

·临床研究·

肺隐球菌病 ^{18}F -FDG PET/CT 显像特征分析

周锦 姜东朗 谢芳 朱利平 管一晖 华逢春

223600, 南京中医药大学沭阳附属医院影像科(周锦); 200235 上海, 复旦大学附属华山医院 PET 中心(周锦、姜东朗、谢芳、管一晖、华逢春); 200040 上海, 复旦大学附属华山医院感染科(朱利平)

通信作者: 华逢春, Email: huafe@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.06.001

【摘要】目的 探讨肺隐球菌病(PC)的 ^{18}F -FDG PET/CT 影像学表现及 PET 代谢特征。**方法** 回顾性分析 2011 年 3 月至 2015 年 10 月行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查, 经病原学或病理检查确诊为 PC 的 22 例患者的临床资料, 分析其 CT 类型(单发结节型、多发结节型、肺炎型、混合型)及征象、PET 代谢特征(低代谢型、高代谢型)。**结果** 22 例 PC 患者中, 单发结节型 9 例, 多发结节型 7 例, 肺炎型 1 例, 混合型 5 例。发病部位以下肺为主, 累及一侧或双侧肺下叶 15 例(15/22, 68.18%), 其中仅累及右肺下叶 9 例(9/22, 40.91%)、仅累及左肺下叶 2 例(2/22, 9.09%)。22 例 PC 患者中, 有实性结节病灶 21 例, 病灶 CT 征象以血管束束征(12/21)、毛刺征(10/21)、晕征(8/21)最常见, 支气管充气征(6/21)及分叶征(4/21)次之。病变结节 ^{18}F -FDG PET 最大标准化摄取值为 1.00~12.67, 以高代谢型为主(20/22), 6 例单发结节误诊为恶性肿瘤。**结论** PC 以单发或多发结节为主, 葡萄糖代谢标准化摄取值差异大, 误诊率较高。肺内葡萄糖高代谢的单发结节在诊断为肺癌时需与 PC 相鉴别。

【关键词】 肺隐球菌病; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18**基金项目:** 上海市青年科技英才扬帆计划(18YF1403200)

The characteristics of ^{18}F -FDG PET/CT in pulmonary cryptococcosis Zhou Jin, Jiang Donglang, Xie Fang, Zhu Liping, Guan Yihui, Hua Fengchun

Department of Radiology, Shuyang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Shuyang 223600, China(Zhou J); PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China (Zhou J, Jiang DL, Xie F, Guan YH, Hua FC); Department of Infectious Disease, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China (Zhu LP)

Corresponding author: Hua Fengchun, Email: huafe@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the ^{18}F -FDG PET/CT imaging characteristics and PET metabolic characteristics of pulmonary cryptococcosis (PC). **Methods** A retrospective study was performed in 22 patients with PC (16 male and 6 female; 34-81 years old), confirmed through etiology or pathological examination from March 2011 to October 2015. To analyze the clinical data, CT patterns (single nodule, multiple nodules, pneumonia type, and mixed type), CT signs (vessel convergence sign, spiculation sign, halo sign, air bronchogram, and lobulation), and FDG metabolic patterns (hypermetabolism and hypometabolism) of PC were analyzed. **Results** PC was characterized by single nodule(9/22), multiple nodules(7/22), pneumonia type (1/22), and mixed type (5/22) for the 22 patients with PC. Most of the nodules were found in the inferior lobe of the lung. There were 15 cases(15/22, 68.18%) involving one or both inferior lobe of the lungs, of which 9 cases(9/22, 40.91%) involving the right inferior lobe, 2 cases(2/22, 9.09%) involving the left inferior lobe. Vessel convergence sign(12/21) was the most common sign, followed by spiculation(10/21), halo sign(8/22), air-bronchogram sign(6/21), and lobulation(4/21) with nodules on CT scan. The maximum standardized uptake value of PC was from 1.00 to 12.67 on ^{18}F -FDG PET/CT scan, and hypermetabolism type (20/22) was the predominant pattern. Six patients with single nodule were misdiagnosed as malignant tumors.

Conclusions Most cases of PC were characterized with single and multiple nodules. A relative high rate of misdiagnosis was obtained using ^{18}F -FDG PET/CT scan with varied standardized uptake value. Diagnosis of single nodule with high FDG metabolism in lung cancer should differentiate from PC.

【Key words】 Pulmonary cryptococcosis; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18

Fund program: Shanghai Sailing Program(18YF1403200)

肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis, PC)是由新型隐球菌感染引起的深部真菌病,呈亚急性或慢性病程的机会性感染性疾病。PC多见于获得性免疫缺陷综合征、器官移植、免疫抑制剂治疗等免疫功能低下者,但在免疫功能正常者中也并不少见;该病的CT影像学表现以单发或多发结节较为常见,也可以表现为肺间质浸润、肺叶实变、胸膜浸润甚至巨大肿块^[1-2]。由于PC的影像学表现的多样性,肺隐球菌感染难以与肺癌及转移瘤鉴别诊断。 ^{18}F -FDG PET/CT主要用于良恶性病变的鉴别诊断,肿瘤分期、疗效评价及预后评估。随着PET/CT临床应用的日益增多,PC受检者也越来越多,为了更好地了解PC的PET/CT影像学特征,避免误诊误治,笔者对复旦大学附属华山医院PET中心收治的PC患者的临床资料及其PET/CT图像特征进行回顾性分析,以期提高对PC影像学特征的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年3月至2015年10月于复旦大学附属华山医院PET中心行PET/CT检查并最终确诊为PC的患者22例,其中男性16例、女性6例,年龄34~81(49.9±10.1)岁。纳入标准:①经病理结果证实为PC;②患者在行PET/CT检查前未行抗炎及其他肿瘤相关治疗;③患者行PET/CT检查与病理证实时间间隔不超过两周。反之则为排除标准。所有患者均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 显像方法

PET/CT显像仪为德国Siemens Biograph 64 HD型。 ^{18}F -FDG由复旦大学附属华山医院PET中心自行生产,放化纯度>95%。患者禁食6h以上,控制血糖<8.0 mmol/L,按体重(3.70~5.55 MBq/kg)静脉注射 ^{18}F -FDG显像剂。安静休息1h后进行PET/CT显像,6例受检者于2h后行延迟显像。先

行CT扫描,管电压120 kV,管电流根据体重自动调节(care dose 100~120 mA),层厚5.0 mm;后行PET扫描,采用三维模式,2 min/床位,5~6个床位。应用CT数据进行衰减校正,迭代法重建,最终获得CT、PET及PET/CT融合图像。

1.3 图像分析方法

由复旦大学附属华山医院PET中心2名有5年以上PET/CT诊断经验的医师独立分析并达成一致意见。CT图像:根据病灶形态,将其分为单发结节型、多发结节型、肺炎型、混合型(含有以上两种及两种以上特征);从CT重建图像上选取较大层面测量病灶大小(长径)。PET图像:沿病灶边缘勾画ROI,由计算机自动得出病变FDG SUV_{max} ;与纵隔血池 SUV_{max} 比较,将病变分为FDG低代谢型与高代谢型。

2 结果

2.1 PC的临床特征

22例PC患者中,咳嗽咳痰7例、痰中带血2例、发热7例、无症状体检发现6例;22例均无明确的鸽子接触史;既往合并肿瘤4例:胃癌2例、肝癌介入及伽玛刀治疗后1例、非霍奇金淋巴瘤1例;既往食管炎治疗后1例;经手术病理证实16例,经皮肺穿刺活检确诊5例,支气管镜刷检确诊1例。

2.2 PC的CT影像学特征

22例PC患者中,单发结节型9例、多发结节型7例、肺炎型1例、混合型5例。发病部位以下肺为主,病灶累及一侧或双侧肺下叶15例(15/22, 68.18%),其中仅累及右肺下叶9例(9/22, 40.90%),仅累及左肺下叶2例(2/22, 9.09%)。

9例单发结节型患者中,右肺上叶2例、右肺下叶4例、左肺上叶2例、左肺下叶1例。单发结节型病灶最大径为1.0~2.7(1.56±0.61) cm。

7例多发结节型患者中,双肺多发3例、右肺

下叶多发2例、左肺下叶多发2例。各病例均选取较大的病灶,最大径为1.0~2.4(1.81±0.59)cm。

1例肺炎型患者病灶位于右肺下叶,表现为右肺下叶条索灶。

5例混合型患者中,右肺上叶、中叶多发1例,右肺下叶多发1例,双肺多发3例。实性病灶最大径为1.7~7.6(4.46±2.37)cm。

22例患者中,有实性结节病灶21例,其中可见毛刺征10例(10/21, 47.62%);血管束束征12例(12/21, 57.14%)(图1);分叶征4例(4/21, 19.05%);支气管充气征6例(6/21, 28.57%);空洞1例(1/21, 4.76%);晕征8例(8/21, 38.10%);呈宽基底与胸膜相连2例(2/21, 9.52%);双侧胸腔积液2例(2/21, 9.52%);纵隔淋巴结肿大1例(1/21, 4.76%)。

2.3 PC的¹⁸F-FDG PET/CT特征

22例患者均进行了同机¹⁸F-FDG PET/CT扫描,与纵隔血池比较,2例呈FDG低代谢型,SUV_{max}分别为1.00、1.67;20例呈FDG高代谢型(图1)。所有病变SUV_{max}为1.00~12.67(5.25±3.38)。单发结节型SUV_{max}为1.67~12.67(4.72±3.46),其中6例误诊为恶性病变,误诊率为66.7%(6/9)。多发结节型SUV_{max}为1.00~12.04(4.92±3.43),均诊断为炎性病变。肺炎型SUV_{max}为3.14。混合型SUV_{max}为2.17~10.92(7.07±3.52),均诊断为炎性病变。9例病灶呈现小病灶而SUV高摄取。6例结节型病灶2h后进行了延迟显像,其中,1例病灶SUV_{max}减低(2.17%),2例SUV_{max}增高小于10%(6.41%、

6.43%),余3例SUV_{max}增高分别为19.35%、38.64%、49.28%。21例实性病灶中误诊为恶性肿瘤性病变6例(6/21, 28.57%),均为单发结节型,其中3例行延迟显像。

3 讨论

PC主要是由隐球酵母属中的新型隐球菌及其变种引起的真菌病,新型隐球菌普遍存在于自然界中,经呼吸道吸入感染,因此初感染灶多位于肺部,肺外主要侵袭中枢神经系统,也可侵犯骨骼、皮肤、黏膜和其他脏器。PC的分型以结节型最常见,分布以下肺区、周围型为主^[1]。本研究病例大多表现为结节型(16/22),且9例单发结节型均为小于3cm的孤立性结节,为其鉴别诊断造成了一定的难度。本研究病例病灶累及一侧或双侧肺下叶15例,仅累及右肺下叶9例,病灶多靠近胸膜下及叶间胸膜下,这可能与右肺主支气管与气管夹角较大,且右肺主支气管较粗、较直有关,更易吸入病菌导致感染。

PC的CT影像学表现具有多样性,如毛刺征、血管束束征、晕征、支气管充气征等,钙化较少见^[1-2]。本研究病例以毛刺征、血管束束征、晕征最常见,支气管充气征及分叶征次之,以上CT特征并非PC的特征性改变,同样见于肺癌、肺结核及其他感染性病变,特别是对于单发结节型病灶来讲,鉴别诊断的难度较大。

PET/CT将PET和CT两种影像学技术有机地结合在一起,¹⁸F-FDG PET/CT能同时显示病变的解

剖特征及葡萄糖代谢特征。SUV是¹⁸F-FDG PET常用的半定量指标,是局部组织摄取脱氧葡萄糖的放射性活度与全身所注射放射性显像剂活度的比值,反映了病变组织细胞葡萄糖代谢的活跃程度^[3-4]。活动性结核或结核球、急性或慢性肺炎、肺脓肿、真菌感染、寄生虫感染都会导致FDG代谢增高,原因主要是炎性组织中的巨噬细胞和中性粒细胞活跃,细

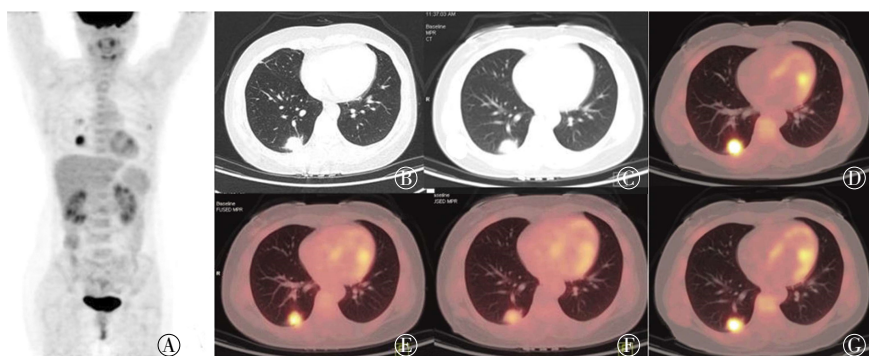


图1 右下肺隐球菌感染¹⁸F-FDG PET/CT显像图。患者女性,45岁,2年前有食管炎病史。图中,A: MIP图像;B、C: CT图像,见血管束束征及晕征;D、E: PET/CT早期融合图像,SUV_{max}=6.98;F、G: 延迟显像图像,SUV_{max}=10.42,增幅为49.28%。FDG: 氟脱氧葡萄糖;PET: 正电子发射断层显像术;CT: 计算机体层摄影术;MIP: 最大密度投影;SUV_{max}: 最大标准化摄取值。

Fig. 1 Pulmonary cryptococcosis with FDG hypermetabolism in a 45-year-female

胞吞噬作用及化学趋化、纤维母细胞增生都会导致葡萄糖代谢增加^[5-6]。本研究病例多经其他检查未能明确诊断或高度怀疑肿瘤而行 PET/CT, 结果表明 FDG 高代谢型病例高达 90.90% (20/22); SUV_{max}<2.5 的仅 3 例, 若简单地以 SUV=2.5 作为阳性诊断标准, 其误诊率极高。本研究中结节型 PC 的误诊率高达 28.57% (6/21), 均为单发的孤立性肺结节, 小结节呈现 FDG 高代谢征象, 若仅靠 SUV 很难与肿瘤进行鉴别, 极易造成误诊。同样, 多发结节型表现为 SUV 增高且摄取范围变化较大, 需与转移瘤进行鉴别。因多发结节病灶的形态不规则或部分具有炎性病变的 CT 影像学表现, 而转移瘤多为形态规则、边缘光整, 故较易作出正确诊断。

肺癌与肉芽肿性病变可能呈现不同的代谢模式; 原发性初诊肺癌随病程进展逐渐增大, 呈 FDG 高代谢, 且 FDG 摄取高于转移性小淋巴结; 急性期肉芽肿的肺部病变和纵隔淋巴结的 FDG 代谢都增高, 但肺结节 FDG 活性降低速度明显快于引流淋巴结(淋巴结亚急性期持续存在)^[5-6]。肉芽肿 FDG 代谢模式(肉芽肿肺结节 FDG 代谢低于淋巴结, 称为 flip-flop 现象)有别于肺癌及转移淋巴结(肺癌结节 FDG 代谢高于转移淋巴结), 因此, 把肺结节 FDG 代谢低于同侧肺门或纵隔淋巴结的征象定义为 FFF 征(flip-flop fungus sign), 这有助于良性疾病的诊断。Nagelschneider 等^[6]对 209 例符合有肺结节及引流淋巴结 FDG 阳性特征的病灶进行分析, 其中良性病灶为 70 例, FFF 征诊断良性病灶的灵敏度为 60.0%, 特异度为 84.9%, 阳性预测值为 66.7%, 阴性预测值为 81.0%。严格的 FFF 征(除外伴钙化的结节、超过一个月缓慢生长的结节、肺外病理性 FDG 摄取病灶)能提高良性疾病诊断的特异度(98.6%)和阳性预测值(90.0%)^[6]。FFF 征阳性主要由肉芽肿性病变(91%)所致, 尤其是组织胞浆菌病(73%)^[6]。本研究中 21 例有肺结节的病例, 仅 1 例符合入组 FFF 征阳性, 因此, FFF 征对于单发肺结节或肿块型的肺隐球菌感染的诊断价值比较有限, 但在临床工作中如果病灶符合 FFF 征, 需要考虑肉芽肿性病变。

免疫功能正常的 PC 患者, 其临床误诊率很高, 影像学表现形式多种多样, 需与肺结核、肺癌及机化性肺炎相鉴别^[7-9]。Song 等^[2]研究表明,

PC 以聚集性结节型为主(10/23), 其次为孤立性结节型(4/23); 行 PET 或 PET/CT 的 10 例肺部隐球菌病灶, 6 例 FDG 呈高摄取(SUV_{max} 为 4.8~7.3) (其中 5 例 FDG 高代谢的多发结节被误诊为转移性肿瘤), 另外 4 例表现为良性的 FDG 低代谢模式(SUV_{max} 为 1.8~2.9)。6 例 FDG 高代谢的病例在确诊前 CT 诊断为结核 2 例, 误诊为肺癌、乳腺癌转移、淋巴瘤肺部浸润及机化性肺炎各 1 例; 4 例 FDG 低代谢的病例在确诊前 CT 诊断为结核 3 例、乳腺癌转移 1 例; 较多误诊为结核(5 例)^[2]。Wang 等^[10]对 42 例 PC 患者的研究表明, PC 以单发性结节为主(29/42); 病理确诊前除 1 例诊断为 PC, 其余诊断为肺结核 17 例, 肺癌 12 例, 炎性肉芽肿 6 例, 肿瘤转移、淋巴瘤肺部浸润、机化性肺炎各 2 例; 37 例(88.1%)肺部病变表现为 FDG 高代谢, 5 例(11.9%)表现为 FDG 低代谢。

既往有研究者认为 PET 双时相显像 SUV 变化对肺结节良恶性的鉴别有价值^[11]。但近来的研究表明在肉芽肿高发区域 PET 双时相并不能改善肺恶性肿瘤的诊断^[12]。Meta 分析结果也表明双时相与单次 PET 显像的灵敏度、特异度相似^[13]。Huang 等^[14]对 7 例 PC 患者的研究表明, 4 例肺结节延迟显像 SUV 升高(17.6%~32.3%), 另外 3 例延迟显像 SUV 有所减低。这与本研究结果一致, 表明 PET 双时相显像对肉芽肿性病变的判定存在偏差, 需要仔细甄别以免误诊。因此, 病原学和组织病理学检查对于 PC 的诊断至关重要, FDG 代谢高低与病变炎症活动性有关, 有助于定位穿刺有活性的病变组织。

PC 因其 CT 形态学特征与肿瘤具有共性, 特别是肺部孤立性结节, PET 显像上呈现葡萄糖代谢与肿瘤极为相似, 因此, 我们在考虑肺癌、肺结核的同时, 需要与 PC 鉴别。综上, 正确认识不同性质良性病变的好发部位、CT 征象及葡萄糖代谢特点有助于减少误诊。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 周锦负责资料的收集、论文的撰写; 姜东朗、谢芳负责英文摘要的校对; 朱利平负责肺隐球菌病发病机制部分的审阅; 管一晖负责论文的审阅; 华逢春负责方法的建立、资料的收集、论文的修订和审阅。

参 考 文 献

- [1] 杨海, 刘子珊, 陈盈, 等. 免疫正常患者肺隐球菌病的 CT 征象分析[J]. 中华全科医学, 2018, 16(2): 279-282, 290. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000078.
Yang H, Liu ZS, Chen Y, et al. CT findings of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients[J]. Chin J General Pract, 2018, 16(2): 279-282, 290. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000078.
- [2] Song KD, Lee KS, Chung MP, et al. Pulmonary cryptococcosis: imaging findings in 23 non-AIDS patients[J]. Korean J Radiol, 2010, 11(4): 407-416. DOI: 10.3348/kjr.2010.11.4.407.
- [3] 陈挺, 张宏, 田梅. ^{18}F -FDG PET/CT 代谢半定量参数在非小细胞肺癌预后评估中的价值[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2018, 42(3): 269-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.014.
Chen T, Zhang H, Tian M. Prognostic evaluation of patients with non-small cell lung cancer by using semi-quantitative metabolic parameters of ^{18}F -FDG PET/CT[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2018, 42(3): 269-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.014.
- [4] 谭延林, 董楚宁, 王云华. ^{18}F -FDG PET/CT 在肺癌疗效评估中的价值[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2018, 42(4): 357-362. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.013.
Tan YL, Dong CN, Wang YH. The value of ^{18}F -FDG PET/CT on evaluating therapeutic effect in the treatment of lung cancer[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2018, 42(4): 357-362. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.013.
- [5] Chundru S, Wong CY, Wu D, et al. Granulomatous disease: is it a nuisance or an asset during PET/computed tomography evaluation of lung cancers?[J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(7): 623-627. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282fd9799.
- [6] Nagelschneider AA, Broski SM, Holland WP, et al. The flip-flop fungus sign: an FDG PET/CT sign of benignity[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 7(5): 212-217.
- [7] 刘佳, 吴泰华, 翟文爽, 等. 22 例误诊为周围型肺癌的肺隐球菌病患者临床分析[J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(4): 349-353. DOI: 10.11724/jdmu.2017.04.08.
Liu J, Wu TH, Zhai WS, et al. Analysis on 22 cases of pulmonary cryptococcosis misdiagnosed as peripheral lung cancer [J]. J Dalian Med Univ, 2017, 39(4): 349-353. DOI: 10.11724/jdmu.2017.04.08.
- [8] 梅周芳, 秦欣宇, 潘星月, 等. 无免疫功能缺陷的肺隐球菌病 19 例误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(1): 50-52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2016.01.019.
Mei ZF, Qin XY, Pan XY, et al. Misdiagnosis Analysis on 19 Cases of Non-immunodeficiency Pulmonary Cryptococcosis[J]. Clin Misdiag Misther, 2016, 29(1): 50-52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2016.01.019.
- [9] 谢丽璇, 李国雄, 刘志军, 等. 33 例肺良性病变的 ^{18}F -FDG PET/CT 误诊原因分析[J]. 放射学实践, 2014, 29(5): 541-544. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.05.020.
Xie LX, Li GX, Liu ZJ, et al. Analysis in 33 cases of misdiagnosed pulmonary benign lesions by ^{18}F -FDG PET/CT imaging[J]. Radiol Practice, 2014, 29(5): 541-544. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.05.020.
- [10] Wang SY, Chen G, Luo DL, et al. ^{18}F -FDG PET/CT and contrast-enhanced CT findings of pulmonary cryptococcosis[J]. Eur J Radiol, 2017, 89: 140-148. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.02.008.
- [11] Alkhalwaldeh K, Bural G, Kumar R, et al. Impact of dual-time-point ^{18}F -FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(2): 246-252. DOI: 10.1007/s00259-007-0584-1.
- [12] Chen S, Li X, Chen M, et al. Limited diagnostic value of Dual-Time-Point ^{18}F -FDG PET/CT imaging for classifying solitary pulmonary nodules in granuloma-endemic regions both at visual and quantitative analyses[J]. Eur J Radiol, 2016, 85(10): 1744-1749. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.07.016.
- [13] Zhao M, Ma Y, Yang B, et al. A meta-analysis to evaluate the diagnostic value of dual-time-point F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of pulmonary nodules[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(Suppl): C304S-C308. DOI: 10.4103/0973-1482.200742.
- [14] Huang CJ, You DL, Lee PI, et al. Characteristics of integrated ^{18}F -FDG PET/CT in Pulmonary Cryptococcosis[J]. Acta Radiol, 2009, 50(4): 374-378. DOI: 10.1080/02841850902756532.

(收稿日期: 2018-04-03)