

侵袭性毛孢子菌感染的诊断和治疗

丛林 李海涛 王文岭 杨蓉娅

(北京军区总医院全军皮肤病诊治中心, 北京 100125)

【摘要】 侵袭性毛孢子菌感染主要包括真菌血症、单个器官感染和播散性毛孢子菌病,常发生于免疫低下人群,尤其因患有血液病或化疗而出现中性粒细胞减少的患者,诊断需结合临床表现、组织病理活检和血培养等。由于毛孢子菌属种间鉴定的困难和标准化体外药敏试验的缺乏,毛孢子菌病的最佳治疗方案尚未确定,应根据体外药敏试验制定个体化治疗方案。

【关键词】 毛孢子菌属;感染;诊断;治疗

【中图分类号】 R 756.6 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-3827(2010)03-0184-04

毛孢子菌属 (*Trichasporon* spp.) 系担子菌亚门银耳纲银耳目真菌,既可引起浅表感染,也可引起侵袭性感染。侵袭性感染主要包括真菌血症、单个器官感染和播散性毛孢子菌病。播散性毛孢子菌病是一种致死性的机会性感染,常发生于免疫低下人群,尤其是那些因患有血液病或化疗而出现中性粒细胞减少的患者。在恶性血液病患者中,毛孢子菌属已成为除念珠菌属外致人类播散性感染第二位的酵母菌^[1]。

本文围绕侵袭性毛孢子菌感染的流行病学、临床表现、诊断及治疗做一综述。

1 流行病学

毛孢子菌属在自然界广泛分布,常存在于土壤和腐败的木材,有时可为胃肠道固定微生物丛的一部分,也可在皮肤和呼吸道短暂定植^[2]。

文献报道的毛孢子菌属已达 38 个种类^[3],可致病的达 10 余种,但还未得到所有专家的认可。毛孢子菌属最常引起局部浅表感染,其中因肯毛孢子菌 (*T. inkin*) 和卵圆形毛孢子菌 (*T. ovoides*) 与白色毛结节菌病相关,皮样毛孢子菌 (*T. cutaneum*) 和星形毛孢子菌 (*T. asteroides*) 与其他类型的浅表感染相关。随着免疫缺陷人群的增多,侵袭性毛孢子菌病的报道越来越多。阿萨希毛孢子菌 (*T. asahii*) 和粘性毛孢子菌 (*T. mucoides*) 是引起免疫低下患者侵袭性毛孢子菌

感染的主要病原菌,并有引起免疫功能正常患者播散性感染的报道^[4]。

文献报道的侵袭性毛孢子菌感染已达 400 余例,但尚无发病率的确切统计^[1]。播散性毛孢子菌病的死亡率在 50% ~ 80% 之间^[1,5]。

发生侵袭性感染的危险因素包括:基础肿瘤性疾病如白血病、多发性骨髓瘤及实体肿瘤和中性粒细胞减少。非肿瘤患者的主要危险因素包括皮质类固醇、免疫抑制剂、心脏瓣膜置换术、器官移植、慢性活动性肝炎和侵入性医疗装置的使用等。

Girmeria 等^[1] 回顾性分析了 20 年间报道的 287 例侵袭性毛孢子菌病。结果显示,最常见的基础疾病为恶性血液病、腹膜透析和实体肿瘤。其中 74.7% 的患者出现毛孢子菌血症,50.6% 的患者发生了播散性感染。侵袭性毛孢子菌感染的死亡率达 77%。

Fukuda 等^[5] 调查了 67 名播散性毛孢子菌病患者的临床特征和治疗结果。他们分别患有急性髓样白血病 (39 名),急性淋巴细胞性白血病 (8 名),慢性髓样白血病 (6 名) 和淋巴瘤 (6 名),其中 28 名患者 (42%) 接受了造血干细胞移植。尽管有 56 名 (84%) 接受了各种抗真菌治疗,30 d 内死亡率仍达到了 67%。

一项来自台湾的临床研究显示,32% 的侵袭性毛孢子菌感染的患者同时有念珠菌血症,这可能是由于两者有相似的危险因素。因此,念珠菌血症预示着可能发生毛孢子菌病,反之亦然^[6]。

2 临床表现

侵袭性毛孢子菌感染的临床表现与系统性念

作者简介:丛林,男(汉族),博士研究生在读,主治医师. E-mail: conglin369@163.com

通讯作者:杨蓉娅, E-mail: yangrya@sina.com

珠菌病相似,取决于受累器官的种类,常伴有发热和寒战。真菌血症常见。

播散性感染可为急性或慢性。急性播散性毛孢子菌病发病突然,进展迅速,主要见于伴有真菌血症的持续性中性粒细胞减少者。大约 75% 的播散性感染会累及肾脏,表现为腰痛、蛋白尿、血尿、红细胞管型、急性肾功能衰竭及肾小球肾炎。大约 33% ~ 60% 的患者会出现肺部浸润,表现为肺实变、支气管肺炎或网结节样改变。皮肤损害见于 1/3 的患者,初起为累及躯干、四肢的红色斑丘疹,可进展为大的结节,伴有中心坏死,还可形成紫癜和出血性损害。整个消化道均可受累,表现为糜烂或溃疡。正在进行腹膜透析的患者可出现腹痛、腹胀和腹膜透析液混浊。少见的临床表现包括腹膜炎^[7]、感染性休克^[8]、心内膜炎^[9]和脑膜炎^[10]、眼内炎^[11]等。部分患者的毛孢子菌感染仅累及单个器官,如肺、肾、腹膜、心瓣膜、肝、脾、眼、脑、胃等。Fukuda 等^[5]调查了 67 名播散性毛孢子菌病患者,其中 35 名患者累及肺(18 名)、肾脏(12 名)、心脏(6 名)及皮肤(6 名)等各种器官。Girmeria 等^[1]的回顾性研究显示,局限在肺部的毛孢子菌感染约为 16.2%,肝脾受累约为 3.2%。

慢性播散性毛孢子菌病的症状与慢性播散性念珠菌病相似,可持续数周至数月,常有持续性发热,可累及肝脾,出现碱性磷酸酶升高。如果腹部 CT 或 MRI 提示肝脾脓肿,则需要进行活检以确定诊断。

3 诊 断

侵袭性毛孢子菌感染的诊断需结合临床表现、组织病理活化和血培养等。

3.1 实验室检查

重要的实验室检查包括血培养,血生化及尿培养等。高危人群(例如中性粒细胞减少者)出现尿培养阳性提示播散性毛孢子菌病,而不应认为是污染或定植所致^[2]。毛孢子菌表达一种与新型隐球菌葡糖醛木甘聚糖荚膜抗原具有交叉反应的细胞壁抗原,所以用于诊断新型隐球菌的乳胶凝集试验和酶联免疫分析试验有助于播散性毛孢子菌病的早期诊断^[12]。在抗真菌治疗期间,这些试验可为阴性,但阴性反应并不意味着治疗有效^[2]。

血清巢式 PCR 是一种特异、灵敏、快捷的早期诊断手段,且可用于监测毛孢子菌病的病程和治疗

反应^[13]。Sano 等^[14]发现使用短期固定(约 1 d)的组织进行巢式 PCR 有助于播散性毛孢子菌病的病理诊断。有学者使用实时 PCR 检测患者血清中阿萨希毛孢子菌 DNA,研究者认为实时 PCR 比多糖抗原检测方法具有更高的敏感性,可用于深部毛孢子菌病的诊断^[15]。Tsuji 等^[16]发现使用定量 PCR 监测播散性毛孢子菌病患者血清中阿萨希毛孢子菌 DNA 的浓度,与患者的临床病程一致。

3.2 影像学检查

包括胸片,肺部、腹部和骨盆 CT 扫描等。毛孢子菌所致的心内膜炎罕见,但死亡率很高,因此对于曾接受心脏瓣膜手术或持续性血培养阳性的患者应检查超声心动图。

3.3 侵入性检查

当出现肺部浸润时,可进行支气管镜检查,支气管灌洗液培养阳性支持毛孢子菌病的诊断^[17]。由于病毒、细菌等多种病原体均可引起肺部浸润,可能需要肺组织活检来确定诊断。对于伴有发热的免疫低下患者的可疑皮损应进行活检,这有助于早期诊断。肝脏等其他器官也可能需要活检以帮助诊断及优化治疗方案。

3.4 组织病理学改变

肉眼观,感染组织可形成微结节(0.5 ~ 1.0 cm),有时可见到周围红色边缘。胃肠道可出现伴有出血的糜烂、溃疡及出血性梗死。镜下可见一坏死中心,真菌成分在周围呈星状或更疏松的排列。可观察到真菌侵犯脉管系统。组织切片中看到关节孢子,芽生孢子、菌丝和假菌丝支持侵袭性毛孢子菌感染的诊断^[2]。真菌成分周围可有炎细胞浸润,伴出血。

4 治 疗

毛孢子菌属对常规抗真菌药物耐药的报道越来越多。由于毛孢子菌属种间鉴定的困难和标准化体外药敏试验的缺乏,毛孢子菌病的最佳治疗方案尚未确定。

高剂量的两性霉素 B 脱氧胆酸盐(1 ~ 1.5 mg/(kg · d))曾用于侵袭性毛孢子菌感染的常规治疗,但是许多患者出现了突破性感染。临床也常使用脂质体两性霉素 B(5 mg/(kg · d))治疗毛孢子菌病,但也有失败的报道^[18]。

棘球白素类药物如卡泊芬净抗毛孢子菌的体外活性很低^[19]。文献报道,恶性血液病患者使用

米卡芬净、卡泊芬净等经验性治疗发生了阿萨希毛孢子菌突破性感染^[19,20]。联合使用卡泊芬净和两性霉素 B 有效,米卡芬净和两性霉素 B 显示出体外抗毛孢子菌的协同作用^[18]。临床也常联合使用高剂量的两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶或氟康唑,但失败率也很高。

新型三唑类是很有潜力的治疗药物,体外药敏试验提示毛孢子菌属对新型三唑类(尤其是伏立康唑)敏感^[6,17,21],然而,也可见到使用新型三唑类发生突破性感染的报道^[20,22]。国内研究显示,毛孢子菌药敏谱不同于临床常见其他酵母菌,氟康唑和两性霉素 B 对其活性差,伏立康唑具有良好的体外抗菌活性^[23]。Matsue 等^[19]报告了 4 例阿萨希毛孢子菌引起的侵袭性毛孢子菌病,患者伴有急性白血病和骨髓异常增生综合征,应用米卡芬净治疗无效,直到中性粒细胞恢复和使用伏立康唑治疗后病情才出现好转。Fukuda 等^[5]的研究显示,接受唑类治疗的生存率要高于两性霉素 B。多变量分析提示,未应用唑类治疗和接受过造血干细胞移植的患者死亡率较高。研究者认为,大多数播散性毛孢子菌感染为突破性感染,且更易出现在使用米卡芬净的患者。早期给予唑类治疗可提高生存率。

除抗真菌药物治疗外,患者免疫低下状态的恢复也很重要。中性粒细胞减少者可给予粒细胞集落刺激因子,应用糖皮质激素的患者应尽量降低剂量^[12]。使用两性霉素 B 过程中血培养持续阳性提示耐药,应及时更换抗真菌药,或联合应用唑类或 5-氟胞嘧啶。与中心静脉导管相关的感染,应移除导管。

毛孢子菌属对抗真菌药物的敏感性存在较大的种间差异,因此体外药敏试验对于毛孢子菌病患者制定个体化的治疗方案具有重要意义。

参 考 文 献

[1] Girmenia C, Pagano L, Martino B, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multi-center study from Italy and review of the literature[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(4):1818-1828.

[2] Walsh TJ, Melcher GP, Lee JW, et al. Infections due to *Trichosporon* species: new concepts in mycology, pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Curr Top Med Mycol, 1993, 5:79-113.

[3] Fuentefria AM, Suh SO, Landell MF, et al. *Trichosporon insectorum* sp. nov., a new anamorphic basidiomycetous killer

yeast[J]. Mycol Res, 2008, 112(Pt1):93-99.

[4] Rastogi VL, Nirwan PS. Invasive trichosporonosis due to *Trichosporon asahii* in a non-immunocompromised host: a rare case report[J]. Indian J Med Microbiol, 2007, 25(1):59-61.

[5] Fukuda T, Sugita T, Takakura S, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of disseminated trichosporonosis: survey of 67 patients with hematological disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(2 supp 1):92.

[6] Ruan SY, Chien JY, Hsueh PR. Invasive Trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(1):e11-17.

[7] Jian DY, Yang WC, Chen TW, et al. *Trichosporon asahii* following polymicrobial infection in peritoneal dialysis-associated peritonitis[J]. Perit Dial Int, 2008, 28(1):100-101.

[8] Kim YJ, Kim SI, Kim YR, et al. Successful treatment of septic shock with purpura fulminans caused by *Trichosporon asahii* in an immunocompetent patient[J]. Ann Clin Lab Sci, 2007, 37(4):366-369.

[9] Izumi K, Hisata Y, Hazama S. A rare case of infective endocarditis complicated by *Trichosporon asahii* fungemia treated by surgery[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 15(5):350-353.

[10] Mathews MS, Prabhakar S. Chronic meningitis caused by *Trichosporon beigeli* in India[J]. Mycoses, 1995, 38(3-4):125-126.

[11] Hara S, Yokote T, Oka S, et al. Endophthalmitis due to *Trichosporon beigeli* in acute leukemia[J]. Int J Hematol, 2007, 85(5):415-417.

[12] Tashiro T, Nagai H, Kamberi P, et al. Disseminated *Trichosporon beigeli* infection in patients with malignant diseases: immunohistochemical study and review[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994, 13(3):218-224.

[13] Nagai H, Yamakami Y, Hashimoto A, et al. PCR detection of DNA specific for *Trichosporon* species in serum of patients with disseminated trichosporonosis[J]. J Clin Microbiol, 1999, 37(3):694-699.

[14] Sano M, Sugitani M, Ishige T, et al. Supplemental utility of nested PCR for the pathological diagnosis of disseminated trichosporonosis[J]. Virchows Arch, 2007, 451(5):929-935.

[15] Mekha N, Sugita T, Ikeda R, et al. Real-time PCR assay to detect DNA in sera for the diagnosis of deep-seated trichosporonosis[J]. Microbiol Immunol, 2007, 51(6):633-635.

[16] Tsuji Y, Tokimatsu I, Sugita T, et al. Quantitative PCR assay used to monitor serum *Trichosporon asahii* DNA concentrations in disseminated trichosporonosis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2008, 27(11):1035-1037.

[17] Antachopoulos C, Papakonstantinou E, Dotis J, et al. Fungemia due to *Trichosporon asahii* in a neutropenic child refractory to amphotericin B; clearance with voriconazole[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2005, 27(5):283-285.

[18] Bassetti M, Bisio F, Di Biagio A, et al. *Trichosporon asahii* in-

- fection treated with caspofungin combined with liposomal amphotericin B [J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(2): 575-577.
- [19] Matsue K, Uryu H, Koseki M, et al. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(6): 753-757.
- [20] Bayramoglu G, Sonmez M, Tosun I, et al. Breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia in neutropenic patient with acute leukemia while receiving caspofungin [J]. Infection, 2008, 36(1): 68-70.
- [21] Ramos JM, Cuenca-Estrella M, Gutierrez F, et al. Clinical case of endocarditis due to *Trichosporon inkin* and antifungal susceptibility profile of the organism [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(5): 2341-2344.
- [22] Rieger C, Geiger S, Herold T, et al. Breakthrough infection of *Trichosporon asahii* during posaconazole treatment in a patient with acute myeloid leukaemia [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26(11): 843-845.
- [23] 郭莉娜, 徐英春, 窦红涛, 等. 临床相关毛孢子菌的鉴定及体外药物敏感性研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2009, 4(2): 82-86.
- [收稿日期] 2009-12-21
[本文编辑] 施 慧

(上接第 178 页)

应大多为轻至中度, 经对症治疗后减轻, 一般不影响治疗^[3]。国外文献报道使用可能出现的不良反应包括变态反应 (如皮肤潮红/荨麻疹), 胸、肋、腹、腿痛, 呼吸困难和急性缺氧, 罕见的不良反应有过敏性休克、心血管源性休克等, 但这些不良反应大多发生在注射后 1 h 内^[4,5]。

综合考虑患者可能是两性霉素 B 脂质体引起的急性胰腺炎, 经两性霉素 B 脂质体减量及相应对症治疗后病情逐渐好转。本病例使用 L-AMB 的剂量和使用方法均符合规定, 且滴数缓慢, 治疗至第 5 天出现急性胰腺炎。L-AMB 致胰腺炎的报道罕见, 其原因不甚明确, 可能是由于脂负荷酶诱导作用或者是由脂质体或两性霉素 B 本身引起的胰腺组织损害^[6]。在使用 L-AMB 时应严密观察病情变化, 注意临床症状、体征、实验室指标监测, 一旦发现异常, 应权衡利弊, 及时调整治疗方案, 尽量避免严重不良反应的发生。

参 考 文 献

- [1] Sorrell TC. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii* [J]. Med Mycol, 2001, 39(2): 155-168.
- [2] Robinson RF, Nahata MC. A comparative review of conventional and lipid formulations of amphotericin B [J]. Clin Pharm Ther, 1999, 24(4): 249-257.
- [3] 殷凯生, 王彤. 国产注射用两性霉素 B 脂质体治疗深部真菌病的疗效与安全性的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(8): 850-853.
- [4] Johnson MD, Drew RH, Perfect JR. Chest discomfort associated with liposomal amphotericin B: report of three cases and review of the literature [J]. Pharmacotherapy, 1998, 18(5): 1053-1061.
- [5] Roden MM, Nelson LD, Knudsen TA, et al. Trial of acute infusion-related reactions associated with liposomal amphotericin B: analysis of clinical and epidemiological characteristics [J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(10): 1213-1220.
- [6] Stuecklin-Utsch A, Hasan C, Bode U, et al. Pancreatic toxicity after liposomal amphotericin B [J]. Mycoses, 2002, 45(5-6): 170-173.
- [收稿日期] 2010-01-10
[本文编辑] 王 飞