

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.039

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.039>

孢子丝菌病的临床表现与组织病理学的研究进展

赵晓红 综述 杨建勋 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 孢子丝菌病是由申克孢子丝菌复合体感染皮肤、黏膜、局部淋巴系统的慢性感染性的人畜共患疾病, 可表现为结节、溃疡、浸润斑块等慢性皮炎。孢子丝菌病的组织病理主要表现为混合炎细胞浸润的慢性肉芽肿性改变, 深入学习其临床表现与组织病理学特点, 可以使我们更好地认识孢子丝菌病, 同时更好地指导临床诊断。

[关键词] 孢子丝菌病; 临床表现; 组织病理

Advances in clinical manifestations and histopathology of sporotrichosis

ZHAO Xiaohong, YANG Jianxun

(Department of Dermatology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Sporotrichosis is chronic infectious zoonotic disease caused by *Sporothrix schenckii* complex which Invading the skin, mucous membranes, and lymphatic system. It can be characterized by chronic dermatitis such as nodules, ulcers, and infiltrating plaque. The histopathology of sporotrichosis is mainly characterized by mixed inflammatory cell infiltration and chronic granulomatous changes. We can understand sporotrichosis and guide clinical diagnosis better by in-depth study of its clinical manifestations and histopathological.

Keywords sporotrichosis; clinical manifestations; histopathology

孢子丝菌病是全球范围内最常见的深部真菌病, 其病原菌是申克孢子丝菌复合体(*Sporothrix schenckii* complex), 简称为孢子丝菌。过去认为它是单一的菌种, 近年来随着分子生物学研究的不断进展, 使用钙调蛋白基因测序将孢子丝菌复合体分为6种, 其中毒性最强的是巴西孢子丝菌, 我国主要流行的是球形孢子丝菌^[1]。孢子丝菌是一种腐生菌丝相与寄生酵母相的双相真菌, 在室温条件下为菌丝相, 其多腐生在死亡或衰老的植被(如

芦苇、玉米秆、土壤)上, 当接触这些被污染的腐生物时, 菌体会从外伤或皮肤防御功能差的个体的细小伤口进入体内造成感染; 另外, 蚊虫叮咬及猫抓伤也是传播途径之一, 人与人之间甚少传播^[2]。因此该病的发生常常与职业暴露有关, 多见于农民, 园艺工人等, 经济条件卫生差的地区更为常见^[3]。孢子丝菌病的初筛依靠临床医生丰富的临床经验, 怀疑此病后可行真菌培养, 组织病理学检查, 必要时可行分子生物学检查, 因此, 掌

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-03

通信作者 (Corresponding author): 杨建勋, Email: yangjianxun76@163.com

握该病的临床表现与病理特征可以更好地指导临床诊断。

1 孢子丝菌病的临床表现

孢子丝菌进入人体后可在种植部位引起局部反应,当机体抵抗力较强或病菌毒力较弱时,损害局限于种植部位;当机体抵抗力较弱或病原菌毒力较强时,病原菌可沿淋巴或血液播散至全身^[4]。有研究^[5-6]指出孢子丝菌病的临床表现与宿主的免疫状态、真菌含量、病菌接种的位置与深度、菌株的致病性以及基因型有关。而不同的孢子丝菌分离株在疾病严重程度中的作用是有争议的,Pereira等^[7]认为不同毒力的菌株具有不同的基因分型,基因分型与地理分布及临床类型密切相关。而Galhardo等^[8]描述了一种分子指纹识别方法,以鉴定里约热内卢不同临床形式孢子丝菌分离株的基因型,证实菌株产生的亚型与临床形式之间没有相关性,因为所有菌株都有遗传相关性。

1.1 人类孢子丝菌病的临床表现

根据感染的病原菌的数量、致病力、侵犯组织的深度,机体的免疫状态,有学者将孢子丝菌病分为4种类型:1)局限性皮肤型(固定型);2)皮肤淋巴管型;3)皮肤播散型;4)皮肤外型(系统性)^[9]。其中最常见的是固定型与淋巴管型孢子丝菌病,固定型和淋巴管型孢子丝菌病的发病率在不同国家不同地区报道所占比例不同^[2],播散型少见,皮肤外型偶见。

Lopes-Bezerra等^[10]对临床病例总结,在传统分类基础上增加了3种类型:1)黏膜型。少见,可继发于全身播散型孢子丝菌病,表现为口腔、咽喉、鼻黏膜的红斑、溃疡、肉芽肿性,乳头瘤样损害,最常见的是眼黏膜的损害。2)自愈型。一部分患者可以自愈。3)过敏反应型。表现为多行红斑,结节性红斑。Orofino-Costa等^[11]将过敏反应型更改为免疫反应型,包括过敏形式的结节性红斑、多形性红斑和由于对真菌的免疫反应加剧而导致的Sweet's综合征及反应性关节炎(通常表现为多关节炎和迁移性)。

固定型孢子丝菌病的皮损呈现多形性,临床上最易误诊为皮肤结核、肿瘤、肉芽肿、溃疡,非真菌性感染等。此外,还有一些特殊类型表现的孢子丝菌病,临床上难以划分为固定性及淋巴管型,对此李福秋教授^[2]将孢子丝菌病固定型加以细分并增加了特殊类型孢子丝菌病如下:1)固定型孢子丝

菌病。①溃疡型;②丘疹小结节型(红色结节,周围围绕数个红色的丘疹);③鳞屑斑片型;④疣状型,易误诊为皮肤结核;⑤肉芽肿型。2)特殊类型孢子丝菌。①玫瑰痤疮样;②痤疮样;③带状疱疹样,似带状疱疹,沿神经分布,临床表现为带状簇集分布的红色丘疹、结节。

1.2 猫孢子丝菌病的临床表现

需要特别指出的是,猫孢子丝菌病可引起该病人畜共患,已感染的猫可将酵母相的病菌通过抓咬而直接接种于其他动物或人。酵母相比菌丝相的毒性更强,可以引起更严重疾病。在过去的20年中,巴西经历了由于人畜共患传播引起的最大的孢子丝菌病的流行,猫被认为是最关键的易感宿主^[12]。主要临床表现为头面部的结节和溃疡(特别是鼻部)以及淋巴管炎和淋巴结炎。猫的皮肤外症状表现为黏膜受累、呼吸道症状(打喷嚏、呼吸困难、鼻涕)、血液系统的异常。呼吸道症状的发生与治疗失败和死亡有关^[13]。据报道^[14],人类播散性孢子丝菌病的发生、治疗时间及效果与免疫抑制因素如共感染艾滋病相关。而猫孢子菌病的严重程度及治疗失败与免疫缺陷病毒和/或猫白血病病毒共感染没有很大关联^[15],而de Miranda等^[16]认为与反转录病毒共感染的猫会有免疫学变化和更严重的临床表现。

2 孢子丝菌病的组织病理学

2.1 组织学表现

孢子丝菌病的组织病理学被认为是非特异性的,但由于其良好的敏感性已被用于孢子丝菌病的推论诊断,通过HE染色可以更好地观察到炎症浸润^[17]。主要表现为化脓性和肉芽肿性炎症,同时伴有淋巴细胞及浆细胞等炎症细胞的浸润^[18]。根据人与鼠的实验^[19],孢子丝菌病初始病变的特征是脓肿形成、巨噬细胞和淋巴细胞参与、大量真菌负荷。一旦巨噬细胞激活分化,真菌负荷数量将会下降,并伴随着脓肿、中性粒细胞的减少与淋巴-浆细胞的增多。

孢子丝菌病病程缓慢,病理改变因病期、机体抵抗力而异。早期病变多呈现由浆细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和组织细胞组成的非特异性炎症浸润。表皮改变依病期、皮损形态而不一。表现为溃疡、角化过度、角化不全、棘层不规则肥厚,或假上皮瘤样增生,并伴表皮内微脓肿,可有表皮内炎细胞外移。成熟皮损的基本组织反应

为炎性肉芽肿, 通常累及真皮及皮下组织, 常伴纤维化及小血管的扩张、充血^[20]。

有学者^[21]将119例人孢子丝菌病皮损病理取材, 将炎症浸润分为: 1)非特异性炎症浸润。无肉芽肿组成, 由浆细胞、中性粒细胞, 淋巴细胞与组织细胞组成的非特异性炎症性浸润。2)形成不良的肉芽肿。巨噬细胞或黏附性差的上皮细胞的聚集体, 边界不清。3)形成良好的肉芽肿。黏附性上皮样细胞形成良好的聚集体(边界清楚, 主要由上皮样细胞组成)。其中, 形成不良的肉芽肿占优势。同时将肉芽肿分为6类: 1)异物肉芽肿。活化的巨噬细胞, 上皮样细胞和异物巨细胞组成的肉芽肿。2)结核样肉芽肿。多数呈结核样浸润, 由上皮样细胞, Langhans巨细胞组成, 周围淋巴细胞形成的形态良好的肉芽肿伴中央干酪样坏死。3)肉瘤样肉芽肿。由上皮样细胞, Langhans巨细胞组成小圆形的肉芽肿, 无淋巴细胞浸润。4)栅栏状肉芽肿。中央为变性、坏死的胶原区, 周围由组织细胞、上皮样细胞和多核巨细胞围绕坏死胶原区呈放射状或栅栏状排列, 最外围淋巴细胞浸润。与我国定义的孢子丝菌病典型病理特征“三带结构”表述相同, 需要指出的是, 三区的界限并非十分清楚, 各种主要细胞的数量多少不一。较早期的炎症性结节可见到较为典型的“三区结构”, 少数病例在中央化脓区可以见到坏死及核尘。病程久、范围较大的损害往往在真皮内形成广泛的炎症区结构的痕迹, 有的是多个不典型的三区结构^[22]。5)化脓性肉芽肿。中性粒细胞渗透在肉芽肿组织中, 在急性炎症浸润中可见散在或片状分布的浆细胞, 多表现于溃疡性或囊肿性损害。6)NOS上皮样肉芽肿。形成不良的肉芽肿, 无坏死或化脓。需要指出的是, 同一样本可以观察到1~5种类型的肉芽肿, 化脓性肉芽肿占优势, 其次是结核样、NOS上皮样肉芽肿, 其他类型少见。

2.2 病原体及其特征性结构

HE染色真菌阳性检出率低, PAS, Grocott胺银(GMS)染色可提高其阳性率, 据文献[4]报道: 18%~80%的病例可检出孢子丝菌病原菌, 病理切片内可见到细胞内或细胞外孢子、雪茄样小体、偶见菌丝, 星状体(经HE染色, 表现为孢子周围嗜伊红物质星芒状分布)。星状体现象的存在可以考虑孢子丝菌病的诊断, 阳性率为20%~66%; 然而, 部分研究^[21]的样品分析中缺乏这种结构。星状体辐射冠的尖峰物质来自宿主的IgG和IgM, 这表明星状体是病原菌利用宿主的免疫分子有利于

自身的抗免疫性结构^[23], 酵母细胞在星状体内仍保持活力, 即使在存在特异性抗体的情况下, 它们也可以在适当条件下增殖^[24]。然而, 星状体并不是孢子丝菌病的特异性诊断, 它可能发生在其他感染性或肉芽肿性疾病中。

2.3 猫孢子丝菌病特殊的病理表现

猫孢子丝菌病组织病理表现为形成不良的肉芽肿与高真菌负荷, 使用GMS染色真菌阳性率高达94%, de Souza等^[25]将猫孢子丝菌病按组织病理学特征分为: 1)真菌性肉芽肿。形成不良的肉芽肿且巨噬细胞内外充满大量的酵母细胞, 有别于人与其他动物; 2)典型的肉芽肿。形成良好的肉芽肿以及不包括真菌性肉芽肿的形成不良的肉芽肿。人与犬肉芽肿主要表现为上皮样细胞优势, 中等量的淋巴-浆细胞, 而猫孢子丝菌病肉芽肿显示巨噬细胞优势, 巨噬细胞内外充满大量的酵母细胞, 反应性淋巴-浆细胞稀少, 这可能与猫对真菌的易感性、较强的人畜共患潜力有关^[19]。

此外, 孢子检出阳性的病例, 具有一定的组织学特点, 即可见较多的中性粒细胞与浆细胞浸润, 这也说明临床上化脓性肉芽肿的病例, 真菌阳性检出率高; 当真菌不明显时, 化脓性肉芽肿, 中性粒细胞和液化坏死并不常见。有研究^[19,26]证实: 无论是人或是动物, 其临床表现越重, 真菌的负荷量越多, 治疗所需的时间越长。

3 结语

孢子丝菌病是皮肤科临床常见的真菌感染性疾病, 其临床表现易与皮肤结核、肿瘤、肉芽肿等疾病相混淆, 其组织病理依病期的变化而不同, 熟悉掌握该病的临床表现与病理学谱可大大提高其诊断的准确率。

参考文献

1. Zhang Y, Hagen F, Stielow B, et al. Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14 000 human and animal case reports[J]. *Persoonia*, 2015, 35: 1-20.
2. 吕莎, 李福秋. 孢子丝菌病的临床表现诊疗与变迁[J]. *皮肤科学通报*, 2017, 34(5): 556-564.
- LŪ Sha, LI Fuqiu. Clinical manifestations and changes of sporotrichosis[J]. *China Medical Abstracts of Dermatology*, 2017, 34(5): 556-564.

3. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Global epidemiology of sporotrichosis[J]. *Med Mycol*, 2015, 53(1): 3-14.
4. 刘雯, 邵丽芳, 赵庆利. 皮肤播散型孢子丝菌病1例并文献复习[J]. *中国真菌学杂志*, 2018, 13(1): 30-33.
LIU Wen, SHAO Lifang, ZHAO Qingli. A case of skin disseminated sporotrichosis and literature review[J]. *Chinese Journal of Mycology*, 2018, 13(1): 30-33.
5. Oyarce JA, García C, Alave J. Epidemiological clinical and laboratory characterization of sporotrichosis in patients of a tertiary care hospital in Lima, Peru, from 1991 to 2014[J]. *Rev Chilena Infectol*, 2016, 33(3): 315-321.
6. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(4): 633-654.
7. Pereira SA, Passos SR, Silva JN, et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis[J]. *Vet Rec*, 2010, 166(10): 290-294.
8. Galhardo MC, De Oliveira RM, Valle AC, et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil[J]. *Med Mycol*, 2008, 46(2): 141-151.
9. 赵辨. *中国临床皮肤病学*[M]. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017.
ZHAO Bian. *Chinese clinical dermatology*[M]. Nanjing: Jiangsu Phoenix Science and Technology Press, 2017.
10. Lopes-Bezerra LM, Schubach A, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2006, 78(2): 293-308.
11. Orofino-Costa R, Macedo PM, Rodrigues AM. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics[J]. *An Bras Dermatol*, 2017, 92(5): 606-620.
12. Rodrigues AM, de Melo Teixeira M, de Hoog GS, et al. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(6): e2281.
13. Gremião ID, Menezes RC, Schubach TM, et al. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects[J]. *Med Mycol*, 2015, 53(1): 15-21.
14. Queiroz-Telles F, Buccheri R. Sporotrichosis in immunocompromised hosts[J]. *J Fungi (Basel)*, 2019, 5(1). pii: E8.
15. Miranda LHM, Santiago MA, Schubach TMP, et al. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of CD8low cells and a decrease in CD4+ cells[J]. *Med Mycol*, 2016, 54(1): 29-39.
16. de Miranda LHM, Meli M, Conceição-Silva F, et al. Co-infection with feline retrovirus is related to changes in immunological parameters of cats with sporotrichosis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207644.
17. Jessica N, Sonia RL, Rodrigo C, et al. Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis[J]. *Med Mycol*, 2015, 53(8): 880-884.
18. Zhang YQ, Xu XG, Zhang M, et al. Sporotrichosis: clinical and histopathological manifestations[J]. *Am J Dermatopathol*, 2011, 33(3): 296-302.
19. Miranda LH, Conceição-Silva F, Quintella LP, et al. Feline sporotrichosis: histopathological profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation[J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2013, 36(4): 425-432.
20. de Miranda LH, Quintella LP, dos Santos IB, et al. Histopathology of canine sporotrichosis: a morphological study of 86 cases from Rio de Janeiro (2001-2007)[J]. *Mycopathologia*, 2009, 168(2): 79-87.
21. Quintella LP, Passos SR, do Vale AC, et al. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro: a series of 119 consecutive cases[J]. *J Cutan Pathol* 2011, 38(1): 25-32.
22. 陈裕充. 孢子丝菌病[J]. *中国真菌学杂志*, 2008, 3(4): 233-241.
CHEN Yuchong. Sporotrichosis[J]. *Chinese Journal of Mycology*, 2008, 3(4): 233-241.
23. Hernández-Chávez MJ, Pérez-García LA, Niño-Vega GA, et al. Fungal strategies to evade the host immune recognition[J]. *J Fungi (Basel)*, 2017, 3(4): pii: E51.
24. Daniel Da Rosa W, Gezuele E, Calegari L, et al. Asteroid body in sporotrichosis Yeast viability and biological significance within the host immune response[J]. *Med Mycol*, 2008, 46(5): 443-448.
25. de Souza EW, Borba CM, Pereira SA, et al. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9074.
26. 梅向林, 夏建新, 王敬医, 等. 孢子丝菌病100例临床及病理分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2011, 6(4): 203-206.
MEI Xianglin, XIA Jianxin, WANG Jingyi, et al. Clinical and pathological analysis of 100 cases of sporotrichosis[J]. *Chinese Journal of Mycology*, 2011, 6(4): 203-206.

本文引用: 赵晓红, 杨建勋. 孢子丝菌病的临床表现与组织病理学的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1311-1314. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.039

Cite this article as: ZHAO Xiaohong, YANG Jianxun. Advances in clinical manifestations and histopathology of sporotrichosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(5): 1311-1314. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.039