

艾滋病合并播散性马尔尼菲青霉菌病 1 例

AIDS-associated disseminated penicilliosis marneffei: one case report

孙 杰(SUN Jie)¹, 郑毓芳(ZHENG Yu-fang)²

(1 临安市人民医院, 浙江 临安 311300; 2 上海市公共卫生临床中心, 上海 201500)

(1 Lin'an People's Hospital, Lin'an 311300, China; 2 Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201500, China)

[关键词] 马尔尼菲青霉菌; 艾滋病; 人免疫缺陷病毒; 真菌感染

[中图分类号] R519 R512.91 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2011)04-0310-03

马尔尼菲青霉菌病是由马尔尼菲青霉菌引起的一种系统性真菌病。过去认为该病少见,但随着艾滋病(获得性免疫缺陷综合征, AIDS)患者人数的增加,其已经成为 AIDS 流行区患者的常见机会性真菌感染性疾病之一。即使有效的抗真菌治疗, AIDS 合并马尔尼菲青霉菌病的病死率仍高达 20%^[1]。因此,在临床上应该引起足够的重视,尽早发现并及时进行有效的抗真菌治疗,这是降低该病病死率的主要方法。

1 临床资料

1.1 病历资料 患者男性, 38 岁, 因“恶心、呕吐伴间断发热 10 d”, 于 2010 年 8 月 20 日入院, 未婚。患者于 2010 年 5 月开始反复发热, 伴咳嗽, 体温波动在 38℃~39.5℃, 当地医院胸部 CT 提示肺部感染, 予头孢哌酮/舒巴坦抗感染治疗后症状反复。有多次冶游史, 经查人免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性, 并经当地疾病预防控制中心确诊。结合病情特点考虑肺部感染不排除真菌感染的可能, 给予伏立康唑(400 mg/d, 分 2 次静脉滴注)治疗 5 d 后体温好转, 患者自动出院。之后该患者仍间断发热, 静脉滴注伏立康唑后均能使症状缓解, 但体温下降后患者均自行中断治疗。患者病情反复多次, 治疗效果差, 遂来本院治疗。入院时体检: 体温 36.5℃, 呼吸 23 次/min, 血压 90/60 mmHg, 神志清楚, 对答切题, 体检合作。躯干部及四肢可见散在丘疹, 呈传染性软疣样丘疹, 中央呈脐凹状(图 1), 颈软, 无抵抗。心肺及腹部检查无异常。肛门及外生殖器未见疱

疹。神经系统病理征均阴性。



图 1 患者入院时上肢皮疹形态

1.2 辅助检查 患者入院时肺部 CT 显示: 真菌感染不排除(图 2); 腹部 CT 影像显示(图 3): 肝脏炎症、脾内异常密度影、肠壁改变、腹腔内多发肿大淋巴结。CD4 绝对值: 53 cell/ μ L; CD4 百分比为 11%; CD4/CD8 比值: 0.18。真菌 D-葡聚糖检测 65.28 pg/mL。血培养结果: 马尔尼菲青霉菌生长 4+。



右下肺背段见一片影, 内有内壁光滑的空洞, 空洞内见一密度淡薄的球形病灶, 空洞内缘呈空气新月征改变

图 2 患者入院时肺部 CT 断层扫描

[收稿日期] 2011-04-13

[作者简介] 孙杰(1983-), 男(汉族), 浙江省临安市人, 医师, 主要从事感染病学研究。

[通讯作者] 郑毓芳 E-mail: yueruozheng@yahoo.com.cn

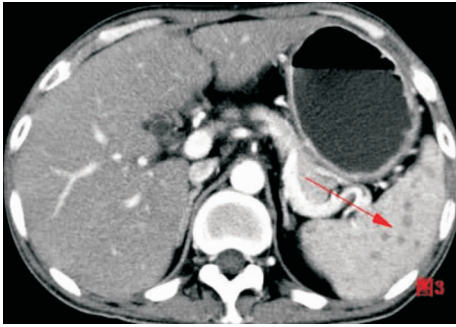


图 3 患者入院时腹部 CT 断层扫描

入院第 2 天行肺穿刺检查(图 4),其病理结果(图 5)显示:肺泡隔增宽,炎细胞浸润,局部性肺实变,另见肺实变区细胞内、外真菌孢子,考虑肺部真菌感染,倾向马尔尼菲青霉菌。肺穿刺液培养结果:马尔尼菲青霉菌生长。



图 4 患者入院第 2 天肺穿刺时 CT 断层扫描(穿刺针进入组织)

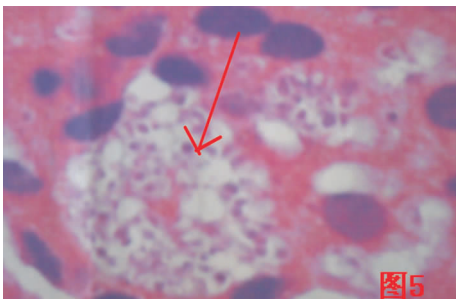
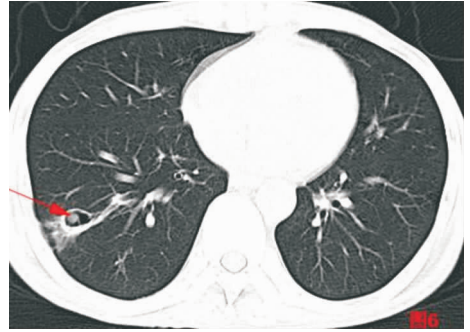


图 5 患者入院后肺穿刺病理结果

1.3 治疗经过 确诊病原体后立即给予高效抗逆转录病毒治疗(HAART,拉米夫定+司他夫定+依非韦伦)和抗真菌治疗[两性霉素 B 0.6 mg/(kg·d)静脉滴注+伊曲康唑 400 mg/d 口服,2 周]。治疗后复查肺部 CT(图 6):病灶较入院时明显吸收,血培养未见马尔尼菲青霉菌生长。给予维持治疗

(伊曲康唑 200 mg/d 口服)。



右下肺背段见片状影,内有内壁光滑的空洞,空洞内见一密度淡薄的球形病灶,较入院时明显缩小

图 6 患者治疗后肺部 CT 断层扫描

2 讨论

马尔尼菲青霉是迄今所发现的极少数能使人体致病的青霉菌之一。该菌是条件致病性病原菌,是青霉属中唯一的随体温变化而变化的双相型真菌,即在组织中或 37℃ 培养时呈酵母型,在室温(25℃)培养时呈菌丝型并产生葡萄酒样红色色素^[2]。马尔尼菲青霉菌病病情发展快,未经治疗,病死率高。在东南亚,马尔尼菲青霉菌病已经成为 AIDS 患者中第 2 位常见的机会性真菌感染(仅次于隐球菌病),第 3 位常见的机会性感染(仅次于结核病和隐球菌病)^[3]。

马尔尼菲青霉菌主要侵犯肺及单核吞噬系统,感染人体后引起 3 种主要病理改变:肉芽肿、化脓性炎症、无反应性坏死性炎症^[4]。根据宿主的免疫状况不同,临床表现为局限性或播散性感染 2 种类型,可累及全身多个系统。在 AIDS 患者中,由于患者的免疫功能低下,马尔尼菲青霉菌常引起播散性感染,主要表现为发热、贫血、体重减轻以及皮肤损害等,也可以引起肝脾和淋巴结大,常伴有呼吸系统症状^[5]。结合该患者的病情特点,其特征性皮肤损害、发热、肺部影像学表现以及腹部 CT 提示肝脾异常密度影均与马尔尼菲青霉菌感染的临床表现相符合。而且患者的血培养、肺穿刺液培养也均证实该病原菌感染。

临床上马尔尼菲青霉菌病缺乏较特异性的表现,极易误诊和漏诊,临床医生应保持高度警惕。对肺部等感染通过正规抗感染治疗后效果不佳者,

- [8] Repique C J, Li A, Collins F M, *et al.* DNA immunization in a mouse model of latent tuberculosis: effect of DNA vaccination on reactivation of disease and on reinfection with a secondary challenge[J]. *Infect Immun*, 2002, 70(7): 3318 - 3323.
- [9] Miyazaki E, Chaisson R E, Bishai W R. Analysis of rifampin for preventive therapy in the Cornell mouse model of latent tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(9):2126 - 2130.
- [10] Scanca C A, Mohan V P, Joseph H, *et al.* Reactivation of latent tuberculosis: variations on the Cornell murine model[J]. *Infect Immun*, 1999, 67(9):4531 - 4538.
- [11] Dhillona J, Mitchison D A. Effect of vaccines in a murine model of dormant tuberculosis[J]. *Tuber Lung Dis*, 1994, 75(1): 61 - 64.
- [12] Kashino S S, Napolitano D R, Skobe Z, *et al.* Guinea pig model of *Mycobacterium tuberculosis* latent/dormant infection [J]. *Microbes and Infect*, 2008, 10(14 - 15):1469 - 1476.
- [13] Turner O C, Basaraba R J, Orme I M. Immunopathogenesis of pulmonary granulomas in the guinea pig after infection with *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Infect Immun*, 2003, 71(2): 864 - 871.
- [14] Manabe Y C, Kesavan A K, Lopez-Molina J, *et al.* The aerosol rabbit model of TB latency, reactivation and immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *Tuberculosis*, 2008, 88(3): 187 - 196.
- [15] Manabe Y C, Dannenberg A M Jr, Tyagi S K, *et al.* Different strains of *Mycobacterium tuberculosis* cause various spectrums of disease in the rabbit model of tuberculosis[J]. *Infect Immun*, 2003, 71(10):6004 - 6011.
- [16] Lurie M B, Dannenberg A M. Macrophage function in infectious disease with inbred rabbits[J]. *Bacteriol Rev*, 1965, 29(4):466 - 476.
- [17] Gupta U D, Katoch V M. Animal models of tuberculosis[J]. *Tuberculosis*, 2005, 85(5 - 6):277 - 293.
- [18] Walsh G P, Tan E V, Dela Cruz E C, *et al.* The Philippine cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) provides a new non-human primate model of tuberculosis that resembles human disease[J]. *Nat Med*, 1996, 2(4):430 - 436.
- [19] Capuano S V, Croix D A, Pawar S, *et al.* Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection[J]. *Infect Immun*, 2003, 71(10): 5831 - 5844.
- [20] Gandotra S, Schnappinger D, Monteleone M, *et al.* In vivo gene silencing identifies the *Mycobacterium tuberculosis* proteasome as essential for the bacteria to persist in mice[J]. *Nat Med*, 2007, 13(2):1515 - 1520.
- [21] Barry C E, Boshoff H I, Dartois V, *et al.* The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(12):845 - 855.
- [22] 刘芳, 杨华, 周文江, 等. 结核分枝杆菌动物模型及其应用[J]. *实验动物与比较医学*, 2009, 12(6):429 - 433.

(上接第 311 页)

结合病史需进行 HIV 抗体检查, 若为阳性, 则需考虑特殊菌感染, 尽快完善相关病原学检查。对于高度疑似的患者要注意与结核病、隐球菌病及组织胞浆菌病等进行鉴别。

对于马尔尼菲青霉菌感染的治疗, 建议使用两性霉素 B 和伊曲康唑代替氟康唑, 因已有文献多次报道该菌对氟康唑不敏感或易产生抗药性, 治疗后易复发^[6]。据泰国治疗大量 AIDS 合并马尔尼菲青霉菌病的经验报道^[7], 该病最有效的治疗药物是两性霉素 B 和伊曲康唑。完成治疗后口服伊曲康唑 (200 mg/d) 维持治疗, 预防复发^[8], 直至经过 HAART 后患者 CD4 + T 淋巴细胞计数达到 100/ μ L 以上且持续 6 个月以上方可中止维持治疗^[9]。本例病例因及早启动 HAART, 有助于患者免疫功能的恢复, 同时给予强有力的抗真菌治疗是其病情得以快速控制的主要原因。

[参 考 文 献]

- [1] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:668 - 669.
- [2] Cooper C R Jr, Haycocks N G. *Penicillium marneffeii*: an insurgent species among the penicillia[J]. *J Eukaryot Microbiol*, 2000, 47(1): 24 - 28.
- [3] 康来仪, 潘孝彰. 艾滋病防治学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2008:116.
- [4] 秦启贤. 临床真菌学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2001:287 - 294.
- [5] 李希青, 席丽艳, 鲁长明, 等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病 11 例临床分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2006, 39(8):436 - 438.
- [6] Deng Z L, Ma Y. Disseminated *Penicilliosis marneffeii* complicated with osteolytic lesions[J]. *J Mycol Med*, 1995, 5(3):44 - 49.
- [7] Duong T A. Infection due to *Penicillium marneffeii*, an emerging pathogen: review of 155 reported cases[J]. *Clin Infect Dis*, 1996, 23(1):125 - 130.
- [8] 邓卓霖, 刘新民. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌感染一例[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(5):348.
- [9] 沈银忠, 卢洪洲, 张仁芳, 等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌感染一例[J]. *中华传染病杂志*, 2010, 28(2):126.