

## • 病例报告 •

## 慢性皮肤黏膜念珠菌病 1 例

王爱平 万喆 涂平 陈伟 李若瑜

(北京大学第一医院皮肤性病科, 北京 100034)

**【摘要】** 报道慢性皮肤黏膜念珠菌病 1 例。表现为口腔和皮肤损害, 真菌镜检可见大量假菌丝, 真菌培养为白念珠菌; 皮损组织病理显示为感染肉芽肿改变, 在角质层中可见大量真菌菌丝; 实验室检查未见明显免疫缺陷和内分泌异常。口服氟康唑治疗痊愈。

**【关键词】** 慢性皮肤黏膜念珠菌病; 白念珠菌; 氟康唑

**【中图分类号】** R 756.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-3827(2011)06-0352-03

## 1 临床资料

患者女, 20 岁, 因口腔溃疡 18 a, 伴唇部皮损 3 a, 逐渐加重并波及头面部, 于 2011 年 1 月 6 日第 3 次就诊我科。患者自 2 岁始发现口腔黏膜有糜烂和白膜损害, 自觉症状轻微, 在外院确诊为“口腔念珠菌感染”。几年来多口含制霉菌素片 1~2 片/d 治疗, 严重时间断口服伊曲康唑或氟康唑治疗, 口腔黏膜损害时轻时重, 至今未愈。3 a 前始唇部皮肤出现红肿、脱皮、干裂、结痂, 逐渐加重扩展, 以上唇明显, 有时伴瘙痒, 曾在外院按“唇炎”对症处理无效。于 2010 年 6 月 8 日首诊于我科, 经系统检查和真菌学检查确诊为由白念珠菌引起的慢性皮肤黏膜念珠菌病, 血液代谢筛查结果提示有多种氨基酸水平降低, 游离肉碱水平显著降低。因患者顾虑口服抗真菌药物的副作用, 因此, 继续采用局部抗真菌药物治疗, 同时口服生物素 (20 mg/d)、左旋肉碱 (1 g/d)、维生素 B<sub>12</sub> (60 mg/d)、叶酸 (30 mg/d) 和甲钴胺 (1 500 μg/d) 治疗, 效果不明显。2 年半前患者的鼻部和左颧部出现了皮损, 于 2010 年 1 月 14 日第 2 次就诊我科, 左颧部皮损真菌学和组织病理学检查符合慢性皮肤黏膜念珠菌病。患者仍不同意系统抗真菌药物治疗, 之后皮损继续增多波及右颧部皮肤、头皮、背部和左外耳, 且口腔和唇部损害亦扩展加重。发病以来, 患者无发热、吞咽困难等全身不适感。否认系统疾病史; 12 岁月经来潮, 规律; 否认家族史。

**体格检查** 一般情况良好, 发育正常, 营养中等, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 心肺腹检查未见明显异常。皮肤科情况: 双唇及唇周皮肤呈红色肉芽肿样损害, 表面有结痂和脱屑, 上唇损害至鼻孔部, 境界清楚; 鼻翼、颧部、左耳廓、头皮及背部皮肤可见数个小的红色肉芽肿样损害, 表面有脱屑和结痂, 境界清楚 (见图 1)。口腔黏膜有红色糜烂、白膜损害; 舌体呈沟纹状改变, 舌缘水肿; 伴口角炎 (见图 2)。甲板正常。

**实验室检查** 血尿常规、血沉、血生化、抗核抗体、T 细胞亚群、甲状腺及甲状旁腺功能检查未见明显异常; IgG 增高 (22.6 g/L), IgA (3.4 g/L) 及 IgM (0.8 g/L) 正常; 补体 C<sub>3</sub> 正常 (1.04 g/L), C<sub>4</sub> 降低 (0.07 g/L); 白蛋白降低 (53.8%), γ 球蛋白增高 (25.6%)。血液代谢筛查显示精氨酸 8.19 μmol/L (10~60 μmol/L)、瓜氨酸 6.40 μmol/L (10~50 μmol/L)、谷氨酸 89.22 μmol/L (100~760 μmol/L) 和蛋氨酸 10.78 μmol/L (13~60 μmol/L) 降低; 苏氨酸 66.17 μmol/L (22~62 μmol/L) 增高; 瓜氨酸/精氨酸比为 0.78 (1~10); 游离肉碱 19.29 μmol/L 降低 (30~60 μmol/L) 提示患者营养状况不佳, 继发性肉碱缺乏。左颧部皮损活检 HE 染色显示表皮高度角化亢进及角化不全, 表皮假上皮瘤样增生; 真皮全层至皮下脂肪弥漫及结节性淋巴细胞、浆细胞为主浸润, 部分区域有组织细胞、嗜酸性细胞, 为感染肉芽肿改变 (见图 3); 且在角质层中可见大量的真菌菌丝 (见图 4)。PAS 染色证实在角质层中有大量真菌菌丝 (见图 5)。皮损和口腔黏膜真菌镜检均可见大量假菌丝; 真菌培养为白念珠菌。3 次就诊分离出的白念珠菌均进行了抗真菌药物的药敏试验,

作者简介: 王爱平, 女 (汉族), 主任医师, E-mail: wangap@medmail.com.cn

通讯作者: 李若瑜, E-mail: lry0660@gmail.com

首次分离菌株对氟康唑的 MIC 值为 64 mg/L (R), 5-FC ≤ 0.125 mg/L (S), 伊曲康唑 16 mg/L (R), 伏立康唑 16 mg/L (R), 卡泊芬净 0.25 mg/L (S), 米卡芬净 0.03 mg/L (S), 特比萘芬 16 mg/L (R)。第 2 次分离菌株对氟康唑的 MIC 值为 ≥ 128 mg/L (R), 5-FC ≤ 4 mg/L (S), 伊曲康唑 ≥ 4 mg/L (R), 伏立康唑 ≥ 8 mg/L (R), 两性霉素 B ≤ 0.5 mg/L (S)。第 3 次分离菌株对氟康唑的 MIC 值为 4 mg/L (S), 5-FC ≤ 4 mg/L (S), 伊曲康唑 1 mg/L (R), 伏立康唑 0.5 mg/L (S), 两性霉素 B ≤ 0.5 mg/L (S)。

治疗 给予患者口服氟康唑, 首剂 400 mg, 之后 200 mg/d, 同时外用盐酸特比萘芬乳膏。1 周后患者

复诊, 自诉服药当天症状有明显改善, 原刷牙及吃饭时双颊有灼痛感, 服药后症状明显缓解, 口角炎症状明显改善, 食欲大增。所有的皮损明显缩小, 双唇红轮廓显现。3 个月后电话随访, 患者表示皮肤黏膜损害基本消退, 通过电子邮件传送照片显示其鼻翼、颧部、双唇及唇周皮损消退, 遗留萎缩性瘢痕 (见图 6~7)。嘱患者每周减少 1 天服药。7 个月后患者第 4 次就诊, 皮肤黏膜损害痊愈 (见图 8~9), 真菌镜检和培养均阴性, 检测血浆 (1-3)-β-D-葡聚糖 (G 试验) 阴性, 嘱患者逐步减少氟康唑用量, 观察皮肤黏膜的变化。7 个月服药期间患者无明显的不适感, 定期复查血常规及肝肾功能正常。



图 1 面部皮损 图 2 口腔和舌体的损害 图 3 皮损组织病理呈感染肉芽肿改变 (HE 染色, ×100) 图 4 角质层中可见大量真菌菌丝 (HE 染色, ×400) 图 5 角质层中可见大量真菌菌丝 (PAS 染色, ×400) 图 6~7 治疗 3 个月后 图 8~9 治疗 7 个月后

Fig. 1 Lesion on the face Fig. 2 Lesion in the mouth and tongue Fig. 3 Pathology (HE stain, ×100) Fig. 4 Pathology (HE stain, ×400): hyphae in the corneum layer Fig. 5 Pathology (PAS stain, ×400): hyphae in the corneum layer Fig. 6-7 Three months after treatment Fig. 8-9 Seven months after treatment

## 2 讨 论

慢性皮肤黏膜念珠菌病 (chronic mucocutaneous candidiasis, CMC) 是一种罕见的、有先天性免疫学或内分泌学异常, 出现持续性或复发性白念珠菌所引起的黏膜、皮肤和甲板的感染。多在 3 岁内发病, 一般口腔最先累及, 随后扩展至头皮、躯干、手足和甲板<sup>[1]</sup>。其发病机制主要为 T 淋巴细胞功能缺陷, 尽管大多数患者 T 淋巴细胞数目正常, 但对念珠菌抗原无反应, 这是本病重要的致病因素。而 B 淋巴细胞功能是正常的, 机体能产生抗体, 仅有少数 CMC 患者血清 IgM 水平低下, 并存在选择性

IgA 缺陷, 因此, CMC 不会发展至全身念珠菌病<sup>[2]</sup>。儿童期 CMC 有 4 种临床类型, 为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、伴有一系列内分泌疾病 (最常见甲状旁腺、肾上腺或甲状腺机能减退) 和没有可以辨认的遗传因素和内分泌疾病。成人类型的 CMC 可伴胸腺瘤、多种内分泌系统紊乱以及自身免疫病<sup>[1]</sup>。该患者 2 岁始发病, 口腔最先受累, 15 岁后皮肤受累, 目前无甲板损害, 无明显的免疫学和内分泌学异常, 符合儿童期 CMC 的第 4 种临床类型。Suzuki 等<sup>[3]</sup>对 1 例 CMC 患者监测血浆 (1-3)-β-D-葡聚糖为 20.14 pg/mL。江蕾薇

等<sup>[4]</sup>最近报道 1 例 CMC 患者,监测其血浆 (1-3) - $\beta$ -D-葡聚糖为 47.93 pg/mL (10 ~ 20 pg/mL),明显增高,认为 CMC 为深部真菌感染。本例患者治疗前未监测 G 试验,治疗 7 个月后监测 G 试验显示阴性,是否所有的 CMC 患者 G 试验都有异常,有待今后临床进一步观察。

对 CMC 的治疗方法主要采用抗真菌药物治疗,其次是免疫治疗等<sup>[2]</sup>。抗真菌药物治疗的报道多种多样,但经验有限<sup>[5]</sup>。克霉唑、酮康唑、氟胞嘧啶和两性霉素 B 治疗 CMC 有一定的疗效<sup>[2]</sup>,但氟康唑和伊曲康唑的出现以其有效安全成为了 CMC 治疗的新选择。美国感染病学会 2009 年更新的念珠菌病治疗临床实践指南首推应用氟康唑<sup>[6]</sup>,剂量 6 ~ 12 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>。Lingelbach 等<sup>[7]</sup>报道了 1 例 CMC 合并食道狭窄患者用不同抗真菌药物治疗无效,最后采用高剂量氟康唑和内镜扩张术治疗获得成功。其次可选择伊曲康唑,剂量 5 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>。Tosti 等<sup>[8]</sup>应用伊曲康唑 200 mg/d 2 个月成功治疗 2 例儿童 CMC。最近 Peñate 等<sup>[9]</sup>报道应用伏立康唑成功治疗 CMC。也有报道用泊沙康唑成功治疗耐唑类药物白念珠菌引起的 CMC<sup>[10]</sup>。卡泊芬净也有治疗成功病例报道<sup>[11]</sup>。Suzuki 等<sup>[3]</sup>报道应用米卡芬净成功治疗 1 例耐药念珠菌属引起的 CMC。这名患者在确诊 CMC 后应用转移因子、白介素-2、酮康唑和克霉唑治疗,之后出现食道念珠菌病,CD<sub>4</sub>是 376/mL;真菌培养为白念珠菌和光滑念珠菌,这两株菌对伊曲康唑耐药,但对米卡芬净和两性霉素 B 敏感 (MIC < 0.03 mg/L)。遂给予米卡芬净 75 mg/d,治疗 1 个月痊愈。此外,CMC 病变创面也可用 0.25% 两性霉素 B 溶液或制霉菌素治疗<sup>[2]</sup>。

口服抗真菌药物治疗后,一般 5 ~ 7 d 黏膜损害消失,2 周后皮损开始缓解。因抗真菌治疗并未改变宿主的免疫功能,停药后很快复发。因此,患者需要长期用药,为防止病原菌耐药,抗真菌治疗应有合适的停药期,或交替使用几种抗真菌药物,还应定期进行体外药敏试验监测耐药菌株的出现<sup>[2]</sup>。对于自身免疫多内分泌腺病-念珠菌病-外胚层发育不全综合征 (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APECED) 患者需要终身口服抗真菌药物治疗,研究显示 31.4% 的患者白念珠菌对氟康唑的敏感性降低。从 23 例 APECED 患者中分离出 43 株白念珠菌,18 株

为氟康唑剂量依赖敏感 (16 ~ 32 mg/L),25 株为氟康唑敏感 ( $\leq$ 8 mg/L)。这些菌株对两性霉素 B 和棘白菌素类高度敏感,泊沙康唑和伏立康唑对所有菌株亦有活性。提示外用两性霉素 B 安全有效;泊沙康唑、伏立康唑和棘白菌素类药物在一些复杂的病例可能是有效的<sup>[12]</sup>。该患者在不同的时间分离出的白念珠菌进行的抗真菌药物的敏感性研究显示,白念珠菌对氟康唑前 2 次均显示耐药,第 3 次则显示敏感;对伊曲康唑则 3 次均显示为耐药;对伏立康唑前 2 次均显示耐药,第 3 次则显示敏感,其结果与氟康唑相似,而患者从未使用过伏立康唑,是否为伏立康唑与氟康唑有交叉耐药有待进一步观察。3 次对氟胞嘧啶和两性霉素 B 均显示敏感,1 次结果显示对卡泊芬净和米卡芬净敏感。该患者 18 a 前确诊为口腔念珠菌感染,因为其母亲恐惧药物副作用,仅给予局部用药,只在口腔损害较重时间断口服过氟康唑或伊曲康唑,一旦损害有所控制即停药,导致了患者口腔损害迁延不愈。由于口腔损害存在,导致患者进食受影响,出现了营养状况不佳,继发性肉碱缺乏。机体的这种状况可能降低患者的免疫功能。尽管化验 T 淋巴细胞数目正常,但可能存在功能缺陷。使得患者口腔损害迁延不愈,逐渐加重,波及皮肤。患者既往间断口服氟康唑治疗,但由于疗程短,疗效不明显。根据药敏结果,我们给予患者口服氟康唑治疗,3 个月后患者皮肤黏膜损害基本痊愈,但遗留了萎缩性瘢痕。目前在逐步减少氟康唑用量,观察皮肤黏膜的变化。从这个患者的疾病发展过程,我们体会对于 CMC 应该早期诊断,早期治疗,以免出现一些后遗症。

也可按免疫学检查结果给予患者相应的免疫学治疗,如免疫增强剂西咪替丁 300 mg 4 次/d,有报道可恢复细胞介导的免疫缺陷<sup>[3]</sup>。此外,近年来,使用丙种球蛋白、细菌及其产物 (如卡介苗)、骨髓移植、胎儿胸腺组织移植及白细胞输入等方法,效果显著<sup>[2]</sup>。铁质和维生素类缺乏者最易受念珠菌感染而引发念珠菌病,因而,对 CMC 的治疗亦应注意铁和维生素类的补充<sup>[2]</sup>。该患者曾单独给予相应的补充治疗无效,应作为抗真菌治疗的辅助治疗。

#### 参考文献

- [1] 王端礼. 医学真菌学——实验室检验指南 [M]. 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 189-201.

临床上根据角膜损伤后感染史,结合病灶特征,可做出初步诊断,但实验室检查找到真菌和菌丝是确诊的依据,尽早确诊对治疗具有重大指导意义,是提高真菌性角膜炎治疗成功率的关键<sup>[9]</sup>。

丝状真菌穿透性强,菌丝能穿透深层基质侵犯角膜后弹力层,甚至进入前房侵犯虹膜和眼内组织,故真菌性角膜炎治疗必须从速。溃疡阶段是真菌生长繁殖的旺盛期,治疗应首选真菌敏感性药物,其次真菌潜伏入角膜组织后十分顽固,即使诊断明确,用药及时,但仍有 15%~27% 患者病情难以控制。这可能和致病的真菌侵袭性、毒性、耐药性及伴发炎症反应强烈有关,故要求抗真菌药与溃疡面保持持续接触,使药物在深部组织达到足够浓度,才能抑制真菌的生长及繁殖<sup>[6]</sup>,此时需要考虑手术治疗,包括清创术、结膜瓣遮盖术和角膜移植术。本例患者在用药同时,每天行清创术,早期施行病灶清创术可促进药物进入角膜基质,提高病灶中的药物浓度和清除病原体;结膜瓣遮盖术可清除角膜真菌,同时利用结膜瓣供血充分特点,提高药物的渗透性,使角膜局部的药物浓度增高,达到消灭真菌的目的,但为病理性愈合,遗留明显的角膜瘢痕。角膜溃疡接近或已经穿孔者,可考虑行角膜移植术,以穿透性角膜移植术为宜<sup>[10]</sup>。

## 参考文献

- [1] 冯广忠,李鹤玉,盛宇,等. 14 例茄病镰刀菌所致角膜溃疡临床分析[J]. 中国真菌学杂志, 2009, 4(3): 144-147.
- [2] 吴绍熙. 现代医学真菌检验手册[M]. 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005.
- [3] de Hoog GS, Guarro J. Atlas of clinical fungi[M]. Spain, CBS & universitat Rovirai Virgili Reus, 1995: 31-668.
- [4] 葛坚. 眼科学[M]. 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 182.
- [5] 陈淑贞,黄肇薇,李庆安. 尖孢镰刀菌致角膜溃疡 1 例[J]. 中国实用眼科杂志, 2002, 20(12): 956.
- [6] 钟白玉,王鹰,刁庆春. 茄病镰刀菌致角膜溃疡 1 例[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2003, 19(3): 261.
- [7] 王美芳,赵俊英,高立新. 镰刀菌致急性真菌性角膜炎[J]. 临床皮肤科杂志, 2008, 37(6): 372-373.
- [8] 王洁,胡利发,李颖,等. 镰刀菌致急性角膜炎 1 例[J]. 西北国防医学杂志, 2009, 30(5): 356.
- [9] 胡楠,徐凯,吴玉宇,等. 流式细胞术检测眼部镰刀菌对两性霉素 B 和氟康唑的药物敏感性[J]. 眼科研究, 2009, 27(10): 911-914.
- [10] Jusoh S, Omar E, Ravichandran M, et al. *Fusarium* sp. in severe contact lens related fungal keratitis[J]. Int J Ophthalmol, 2008, 8(4): 661-669.

[收稿日期] 2011-05-10

[本文编辑] 卫凤莲

(上接第 354 页)

- [2] 刘宣玲,华红. 慢性皮肤黏膜念珠菌病[J]. 北京口腔医学, 2005, 4(1): 67-69.
- [3] Suzuki T, Imamura A. A case of chronic mucocutaneous candidiasis cured with micafungin[J]. Kansenshogaku Zasshi, 2005, 79(2): 143-148.
- [4] 江蕾薇,蒋燕萍,刘素琴,等. 慢性皮肤黏膜念珠菌病 1 例[J]. 中国皮肤性病杂志, 2010, 24(3): 269-272.
- [5] 徐世正. 译. 安德鲁斯临床皮肤病学[M]. 9 版. 北京: 科学出版社, 2004: 375-376.
- [6] 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.
- [7] Lingelbach A, Seidl HP, Frimberger E, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis with severe esophageal stricture[J]. Mycoses, 2003, 46(Suppl 1): 15-18.
- [8] Tosti A, Piraccini BM, Vincenzi C, et al. Itraconazole in the treatment of two young brothers with chronic mucocutaneous candidiasis[J]. Pediatr Dermatol, 1997, 14(2): 146-148.
- [9] Peñate Y, Hernández J, Hernández-Machín B, et al. Therapy with voriconazole for a case of chronic mucocutaneous candidiasis[J]. Actas Dermosifiliogr, 2006, 97(10): 679-680.
- [10] Firinu D, Massidda O, Lorrain MM, et al. Successful treatment of chronic mucocutaneous candidiasis caused by azole-resistant *Candida albicans* with posaconazole[J]. Clin Dev Immunol, 2011: 283239. Epub 2010 Dec 1.
- [11] Jayasinghe M, Schmidt S, Walker B, et al. Successful treatment of azole-resistant chronic mucocutaneous candidiasis with caspofungin[J]. Acta Derm Venereol, 2006, 86(6): 563-564.
- [12] Rautemaa R, Richardson M, Pfaller MA, et al. Activity of amphotericin B, amidulafungin, caspofungin, micafungin, posaconazole, and voriconazole against *Candida albicans* with decreased susceptibility to fluconazole from APECED patients on long-term azole treatment of chronic mucocutaneous candidiasis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 62(2): 182-185.

[收稿日期] 2011-05-04

[本文编辑] 王 飞