

马尔尼菲青霉病的发病诱因及临床表现分析

李 屏, 莫武宁, 李 山, 秦 雪, 林发全

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学临床医学实验部

作者简介: 李 屏(1984-), 女, 在读研究生, 研究方向: 医学检验诊断学. E-mail: liping19304@163.com

通讯作者: 莫武宁(1963-), 女, 医学博士, 教授, 研究方向: 医学检验诊断学. E-mail: mown163@163.com

[摘要] 目的 探讨马尔尼菲青霉病(PSM)的发病诱因以及临床表现。方法 回顾性分析 64 例 PSM 患者的临床资料。结果 引起 PSM 的诱因中 HIV 阳性患者占 48.4%, 为最主要的诱因。非 HIV 阳性患者, 有肺部基础疾病患者最多见, 占 68.3%。其他可能诱因有糖尿病、长期使用激素、长期使用广谱抗生素、长期使用抗结核药物及与病原体有密切接触史等。结论 对有上述既往史或者基础疾病者, 应警惕 PSM 的可能性。

[关键词] 马尔尼菲青霉病; 诱因; 临床表现

[中图分类号] R 519 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)11-1050-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.11.07

Clinical manifestations and predisposing cause of penicilliosis marneffei Li Ping, MO Wu-ning, Li Shan, et al. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the predisposing cause and the clinical manifestations of Penicilliosis marneffei (PSM). **Methods** The clinical data of 64 patients with PSM was reviewed and analyzed. **Results** The main predisposing cause of PSM was AIDS (accounted for 48.4%). For non HIV positive patient, underlying diseases of lung was the main pathogenic predisposing cause (accounted for 68.3%). The other predisposition causes included: diabetes mellitus long, term use of glucocorticoids, long-term use of broad spectrum antibiotics, using antituberculosis drug, the history of close contact with Penicillium marneffei (PS). **Conclusion** The patients with above past history or underlying diseases should be alerted to the possibility of the PSM.

[Key words] Penicilliosis marneffei (PSM); Predisposing cause; Clinical manifestations

马尔尼菲青霉病 (penicilliosis marneffei, PSM) 是由马尔尼菲青霉菌 (penicillium marneffei, PS) 感染所引起的一种少见深部真菌病。PSM 是一种条件致病菌, 通常发生于免疫力低下患者。现对我院收治确诊为 PSM 患者 64 例的发病诱因及临床特点进行分析, 探讨临床诊断和治疗问题, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取 2003-03 ~ 2010-11 在我院确诊为 PSM 患者 64 例, 其中男性 45 例, 女性 19 例。平均年龄 43.9 岁。本组病例来自广西的 38 个县市, 其中市级 24 例, 县级 23 例, 乡镇 11 例, 6 例未注明。单位职工 17 例, 个体户 1 例, 司机 1 例, 无业 8 例, 林业工人 3 例, 退休人员 5 例, 农民 14 例, 进城务工人员 1 例, 学生 1 例, 儿童 2 例, 11 例身份未注明。67 例均经血液、骨髓、痰、分泌物、组织等接

种于沙氏琼脂 25 ℃ 及 37 ℃ 中进行周边细胞培养基 (PM) 培养鉴定。PM 的病理鉴定镜检为 HE 染色淋巴细胞显著减少甚至消失, 取而代之的是大量增生的组织细胞, 胞质内见大量成堆聚集或弥漫分布的淡紫色圆形酵母状真菌及孢子, PAS 染色部分菌体呈腊肠状, 偶见横膈^[1]。骨髓涂片可见圆形或卵圆形、两端钝圆或略弯曲呈腊肠形有横膈菌体^[2]。

1.2 分析方法 采用回顾性调查分析方法, 对 2003-03 ~ 2010-11 在我院确诊的 64 例 PSM 患者的入院前诊断、既往史、基础疾病、临床表现及相关检查结果进行统计分析。

2 结果

2.1 入院前诊断 入院诊断为结核 12 例, 感染 8 例, 上呼吸道感染 7 例, 发热待查 5 例, 支气管炎 5 例, 肺炎 5 例, HIV 感染 2 例, 淋巴肿大 2 例, 脑膜炎 2

例,菌痢2例,腹膜炎2例,PSM 1例,诊断未明11例。

2.2 既往史 无特殊28例,有冶游史8例,长期抽烟史8例,长期饮酒史7例,生食鱼生史5例,广东打工史4例,林业工人长期野外居住史3例,输血史2例,经常出差史1例,进食竹鼠肉史1例,与老鼠密切接触史1例,越南旅游史1例,肺结核患者接触史1例,HIV针头扎伤史1例。既往有肺结核7例,淋巴结核1例,结核性腹膜炎1例,肝炎7例,糖尿病6例,PSM 3例,消化系统疾病3例,性病2例,甲亢2例,系统性红斑狼疮1例,过敏性紫癜1例。

2.3 基础疾病 HIV阳性31例,原发性肺部疾病26例,合并其他感染9例,糖尿病5例,免疫疾病2例,长期使用激素1例,无基础疾病者5例。

2.4 临床表现 发热57例,咳嗽咳痰23例,纳差乏力12例,腹泻8例,咽痛5例,恶心呕吐3例,胸闷气紧5例,头痛2例,消瘦19例;贫血48例,浅表淋巴肿大28例,肝肿大29例,脾肿大25例。皮肤结节9例,皮肤溃疡13例,皮下脓肿11例,皮下肿块3例,皮下出血点5例,皮疹20例(其中颜面部脐凹状皮疹3例),水疱3例,口腔白斑11例,双下肢水肿16例,关节肿痛3例。

2.5 实验室检查 血常规检查白细胞 $<4 \times 10^9/L$ 12例, $4 \times 10^9 \sim 10 \times 10^9/L$ 33例, $>10 \times 10^9/L$ 19例。中性粒细胞百分数升高42例,下降4例。血清生化检查谷丙转氨酶升高15例,谷草转氨酶升高16例,总蛋白下降29例,白蛋白下降43例。44例行血糖检测,血糖升高9例。41例行CD细胞检测,其中 CD_4^+ T淋巴细胞下降28例,总T细胞下降25例。39例行血沉检测,其中血沉升高19例,大便潜血阳性13例。

2.6 影像学检查 B超发现腹主动脉旁淋巴肿大8例。胸部X射线纵隔淋巴肿大5例,全身淋巴肿大2例。CT诊为肺结核15例,肺炎17例,肺纹理增粗6例,肺癌1例,肺占位性病变1例,PS感染1例,骨质破坏7例。ECT诊为多发性骨髓瘤2例。

2.7 PSM 确诊依据 49例行血培养,阳性28例。41例行骨髓穿刺,涂片阳性10例,骨髓培养阳性7例。22例行分泌物培养,阳性13例。12例行病理切片,阳性8例。46例行痰培养,阳性3例。7例行组织培养,阳性4例。1例外周血涂片阳性。有其中一项阳性即为确诊依据。

2.8 临床转归 64例中死亡11例,治愈4例,好转35例,未愈5例,9例患者转院治疗,临床转归

未明。

3 讨论

3.1 PS是迄今所发现的唯一能使人类致病的双相青霉菌,其呈明显的东南亚地区分布特点,带菌竹鼠可能为人类致病传染源^[3]。该菌是一种条件致病菌,发生于免疫力低下患者,PSM在广西是艾滋病的常见并发症。PSM可为局限型或散播型,常由呼吸系统入侵,随血液散播至全身各个组织。侵犯呼吸系统时表现为咳嗽、咳痰、气紧、胸闷。侵犯消化系统时可有腹痛腹泻大便潜血阳性。皮肤损害是散播型PSM的临床特征,皮损常见于面部、躯干上部及上肢,皮损种类多,可在皮损中查到PS^[4]。侵犯淋巴系统引起淋巴肿大,肝脾肿大。侵犯骨质系统引起溶骨质性变。

3.2 既往史分析 由于涉及患者隐私,只有25.8%(16/62)的HIV阳性患者承认冶游史。给临床及时诊断造成困难。鉴于广西是艾滋病高发区,而艾滋病临床表现多样,建议临床上把HIV抗体检查当作患者收住入院的常规检查。对过去史中有野外接触史特别是林业工人,结合临床症状应警惕该病。1例儿童患者由于父母偏信民间偏方,用老鼠煮水给患儿洗澡感染PS。携带该病菌的不仅是竹鼠,有家鼠接触史也可能感染该病。

3.3 既往病史分析 以结核病最多见,其次是糖尿病。糖尿病患者长期处于高血糖状态,其血液对病菌及真菌都是极好的培养液,易受细菌感染。免疫系统疾病患者长期使用激素且免疫力低下,易被条件致病菌感染,故对这些患者使用广谱抗生素效果不佳时应警惕少见病菌如PS感染。

3.4 基础疾病分析 本组病例中HIV阳性患者占48.4%(31/64),有其他基础疾病患者占43.8%(28/64),单独PSM患者占7.8%(5/64)。而其他基础疾病中以原发性肺部疾病最常见,占67.8%(19/28)。其中肺结核10例占35.7%(10/28),肺炎11例占39.2%(11/28)。26例合并原发性肺部疾病患者中多有应用广谱抗生素或者抗结核治疗史。自身免疫力下降和广谱抗生素的大量使用易导致体内菌群失调造成条件致病菌特别是真菌的二重感染。据文献报道,长期使用抗结核药物可引发真菌感染,结核患者接受常用抗结核药物,真菌感染率可达3.91%^[5]。

3.5 临床诊断分析 本组病例中,发热占89%(57/64),贫血占75%(48/64),皮肤损伤占64%(41/64),淋巴肿大占64%(41/64),呼吸道症状占

35.9% (23/64), 肝脾肿大占 37.5% (24/64), 体重减轻占 29.6% (19/64), 消化道症状占 12.5% (8/64), 骨质破坏占 10.9% (4/37)。入院前诊断为 PSM 的占 1.5% (1/64)。误诊或漏诊率非常高。易误诊为结核, 但抗结核治疗效果不佳。PSM 的临床表现多样, 除了细菌培养或者细菌形态学检查, 其他检验方法特异性不高; 而细菌培养周期较长, 临床上及时确诊有困难。故临床上对有皮肤损害的免疫力低下且广谱抗生素疗效不佳的患者应警惕该病的发生。诊断主要是找到病原菌。最经典的方法是真菌培养出双相性 PS, 25℃ 时长成菌丝相有帚状枝, 并产生红色色素渗入培养基中; 37℃ 时培养为酵母相, 无色产生, 但其耗时长, 不利于早期诊断治疗。另一种方法是在组织切片或涂片, 如血涂片、骨髓穿刺涂片及淋巴结、皮肤脓肿壁、肝脏等部位穿刺或活检切片^[6], 找到具有诊断价值吞噬 PS 的吞噬细胞, 并可见腊肠状的细胞和横膈, 其中血涂片及骨髓穿刺涂片在常规染色下菌体颜色较 HE 染色清楚、明显、不易漏诊, 该方法耗时短, 极有利于早期诊断, 但应注意与在骨髓涂片中大小、形态较接近于 PS 的荚膜组织胞浆菌、黑热病杜利氏小体及弓形体滋养体鉴别^[6]。

3.6 诱因分析 从本组病例分析得出, 引起 PSM 的诱因 HIV 阳性患者占 48.4% (31/64), 为最主要的诱因。对于非 HIV 阳性患者, 有肺部基础疾病患者最多见, 占 67.8% (19/28)。其他可能的诱因有糖尿病、长期使用激素、长期使用广谱抗生素、长期

使用抗结核药物、与病原体有密切接触史等。对有上述过去史或者基础疾病应警惕 PSM 的可能性。

3.7 PSM 确诊分析 PSM 为血液散播性疾病, 侵犯全身多处器官。虽然大多数 PS 通过呼吸道传播, 但患者的痰培养阳性率却非常低, 仅占 6.5% (2/31)。病理切片阳性率最高, 占 66.7% (8/12)。且细菌形态学观察确诊周期短, 有助于临床及时诊断 PSM。但受限制于取材部位的局限性, 会出现漏诊。所以建议临床上细菌形态学诊断和细菌培养同时使用, 提高确诊率, 缩短诊断时间。

参考文献

- 1 岑玉兰, 林静, 唐秀文. 10 例艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的临床病理特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008, 24(3): 344-336.
- 2 Mo W, Deng Z, Li S. Clinical blood routine and bone marrow smear manifestations of disseminated penicilliosis marneffeii[J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115(12): 1892-1894.
- 3 赵国庆, 冉玉平, 向耘. 中国大陆马尔尼菲青霉菌病的临床表现及流行病学特征的系统评价[J]. 中国真菌学杂志, 2007, 2(2): 68-72.
- 4 陈雪娟, 戴山林. 疑似肺结核的马尔尼菲青霉菌 1 例并文献复习[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(5): 732-733, 740.
- 5 陈明, 朱谦. 常用抗结核药对深部真菌感染影响的临床观察[J]. 冶金防痨, 2000, 9(1): 54-55.
- 6 莫武宁, 邓卓霖, 甘宝文, 等. 用糖原染色鉴别骨髓涂片中马尔尼菲青霉菌、荚膜组织胞浆菌及黑热病杜利氏小体[J]. 临床检验杂志, 2002, 20(4): 228-229.

[收稿日期 2012-11-20][本文编辑 宋卓孙 蓝斯琪]

本刊严正声明

根据有关读者举报并经本刊初步查证, 近一段时间来有人冒充本刊名义和盗用本刊的合法刊号 (ISSN1674-3806/CN45-1365/R) 进行非法出版活动 (该非法出版物的编辑部地址为: 北京市 100036 信箱 27 分箱; 邮政编号: 100036; 联系电话: 010-87013678; 网址: <http://www.zglcxyx010.com>; E-mail: zglcxyx010@126.com、ZGLCXYX@163.com), 严重地侵犯本刊的合法权益, 损害了本刊的名义, 在社会上造成了极坏的影响。为此, 本刊特严正声明如下:

(一) 冒充本刊名义和盗用本刊合法刊号的违法者必须立即停止一切侵权行为和非法出版活动, 并对已发生的侵权行为和非法出版活动承担法律和经济责任。

(二) 本刊已委托律师通过法律手段追诉侵权和非法出版者的法律责任和经济赔偿责任。

(三) 本刊一贯严格遵守和执行新闻出版的有关法律、法规和管理规定, 从未在全国任何地方设立过分支机构、分部和代办点; 从未委托本编辑部以外的任何人进行组稿、征稿业务活动。

(四) CN45-1365/R 的标准刊号为出版物和编辑部设在广西的特定登记号, 凡在广西以外出现的 CN45-1365/R 刊号的出版物和编辑出版机构都是非法的。

(五) 本刊合法的编辑部地址为: 广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内。邮政编码为: 530021。电话号码为: 0771-2186013。网址为: <http://www.zglcxyxzz.com>。E-mail: zglcxyxzz@163.com。

(六) 敬请广大作者、读者务必认准本刊的标准刊号和编辑部地址, 谨防上当受骗。

· 本刊编辑部 ·