤溃烂、黑色焦痂 2 例,上腭溃烂 2 例。2 例患者于住院期间死亡,死因是真菌脑侵犯。对出院的 14 例患者随访 3 个月~9 a,失访 4 例,随访的 10 例患者中,3 例死亡,其中 1 例死于真菌脑侵犯,1 例死于糖尿病,1 例死于急性巨核细胞白血病,其余患者均存活。本组总死亡率为 31.3%,ROCM 直接造成死亡 3 例,死亡率为 18.8%。

影像学资料 经 CT 和 (或) MRI 检查,16 例患者均有鼻腔鼻窦受累,表现为黏膜增厚,窦腔内

软组织密度影,14 例 (87.5%) 窦壁骨质破坏、变薄;侵袭眶内 15 例 (93.8%),MRI 示球后软组织影 (见图 1),眼外肌增粗模糊,眶壁骨质不连续;3 例 (18.8%) 见海绵窦异常信号影,2 例 (12.5%) 见脑实质异常信号影,其中 1 例病变位于额叶、基底节区和颞顶叶,1 例位于双侧侧脑室周围和半卵圆中心区。

真菌培养 16 例中 7 例真菌培养阳性,阳性率 43.8%,其中根霉菌 4 例,毛霉菌 2 例,毛霉菌和曲霉菌同时阳性 1 例。

送检物大体形态 送检物为鼻腔鼻窦或眶内经清创术去除的病变组织,呈黑色或黑褐色,多为不整形碎组织。

组织病理学观察 镜下可见受累的鼻腔鼻窦黏膜和眶内组织有基本相同的病理学特点。①受累组织中出现大片状凝固性坏死,坏死与周围组织之间界限较明显,在坏死组织中可找到菌丝 (见图 2)。②真菌性血管炎,表现为菌丝侵犯小动脉和小静脉,以侵犯小动脉为主。可见菌丝分布在小血管周围,侵犯血管壁或侵入血管内,导致血栓形成 (见图 3),在存活的血管壁内及其周围可见成簇的中性粒细胞浸润,血管壁可见坏死。③真菌性肉芽肿,表现为吞噬细胞、上皮样细胞及多核巨细胞的灶状聚集,周围可见一定数量的淋巴细胞及浆细胞浸润,可见多核巨细胞吞噬菌丝的现象。在较大的肉芽肿中心有化脓灶形成 (见图 4),其内见菌丝及大量中性粒细胞 (8 例,50.0%),而小的肉芽肿则无化脓灶形成。④骨质破坏 (9 例,56.3%),菌丝分布在骨质周围的炎性结缔组织中,偶有直接侵犯骨质,使其边缘呈虫蚀样改变 (见图 5)。⑤病变区的外周神经纤维变性坏死 (7 例,43.8%),在神经束内及其周围也可见菌丝分布。⑥坏死组织内炎症反应轻,菌丝多而易见,而在炎细胞浸润反应区域菌丝数量相对较少,且多以单根、散在存在。

特殊染色 ①PAS 染色:可见粗大、呈直角分支、无隔或少隔,菌壁着紫红色的菌丝 (见图 6)。菌丝成簇或散在分布,两侧壁不对称,有的菌丝因变性而肿胀、变形,呈节段性分布。有时菌丝可呈直管状或枯枝状,局部可膨大、塌陷或扭曲。镜下未见曲霉菌混合感染。②GMS 染色:可见成簇或散在分布的粗大呈直角分支的菌丝,菌壁呈棕黑色 (见图 7),菌丝形态同 PAS 染色,只是与背景对比更清晰和鲜明。

透射电镜 在组织中可见粗大、散在、外形不规则的菌丝,多以横断面的形式存在,未见分隔,菌体横断面直径约 6 ~ 15 μm。菌丝壁厚 0.1 ~ 0.2

μm,电子密度较高,符合毛霉目菌丝特点。细胞内未见明显细胞器,菌丝周围是坏死、崩解的组织碎片(见图 8)。

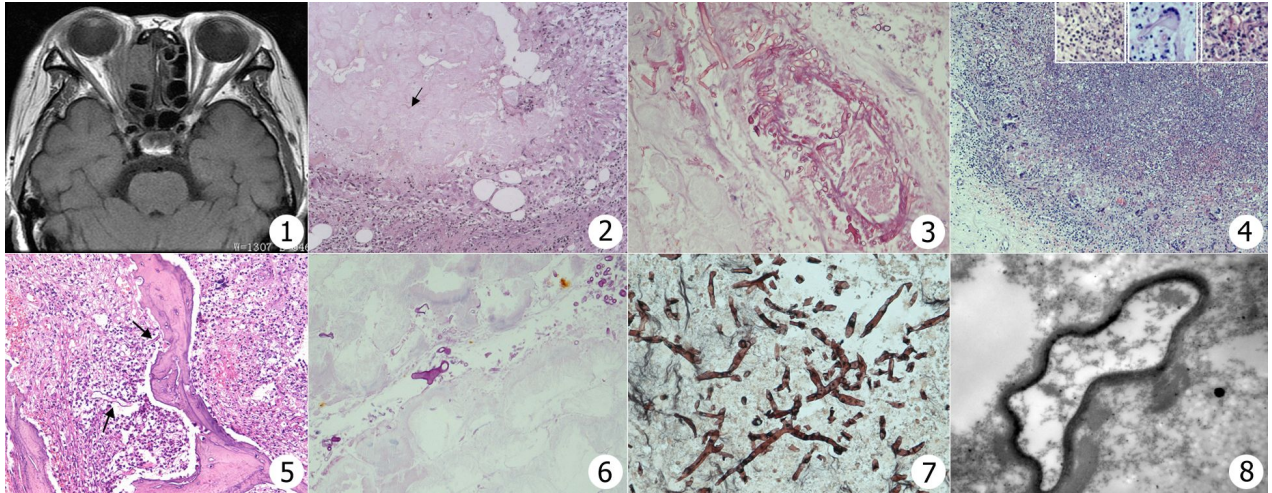


图 1 MRI 示病变累及右侧眼眶,眶壁破坏,视神经模糊不清,右侧眼球突出 图 2 眼眶眶脂体片状凝固性坏死组织内可见菌丝(箭头所指为菌丝,HE × 200) 图 3 菌丝分布在血管周围、冲破血管壁并进入血管内,管腔内血栓形成(HE × 400) 图 4 鼻窦黏膜真菌性肉芽肿,右上角小图从右向左依次为:化脓区(中央有大量中性粒细胞,其中可见菌丝)、多核巨细胞和上皮样细胞区(可见多核巨细胞吞噬菌丝)及淋巴细胞及浆细胞区(HE × 100) 图 5 鼻窦组织,骨质周围有较多菌丝分布,骨质呈虫蚀样改变(箭头所指为菌丝,HE × 400) 图 6 PAS 染色显示紫红色菌丝(× 400) 图 7 GMS 染色示棕黑色的菌丝(× 400) 图 8 透射电镜观察结果:可见菌丝粗大、形状不规则,细胞壁较薄,细胞内细胞器溶解消失(× 40 000)

Fig. 1 MRI picture lesion involved the right orbit resulting in orbital destruction, optic nerve fuzziness and right exophthalmos Fig. 2 Fungal hyphae in the coagulation necrotic tissue of adipose body of orbit (arrow; hypha, HE × 200) Fig. 3 Hyphae around the vessel invading the wall of the blood vessel resulting in thrombus formation (HE × 400) Fig. 4 Fungal granuloma. Small pictures from right to left: purulent region (abundant hyphae in the central purulent region), the region of multinucleated giant cells and epithelioid cells (hyphae phagocytized by multinucleated giant cell), the region of lymphocytes and plasmacytes (HE × 100) Fig. 5 Hyphae distributed in paranasal sinus and bone destruction (arrow; hypha, HE × 400) Fig. 6 Prunosus hyphae by PAS stain (× 400) Fig. 7 Brownish-black hyphae by GMS stain (× 400) Fig. 8 Transmission electron microscope: gross hyphae with irregular figure and thin cell wall. Organelle lysised and disappeared (× 40 000)

3 讨 论

ROCM 于 1943 年由 Grogery 首次报道^[8],其致病菌为接合菌亚门-接合菌纲-毛霉目-毛霉科中的腐生或寄生真菌,也称为接合菌病^[9]。目前多根据发病部位的不同将发生于鼻、眼眶和颅脑的毛霉菌病命名为鼻毛霉菌病、眼眶毛霉菌病及眼眶脑毛霉菌病,恰当的反映出典型病程通常起始于鼻腔鼻窦,最终累及到眶和脑的病情进展程度^[10],故本文使用了眼眶脑毛霉菌病这一题目。ROCM 是一种快速发展的侵袭性疾病,死亡率较高,随着对该病诊断和治疗水平的不断提高使得其死亡率由 1961 年的 88% 降低到目前的 15% ~ 34%^[11]。本组病例由 ROCM 直接造成的死亡率为 18.8%。但该病属少见病,早期临床表现多以眼部症状和体征为主,鼻部症状不典型,导致部分病例未能及时诊断或被误诊而延误治疗,后果严重。因此,深入探讨

该病的临床及病理特征以期获得及时诊断和治疗十分必要。

毛霉菌病的诊断需要真菌培养提供重要依据,根据文献报道,引起 ROCM 最常见的是根霉属,占到所有致病菌的 70% ~ 90%,其次为毛霉属、根毛霉属^[12]。近年来亦有伞状犁头霉及雅致鳞质霉致病的报道^[13-14]。尽管本组仅有 7 例真菌培养阳性,但仍以根霉居多,与文献报道基本相符。培养结果阴性不能除外诊断。

ROCM 主要发生于糖尿病和血液系统恶性肿瘤患者,尤其是糖尿病酮症酸中毒和中性粒细胞减少者,其中糖尿病患者占有 ROCM 的 50% ~ 70%^[15-17],近些年来血液系统恶性肿瘤患者 ROCM 者也有增长的趋势^[10]。本组 14 例有基础疾病和致病危险因素,与报道基本一致,进一步提示糖尿病等患者防治 ROCM 的重要性。本组有 2 例患者

无基础疾病及明显诱因,这在以往也有类似的报道^[18-19],但其发病机制目前仍不清楚,有待进一步研究。

本组病理学表现有:组织大片状凝固性坏死、真菌性肉芽肿、真菌性血管炎、血栓形成、骨质破坏,这些表现构成了 ROCM 的病理形态学特点。ROCM 典型的肉芽肿形态是以菌丝和中性粒细胞为中心,周围有上皮样细胞和多核巨细胞围绕,再外围是数量不等的浆细胞、淋巴细胞以及嗜酸性粒细胞,有时在多核巨细胞胞浆中可见菌丝。进一步揭示机体抵御毛霉目真菌侵犯的局部反应机制,即中性粒细胞为杀菌的一线力量,多核巨细胞及上皮样细胞为二线力量,而淋巴细胞、浆细胞等为随之而来的三线力量^[20]。由于全部病例在病变组织内找到符合毛霉目形态特点的菌丝,故此点是 ROCM 最具病理诊断意义的指征。在 HE 染色下菌丝与背景染色相近,常需在高倍镜下观察和确认。而 PAS 和 GMS 染色分别使真菌着紫红色和棕黑色,较 HE 染色易于观察。

透射电镜下观察不到菌丝的整体形态,加之所取标本体积较小,不如光镜观察。

本组有 1 例真菌培养结果为毛霉菌和曲霉菌,但镜下观察并未见到符合曲霉菌形态的菌丝,不排除培养污染的可能。

目前多认为接合菌可直接侵犯周围组织,由于鼻、眼眶和颅脑解剖位置相邻近,菌丝通过侵蚀筛窦骨板和蝶窦、额窦骨壁侵犯入眼眶和颅内;另一方面,真菌侵入血管由筛动脉侵入眶尖,再由眼动脉扩展到颈内动脉,经颈内动脉至脑,血管内血栓形成和菌丝的直接侵犯造成脑组织坏死。本组患者除 1 例外均有眼眶的受累,其中 5 例患者有颅脑受累的表现,影像学检查有眼眶和/或颅脑受累的证据。当真菌侵入颅脑后患者的死亡率较高,本组死亡的 5 例中 3 例因真菌脑侵犯而死亡。

在 ROCM 的临床表现方面,多以眼部表现为首发症状,主要表现为眼球突出,眼周肿胀,眼球活动障碍,视力下降甚至失明,眶周红肿;鼻部以鼻塞、流涕或鼻衄等鼻部症状最为突出;颅脑受累主要表现有持续性头痛、意识障碍、偏瘫或癫痫等。患者可伴有面部肿胀、麻木,面部局部皮肤溃烂,局部有黑色坏死样焦痂形成,上腭黑色焦痂或溃疡。查体时 16 例患者均有鼻腔黑色焦痂形成,这是 ROCM 一个最重要的临床所见。以上临床表现的

病理基础主要有如下两个方面,一是真菌侵入组织中,引起机体的炎症反应,形成肉芽肿;二是真菌侵犯血管,使血管内血栓形成,造成组织缺血性坏死。

目前,对 ROCM 的早期诊断仍有一定困难,主要由于该病早期症状缺乏特异性,多数患者以眼部症状和体征就诊,因此需要结合临床、影像学、真菌培养和病理学检查等综合判定,我们结合既往文献报告及上述病例情况提出如下诊断依据以供参考。①临床表现:易感人群如糖尿病、恶性肿瘤等导致机体免疫功能降低的严重全身性疾病患者出现高热、眶周红肿,视力下降、眼球突出、眼球活动障碍及持续性头疼等症状,查体发现鼻腔或鼻窦有黑色焦痂时应高度怀疑该病。②影像学:CT 表现以单侧为主的鼻腔鼻窦内软组织密度影;MRI 示眼外肌增粗模糊,眼眶肌锥间隙异常信号影,或颅内出现界限不甚明晰的信号异常区。③真菌镜检及培养:组织直接镜检见到符合毛霉目真菌形态的菌丝有助于及时准确诊断;培养阳性结果支持诊断,阴性结果不能除外诊断。由于环境中常有污染的毛霉,故直接镜检往往较培养更有意义^[21]。④组织病理学:在病变组织内以各种染色方法找到符合毛霉目真菌形态特点的菌丝并伴真菌侵袭的任一组织学表现。

参考文献

- [1] Thrasher RD, Kingdom TT. Fungal infections of the head and neck: an update [J]. *Otolaryngol Clin N Am*, 2003, 36(4): 577-594.
- [2] Akoz T, Civelek B, Akan M. Rhinocerebral mucormycosis; report of two cases [J]. *Ann Plast Surg*, 1999, 43(33): 309-312.
- [3] Sundaram C, Mahadevan A, Laxmi V, et al. Cerebral zygomycosis [J]. *Mycoses*, 2005, 48(6): 396-407.
- [4] Yeung CK, Cheng VC, Lie AK, et al. Invasive disease due to mucorales; a case report and review of the literature [J]. *HongKong Med*, 2001, 7(2): 180-188.
- [5] Munir N, Jones NS. Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension; a case report and review of optimum management [J]. *Laryngol Otol*, 2007, 121(2): 192-195.
- [6] Mohindra S, Gupta R, Bakshi J, et al. Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients [J]. *Mycoses*, 2007, 50(4): 290-296.
- [7] Handzel O, Landau Z, Halperin D. Liposomal amphotericin B treatment for rhinocerebral mucormycosis: how much is enough [J]. *Rhinology*, 2003, 41(3): 184-186.

(下转第 115 页)

- [12] Criado PR, Costa AR, Vasconcellos C, et al. Tinea faciei in an infant caused by *Microsporum gypseum* simulating a dry impetigo[J]. *Pediatr Dermatol*, 2005, 22(6):536-538. [收稿日期] 2009-10-20
- [13] Prochnau A, de Almeida HL Jr, Souza PR, et al. Scutular tinea of the scrotum; report of two cases[J]. *Mycoses*, 2005, 48(3): 162-164. [本文编辑] 王 飞

(上接第 77 页)

- [8] Gregory JE, Golden A, Haymaker W. Mucormycosis of the central nervous system; a report of three cases[J]. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1943, 73(Dec):405-419.
- [9] Schell WA. Histopathology of fungal rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2000, 33(2):251-276.
- [10] Talmi YP, Reonven AG, Bakon M, et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 127(1):22-31.
- [11] Fairley C, Sullivan TJ, Bartley P, et al. Survival after rhino-orbital-cerebral mucormycosis in an immunocompetent patient[J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(3):555-558.
- [12] McNulty JS. Rhinocerebral mucormycosis; predisposing factors [J]. *Laryngoscope*, 1982, 92(10 Pt 1):1140-1143.
- [13] Mohammed S, Sahoo TP, Jayshree RS, et al. Sino-oral zygomycosis due to *Absidia corymbifera* in a patient with acute leukemia [J]. *Med Mycol*, 2004, 42(5):475-478.
- [14] Liang KP, Tleyjeh IM, Wilson WR, et al. Rhino-orbitocerebral mucormycosis caused by *Apophysomyces elegans* [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(3):892-898.
- [15] Sykes LM, Sukha A. Potential risk of serious oral infections in the diabetic patient; a clinical report[J]. *Prosthet Dent*, 2001, 86(6):569-573.
- [16] Chakrabarti A, Das A, Sharma A, et al. Ten years' experience in zygomycosis at a tertiary care centre in India[J]. *J Infect*, 2001, 42(4):261-266.
- [17] Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, et al. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis[J]. *Laryngoscope*, 1980, 90(4):635-648.
- [18] Muresan A. A case of cerebral mucormycosis diagnosed in life, with eventual recovery[J]. *J Clin Pathol*, 1960(1), 13:34-36.
- [19] Verma A, Brozman B, Petito CK. Isolated cerebral mucormycosis; report of a case and review of the literature[J]. *J Neurol Sci*, 2006, 240(1-2):65-69.
- [20] 张盛忠, 刘红刚, 刘铭, 等. 鼻-鼻窦侵袭型真菌病的临床和病理学观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(1):37-40.
- [21] 陈腊梅, 李春阳. 毛霉菌病研究进展[J]. *中国真菌学杂志*, 2007, 2(4):243-246. [收稿日期] 2010-01-19
- [本文编辑] 卫凤莲