

艾滋病合并马尔尼菲青霉病的临床分析

卢斯汉¹, 韩建德², 陈万山³, 胡荣欣¹, 陈谐捷⁴, 赖英荣⁵, 宋伟南³, 陈志浩³

(广州市第八人民医院 1. 皮肤性病科, 3. 检验科, 4. 感染科, 广东 广州 510060;

中山大学附属第一医院 2. 皮肤性病科, 5. 病理科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】探讨艾滋病合并马尔尼菲青霉病的临床及实验室特征。【方法】回顾分析 2002 年 11 月至 2005 年 12 月本院收治明确诊断为艾滋病合并马尔尼菲青霉病的 53 例临床及实验室资料。【结果】艾滋病合并马尔尼菲青霉病以发热、消瘦、咳嗽、皮疹、贫血等为主要临床特点, 皮损主要表现为坏死性丘疹、脐凹状丘疹、溃疡、结节、血痂; 外周血 CD4⁺细胞显著减少; 在沙氏琼脂培养基中马尔尼菲青霉呈酵母相(37[°])或菌丝相(25[°]); 药敏结果显示伊曲康唑、酮康唑对马尔尼菲青霉的 MIC 值最低, 两性霉素 B、5-氟胞嘧啶次之, 氟康唑最高; 病理组织六胺银染色见圆形、椭圆形或腊肠样病原体, 部分有横隔。【结论】艾滋病合并马尔尼菲青霉病临床表现复杂, 主要发生于 CD4⁺计数少于 50 细胞/μL 的患者, 真菌培养鉴定结合组织病理检查是确诊的关键, 治疗上建议使用伊曲康唑、两性霉素 B。

关键词: 获得性免疫缺陷综合征; 马尔尼菲青霉; 马尔尼菲青霉病

中图分类号: R759

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)03-0310-04

Clinical Analysis of AIDS-associated Penicilliosis Marneffeii

LU Si-han¹, HAN Jian-de², CHEN Wan-shan³, HU Rong-xin¹, CHEN Xie-jie⁴, LAI Ying-rong⁵,

SONG Wei-nan³, CHEN Zhi-hao³

(1. Department of Dermatology, 3. Department of Ecsomatics, 4. Department of Infectious Diseases,

Guangzhou No.8 People's Hospital, Guangzhou 510060, China; 2. Department of Dermatology,

5. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To explore the clinical and laboratory features of AIDS-associated Penicilliosis marneffeii. 【Methods】 To review and analyze the clinical features and laboratory findings of fifty-three cases of AIDS-associated Penicilliosis marneffeii hospitalized from November 2002 to December 2005. 【Results】 The main clinical features of AIDS-associated Penicilliosis marneffeii were fever, weight loss, cough, skin rashes, and anemia. Main lesions include necrotic popules, umbilicate popules, ulcers, nodules, and blood crust. The amount of CD4⁺ lymphocyte in peripheral blood was clearly decreased. In Sabouraud's cultured, the fungus were mycelia-like (25[°]) or Yeast-like (37[°]). The result of drug sensitivity: the MIC of itraconazole and ketoconazole are lowest, followed with amphotericin B and 5-fluorocytosine, fluconazole is the highest. There was Gomori's methenamine silver (GMS) positive round, yeast-like and sausage-like objects found inside the histiocytes, some of which had septum. 【Conclusion】 Clinical manifestation of AIDS-associated Penicilliosis marneffeii is complex. It mostly occurs on the patient that perpheral blood CD4⁺ lymphocyte counts less than 50 cells/uL. Definite diagnosis requires culture of the pathogenic fungus and pathology from clinical specimens. Itraconazole and amphotericin B are suggested to use in treating Penicilliosis marneffeii.

Key words: acquired immunodeficiency syndrome; Penicillium marneffeii; penicilliosis marneffeii

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(3):310-313]

马尔尼菲青霉病(penicilliosis marneffeii, PSM)

是由马尔尼菲青霉(Penicillium marneffeii, PM)引

收稿日期: 2006-12-08

基金项目: 广东省科技计划资助项目(2006B36030002)

作者简介: 卢斯汉(1966-), 男, 广东罗定人, 副主任医师, E-mail:lushan66@163.com

起的一种少见真菌疾病,多发于免疫功能抑制的患者,包括严重基础疾病、应用免疫抑制剂或艾滋病(AIDS)患者^[1]。自从2000年^[2]我国报道首例AIDS并PSM以来,我国的多个地区有病例个案报道。现将我院2002年11月至2005年12月收治的53例AIDS并PSM住院患者的临床诊治情况进行回顾分析。

1 材料与方法

1.1 资料

1.1.1 病例资料 53例均符合美国疾病控制中心1993年颁布的AIDS诊断标准,其中男38例,女15例,年龄3~65岁,平均年龄36(S=14)岁,其中20~40岁35例,占66.03%,病程1周至9月。血、骨髓、皮损、腹水、脑脊液、痰或支气管肺泡灌洗液等标本真菌培养分离出PM。

1.1.2 流行病学 我院自2002年11月发现首例AIDS合并PSM患者以来,确诊例数逐年增加,2003、2004、2005年的发病数分别为:11、18、23例。53例中HIV感染途径血液或血制品感染23例、性接触传播15例、混合感染8例、传播途径不详7例。病人分布:广东省41例(其中广州市13例),广西4例,江西3例,河南2例,贵州、山东及牙买加各1例。

1.1.3 临床表现 53例患者有不同程度的发热、消瘦。最高体温39.3~41.2℃,表现为弛张热或不规则热。37例出现皮损,主要发生于头、面、颈、躯干、四肢,形态多种多样。27例表现为淡红色半球形炎性丘疹或脓疱,皮疹中央渐出现坏死性结痂,可见脐凹状改变,其中2例伴肛周糜烂、溃疡;3例表现为头、面部结节、溃疡、疣状增殖、厚脓血痂;3例先表现为脂溢性皮炎样皮疹,后出现坏死性丘疹;2例表现为剥脱性皮炎样皮疹,随后面、躯干、四肢出现糜烂、溃疡、脓血痂;2例表现为脐凹状丘疹、溃疡(图1)。以皮肤损害为首发症状就诊者11例。呼吸系统损害42例,表现为咳嗽42例,咯痰35例,气促19例,胸闷、胸痛16例。消化系统损害17例,表现为腹泻17例,腹痛或脐周不适14例,腹胀9例,黑便8例,红色稀烂便3例,肝大12例;血液系统损害27例,主要表现为不同程度的贫血27例,淋巴结肿大13例。

1.2 方法

1.2.1 实验室与病理检查 分析53例患者住院期间的症状、体征、治疗效果及预后。行血常规、肝功能、外周血T淋巴细胞亚群计数、支气管镜、肺部X线、腹部B超或CT检查。对皮损、肺、肝、肾、淋巴结切片,HE、六胺银染色(伊红复染)^[3]。

1.2.2 真菌学检查 皮损刮片、溃疡分泌物涂片,镜检;血液、骨髓穿刺液、腹水、脑脊液、支气管肺泡灌洗液等标本接种于细菌培养瓶,放置于美国VersaTERK细菌培养仪,阳性后转种于2个沙氏琼脂培养基,皮损、痰直接接种于2个沙氏琼脂培养基,分别于25和37℃孵育,每天观察,取可疑菌落进行涂片、染色镜检。根据菌落形态、产色素情况、镜下孢子和菌丝特征作出鉴定。药敏试验:按照美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS)推荐方案,应用浓度梯度法(E-test)进行两性霉素B、伊曲康唑、氟康唑、酮康唑、5-氟胞嘧啶的药敏试验(采用瑞典AB BIODISK公司生产的药敏试纸条)。

1.2.3 治疗 在联合应用高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的基础上,病情重者主要采用两性霉素B首日5mg缓慢静脉滴注(4h),每日递加5mg,直至40mg/d,轻~中者用伊曲康唑400mg/d,或采用氟康唑200mg/d静脉注射;6至8周后,待症状基本缓解,口服伊曲康唑200mg/d维持。

2 结果

2.1 实验室检查

24例外周血白细胞(WBC)低于 $3 \times 10^9/L$,27例血红蛋白(Hb)低于90g/L;谷丙转氨酶(ALT)升高37例,血清白蛋白(ALB)小于35g/L41例,其中小于25g/L者21例。外周血T淋巴细胞亚群计数:全部患者CD4⁺计数小于200细胞/ μL ,CD4⁺10细胞/ μL 共30例,11~50细胞/ μL 者17例,51~100细胞/ μL 者3例,101~200细胞/ μL 者3例,其中2~50细胞/ μL 者47例,占88.68%。CD4⁺/CD8⁺全部低下。胸部X线或CT检查:27例双肺粟粒状、斑点状或斑片状阴影,15例左肺或右肺斑点状、片状阴影,11例胸腔积液或纵隔淋巴结肿大;腹部B超或CT检查:16例肝、脾或腹膜后淋巴结肿大,7例腹水。

2.2 真菌学检查

34例皮损刮片、溃疡分泌物涂片瑞氏染色见

类圆形、圆形、椭圆形,可见分隔的酵母样孢子。53例患者马尔尼菲青霉的分离情况,血液、皮损、骨髓、痰等 1 种标本培养 PM 阳性分别为:18、4、3、1 例,血液并骨髓、皮损、痰等 2 种标本阳性分别为 13、3、1 例,痰并脑脊液、腹水阳性各 1 例,血液、骨髓、痰阳性 6 例,血液、痰、腹水阳性 2 例。不同标本在 25℃ 培养时为菌丝相,见灰白色至褐红色

绒毛状菌落(图 2A),菌落涂片革兰氏染色镜检可见细长、分枝状、有分隔的菌丝及孢子梗,梗的末端见帚状枝(图 2B);37℃ 时为酵母相,见白色或灰白色菌落,培养镜检见圆形、椭圆形酵母样菌体(图 2C)。5 种抗真菌药物对马尔尼菲青霉的 MIC 范围及几何均数结果见表 1。

表 1 5 种抗真菌药物对马尔尼菲青霉的 MIC 范围及几何均数

Table 1 The MIC ranges and geometric mean of 5 antifungal agents to *Penicillium marneffeii* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Antifungal agents T ()	Amphotericin B		Itraconazole		Fluconazole		Ketoconazole		5-Fluorocytosine	
	37	25	37	25	37	25	37	25	37	25
MIC ranges	0.004-0.5	0.02-4	0.002-0.008	0.002-0.96	1-256	0.016-256	0.002-0.016	0.002-0.5	0.125-32	0.02-32
Geometric Mean	0.070	0.378	0.003	0.007	7.169	21.578	0.007	0.043	1.867	0.690

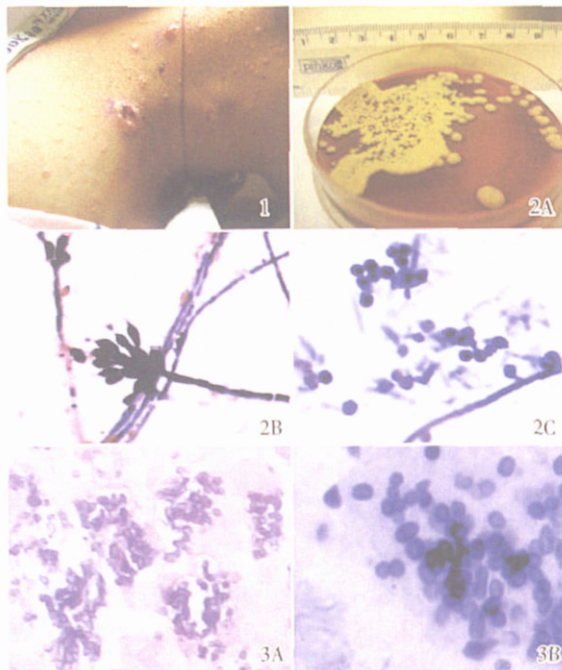


图 1 AIDS 合并 PSM 患者皮损

图 2 沙氏培养基培养的菌落形态

图 3 患者组织病理活检镜下形态

Fig.1 Skin rashes of AIDS-associated penicilliosis marneffeii

Fig.2 Fungi cultured in Sabouraud's

A:clone, 25℃; B: under microscope, 25℃, $\times 1000$; C:under microscope, 37℃, $\times 1000$

Fig.3 Tissue in microscope(GMS)

A: lung tissue, $\times 400$; B:skin rashes, $\times 1000$

2.3 病理活检

肺活检切片 6 例,皮损切片 4 例,颈淋巴结切片 2 例;尸检肝切片 6 例,肺切片 3 例,心、脾、肾

切片各 1 例。肺切片镜检肺间质、肺泡壁毛细血管、肺泡腔内见大量巨噬细胞,细胞内见大量酵母样孢子,伴纤维素渗出,肺间质淋巴细胞浸润(图 3A)。肝切片镜检肝窦、汇管区、坏死灶见大量病原体。皮损或淋巴结切片镜检见中性粒细胞、淋巴细胞浸润,局限性小坏死灶、小脓肿,六胺银染色见大量染成蓝色的酵母样孢子,圆形、椭圆形或腊肠样,部分有横隔(图 3B)。

2.4 预后

17 例患者 50-90 d 症状、体征缓解,血液、骨髓或痰液培养 PM 阴性,19 例病情好转出院,36 例患者出院后继续口服伊曲康唑维持治疗;7 例病情无改善自动出院,失访;10 例死亡,死亡率 18.87%。

3 讨论

Piehl^[4]等 1988 年首次报道 AIDS 合并 PM 感染以来,PM 引起 AIDS 机会性感染的报道逐渐增多。随着艾滋病发病率逐年升高,PM 已成为 21 世纪主要威胁免疫功能缺陷者的第三大机会性真菌性病原菌^[5]。目前,国内 AIDS 合并 PSM 的报道还较少。2004 年以来,广东地区的艾滋病合并马尔尼菲青霉病的报道逐渐增多^[6-8],2005 年占本院同期艾滋病住院病人(174 例)的 13.21%,应引起临床医生的重视。本组病例主要分布在我国南方地区或长期在这些地区工作、生活的人群。AIDS 的传播途径方面,以血液或血制品感染(主要是静脉吸毒人群)为主。

PSM病变常局限在肺部和皮肤,当患者免疫功能下降,PM可通过血循环向全身播散,引起肺、肝、脾、肾、皮肤、骨髓以及脑膜、心包等全身脏器损害^[9]。本组患者全部有不同程度的发热、消瘦,以呼吸系统、皮肤、血液、骨髓、淋巴结、消化系统的损害为主,两个或两个以上部位PM阳性者27例,占50.94%,其中1例血液、骨髓培养PM阳性的患者,死亡后尸检脾、肝、肾、心脏均发现病原体。临床表现多种多样,以皮肤表现最为直观,发生率高,37例患者头、面、颈、躯干、四肢出现皮肤损害,占69.81%,与文献报道相近^[8];皮损主要表现为坏死性丘疹、脐凹状丘疹、溃疡、结节、厚脓血痂;皮疹分布广泛,未见局限性皮损,考虑与AIDS患者免疫功能严重低下有关。皮肤表现是临床诊断的重要线索。

PSM可分为局限型和播散型,本组绝大部分为播散型病例,局限型主要为皮肤的PSM。播散型患者往往全身多脏器受到损害,但缺乏特征性表现,受损组织PM阳性率也不高,有些患者需要对不同部位所取的不同标本进行多次真菌培养并结合病理检查才能确诊。因此,临床上,对一些长时间发热不退、消瘦、贫血、皮疹,抗生素疗效欠佳,尤其是CD4⁺计数小于50细胞/μL、伴脐凹状坏死性丘疹、皮肤溃疡、血痂等皮肤损害的AIDS患者,应及时进行相关的PSM检查,这对PSM早期诊断和改善预后具有重要意义。

PSM需与组织胞浆菌鉴别,两者37℃培养时的孢子形态相似。在25℃培养时PM表现为菌丝相,能产生玫瑰酒红色可溶性色素,菌落涂片镜检可见帚状枝样孢子外观,这是PM的特征性表现,组织胞浆菌无此特征^[9]。高度怀疑PM感染时,应取双份标本,同时进行25℃和37℃的真菌培养、镜检,以排除组织胞浆菌感染。

既往资料认为对PM最有效的药物是两性霉素B及伊曲康唑^[1,9]。本研究体外药敏结果显示,伊曲康唑、酮康唑对PM的MIC值最低,两性霉素B、5-氟胞嘧啶次之,氟康唑最高。但目前双相性真菌的药敏测试方法均有所不足,宿主体内存在多种影响因素如白细胞总数、机械性因素以及药物

难于进入体内某些组织器官致药物不能与病菌作用等,使体内外结果的符合率存在差异,体外抗真菌药敏试验并不能完全指导临床用药,但具有一定的参考价值^[10]。本院曾使用氟康唑治疗AIDS并PSM,取得较好疗效^[7],但本组病人的资料显示,体外药敏试验氟康唑对PM的敏感性差。结合临床的疗效,我们建议,治疗AIDS合并PSM,使用MIC值低的伊曲康唑、两性霉素B。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 刘新民,倪南生,马经野,等. 艾滋病并发马尔尼菲青霉病 [J]. *罕少疾病杂志*,2000,7(2): 1- 2.
- [3] 中华医学会编著.临床技术操作规范病理学分册[M]. 北京:人民军医出版社,2004: 143- 144.
- [4] PIEHL M R, KAPLAN R L, Haber M H. Disseminated penicilliosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1988, 112:1262- 1264.
- [5] WALSH T J, GROLL A, HIEMENZ Z, et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2004,10 (Suppl 1): 48- 66.
- [6] 席丽艳,鲁长明,周洗苡,等. 广东省15例马尔尼菲青霉病临床分析 [J]. *中华皮肤科杂志*,2004,37(8): 455- 457.
- [7] 陈劲峰,唐小平,蔡卫平,等. 艾滋病并发马尔尼菲青霉病12例 [J]. *中华传染病杂志*,2005,23(3): 195- 198.
- [8] 李希清,席丽艳,鲁长明,等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉病11例临床分析 [J]. *中华皮肤科杂志*,2006,39(8): 236- 238.
- [9] 邓卓霖,李菊裳. 马尔尼菲青霉病 [A]. 见:秦启贤,主编. *临床真菌学*.上海:上海复旦大学出版社,2001: 287 - 294.
- [10] 邱实,李菊裳. 双相性马尔尼菲青霉的体外药敏试验研究[J]. *临床皮肤科杂志*,2002,31(10):615- 616.

(编辑 刘清海)