

原发毛霉菌病临床特点分析

王 茜,严友德*,邢益平,李 军

(南京医科大学第一附属医院感染病科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨原发毛霉菌病临床特征、诊断及治疗。方法:分析本院 1 例原发肺型毛霉菌病播散感染的临床资料,回顾分析 CNKI 及 PubMed 数据库中原发毛霉菌病的临床特征。结果:文献报道共 13 例患者,男 8 例、女 5 例,男女比例 1.6:1,发病年龄 17~75 岁,平均年龄 37.92 岁;病程 1 d~12 年,平均 1.5 年;其中肺型 4 例(30.77%)、皮肤型 4 例(30.77%)、鼻眼脑型 3 例(23.08%)、播散型 2 例(15.38%);病理诊断 10 例(76.92%),病原学联合病理诊断 3 例(23.08%);单纯外科清创治疗 2 例(15.38%),抗真菌治疗 6 例(46.15%),清创联合抗真菌治疗 5 例(38.46%);治愈 9 例(69.23%),死亡 4 例(30.77%)。结论:原发毛霉菌病是一种罕见病死率较高的侵袭性真菌病,早期诊断并及时行两性霉素 B 联合外科清创治疗是抢救成功的关键。

[关键词] 毛霉菌病;原发;播散

[中图分类号] R519

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)12-1829-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20151244

毛霉菌病(mucormycosis)又称接合菌病、藻菌病,是一类少见的条件致病性真菌病,近 20 年来毛霉菌的发病率有逐渐升高的趋势^[1]。而在正常人群中发病率极低。现报道 1 例免疫功能正常青年女性,原发肺型毛霉菌病伴全身播散感染,并系统回顾分析 CNKI 及 PubMed 数据库自建库以来收录,在免疫功能正常人群中发生毛霉菌病的文献,旨在分析健康人群中毛霉菌感染的临床特征,以期对毛霉菌病的早期诊断及治疗提供帮助。

1 临床资料

患者,女,20 岁,因“反复发热 2 年余,再发伴双下肢麻木、乏力 1 个月”于 2015 年 1 月 21 日入院。患者 2 年余前无明显诱因下出现反复发热,伴间断咳嗽咳痰,2013 年 4 月在某肿瘤医院因“肺癌”行右全肺切除术,术后病理提示“坏死性肉芽肿性包块”。术后 7 个月开始,患者发现右侧胸壁突出性包块生长,胸部 CT 提示右侧胸腔肿块(图 1),后患者再次出现反复发热,先后 3 次住院治疗,多次行右侧胸腔肿块穿刺活检均未能明确包块性质。入院前 1 个月再次发热,并出现双下肢麻木、乏力,行走困难,小便难解,逐渐加重。患者平素体健,发育正常,营养良好。查体:右侧胸廓肿胀畸形,可见一约 10 cm × 5 cm 突出于

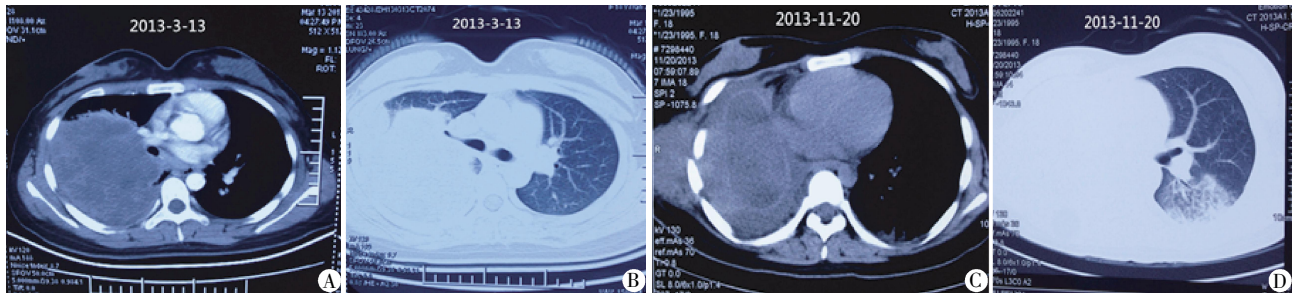
右侧胸壁的包块,质地坚硬,无压痛,包块中心部位可见一直径为 3 cm 的外瘘(图 2A),流黄色混浊液体,无臭味,右肺叩诊实音,听诊无呼吸音;左肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音。腹壁感觉障碍减退平面在 T₇ 及 T₈,深感觉存在,右下肢肌力 1 级,左下肢肌力 3 级,双下肢肌张力均减弱,双侧 Babinski 征阳性,双下肢轻度可凹性肿胀。实验室检查:血常规:白细胞(WBC)18.21×10⁹ 个/L,中性粒细胞 84.20%,血红蛋白 82 g/L,血小板计数 509×10⁹ 个/L,C 反应蛋白 98.00 mg/L,血沉 115 mm/h,(1,3)-β-D 葡聚糖(glucan,G)试验、半乳甘露聚糖(galactomannan,GM)试验均阴性,CT 检查(图 2B、C):右肺切除术后,右侧胸腔内见片状软组织密度影、密度不均;左肺多发大小不一结节;右侧胸壁见大小约 12.5 cm × 5.9 cm 软组织肿块,周围少许积气;肝右叶近膈顶处密度减低。MRI:右侧胸腔及胸壁占位伴 T₃、T₆ 椎体及右侧肋骨破坏,侵及相应椎管及脊髓。住院期间再次行右胸壁包块活检及经瘘道胸腔肿块活检,并对照外院肺切除手术病理切片,病理检查:见粗大且极少分隔的菌丝,菌丝呈直角分支,考虑毛霉菌病(图 3)。该患者毛霉菌广泛播散,侵及双肺(左肺出现新发低密度影,考虑新发病灶)、皮肤、肝、胸椎、脊髓,患者症状进行性加重,出现 II 型呼吸衰竭,予无创呼吸机辅助呼吸,并予两性霉素 B 治疗,从 0.1 mg/(kg·d)开始,每日增加 5 mg,当剂量增至 0.5 mg/(kg·d),累积剂量 150 mg 时,出现精神异常(烦躁、恐惧等)、心律失常

[基金项目] 江苏省预防医学科技项目(Y2013045)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:yyd33@sina.com

(加速性房性心律,频发房性早搏,部分呈二联律,部分伴室内差异性传导;多源性早搏)。改用两性霉素 B 脂质体后不良反应消失,但当两性霉素 B 脂质体增量至 1 mg/(kg·d) 再次出现不良反应,后予 0.6 mg/(kg·d) 维持,未再出现不良反应。后患者体温正常,呼吸功能恢复,双下肢感觉、运动功能恢复,右胸壁肿块缩小,瘻道干燥。血细胞及炎症指

标恢复正常,复查 CT、MRI 提示左肺及肝脏新发病灶消失,胸椎及脊髓破坏无进展,患者能在搀扶下步行数十米,双下肢感觉运动功能明显恢复。当两性霉素 B 及脂质体总用量 1 330 mg 时,患者好转出院,回当地医院继续抗真菌治疗,随访 3 个月患者病情恢复中,仍持续使用两性霉素 B 脂质体抗真菌治疗,拟择期行胸壁整形修复术。



A, B: 右肺全切除术前,胸部 CT 提示右中下肺炎性包块伴下肺膨胀不全;C, D: 右肺全切除术后 7 个月,右侧胸壁肿块,右侧胸壁软组织肿块,右肺感染。

图 1 右肺全切除术前及术后 7 个月胸部 CT 对比

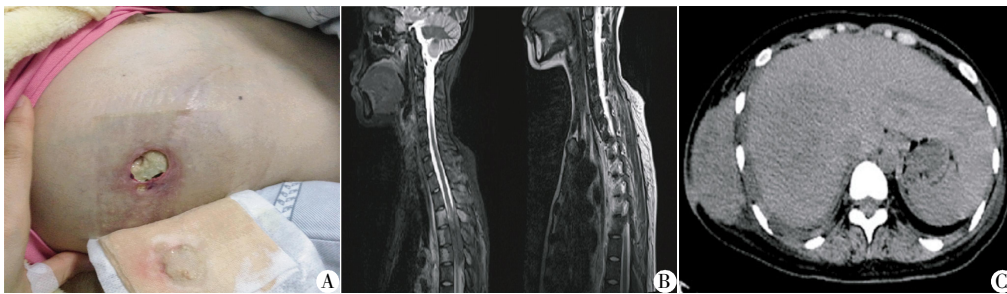
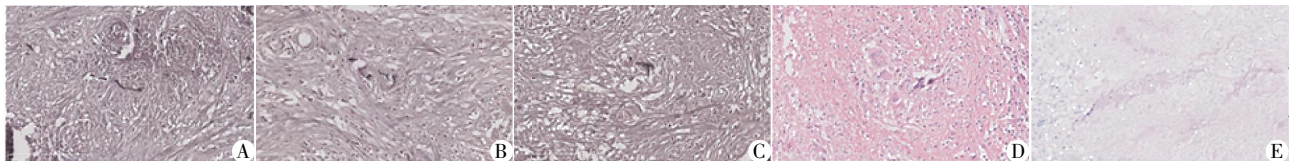


图 2 入院时检查(A)及 CT(B,C)检查结果



A: 可见粗大菌丝(GMS×20);B: 可见多核巨细胞内粗大菌丝(GMS×20);C: 可见直角分枝菌丝(GMS×20);D: 多核巨细胞内可见粗大红染菌丝(HE×20);E: 坏死区可见粗大菌丝(PAS×20)。

图 3 毛霉菌病理片

2 文献系统回顾分析

2.1 文献检索

计算机检索 CNKI、PubMed 数据库,文献语种为中、英文,检索时间为从创建至今。同时进行主题词及关键词检索,中文检索式为“毛霉菌病”AND“原发”,英文检索式为“mucormycosis”AND “healthy people” OR “mucormycosis” AND “immunocompetent”。纳入标准:国内外发表的健康人群中毛霉菌病的临床病例报道,数据资料完整。排除标准:①高龄(>75 岁)或婴幼儿(<5 岁);②有基础疾病:包括糖尿病、

恶性肿瘤、器官移植、粒细胞缺乏/粒细胞减少等血液系统疾病等;③近期有手术外伤史或处于应激状态(烧伤后、SIRS 等);④长期使用广谱抗菌药物或免疫抑制剂;⑤皮肤毛霉菌病有皮肤破损者;⑥近期使用铁离子螯合剂去铁胺治疗。最终纳入 13 篇文献。

2.2 文献系统回顾分析结果

男 8 例、女 5 例,男女比例 1.6:1,发病年龄 17~75 岁,平均年龄 37.92 岁。病程由 1 d~12 年不等,平均病程近 1.5 年(537.92 d)。临床类型分为肺型 [2-5] 4 例(30.77%)、皮肤型^[6-9] 4 例(30.77%)、鼻眼脑型^[10-12] 3 例

(23.08%)、播散型^[13-14]2 例(15.38%)。临床诊断:依据标本培养阳性及镜检发现特征性菌丝、病理改变者 3 例(23.08%),依据标本镜检发现特征性菌丝和病理改变者 10 例(76.92%),其中 2 例采用 DNA 测序辅助诊断。治疗与预后:外科清创者 2 例(15.38%),使用抗真菌药物者 6 例(46.15%),清创联合抗真菌治疗者 5 例(38.46%)。药物选择上,单

独应用两性霉素 B(或脂质体)者 2 例,单独应用氟康唑者 2 例,两性霉素 B(或脂质体)与氟康唑序贯治疗者 3 例,两性霉素 B(或脂质体)与伊曲康唑序贯治疗者 1 例。治愈 9 例,死亡 4 例(30.77%),死亡的 4 例患者中,1 例为播散型毛霉菌病,2 例为不能耐受两性霉素 B 不良反应而换用氟康唑治疗者,1 例为单用氟康唑抗真菌治疗者(表 1)。

表 1 13 例原发毛霉菌病的临床数据资料

参考文献	性别	年龄	病程长短	临床类型	确诊依据	治疗	预后
[2]	男	24	25 d	肺型	病原学培养+组织病理学	单药氟康唑	死亡
[3]	女	28	2 年余	肺型	组织病理学	两性霉素 B	存活
[4]	男	68	1 d	肺型	组织病理学	两性霉素 B,不能耐受换用氟康唑	死亡
[5]	男	52	体检发现	肺型	组织病理学	外科清创	存活
[6]	女	32	18 个月	皮肤型	组织病理学	外科清创+两性霉素 B	存活
[7]	女	42	7 月余	皮肤型	病原学培养+组织病理学+DNA 测序	两性霉素 B	存活
[8]	男	18	12 年	皮肤型	病原学培养+组织病理学+DNA 测序	单药氟康唑	存活
[9]	女	75	7 d	皮肤型	组织病理学	两性霉素 B,控制后换用氟康唑	存活
[10]	男	24	6 个月	鼻眼脑型	组织病理学	外科清创	存活
[11]	男	30	2 年余	鼻眼脑型	组织病理学	外科清创+两性霉素 B,不能耐受换用氟康唑	死亡
[12]	男	40	1 月余	鼻眼脑型	组织病理学	外科清创+两性霉素 B	存活
[13]	女	24	1 个月	播散型	组织病理学	外科清创+两性霉素 B	死亡
[14]	男	36	3 月余	播散型	组织病理学	外科清创+两性霉素 B,控制后换用伊曲康唑	存活

3 讨 论

毛霉菌病是一种较为罕见且病死率极高(可达 50%以上)的真菌病,因其多发生于存在明显危险因素或诱发因素的人群中,常为基础疾病所掩盖,所以临床上误诊、漏诊率较高。尤其在免疫功能正常人群中,毛霉菌感染常常被临床医师当作污染菌而不予重视。近年来其发病率的增加,早期诊断并及时行两性霉素 B 联合外科清创治疗是成功救治的关键。

毛霉菌对血管有特殊亲和力,可侵犯小动脉,破坏血管内皮完整性,利于血小板黏附、聚集,引起血栓和致命性大出血^[15]。肺毛霉菌病的临床表现及影像学表现缺乏特异性,常常难以与肺结核、细菌性肺炎、其他真菌性肺炎甚至肺部肿瘤区别,但仍有一些临床特点:发热、咳嗽、咯血等,胸部影像学表现为斑片状、团块状或结节状阴影,短期内发展成空洞型病变,如不及时诊治可迅速进展为呼吸衰竭甚至导致死亡。本例报道的肺毛霉菌病因右肺全切除未有咯血,但由于术后未规范抗真菌治疗造成感染播散且快速进展为呼吸衰竭均符合该病的临床过程。

本病诊断的金标准为活组织检查发现特征性菌丝和病理改变。组织病理学特征为具有宽大(直径 6~

25 μm)极少分隔的没有嗜酸鞘的菌丝,有不规则或呈直角的分支,末端有充满椭圆形孢子的孢囊,孢子与孢囊间有分隔。本例毛霉菌病患者的确诊正是依据组织病理学,文献筛选所得的 13 例毛霉菌病中仅 3 例毛霉菌培养阳性,13 例病例确诊均依赖于病理学特征性改变,这也从另一方面佐证病变部位活检病理学诊断对毛霉菌病确诊的重要意义。

毛霉菌病一旦确诊,控制基础病、抗真菌治疗及外科手术清除局部病灶成为降低病死率的关键。药物首选为两性霉素 B 或其脂质体,有氟康唑对毛霉菌病有效的报道,但本文筛选所得的 4 例死亡病例中,1 例为单用氟康唑抗真菌治疗,另 2 例因不能耐受两性霉素 B 不良反应换用氟康唑治疗。由此可见,氟康唑对毛霉菌病的疗效有待进一步考证。新型抗真菌药泊沙康唑抗菌谱广、抗菌活性强,国外报道其对毛霉菌病具有良好的疗效^[16],但国内由于其上市时间较晚,目前未见文献报道。毛霉菌病的预后差,尤其播散型病死率极高(可达 96%)^[17],若不进行治疗,毛霉菌患者的总生存率仅为 3%,若治疗,单纯手术清创治疗总生存率为 57%,单纯两性霉素 B 治疗为 61%,手术及药物联合治疗为 70%^[17]。

毛霉菌是一种条件致病菌,原发病例(即健康

人群感染)极少见。本文严格筛选了13例原发毛霉菌病病例,系统回顾其病史特点发现发病年龄较小,平均37.92岁;病程较长,平均病程近1.5年;病情进展缓慢,临床症状不突出;病变部位活检病理学检查对于明确诊断意义重大;两性霉素B仍是首选治疗药物,不能耐受而换用其他抗真菌药物者预后欠佳。对于有明确病灶者,外科清创疗效优于单纯抗真菌治疗。原发毛霉菌病预后相对于有基础疾病者较好,急性起病者预后欠佳,皮肤型预后相对较好。

本院诊治的原发肺型毛霉菌病播散感染病例,其病程长(2年余)、播散感染(广泛侵及双肺、皮肤、肝、胸椎、脊髓)、病情进展缓慢但病情重(Ⅱ型呼吸衰竭、双下肢感觉运动功能障碍)、两性霉素B不良反应出现早且出现了较少见的不良反应:精神异常、心律失常,但通过调整剂量,使治疗得以持续,病情最终得以控制。原发毛霉菌病临床罕见,早期诊断、两性霉素B联合外科清创术治疗,是控制病情进展、改善预后的关键,临床工作者需提高对该病的认识,及早诊断、合理治疗。

[参考文献]

- [1] Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006[J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(9): 1395-1401
- [2] 郑新兰, 魏寿忠. 原发肺型毛霉菌感染1例[J]. *临床荟萃*, 2000, 15(16): 757
- [3] 金志贤, 胡福定. 慢性原发性肺毛霉菌病1例[J]. *临床肺科杂志*, 2007, 12(7): 670
- [4] Butala A, Shan B, Cho YT, et al. Isolated pulmonary mucormycosis in an apparently normal host; a case report [J]. *J Nat Med Assoc*, 1995, 87(8): 572-574
- [5] Matsushima T, Soejima R, Nakashima T. Solitary pulmonary nodule caused by phycomycosis in a patient without obvious predisposing factors [J]. *Thorax*, 1980, 35(11): 877-878
- [6] Heydari AA, Fata A, Mojtavavi M. Chronic cutaneous mucormycosis in an immunocompetent female [J]. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2013, 15(3): 254-255
- [7] Kumar Verma R, Shivaprakash MR, ShanKer A, et al. Subcutaneous zygomycosis of the cervicofacial region: due to basidiobolus ranaram [J]. *Medical Mycology Case Reports*, 2012, 1(1): 59-62
- [8] Hemashettar BM, Patil RN, O'Donnell K, et al. Chronic rhinofacial mucormycosis caused by mucor irregularis (rhizomucor variabilis) in India [J]. *Clin Microbiol*, 2011, 49(6): 2372-2375
- [9] Baezzat SR, Fazlzadeh A, Tahmasebi S, et al. Primary breast mucormycosis, a case report [J]. *Iranian Crescent Medical Journal*, 2011, 13(3): 208-209
- [10] Hazarika P, Zachariah J, Victor J, et al. Mucormycosis of the middle ear; a case report with review of literature [J]. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2012, 64(1): 90-94
- [11] Rahman A, Akter K, Hossain S, et al. Rhino-orbital mucormycosis in a non-immunocompromised patient [J]. *BMJ Case Report*, 2013, (06)
- [12] Shatriah I, Mohd-Amin N, Tuan-Jaafar TN, et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in an immunocompetent patient; Case report and review of literature [J]. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 2012, 19(2): 258-261
- [13] Paonam S, Bag S, Mavuduru RS, et al. Isolated bilateral renal mucormycosis masquerading as renal abscess in an immunocompetent Individual; a lesson learnt [J]. *Case Reports in Urology*, 2014, 2014: 304380
- [14] Kewei L, Tianfu W, Li Gandi, et al. Hepatic mucormycosis mimicking hilar cholangiocarcinoma; a case report and literature review [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2010, 16(8): 1039-1042
- [15] Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi; new nosocomial threats [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2001, 7(1): 8-24
- [16] Greenberg RN, Mullane K, Vanburik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50(1): 126-133
- [17] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis; a review of 919 reported cases [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 4(5): 634-653

[收稿日期] 2015-05-29