

骨髓增生异常综合征患者播散性阿萨希毛孢子菌感染 1 例

侯佳惠 曹俊敏 杨雪静 王原 曹毅

患者 男, 28 岁。2014 年 6 月 23 日因“血三系低下 6 年, 反复发热 4 月余”就诊, 拟“骨髓增生异常综合征”收入我院。体检: 体温 39.9℃, 脉搏 140 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 109/65mmHg; 血红蛋白 66g/L, 血小板 $12 \times 10^9/L$, C 反应蛋白 81.70mg/L, 血糖 7.24mmol/L, 尿蛋白(++)。神志欠清, 精神软, 重度贫血貌。全身皮肤广泛瘀斑, 右眼角膜色白, 双侧颈部、腋下、腹股沟淋巴结未触及肿大。胸骨区明显压痛。双肺听诊呼吸音急促, 双下肺可闻及弥漫性湿啰音。心率 140 次/min, 律齐。腹部平软, 无明显压痛及反跳痛, 肝、脾肋下未及。2014 年 8 月 5 日患者血液无菌采集后放入 Bact/Alert 3D 血培养仪培养, 需氧瓶 60h 报警, 直接涂片见真菌孢子, 转种血平板、沙保弱

培养基, 观察菌落形态; 同时采用 Vitek-2 Compact 自动微生物分析仪的 YST 卡对该菌进行鉴定, 使用 Bruker 质谱仪对纯培养物进行质谱分析; 提取该菌 DNA 采用 PCR 技术扩增核糖体内转录间隔区(IST)区确定菌种, PCR 反应的特异性引物参照 Rodriguez 等^[1]文献设计, 引物序列为: 5'-TCCGTAGGTGAAC-CTGCGG。结果发现, 血平板上呈白色干燥的菌落(见图 1); 沙保弱培养基上培养 24h 后呈白色、粉尘状菌落, 培养 48h 后菌落圆形、干燥、中心隆起, 有细皱褶的酵母样菌落, 以后菌落逐渐变灰, 干燥, 呈膜样, 上有细绒毛(见图 2); 挑取菌落镜检, 镜下见菌丝、关节孢子和多种形状的小分生孢子, 细胞质内可见多量具有折光性的小泡。菌丝分支分隔, 粗细不等, 1~3 μm 。关节孢子数目不等, 长短不一, 每一关节孢子多呈矩形, (2.4~4.8)

$\mu m \times (4.8 \sim 9.6) \mu m$, 两端圆滑。小分生孢子多呈卵形 (2.4~6.0) $\mu m \times (2.9 \sim 9.6) \mu m$, 出芽或不出芽, 可见预生、间生或游离圆形厚壁孢子, 直径 3~6 μm (见图 3、4)。Vitek-2 YST 卡鉴定和 Bruker 质谱仪分析结果均为阿萨希毛孢子菌。经 PCR 扩增, 琼脂糖电泳检测, 可得 540bp 的 IST 区目的片段(见图 5), 测序后再经 Blast 比对分析, 其与阿萨希毛孢子菌(序列号 gb|JX174411.11) 的符合率为 99%, 确定该菌为阿萨希毛孢子菌。根据以上结果, 诊断为阿萨希毛孢子菌血症——播散性阿萨希毛孢子菌病。立即静脉滴注伊曲康唑 0.4mg/d, 后根据体外药敏结果改用伏立康唑 0.4mg/d 和两性霉素 B 联合治疗, 后者首日 1mg, 以后每日增量 5~60mg。最终患者出现多种并发症及多器官衰竭, 播散性阿萨希毛孢子菌病抗真菌治疗效果不佳放弃治疗出院。

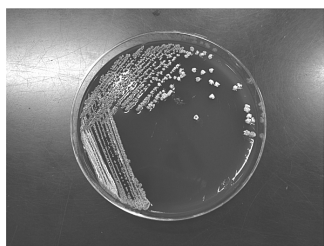


图 1 阿萨希毛孢子菌在血平板上的菌落形态



图 2 阿萨希毛孢子菌在沙保弱培养基上的形态

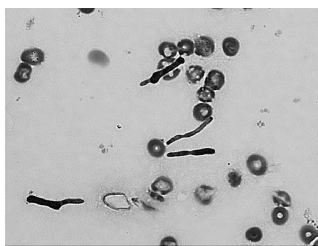


图 3 阿萨希毛孢子菌血培养革兰染色

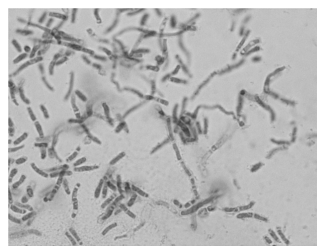


图 4 阿萨希毛孢子菌乳棉兰染色

讨论 阿萨希毛孢子菌是一种重要的酵母样真菌^[2], 作为一种条件致病性真菌, 可通过吸入、破损皮肤、污染食物或水源等途径进入人体内或在人体内易位而使

人类致病, 既可引起浅表感染, 也可引起侵袭性感染。播散性阿萨希毛孢子菌感染是一种罕见但致命的真菌感染, 通常见于免疫缺陷的患者, 病死率极高, 治疗困难^[3]。目前有关阿萨希毛孢子菌感染的患者大多累及皮肤, 临床上常见的感染部位为皮肤损伤、肺部、淋巴结、指(趾)甲等, 其临床表现及预后取决于受累器官的种类。国内首次报道该菌在 2001 年分离自 1 例 20 岁女性患者^[4], 其皮肤、肝、肾、肠道、口腔、阴道黏膜等广泛受累, 目

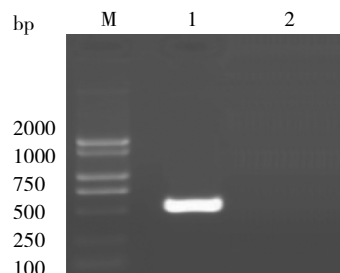


图 5 阿萨希毛孢子菌 DNA 扩增电泳图 [M 代表标准分子量; 1 为扩增产物(约 540bp); 2 为阴性对照]

作者单位: 310006 杭州, 浙江中医药大学附属第一医院检验科(侯佳惠、曹俊敏、杨雪静、王原), 皮肤科(曹毅)

通信作者: 曹毅, E-mail: caoyi1965@163.com

前国内报道的阿萨希毛孢子菌感染有膀胱造瘘患者尿液、急性心肌梗死患者肺部、骨折患者肺部等,大多为非播散性感染,系统播散性的感染不多。尚未见到阿萨希毛孢子菌在骨髓增生异常综合征患者中出现真菌败血症的报道。本例为骨髓增生异常综合征患者,病程较长(血三系低下 6 年),长期服用环孢霉素、卡泊芬净、糖皮质激素类药物,且中性粒细胞低下,继而出现阿萨希毛孢子菌的血流感染。Bayramoglu 等^[5]报道,恶性血液病患者使用米卡芬净、卡泊芬净等经验性治疗时易发生阿萨希毛孢子菌的突破性感染。

播散性阿萨希毛孢子菌感染在临床上较罕见且预后较差,通常见于免疫缺陷的患者,目前国内外常用的针对该菌较敏感的药物应首选伏立康唑,其次依次为伊曲康唑、氟康唑、脂质两性霉素 B,两性霉素有毒副作用,一旦出现,应立即改用伊曲康唑静脉滴注,后改口服,并及时处理毒副作用。郑晓丽等^[6]报道治疗成功的病例,多采用联合用药,如伏立康唑联合两

性霉素 B 等。

综上所述,阿萨希毛孢子菌既可引起浅表感染,也可引起侵袭性感染。侵袭性感染的致死率极高,常见于免疫功能低下的患者,尤其是肿瘤患者及恶性血液病患者,临床上针对这类患者应加强监测,早发现早治疗。同时微生物检验人员应具备扎实的专业知识和高度的责任心,该菌初期在常规真菌显色培养基上的菌落特点与白色假丝酵母菌相似,可被误鉴定为白色假丝酵母菌。遇到这类真菌时要特别注意其菌落形态、培养时间、镜下特点等,必要时须利用质谱技术和分子生物学技术进行鉴定,以防误检、漏检。同时环境监测也不容忽视,一旦发现感染,应配合院感部门做好应对工作,防止交叉感染。

参考文献

- [1] Rodriguez-Tudela J L, Diza-Guerra T M, Mellado E, et al. Susceptibility patterns and molecular identification of *Trichosporon* species [J]. *Antimicrob A-*

gents Chemother, 2005, 49(10):4026-4034.

- [2] 丛林,李海涛,王文岭,等.侵袭性毛孢子菌感染的诊断和治疗[J]. *中国真菌学杂志*,2010, 5(3):184-187.
- [3] Chagas-Neto T C, Chaves G M, Colombo A L, et al. Update on the genus *Trichosporon* [J]. *Mycopathologia*,2008,166 (3):121-132.
- [4] 杨蓉娅,敖俊红,王文岭,等.阿萨希丝酵母引起播散性毛孢子菌病国内首例报告[J]. *中华皮肤科杂志*,2001,34(5):329-332.
- [5] Bayramoglu G, Sonmez M, Tosun I, et al. Breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia in neutropenic patient with acute leukemia while receiving caspofungin [J]. *Infection*, 2008,36(1):68-70.
- [6] 郑晓丽,王志东,闫洪敏,等.异基因造血干细胞移植过程中并发播散性阿萨希毛孢子菌感染 1 例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(5):312-314.

(收稿日期:2014-11-20)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 1144 页)

100.0%,仅有少数因术前房角急性关闭状态持续较久,未及时转入上级医院进行手术治疗的患者,在术后表现出青光眼继续进展,可能与房角长期关闭导致的不可逆性损伤有关。

慢性进展组患者术后青光眼继续进展的比例较高。研究数据显示,未进展眼前房角粘连的平均等级约为 2 级,提示了慢性进展期的闭角型青光眼,在房角粘连范围 $\leq 1/2$ 周时,晶状体摘除能有效的降低眼压,控制病程的进一步发展;而粘连范围较大,达到 $> 1/2$ 周时,单纯的晶状体摘除或不能有效控制疾病,但患者眼压仍较术前有显著改善,多数可使用抗青光眼药物进行控制。因而,慢性进展期的闭角型青光眼患者,早期行晶状体摘除术可能为患者带来较大的获益。

综上所述,无论患者处于病程各期,早期进行晶状体摘除均可很好地控制青光眼病程进展。

4 参考文献

- [1] Obstbaum S A. The lens and angle-closure glaucoma [J]. *J Cataract Refract Surg*,2000, 26(7):941-942.

- [2] Tarongoy P, Ho C L, Walton D S. Angle-closure glaucoma: the role of the lens in the pathogenesis, prevention, and treatment [J]. *Surv Ophthalmol*,2009, 54(2):211-225.
- [3] Thomas R, Walland M J, Parikh R S. Clear lens extraction in angle closure glaucoma [J]. *Curr Opin Ophthalmol*,2011,22(2):110-114.
- [4] Bhattacharjee H, Bhattacharjee K, Medhi J, et al. Clear lens extraction and intraocular lens implantation in a case of microspherophakia with secondary angle closure glaucoma [J]. *Indian J Ophthalmol*,2010, 58(1):67-70.
- [5] Lam D S, Leung D Y, Tham C C, et al. Randomized trial of early phacoemulsification versus peripheral iridotomy to prevent intraocular pressure rise after acute primary angle closure [J]. *Ophthalmology*,2008, 115(7):1134-1140.
- [6] Nongpiur M E, Ku J Y, Aung T. Angle closure glaucoma: a mechanistic review [J]. *Curr Opin Ophthalmol*,2011,22(2):96-101.
- [7] Romano J H, Hitchings R A, Pooinasawmy D. Role of Nd: YAG peripheral iridectomy in the management of ocular hypertension with a narrow angle [J]. *Ophthalmic Surg*,1988,19(11):814-816.
- [8] Nonaka A, Kondo T, Kikuchi M, et al. Cataract surgery for residual angle closure after peripheral laser iridotomy [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(6): 974-979.

(收稿日期:2015-03-07)

(本文编辑:胥昀)