

先天性皮肤念珠菌病

蔡晴 刘维达

(中国医学科学院皮肤病研究所, 南京 210042)

【摘要】 先天性皮肤念珠菌病是新生儿于子宫内获得的较为少见的感染性疾病。临床表现主要为皮肤受累, 可以伴发或仅有甲改变, 其病程良性, 部分患者可以自愈。伴有系统感染时需系统给予抗真菌药物治疗, 病情严重也可引起患儿死亡。现对该病的易感因素、发病机制、临床表现、诊断及治疗等做一简要综述。

【关键词】 先天性; 新生儿; 念珠菌病

【中图分类号】 R 756.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2012)07-0043-04

Congenital cutaneous candidiasis

CAI Qing, LIU Wei-da

(Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Nanjing 210042, China)

【Abstract】 Congenital cutaneous candidiasis (CCC) is uncommon due to intra-uterine infection of neonate, which is presented as skin lesions, or with nail involvement. Patients with CCC could be self-cured. The course of CCC is benign, but antifungal agents are necessary for the infants with systemic infections who are at high risk of death. Risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of CCC were reviewed in this paper.

【Key words】 congenital; neonate; candidiasis

[Chin J Mycol, 2012, 7(1): 43-46]

先天性皮肤念珠菌病 (Congenital cutaneous candidiasis, CCC) 是新生儿出生前 (胎儿期) 于子宫内获得的念珠菌感染性疾病, 表现为皮肤、甲和或系统受累。该病初次报道于 20 世纪 60 年代, 现世界上许多国家均已有报道^[1-5], 至今仍不足 100 个病例^[6]。由于病程良性, 尤其对于足月儿, 该病具有一定自限性, 常常尚未诊断即已自愈, 故该病的实际发病率尚无明确统计结果。本文针对该疾病的易感因素、发病机制、临床表现、诊断及治疗等做一简要综述。

1 易感因素、发病机制及致病菌

1.1 易感因素

虽然在女性怀孕期间念珠菌性阴道炎很常见, 但是胎盘培养出念珠菌的几率却小于 1%, 且有些患有阴道炎女性的新生儿并不发病, 说明也许有其

他因素促进了宫内感染。对于 CCC 患儿, 尤其对于早产儿, 除母亲有阴道炎病史外, 可以明确的易感因素还包括宫内器械, 如宫颈环扎术和宫内避孕器。羊膜穿刺术也可以诱发宫内念珠菌感染。而母亲年龄、产次、糖尿病史、尿路感染、产程延长、滞产等均不是 CCC 的危险因素。孕期系统应用抗生素和糖皮质激素与 CCC 发病的相关性仍有争议。Darmstadt 的研究指出两者与 CCC 发病无关, 但也有一部分病例患儿母亲存在抗生素或糖皮质激素使用史, 且部分作者认为患儿发病与两者相关^[2, 4, 7-10]。也有体外受精-胚胎移植后发生宫内念珠菌感染的报道^[2, 11]。

1.2 致病菌

CCC 的主要致病菌为白念珠菌, 也有其他种念珠菌的报道^[4, 6]。Krallis 报道了一例体外受精的异卵双生儿分别感染了白念珠菌和近平滑念珠菌^[2]。宫内光滑念珠菌感染临床表现更严重, 其作为 CCC 致病菌报道很少, 约 4 例, 仅 1 例痊愈^[3]。

1.3 发病机制

作者简介: 蔡晴, 女 (汉族), 博士研究生在读。E-mail: caiqingmail@163.com

通讯作者: 刘维达, E-mail: liumyco@hotmail.com

CCC 可能的发病机制可以概括为以下两点。

首先,由于阴道、子宫解剖比邻关系,念珠菌经由阴道上行引发感染。念珠菌虽然不能通过胎盘屏障,但体外证实可以通过胎膜(绒毛膜和羊膜),念珠菌穿膜后,胎膜和羊水均被污染,念珠菌经由羊水蔓延感染至皮肤、甲,胎儿也可吸入或吞入污染的羊水进入肺和胃肠道^[4,12]。已有研究利用分子分型技术证实分离自 1 例 CCC 患儿和其母亲多个部位的白念珠菌核型相同^[6]。我国也有相似研究,研究结果表明分娩前的母亲阴道分泌物和其新生儿口腔标本分离株中的同种念珠菌的分子生物学特征完全相同,可认为新生儿口腔携带菌株是经母亲产道垂直传播所致^[13]。

其次,新生儿免疫系统尚不完善,对外界微生物侵袭的防御力较低。与成人比较,新生儿角质层形成不完全,尤其早产儿的皮肤在出生 2~3 周时缺乏一个完整的角质层,不足以对抗念珠菌。此外,尽管新生儿的中性粒细胞吞噬杀伤念珠菌的能力与成人相似,它们向感染部位的聚集与成人相比却是时间延迟且数量减少的。新生儿 T 淋巴细胞(包括 CD4⁺ 和 CD8⁺)产生 INF- γ 的能力也低于成人,INF- γ 是重要的巨噬细胞活化因子,且新生儿的巨噬细胞不能完全被 INF- γ 活化。由于不成熟的免疫系统和皮肤黏膜屏障低下,如患儿为早产儿且体重低于 1 000 g 或伴有烧伤样皮损时有高度危险发展为侵袭性感染^[4,14]。

2 临床表现

2.1 皮肤表现

CCC 通常发生于出生后第 1 天,偶尔迟发至最多第 6 天。皮疹表现为 2~4 mm 的红斑疹、丘疹或伴有脓疱,有时最初也可表现为弥漫或全身性的红色斑片。几天后,随着疾病进展,皮损可以表现为脓疱、水疱,偶尔发展为大疱,多种皮损也可同时存在。好发部位包括背部、四肢伸侧、皮肤褶皱部位及掌跖,也可见于头颈部和躯干其他位置,但通常不累及尿布区和口腔。偶尔会发生甲床炎和甲沟炎,累及指趾甲者极少见(见 2.2)。有报道指出,大于 1 000 g 的新生儿通常皮损表现以红斑疹、丘疹和水疱为主;而小于 1 000 g 的极低体重儿皮损表现以皮肤弥漫脱屑、糜烂或烧伤皮炎样皮损为主,易发生系统感染或死亡。1~2 周后患儿皮损脱屑,而掌跖皮损持续时间较长^[4]。

2.2 指/趾甲表现

累及指/趾甲的 CCC 至今至少 16 例,CCC 的甲改变可以与皮肤表现和或系统症状同时发生,也可以单独出现,通常指/趾甲改变出生即有或于出生 2~6 周后发现^[7,8,12]。CCC 的甲改变包括:甲增厚、甲隆起、甲凹点、甲变黄或变白、粗糙和甲沟炎等,可累及数个指/趾甲,偶尔累及全部指/趾甲,随着甲板的生长,2~5 个月后甲改变通常会不伴后遗症的恢复。Sánchez-Schmidt 报道了 6 例经病理和真菌培养证实仅甲板受累无皮肤表现的先天性念珠菌病,均经外用抗真菌药物 4~8 个月后全部痊愈^[8,12]。

2.3 系统表现

当血培养、尿培养或呼吸道灌洗液等真菌培养阳性时,考虑患儿存在系统感染。系统感染多发生于低体重新生儿或伴有烧伤样皮炎皮损的患儿^[4]。其临床表现通常为新生儿呼吸道症状和或念珠菌血症,可伴有白细胞升高、肝酶升高等指标异常,病情严重者预后不良。发展为念珠菌性脑膜炎者较为少见^[10,15]。其中呼吸窘迫为 CCC 系统受累最常见的表现,虽然胎粪污染羊水后也可以引起呼吸窘迫,然而,如果细支气管肺泡和肺血管渗出液中检出大量的菌丝孢子,符合白念珠菌感染,则呼吸症状更倾向于与念珠菌感染有关。有时呼吸道症状也可由于其他原因引起,包括新生儿短暂性呼吸急促、肺透明膜病等,需加以鉴别^[16]。

有报道指出,提示系统播散感染的证据包括:①呼吸系统受累,或其他实验室与临床证据支持新生儿败血症。②出生时体重少于 1 500 g。③曾接受广谱抗生素治疗。④出生过程中曾使用助产器,或新生儿期使用了侵入性器械。⑤系统培养念珠菌阳性。⑥免疫学反应异常的证据^[17]。当存在以上证据时,应考虑胃肠外抗真菌治疗。Carmo 报道了 1 例无皮疹的先天性念珠菌菌血症,该患儿中性粒细胞减少,胎盘病理证实为念珠菌感染。作者指出,新生儿中性粒细胞减少性败血症多由于无法抵御的细菌感染,CCC 多为患儿白细胞增多,这种没有皮疹的菌血症表现仅是偶然情况^[18]。

除以上临床表现外,患儿也可伴有绒毛膜羊膜炎、胎盘炎、或脐带炎。其中绒毛膜羊膜炎和(或)脐带炎在体重 < 1 000 g 的新生儿中较相对高体重新生儿常见。脐带和胎盘的典型表现包括其表面的白色微脓肿,脐带嵌入点也可见有白色

斑点,或广泛的红斑、丘疹,或离散、圆形、黄色皮损,0.5~2 mm 沿脐带成簇排列,与脐管相邻。皮损可迅速变成干的白色鳞屑性皮疹。也有报道发现经剖腹产后,母亲伤口也可发现类似念珠菌样皮炎的改变^[4,6,18-19]。

3 诊 断

CCC 的诊断主要依靠患儿临床表现及相关实验室检查,详细询问病史,找寻母亲和患儿与发病相关的易感因素也非常关键。当怀疑新生儿存在 CCC 时,应尽可能的行皮损、血液、尿液、支气管肺泡灌洗液、脑脊液等标本的真菌培养,胸片、组织病理学等检查,以及检查视网膜等,辅助诊断并判断患儿的受累程度,以指导用药和判断预后。当存在系统累及时,患儿胸片可见间质性肺水肿或肺炎等改变,或白细胞增高、核左移、肝酶增高等,持续的高血糖和尿糖也有过报道^[4,16]。由于一过性的念珠菌血症或念珠菌尿也可能存在,且静脉应用抗真菌药物存在一定的副作用,所以仅当血、尿连续培养阳性时表明是系统感染并应慎重给药。胃液和支气管液存在念珠菌,有时也需考虑到是由于吸入羊水而定植于该部位,应结合相应临床表现以综合判断^[19]。

由于一般情况下甲病孤立存在的先天性念珠菌感染被患儿家属发现较晚,故对于先天性甲念珠菌病的诊断应结合出生后的皮疹情况和真菌培养结果^[8,12]。由于出生前预测宫内感染很难,如在胎儿期即怀疑此病,可以行羊膜穿刺术辅助诊断,但需注意该项操作也可能造成医源性的宫内感染,选择时应谨慎。同时,当存在据胎盘炎、脐带炎、母亲剖腹产切口念珠菌样皮疹时,应高度怀疑患儿存在 CCC,尤其胎盘和脐带上存在具有特征性的皮疹时,均应对以上部位行相应的真菌和或组织病理检查以明确^[19]。而母亲孕期阴道炎症状、绒毛膜炎和胎膜早破对预测该病的存在没有价值,但对 CCC 的诊断有一定帮助。

4 鉴别诊断

CCC 主要与新生儿念珠菌病进行鉴别。新生儿念珠菌病是通过母亲感染念珠菌的产道、乳头或其他外源性的原因感染,于生后第一周内或几周内发现,最常见的部位是口腔、尿布区和肛周,较 CCC 更为常见,严重时也可伴有系统累及。

其他鉴别诊断主要包括其他的新生儿水疱脓疱性疾病,如李斯特菌感染、梅毒、葡萄球菌与疱疹病毒感染、新生儿毒性红斑、新生儿一过性脓疱性黑变病、红疹、药疹和先天鱼鳞病样红皮病红皮病等。其中李斯特菌感染也可表现为出生红斑以及脐带和胎盘典型的白斑、斑块;新生儿暂时性脓疱性黑变病和白疹没有红斑;红疹一般不于出生时出现。以上鉴别疾病多可通过病原学检查加以区分^[4,9]。

累及指/趾甲的鉴别诊断主要包括一些先天性疾病和遗传性疾病如遗传性骨、甲发育不良和 Bart 综合征。甲畸形也可能与母亲怀孕期间用药有关,如苯妥英钠、卡马西平和华法林等^[7]。

5 治疗及预后

由于 CCC 病例较少,主要依赖于经验性治疗。仅累及皮肤和甲的 CCC 具有一定自限性(尤其足月儿),预后较好,皮疹可于 1 周内消退,甲改变经数月也可恢复,几乎不发生任何后遗症^[3]。部分作者建议并给予外用和口服抗真菌药物治疗以减少皮肤和胃肠道中的菌量,以降低系统播散的危险性^[7,12,16]。但是,当怀疑或已证实存在系统感染时(见 2.3),需要加用静脉抗真菌药物,以控制疾病发展^[4]。同时,虽然宫内感染多为白念珠菌,但也有其他菌种的报道,考虑部分光滑念珠菌存在耐药现象,应将菌株鉴定到种,以使用药^[2,3,11]。

常见的外用药物包括咪康唑、酮康唑、克霉唑、环吡酮胺等^[8,12]。外用药剂型也很重要,如封闭的辅料和软膏制剂,释放药物的时间较长,应避免使用,同时保持受累皮肤干燥。口服给药一般可应用制霉菌素^[16]。也有作者建议极低体重儿可应用口服耐受较好的氟康唑治疗,该病例患儿应用氟康唑($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)7 d 后痊愈^[19]。

参照 2009 年指南,两性霉素 B 和氟康唑均为新生儿念珠菌感染的一线用药,参考剂量分别为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,疗程 3 周^[20]。已有报道多经 2~3 周的两性霉素 B 合并外用抗真菌药物治疗^[14,16,21]。两性霉素 B 的不良反应该包括短暂的肾毒性和肝毒性,以及骨髓抑制。使用后需每周监测血常规及肝肾功能。由于其毒副作用是剂量依赖的,一般起始给予 0.25 mg/kg ,每 12 h 增加量至 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。当两性霉素 B 因毒性或体外检测菌株对氟康唑敏感时可考虑应用

氟康唑,必要时,也可以应用 5-氟胞嘧啶和棘白菌素类药物^[3,19-20]。

6 总 结

综上,早期诊断、评估病情、及时用药均对 CCC 的预后具有重要影响,同时,新生儿科和妇产科要良好配合,前者注意新生儿的状态,后者注意脐带、胎盘及母亲的情况,以便综合诊治,减少死亡率。我们建议育龄女性妊娠前行相关检查,在排除或治疗阴道念珠菌病后妊娠,以预防 CCC 的发生。但是,对孕妇念珠菌性阴道炎的抗真菌治疗及羊水培养阳性时是否给予分娩前治疗均仍有争议,有待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Jagtap SA, Saple PP, Dhaliat SB. Congenital cutaneous candidiasis; a rare and unpredictable disease[J]. Indian J Dermatol, 2011, 56(1):92-93.
- [2] Krallis N, Tzioras S, Giapros V, et al. Congenital candidiasis caused by different Candida species in a dizygotic pregnancy [J]. Pediatr Infect Dis J, 2006, 25(10):958-959.
- [3] Arai H, Goto R, Matsuda T, et al. Case of congenital infection with Candida glabrata in one infant in a set of twins[J]. Pediatr Int, 2002, 44(4):449-450.
- [4] Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines[J]. Pediatrics, 2000, 105(2):438-444.
- [5] 吴湘兰, 杨军. 先天性白色念珠菌败血症 2 例报告[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(2): 146.
- [6] Tiraboschi IC, Niveyro C, Mandarano AM, et al. Congenital candidiasis: confirmation of mother-neonate transmission using molecular analysis techniques[J]. Med Mycol, 2010, 48(1): 177-181.
- [7] Clegg HW, Prose NS, Greenberg DN. Nail dystrophy in congenital cutaneous candidiasis [J]. Pediatr Dermatol, 2003, 20(4):342-344.
- [8] Raval DS, Barton LL, Hansen RC, et al. Congenital cutaneous candidiasis: case report and review [J]. Pediatr Dermatol, 1995, 12(4):355-358.
- [9] Florens A, Maggolino G, Kamat M, et al. A full-term infant with rash at birth. Congenital cutaneous candidiasis[J]. Pediatr Ann, 2010, 39(9):551-554.
- [10] Barone SR, Krilov LR. Neonatal candidal meningitis in a full-term infant with congenital cutaneous candidiasis[J]. Clin Pediatr (Phila), 1995, 34(4):217-219.
- [11] Ibara AS, Marcocelles P, Le Martelot MT, et al. Two cases of systemic Candida glabrata infection following in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004, 23(1):53-56.
- [12] Sánchez-Schmidt JM, Vicente-Villa MA, Viñas-Arenas M, et al. Isolated congenital nail candidiasis: report of 6 cases[J]. Pediatr Infect Dis J, 2010, 29(10):974-976.
- [13] 席丽艳, 福岛和贵, 淹泽香代子, 等. 从母婴分离的念珠菌 DNA 分型研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(8):478-481.
- [14] Waguespack-LaBiche J, Chen SH, Yen A. Disseminated congenital candidiasis in a premature infant[J]. Arch Dermatol, 1999, 135(5):510-512.
- [15] Nouri-Merchaoui S, Mahdhaoui N, Fekih M, et al. Systemic congenital candidiasis, a rare condition in neonates; case report in a premature infant [J]. Arch Pediatr, 2011, 18(3):303-307.
- [16] Cosgrove BF, Reeves K, Mullins D, et al. Congenital cutaneous candidiasis associated with respiratory distress and elevation of liver function tests; a case report and review of the literature [J]. J Am Acad Dermatol, 1997, 37(5 Pt 2):817-823.
- [17] Johnson DE, Thompson TR, Ferreiri P. Congenital candidiasis [J]. Am J Dis Child, 1981, 135:273-275.
- [18] Carmo KB, Evans N, Isaacs D. Congenital candidiasis presenting as septic shock without rash [J]. Arch Dis Child, 2007, 92(7):627-628.
- [19] Diana A, Epiney M, Ecoffey M, et al. "White dots on the placenta and red dots on the baby": congenital cutaneous candidiasis--a rare disease of the neonate[J]. Acta Paediatr, 2004, 93(7):996-999.
- [20] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis; 2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5):503-535.
- [21] Wang SM, Hsu CH, Chang JH. Congenital candidiasis [J]. Pediatr Neonatol, 2008, 49(3):94-96.

[收稿日期] 2011-08-02

[本文编辑] 王 飞