

类风湿关节炎伴马尔尼菲青霉菌败血症 1 例

何 柳^{1,2}, 杨继勇¹, 王 蕊¹, 沈定霞^{1△} (1. 解放军总医院微生物科, 北京 100853;
2. 解放军第三一六医院检验科, 北京 100093)

【关键词】 马尔尼菲青霉菌; 类风湿关节炎; 双相型真菌

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 06. 069 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2015)06-0875-02

马尔尼菲青霉菌(PM)是一种条件致病性真菌, 由其所致的感染多见于艾滋病患者或免疫功能受抑制者。本文报道 1 例类风湿关节炎患者长期使用激素后全身感染 PM 的诊治经过及病原菌特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者女性, 48 岁, 苗族。关节疼痛 1 年, 加重伴全身肌肉疼痛及发热 1 个月。患者于 2013 年 3 月自觉关节疼痛就诊于湘雅医院, 诊断为类风湿关节炎, 给予激素(具体剂量不详)等治疗后症状缓解。2014 年 3 月初自觉关节疼痛加重, 并出现全身肌肉疼痛、乏力, 伴无规律发热, 体温最高至 39.8 ℃, 发热时不伴寒战, 无咳嗽、咳痰, 就诊于贵阳某医院, 诊断为类风湿关节炎, 继发性皮炎不明确, 给予甲泼尼龙 32 mg/d、硫酸羟氯喹 0.1 mg/d、来氟米特 20 mg/d、吡罗美辛栓剂治疗, 关节疼痛明显好转, 肌肉疼痛及发热无改善, 于 2014 年 4 月 29 日来解放军总医院就诊并被收入院治疗。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 体温 38 ℃, 脉搏 80 次/分, 呼吸 19 次/分, 血压 90/60 mm Hg, 全身多处关节肿胀, 双手雷诺现象, 皮温低, 指腹变薄, 冻疮样皮疹, 双下肢皮肤紧绷, 不易捏起, 全身红色皮疹, 压之不褪色, 无皮下出血。

1.2.2 实验室检查 C 反应蛋白 13.7 mg/dL, 白细胞计数 $2.3 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.939, 红细胞计数 $3.07 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 91 g/L, 红细胞沉降率 82 mm/h, 降钙素原 1.05 ng/mL, 血浆 1,3-β-D-葡聚糖浓度为 244.4 pg/mL, 血清清蛋白 21.1 g/L。HIV 抗体阴性, 抗核抗体、抗可溶性抗原(ENA)抗体、类风湿三项(抗环瓜氨酸抗体、核周因子、角蛋白抗体)均阴性。

1.2.3 细菌培养 分别于 2014 年 4 月 30 日和 2014 年 5 月 1、2、8、9、17 日进行血培养共 6 次, 同时注入需氧和厌氧培养瓶, 在法国生物梅里埃 Bact/Alert 3D 血培养仪中培养, 6 次血培养均为阳性, 病原菌只在需氧瓶生长, 在厌氧瓶内不生长。第 1 次仪器阳性报警时间为 128 h。2014 年 5 月 22 日和 6 月 5 日再进行血培养 2 次, 注入需氧瓶中, 培养结果为阴性。

1.2.4 诊疗方法 入院后患者间断高热, 最高体温达 40 ℃。抗真菌治疗方案如下: 2014 年 5 月 9 日开始用醋酸卡泊芬净 70 mg/24 h, 2014 年 5 月 10 日改用伏立康唑 400 mg/24 h, 2014 年 5 月 11 日静脉给予伏立康唑 200 mg/12 h, 抗真菌药物应用 2 d 后患者体温开始明显下降, 2014 年 6 月 2 日患者体温恢复正常, 真菌感染基本控制, 病情稳定。复查氨基转移酶、降钙素原均正常, C 反应蛋白、红细胞沉降率较治疗前下降, 血培养结果为阴性。患者带药出院, 嘱规律服药, 定期复查。

2 病原菌特征

仪器阳性报警后直接抽取需氧瓶里的培养液涂片, 革兰染

色后在显微镜下见到大量真菌孢子及菌丝, 并立即作为危急值向临床报告, 同时接种沙氏平板置于 25 ℃ 培养, 接种血平板和中国蓝平板置于 37 ℃ 培养。血平板和中国蓝平板上可见真菌菌落, 但未见细菌生长。

2.1 血培养瓶中病原菌特征 直接抽取阳性报警血培养瓶中的培养液制片, 显微镜下可见少量的芽生孢子; 血培养瓶在室温放置 3 d 后取培养液制片, 镜下以大量无色透明的菌丝为主, 见图 1、2。

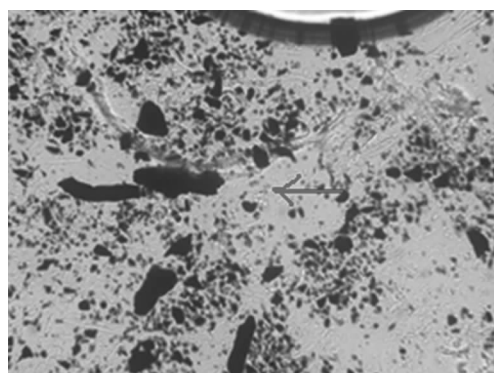


图 1 直接抽取阳性报警血培养瓶中的培养液制片

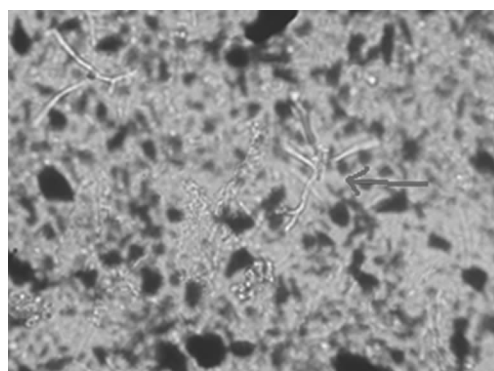


图 2 血培养瓶在室温放置 3 d 后取培养液制片

2.2 病原菌在 25 ℃ 培养的菌落及镜下特征 该病原菌在 25 ℃ 沙氏平板上生长呈丝状真菌相, 孵育 2~3 d 长出灰白色绒毛状的菌落, 5~7 d 菌落变为浅黄色绒状, 菌落周围出现酒红色色素, 培养时间越长, 色素越深, 并弥散到培养基中, 见图 3。用胶带法取菌落并以乳酸酚棉蓝染色后直接压片置高倍镜下观察, 可见大量帚状枝, 双轮生, 少数单轮生, 分生孢子梗光滑, 梗基上有 3~6 个瓶梗, 分生孢子卵圆形或圆形, 有明显的孢子间连体, 见图 4。

2.3 病原菌在 37 ℃ 培养的菌落及镜下特征 该病原菌在沙氏平板上 37 ℃ 培养, 生长较 25 ℃ 培养缓慢, 孵育 3~4 d 可见

灰白色、表面光滑、边缘整齐的乳酪样酵母相菌落，菌体底部有酒红色色素产生，随着培养时间延长菌落增大，菌落扁平、表面光滑、有脑回状皱折，见图 5。革兰染色后可见圆形或卵圆形的酵母样菌体及菌丝，见图 6。有些菌体处在增殖活跃期，可见菌体变长，两端钝圆略弯曲呈腊肠样，少数可见有隔。

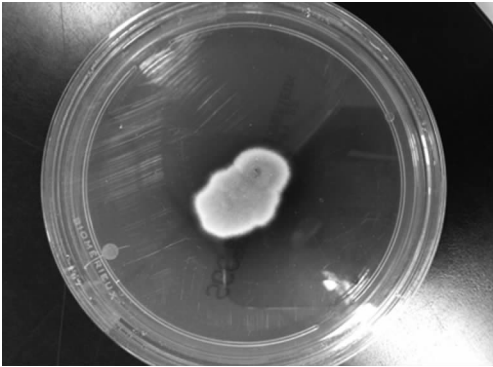


图 3 沙氏培养基上经 25 °C 培养 72 h 的菌落

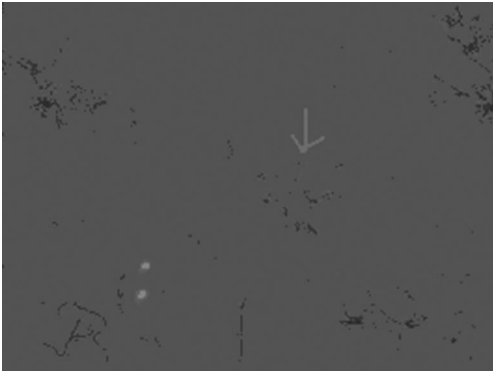


图 4 乳酸酚棉蓝染色的帚状枝(×40)



图 5 沙氏培养基上经 37 °C 培养 72 h 的菌落



图 6 革兰染色的真菌孢子

3 讨 论

PM 是 1956 年 Capponi 等^[1]从越南竹鼠肝脏中首次分离出的深部致病性真菌，可引起人类局限性或播散性深部真菌病。PM 感染临床表现包括发热，体质量减轻，贫血，脸部、躯干和四肢可出现粉刺样皮肤丘疹，皮下多发结节或脓肿等。本病例中的患者为西南地区的少数民族，因患类风湿关节炎长时间使用激素治疗而导致免疫力低下，又因长期食用竹鼠，具有受 PM 感染的病史基础。多次血培养均培养出 PM，病原学诊断明确，危急值报告及时，经积极、有效的抗真菌治疗后病情得到控制。对于长时间使用激素治疗或无法解释的多系统损害的结缔组织疾病，又有南方 PM 流行区生活史的人群，临床医生应警惕 PM 感染^[2]。由于临床表现缺乏特异性，为了及时诊断和有效治疗，病原学诊断非常重要。真菌培养是确定 PM 感染最可靠的方法。对于 PM 感染的病例，过去均以伊曲康唑、两性霉素 B 治疗为主^[3]，氟康唑治疗无效。而新一代抗真菌药物如伏立康唑、棘白菌素类等已证实对 PM 有显著效果，尤其适用于免疫功能严重受损的患者。为防止感染复发，血培养阴性不能作为停药的依据，尚需坚持使用抗真菌药物 3 个月以上^[4]。

PM 引起的感染在我国并不少见，文献资料显示，在 HIV 阴性且感染 PM 的患者中，大部分具有导致免疫功能低下的因素，如接受了细胞毒性药物治疗或使用免疫功能抑制剂。本例患者接受激素治疗时间长达 1 年，继而发生了 PM 感染。

实验室在鉴定 PM 时，除了要了解 PM 的培养和形态学特征外，还应注意：(1)属间鉴别。25 °C 沙氏培养基上产生酒红色色素并弥散至整个培养基中，可与其他双相型真菌相区别。(2)属内鉴定。PM 的双相性可与青霉菌属的其他菌种鉴别^[5]。PM 是青霉菌属中唯一的双相型真菌，具有相转变的特性，将丝状真菌相的 PM 菌落接种于沙氏培养基，置 37 °C 培养环境中 2~3 d，可见长出的菌落呈酵母相；反之，将酵母菌相的 PM 菌落接种于沙氏培养基，置 25 °C 培养环境 2~3 d，可见长出的菌落为丝状真菌相。本例患者的病原菌从 37 °C 培养箱中取出时表现为真菌孢子，而在室温下(大约 25 °C)放置 3 d 后则表现以菌丝为主。(3)生物安全。怀疑为 PM 时，不要做玻片培养，以免引起实验室及相关技术人员感染。

参考文献

[1] Capponi M, Segretain G, Sureau P. Penicilliosis from Rhizomys sinensis[J]. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1956, 49 (3): 418-421.

[2] 苏小芬, 张挪富, 刘春丽, 等. 免疫健全者播散性马尔尼菲青霉菌病一例及文献复习[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(3): 244-248.

[3] 韦秋慧. 分析马尔尼菲青霉的研究现状[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(26): 40-42.

[4] 陈丽金, 姜艳, 傅卫军, 等. 伏立康唑治疗 1 例播散性马尔尼菲青霉菌病[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(10): 837-839.

[5] 陈东科, 孙长贵. 实用临床微生物学检验与图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 606-607.