

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.023

一例喉真菌病病例报道并文献复习*

张思思^{1,2} 林川耀^{1,2Δ} 刘 晶^{1,2} 陆 玲^{1,2} 钱晓云^{1,2}

(1 南京大学医学院附属鼓楼医院耳鼻咽喉头颈外科,江苏省医学重点学科 江苏 南京 210008;

2 南京大学医学院附属鼓楼医院耳鼻咽喉研究所 江苏 南京 210008)

摘要 目的:探讨喉真菌病的临床特征、诊断要点和治疗方案。**方法:**回顾我院收治的一例喉真菌病患者的临床病例资料,并对1992年至今国内外报道的类似病例33例进行文献复习。本研究共纳入患者34例,男性16例,女性18例,年龄14-67岁,临床表现以声嘶为主,可伴有咽痛、咽干等咽喉不适感,其中有16例患者被误诊为急性喉炎,27例患者有不同程度的抗生素和(或)糖皮质激素使用史。**结果:**34例患者中,13例通过病理确诊为喉真菌病。所有患者均予抗真菌药物治疗,其中有1例同时行手术治疗,均治愈。**结论:**喉真菌病临床罕见,症状无特异性,易误诊,但病理学检查可靠,全身或局部使用抗真菌药物治疗效佳,预后良好。

关键词:喉真菌病;临床特征;声嘶

中图分类号:R766.16 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)18-3507-04

Diagnosis and Treatment of Laryngeal Fungal Disease:

A Case Report and Literature Review*

ZHANG Si-si^{1,2}, LIN Chuan-yao^{1,2Δ}, LIU Jing^{1,2}, LU Ling^{1,2}, QIAN Xiao-yun^{1,2}

(1 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Jiangsu Provincial Key Medical Discipline, Nanjing, Jiangsu, 210008, China;

2 Research Institution of Otolaryngology, Drum Tower Hospital Affiliated of Nanjing University Medical School,

Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical features, diagnosis and treatment of laryngeal fungal disease. **Methods:** The clinical data of one case of laryngeal fungal disease admitted to our hospital were retrospectively analyzed and 33 cases of similar cases have been reported in domestic and foreign literature since 1992. In this study, a total of 34 patients, including 16 males and 18 females, aged 14-67 years. The main clinical manifestation was the hoarseness of voice. Some patients have sore throat, dry throat, throat discomfort, and so on. There are 16 patients were misdiagnosed as acute laryngitis. 27 patients had different degrees of antibiotics and (or) glucocorticoid use history. **Results:** There are 13 patients in 34 patients diagnosed laryngeal fungal disease by pathological examination. All patients were treated with antifungal therapy. 1 cases were underwent surgical intervention. All patients were cured. **Conclusion:** laryngeal fungal disease is a rare clinical disease with no characteristic symptoms and easy to be misdiagnosed. But pathological examination is reliable. Systemic or local antifungal is effective treatment method. It has good prognosis.

Key words: Laryngeal fungal disease; Clinical features; Hoarseness

Chinese Library Classification(CLC): R766.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)18-3507-04

前言

喉真菌病在耳鼻喉科疾病中,为罕见病,可为鼻、口腔、咽部和肺部的真菌感染发展而来或抗生素、激素使用不当所致,致病菌种可为曲霉菌、念珠菌和毛霉菌等,发病时会出现声音嘶哑、咽痛、咽干、咽喉不适等症状,临床上与急性喉炎、声带白斑、喉癌、喉结核等疾病相类似,较难鉴别^[1,2]。部分患者发作前有感冒、发热等病史,症状不典型,诊断率低,导致临床医生容易误诊为急性喉炎,治疗早期误使用大量抗生素、糖皮质激素等,从而使病情加重、病程时间延长。喉真菌病的临床诊断不容易,确诊需依靠病理学检查^[3]。我院收治喉真菌病患者1例,取

得了满意疗效。因此,本文主要结合文献资料初步总结了喉真菌病的临床特征及诊治要点,报道如下。

1 临床资料

1.1 病例资料

患者,女,46岁,因声嘶20余天就诊于我科门诊。20天前因受凉感冒后出现声音嘶哑,就诊于当地医院,诊断为“急性喉炎、声带息肉?”,行抗生素(具体不详)治疗后,声音嘶哑症状无缓解。患者既往体健,无反流性食管炎、肺结核、糖尿病等病史。

1.2 专科检查

* 基金项目:江苏省科教强卫工程江苏省重点学科项目(ZDXKB2016015)

作者简介:张思思(1990-),本科,研究方向:耳鼻咽喉头颈外科,电话:13913910289, E-mail: qiaobabenben520@163.com

Δ 通讯作者:林川耀(1982-),本科,研究方向:耳鼻咽喉头颈外科, E-mail: ball_11123@sohu.com

(收稿日期:2019-02-23 接受日期:2019-03-18)

患者于我院行电子喉镜检查(Fig.1A 2017.12.27):双侧声带表面白色牙膏状隆起,边界清楚,无血管纹,周围粘膜充血肿胀。考虑"声带特异性感染?"嘱患者停止所有抗生素药物,声休,继观,10天后复诊。复查电子喉镜(Fig.1B 2018.01.08)示:双侧声带、室带均有白色牙膏状隆起,范围较前加重,遂予活检,病理回报:粘膜组织慢性炎症伴急性活动及炎性渗出坏死,见

真菌菌丝,倾向曲霉菌。

1.3 临床诊断及治疗

根据病理结果,诊断为"喉真菌病"。给予抗真菌药斯皮仁诺2粒/qd口服一个月后复查电子喉镜(Fig.1C 2018.02.13),双侧声带、室带白色牙膏状物消失,恢复良好。治疗期间肝肾功能检测未见异常。随诊2个月未见复发(Fig.1D 2018.04.09)。



图 1A
Fig.1A



图 1B
Fig.1B



图 1C
Fig.1C

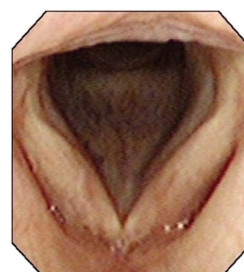


图 1D
Fig.1D

注:A.患者首次在我院电子喉镜检查,示双侧声带表面白色牙膏状隆起,边界清楚,无血管纹,周围粘膜充血肿胀;B.复查喉镜示双侧声带、室带均有白色牙膏状隆起,范围较前加重;C.用药后复查示双侧声带、室带白色牙膏状物消失;D.随诊2个月未见复发。

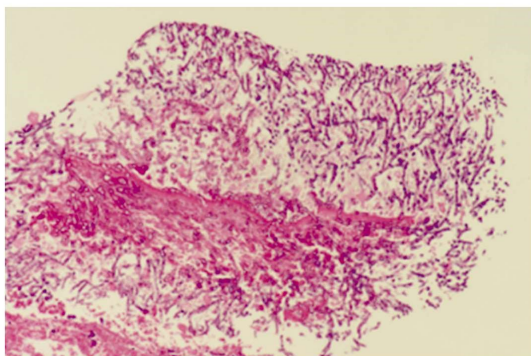


图 2A 真菌菌丝($\times 200$)

Fig.2A fungal hyphae($\times 200$)

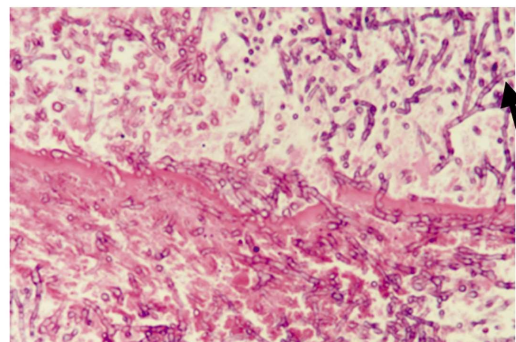


图 2B($\times 400$)

图 2B 病变组织内可见呈 45° 角 Y 型分枝的菌丝及圆形孢子

Fig.2B Mycelium and round spores with a 45° angle Y-branch can be seen in the diseased tissue

2 讨论

在耳鼻咽喉科领域中,真菌病变以耳科的真菌性外耳道炎和鼻科的真菌性鼻窦炎更为常见,而发生在喉部的真菌性病变则较为罕见^[4]。目前,国内外文献检索喉真菌病也多是以个案报道为主,自1992年至今文献报道的类似病例33例。本次共纳入患者34例,平均年龄为41.3岁,其中男性16例,女性18例,12例患者早期有感冒、发热病史,27例患者在疾病早期有明确使用抗生素和(或)糖皮质激素治疗的情况。临床症状:所有患者都有声嘶,8例患者咽痛,4例患者咽干,5例患者咽喉部不适,1例患者憋闷。16例患者被误诊为急性喉炎^[5-7]。

电子(间接)喉镜检查局部特征性表现:声带表面白色牙膏状隆起,边界清楚,无血管纹,周围黏膜充血肿胀^[8-10]。34例患者中,有17例患者仅双侧声带受累,7例患者仅单侧声带受累,8例患者双侧声带及声门下受累,1例患者累及喉前庭及双侧声带、室带,1例患者文献中并未具体描述^[11-13]。病理结果提示可

见真菌丝是确诊金标准。34例病例中,17例为曲霉菌感染,1例为念珠菌感染,其余16例仅报告真菌丝。34患者均予全身和(或)局部抗真菌药物治疗,仅有1例同时行手术治疗。疗程5~60天,34例患者均获得满意的疗效,随访1个月~5年无复发。34例患者中,其中有3例同时合并有肺炎,1例合并高血压,3例合并糖尿病,1例合并冠心病。

一般情况下,由于鼻甲阻拦、鼻毛过滤功能、喷嚏反射和声带随着呼吸、发声不断运动等保护机制,真菌难以在喉部停留并且生长繁殖^[4]。但是,当机体或局部粘膜受损抵抗力下降时或医源性因素、全身消耗性疾病等^[15],如反流性食管炎、外伤(颈部挫伤、气管插管、支撑喉镜手术等),长期或大剂量使用抗生素、糖皮质激素使体内的菌群失调、合并有其他基础疾病(自身免疫性疾病、糖尿病、恶性肿瘤、血液性疾病、肺炎等)等,可使真菌孢子易于停留并吸附于喉部粘膜,并生长繁殖,致机体发病。其他高危风险科室,如免疫科、呼吸科、重症监护室的患者,常伴有肺部感染、免疫系统疾病、且长期使用抗生素、激素

等,出现无明显诱因的声嘶,需考虑喉真菌病的可能性。另外,有文献提出变应性鼻炎、鼻窦炎等患者长期应用抗生素和(或)局部外用激素时,也应警惕喉部真菌病的可能^[6]。

在 34 例患者中,我们可以看出该病也可呈现急性发作,可见于任何年龄段的人,以 40-50 岁多见,无明显性别差异,部分患者发作前有感冒、发热等病史,症状不典型,诊断率低,导致临床医生容易误诊为急性喉炎,治疗早期误使用大量抗生素(头孢、庆大霉素等)、糖皮质激素(地塞米松、甲强龙等),从而使病情加重、病程时间延长。临床上最常见的症状表现为声嘶,也可伴有咽喉疼痛、咽干、咽异物感、咳嗽等。通过电子喉镜检查可以发现单侧或双侧声带、室带或声门下表面白色牙膏状隆起,边界清楚,无血管纹,周围粘膜充血肿胀。因喉镜下表现易混淆,临床医生往往会考虑声带白斑,喉肿瘤,喉结核等。目前临床上声带白斑较为多见,倪晓光等^[17]提出声带白斑在 NBI 模式下观察可分 5 型,其中 II 型定义为声带上有白色斑块,但是看不到上皮内乳头样毛细血管祥或倾斜、分支血管,这与喉真菌病的镜下表现相似,较难区分^[18-20]。而喉结核的喉镜检查时可见黏膜伴有肿胀,或充血,或苍白,可有虫蚀状溃疡,溃疡底部为肉芽及白膜。因为喉镜下均有声带充血、白膜等表现,所以喉真菌病通过喉镜无法确诊^[21]。目前,喉真菌病的诊断主要有涂片、真菌培养、病理这三种方式。涂片的阳性率低,而真菌培养的主要意义在于从标本中分离病原菌,明确真菌的菌种,根据不同真菌对不同抗真菌药的敏感性选择有效的药物^[22]。因此,喉真菌病的确诊主要依赖于病理。病理切片可以发现喉粘膜组织中有菌丝聚集和孢子,伴有嗜酸性粒细胞、浆细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等浸润。病理通过 GMS 或 PAS 染色在坏死组织中找到菌丝,即可确诊^[23-25]。HE 作为常规染色也可以做出诊断,但是因部分真菌显色不良,故仅能诊断菌属,易漏诊^[26,27]。喉真菌病致病菌以曲霉菌和念珠菌较为多见,34 例患者中明确检测出曲霉菌感染的有 17 例,占 50%。

单纯的喉真菌病治疗关键是停止使用抗生素、激素,以口服使用抗真菌药物治疗为主,辅助局部抗真菌药物雾化。有文献报道声带真菌感染的全身用药同时联合局部雾化吸入较单一局部或全身用药,可以明显缩短治疗时间^[27,28]。我院病例予斯皮仁诺口服一个月即取得良好的治疗效果。由于担心抗真菌药对肝、肾功能有一定损害,药物使用期间可定期检测肝肾功能,用药须足量、及时,疗程一般在 2~6 个月。34 例患者中,有 11 例用药期间检测肝肾功能,其中 4 例患者予保肝药物治疗,随访肝功能均恢复正常。有专家认为喉真菌病可先行手术治疗,减少抗真菌药物的使用,从而降低抗真菌药物的耐药性及副作用^[29,30]。34 例患者中,仅有 1 例患者行手术治疗联合全身抗真菌药物治疗,疗程 5 周,较其他单纯保守治疗的患者比较,疗程并未明显缩短,而且我们认为,手术为有创操作,可能会进一步破坏喉部粘膜本身的屏障,增加真菌感染的机会,所以手术治疗的疗效有待研究^[31,32]。34 例患者中,应用较多的抗真菌药物有氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、两性霉素 B、伏立康唑等,均取得良好的治疗效果。伊曲康唑对曲霉菌属具有良好的抗菌作用,伏立康唑是侵袭性曲霉病的一线用药,具有杀菌作用,两性霉素 B 是深部真菌病的首选药物,有着高效的抗菌活性,治疗可

首选伊曲康唑。34 例患者中抗真菌药物使用均在 1 周以上,最长随访 5 年未见复发。

根据文献资料并我科病例总结如下:(1) 喉真菌病可以发生在任何年龄段,40~50 岁高发,无明显性别差异,早期可以因感冒、受凉、发热等诱因发病。(2) 随着临床上抗生素、激素等广泛使用,真菌病有增多的趋势,临床医师接诊时需重视问诊,病史采集,查体,辅助检查等,防止因习惯性思维而误诊。(3) 若病人早期有声嘶两周以上,呈持续性、进展性、逐渐加重,有长期大量抗生素或激素使用史,未见明显好转,我们需想到喉真菌病可能,必要时需早期行电子喉镜检查,发现白膜附着需取病理标本行病理检查,做到早发现、早诊断、早治疗。(4) 治疗上停用抗生素、激素等药物,予抗真菌药物口服或者联合雾化,治疗可首选伊曲康唑,1 周就能取得较好的治疗效果,疗程可以 2 周~1 个月,用药期间密切关注病情变化,检测肝肾功能,随访时间可以半年以上。(5) 对于病情复杂的,需要长期使用抗生素和(或)激素等患者,后续的治疗方案值得商榷。

参 考 文 献 (References)

- [1] 曹武,关兵, Saroj Kafle, 等. 声带曲霉病一例报告及文献复习 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2017, 25(1): 53-55
- [2] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis:2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50
- [3] 徐静,宋琦. 声带真菌感染误诊为急性细菌性喉炎临床分析 [J]. 临床误诊误治, 2015, 28(11): 43-44
- [4] 孙慧娟,林晓江. 声带真菌感染 6 例[J]. 中国耳鼻咽喉科杂志, 2010, 10(1): 51
- [5] 孙开宇,文霞,彭涛,等. 喉真菌病三例[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(7): 547-548
- [6] 赵艳梅,李海霞,王袁园. 喉真菌病 9 例报告[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2006, 20(21): 999-1000
- [7] 蔡小剑,陈秋坚,郑亿庆,等. 喉真菌病 8 例分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2007, 15(2): 126-127
- [8] Chang C, Lin WN, Hsin LJ, et al. Reliability of office based narrow-band imaging-guided flexible laryngoscopy tissue samplings [J]. Laryngoscope, 2016, 126(12): 2764-2769
- [9] 韩涛,郭向东. 氟康唑注射液局部应用治疗耳鼻咽喉真菌病的临床疗效观察[J]. 临床研究, 2018, 26(9): 30-32
- [10] 林伟,黄金樵,林昶,等. 隐匿型喉真菌感染的临床诊疗研究 [J]. 福建医科大学学报, 2017, 51(5): 342-444
- [11] 孙希才,何忠顺,董庆汉. 原发性喉气管真菌病 1 例 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(15): 678
- [12] 张立涛,唐世雄,付波. 声带真菌病 2 例的诊治[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2008, 16(3232): 232
- [13] 尚静,房宁,崔香艳,等. 喉气管真菌病 1 例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(22): 1810-1811
- [14] Arens C, Piazza C, Andrea M, et al. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(5): 1207-1214
- [15] 赵丽丽,滕斐,高鑫. 关于 106 例耳鼻咽喉真菌感染患者诊疗分析 [J]. 世界最新医学信息, 2016, 16(10): 12-13

- [16] 秦瑶, 李天成, 王爱平. 声带曲霉病的性状及诊治进展[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(6): 382-384
- [17] Ni XG, Wang GQ. The role of narrow band imaging in head and neck cancers[J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(2): 10
- [18] Nadrous HF, Fyu J H, Lewis J E. Cryptococcal laryngitis: case report and review of the literature [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113(2): 121-123
- [19] 任佳, 郑义涛, 彭皎皎, 等. 声带真菌病 12 例临床分析 [J]. 四川医学, 2015, 36(12): 1619-1620
- [20] Gallo A, Manciocco V, Sinoneli M, et al. Clinical findings of laryngeal aspergillosis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123(5): 661-662
- [21] Król J, Nawrot U, Bartoszewicz M. Anti-candidal activity of selected analgesic drugs used alone and in combination with fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole and isavuconazole [J]. *J Mycol Med*, 2018, 28(2): 327-331
- [22] Fan S, Liu X, Wu C, et al. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. *Mycopathologia*, 2015, 179(1-2): 95-101
- [23] Ohashi T, Mizuta K, Kuze B, et al. Invasive epiglottic aspergillosis: A case report and literature review[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2015, 42(6): 501-504
- [24] Saha A, Saha K, Chatterjee U. Primary aspergillosis of vocal cord: Long-term inhalational steroid use can be the miscreant[J]. *Biomed J*, 2015, 38(6): 550-553
- [25] Gangopadhyay M, Majumdar K, Bandyopadhyay A, et al. Invasive primary aspergillosis of the larynx presenting as hoarseness and a chronic nonhealing laryngeal ulcer in an immunocompetent host: a rare entity[J]. *Ear Nose Throat J*, 2014, 93(7): 265-268
- [26] Shoffel-Havakuk H, Lahav Y, Meidan B, et al. Does narrow band imaging improve preoperative detection of glottic malignancy? A matched comparison study[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(4): 894-899
- [27] 黄秋红, 丁健慧, 陈秋坚, 等. 喉真菌病 12 例临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(10): 474-475
- [28] Klimza H, Jackowska J, Tokarski M, et al. Narrow-band imaging (NBI) for improving the assessment of vocal fold leukoplakia and overcoming the umbrella effect[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0180590
- [29] Yang Y, Fang J, Zhong Q, et al. The value of narrow band imaging combined with stroboscopy for the detection of applanate indiscernible early-stage vocal cord cancer [J]. *Acta Otolaryngol*, 2018, 138(4): 400-406
- [30] Arens C, Piazza C, Andrea M, et al. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(5): 1207-1214
- [31] Rzepakowska A, Sielska-Badurek E, Cruz R, et al. Narrow band imaging versus laryngovideostroboscopy in precancerous and malignant vocal fold lesions[J]. *Head Neck*, 2018, 40(5): 927-936
- [32] Šifer R, Rijken JA, Leemans CR, et al. Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(1): 147-151

(上接第 3489 页)

- [21] Weagel E G, Meng W, Townsend M H, et al. Biomarker analysis and clinical relevance of TK1 on the cell membrane of Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia [J]. *Oncotargets & Therapy*, 2017, 10: 4355
- [22] Ren D L, Zhuo-Yu L I, Gao Y T, et al. Diagnosis Value of ROC Curve Analysis on TK1 and DNA Ploidy for Patients with Acute Myeloid Leukemia[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017
- [23] 徐文鑫, 梅序桥, 刘慧丽. 血清胸苷激酶 1 在儿童急性淋巴细胞白血病诊疗中的应用[J]. 检验医学与临床, 2015, (16): 2311-2313
- [24] NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Practice Guidelines in Oncology Version 2. 2012 in Non-Hodgkin's Lymphomas[EB/OL]. [2012-11-20] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [25] 宋为娟, 杨瑞霞, 张燕. 4 种血清标志物在恶性淋巴瘤中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2015(21): 3155-3157
- [26] 潘韶英, 朱斌. 非霍奇金淋巴瘤患者血清 LDH 检测的临床意义[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(1): 111-112
- [27] 陈再生, 郑湧智, 陈以乔, 等. 儿童成熟 B 细胞非霍奇金淋巴瘤临床特点及预后分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(6)
- [28] Namikawa T, Ishida N, Tsuda S, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase levels in patients with unresectable advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2018: 1-8
- [29] Ma L, Qiu J, Zhang Y, et al. Prognostic factors for operable biliary tract cancer: serum levels of lactate dehydrogenase, a strong association with survival [J]. *Oncotargets & Therapy*, 2018, 11: 2533-2543
- [30] 许晓强, 邢志华, 张巧花, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清肿瘤标志物的表达及其临床意义[J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, 27(2): 103
- [31] 彭鹏, 邹文蓉, 王瑜, 等. 恶性淋巴瘤患者血清 CEA, CA125, LDH 及 β 2-MG 水平变化与肿瘤临床分期和预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(08): 93-96