

· 病例报告 ·

慢性皮肤黏膜念珠菌病 1 例

王爱平 张黎黎 段周英 杨勇 李若瑜

(北京大学第一医院皮肤性病科, 北京 100034)

【摘要】 报道 1 例慢性皮肤黏膜念珠菌病。患者女, 16 岁。1 岁开始发病, 持续存在口腔、皮肤、甲板损害, 真菌镜检阳性, 真菌培养为白念珠菌, 皮损组织病理为感染肉芽肿改变, 在角质层中可见大量真菌菌丝, 内分泌功能和免疫学检查未见明显异常。口服伊曲康唑治疗有效。

【关键词】 慢性皮肤黏膜念珠菌病; 白念珠菌; 伊曲康唑

【中图分类号】 R 756.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-3827(2011)04-0227-03

1 临床资料

患者女, 16 岁, 因口腔损害伴面部和会阴部皮损及甲板改变 15 a 于 2006 年 5 月 16 日来我科就诊。患者自 1 岁开始口腔出现溃烂和白膜, 双侧腹股沟区域亦出现红色皮损。之后在前额及头顶出现红色皮损, 逐渐增大增多, 部分融合, 上结黄黑色厚痂, 抠破后有脓血流出。11 a 前始发顶部皮疹经过治疗(具体不详)后明显好转, 厚痂脱落, 头发明显变稀疏。10 a 前始患者的鼻部、双颊、耳廓又出现类似皮损改变, 增生明显, 上结黑黄色厚痂。曾多次就诊于当地医院以“疣状皮肤结核”给予抗结核治疗无效。发病以来, 患者未伴有其他不适感。否认系统疾病史, 否认家族史。

体格检查: 一般情况良好, 各系统检查未见明显异常。皮肤科情况: 口腔颊黏膜可见红色糜烂面, 上覆白膜, 合并口角炎。面部皮损主要分布在额部、右面颊部、鼻部及外耳部, 表现为大小不一的红色增生性皮损改变, 表面有厚的结痂, 以鼻部损害最重, 呈大的红色增生性斑块, 表面覆盖黄黑色结痂(见图 1)。外生殖器、肛周皮肤可见境界清楚的潮湿红斑、脱屑。右手无名指甲板、左手拇指和无名指甲板呈全甲板增厚、黄白色, 甲周轻度红肿; 双手皮肤轻度增厚、粗糙、皲裂, 境界不清(见图 2); 双足皮肤及部分甲板呈现类似改变。头皮未见皮损, 但头发呈明显稀疏改变。实验室检查: 血尿常规、血沉、血生化全项、抗核抗体正常。免疫

球蛋白为多克隆性, 未见单克隆免疫球蛋白区带, IgG (24.30 g/L) 和 IgA (4.30 g/L) 轻度升高; IgM、IgE、补体 C3、补体 C4 在正常水平。T 淋巴细胞亚群分析 CD_4^+ T 细胞轻度降低; CD_8^+ T 细胞轻度升高; CD_4^+/CD_8^+ 轻度降低。内分泌腺功能检查显示甲状腺、甲状旁腺功能及肾上腺皮质功能均正常。遗传代谢筛查显示生物素酶部分缺乏, 瓜氨酸、精氨酸、肉碱浓度降低, 考虑为继发性改变; 尿液气相色谱质谱分析不支持典型多种羧化酶缺乏症。胸片显示右侧胸膜肥厚, 左侧少量胸水; PPD 试验阴性; 抗结核杆菌抗体 IgM 阴性。口腔、鼻部皮损、指甲、外阴、肛周皮损真菌镜检均可见大量假菌丝及孢子(见图 3); 真菌培养为乳白色酵母样菌落生长, 菌种鉴定为白念珠菌。皮损组织病理 HE 染色显示为慢性炎性肉芽肿改变; PAS 染色在角质层内可见大量真菌菌丝、孢子和芽生孢子(见图 4~5)。

诊断: 慢性皮肤黏膜念珠菌病。

治疗: 给予患者口服伊曲康唑 300 mg/d 治疗, 同时建议患者合理饮食, 加强营养。10 周后患者复诊, 口腔、会阴部、手足损害基本消退; 除鼻部损害外的面部皮损基本消退, 鼻部损害明显缩小, 结痂基本消退(见图 6)。左右手的无名指甲板基本恢复正常; 左手拇指甲板 1/2 已经恢复正常(见图 7), 足趾甲甲板仍然增厚, 趾甲甲周皮肤正常。对口腔、外阴、肛周、指甲及鼻部损害真菌镜检均为阴性。之后给予患者口服伊曲康唑 200 mg/d 继续治疗, 11 个月后患者发来照片显示, 鼻部皮损仍然存在, 但明显缩小(见图 8), 其余皮损及黏膜损害消退, 手指甲甲板

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

通讯作者: 李若瑜, E-mail: lry0660@gmail.com

全部正常 (见图 9)。最近电话随访其父母,患者目前已经上大学,为了防止皮损复发,每年患者不定期

服用伊曲康唑数月,病情稳定,皮损没有复发。但是患者头顶部明显稀疏的头发没有改善。



图 1 患者面部皮损 图 2 患者手部皮损及甲板损害 图 3 真菌镜检可见大量假菌丝及孢子 (×400) 图 4 在角质层中可见大量真菌菌丝 (PAS 染色, ×400) 图 5 在角质层中可见大量真菌孢子 (PAS 染色, ×400) 图 6 经伊曲康唑治疗 10 周后患者面部皮损改善情况 图 7 经伊曲康唑治疗 10 周后指甲损害改善情况 图 8 经伊曲康唑治疗 11 个月后患者面部皮损改善情况 图 9 经伊曲康唑治疗 11 个月后指甲损害改善情况

Fig. 1 Lesions in the face Fig. 2 Lesions on the hand and finger nail Fig. 3 Pseudohyphae and spores under microscopy (×400) Fig. 4 Hyphae within stratum corneum (PAS stain, ×400) Fig. 5 Spores within stratum corneum (PAS stain, ×400) Fig. 6 Lesions in the face after 10-week itraconazole treatment Fig. 7 Lesions on the hand and finger nail after 10-week itraconazole treatment Fig. 8 Lesions in the face after 11-month itraconazole treatment Fig. 9 Lesions on the hand and finger nail after 11-month itraconazole treatment

2 讨 论

慢性皮肤黏膜念珠菌病 (chronic mucocutaneous candidiasis, CMC) 是一组罕见的临床综合征,其特点是慢性反复性的皮肤、甲及黏膜的表浅念珠菌感染,绝大部分是由白念珠菌引起^[1-2]。常从婴儿期开始发病,也可发生于新生儿期或成年。初发症状为口腔白膜或婴儿的尿布皮炎,随后口唇、甲周及甲、皮肤、会阴部受累。口腔损害多呈弥漫性,常见口角炎和唇裂。Liu 等^[3]报道最常见的口腔表现为增生、结节样损害、不易剥除的白色斑片和深的裂隙,舌头是最常受累部位。皮损可局限或广泛,也可波及深部组织发生肉芽肿。皮损可呈红斑、丘疹、结节,表面结痂,疣状增殖,可发展成皮角^[1]。损害多发生于面部,也可见于头皮,头皮受累类似黄癣,可形成脱发^[2]。甲板常全层受累,呈灰白色,明显增厚、变形及甲缘缺失;甲沟充血、水肿及指尖常呈杵状^[1]。皮损组织病理显示表皮有

明显角化过度、棘层肥厚、乳头状瘤样增生;真皮有致密细胞浸润,由淋巴细胞、中性粒细胞、浆细胞和多形核巨细胞组成,浸润可扩展到皮下组织;通常仅在角质层可见菌丝和 (或) 孢子,但少数病例的真菌成分也见于毛发^[1,4]。刘洁等^[4]研究显示 CMC 的甲板严重破坏,有裂隙形成,甲板中可见大量杂乱无章的假菌丝,侵犯甲板全层;扫描电镜可见甲板腹侧面大量空洞形成,空洞中有弯曲的菌丝穿入。毛发扫描电镜显示毛鞘表面可见菌丝,毛干表面有菌丝附着,毛小皮破坏,游离缘翻起,支持念珠菌可直接侵犯毛发。

CMC 患者多伴有免疫和内分泌腺的异常,通常存在 T 淋巴细胞功能缺陷^[1]。部分 CMC 患者具有家族易感性,50% 以上伴有某些免疫缺陷内分泌疾病,如甲状腺、甲状旁腺、肾上腺皮质功能低下等,目前这类疾病称之为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)。该病为常染色体隐性遗传性疾病,致病基因是自身免疫调节基因(autoimmune regulator, AIRE)位于 21 号染色体(21q22.3)^[5],最常见的临床表现为 CMC、甲状旁腺功能低下和 Addison's 病,3 种疾病中至少有 2 种才可诊断。

该患者 1 岁开始发病,损害波及口腔、皮肤、甲板 and 会阴部,多处皮损真菌镜检阳性,真菌培养为白念珠菌,组织病理显示为感染性肉芽肿改变,在角质层中可见大量真菌菌丝,CMC 诊断明确。患者内分泌腺功能检查正常,又无外胚叶发育不良表现,因此不符合 APECED。但患者 T 淋巴细胞亚群有轻度异常,PPD 试验阴性,提示患者存在一定的细胞免疫缺陷,可能是本病发生发展的重要因素。此外,患者的生物素酶部分缺乏也可能是导致 T 淋巴细胞功能缺陷的原因之一。对于 CMC 的治疗必须系统使用氟康唑、伊曲康唑或酮康唑,并且需要长期、反复使用,且高于通常推荐的剂量^[6]。我们给予患者口服伊曲康唑治疗,10 周后皮损大部分消退,但鼻部损害改善缓慢,继续服药治疗 11 个月显示鼻部皮损明显缩小,但仍然未全部消退,指甲甲板全部恢复正常。因抗真菌治疗并未改变宿主的免疫功能,故停药后可能复发。长期用药可能引起致病真菌耐药,所以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,以防止病原菌耐药,必要时可定期进行体外药敏试验以监测耐药株的出现。该患者这几年来就采用了不定时的口服伊曲康唑治疗维持病情稳定,但疾病所造成的脱发却无法恢复。因此,对这类疾病应该早期诊断,早期治疗,以防止一些并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] 王端礼. 医学真菌学-实验室检验指南[M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 189-216.
- [2] 陈剑, 王丹, 李若瑜. 慢性皮肤黏膜念珠菌病[J]. 临床皮肤科杂志, 2002, 31(8): 477-478.
- [3] Liu X, Hua H. Oral manifestation of chronic mucocutaneous candidiasis: seven case reports[J]. J Oral Pathol Med, 2007, 36(9): 528-532.
- [4] 刘洁, 雷鹏程, 李世荫. 1 例慢性皮肤黏膜念珠菌病病理及扫描电镜观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2000, 29(6): 362-363.
- [5] Atkinson TP, Schaffer AA, Grimbacher B, et al. An immune defect causing dominant chronic mucocutaneous candidiasis and thyroid disease maps to chromosome 2p in a single family[J]. Am J Hum Genet, 2001, 69(4): 791-803.
- [6] 徐世正, 译. 安德鲁斯临床皮肤病学[M]原书第 9 版. 北京: 科学出版社, 2004: 375-376.

[收稿日期] 2011-02-01

[本文编辑] 王 飞

· 消息 ·

CBS 医学真菌学习班

CBS 医学真菌学习班(CBS Course Medical Mycology)(汉语版)将于 2011 年 11 月 19~29 日在中国南京举办。该学习班由中华医学会皮肤性病学会真菌学组、中国微生物学会(CSM)和荷兰真菌多样化研究中心(CBS)联合举办。讲课内容和实习内容均按照 CBS 学习班的内容和风格,学习班教材以 G. S. de Hoog 教授《临床真菌图谱 Atlas of Clinical Fungi》为主,并提供该图谱汉语版 CD-ROM。由 CBS 提供所有实习菌种标准菌株。学习班还提供真菌学名词和真菌形态的学习软件,帮助学员学习正确的真菌菌名的英语和拉丁语发音。G. S. de Hoog 教授将负责整个学习班真菌多样性及系统发育,真菌分类主题的讲课,同时邀请中国真菌学专家授课。学习班将授予国家级继续教育 I 类学分和证书。

一 授课专家 G. S. de Hoog 教授, 李若瑜教授, 刘维达教授, 各领域真菌学专家

二 授课语言 英语(配翻译); 汉语

三 教材 《临床真菌图谱 Atlas of Clinical Fungi》(第三版, CD-ROM 汉语版)。

四 地点 中国医学科学院南京皮肤病研究所(中国江苏省南京市蒋王庙街 12 号 210042)

五 学习费用 2 800 元(含教材, 不含食宿, 在读研究生人民币 1 400 元)

六 联系人 李若瑜教授 lry0660@gmail.com 刘维达教授 liumyco@hotmail.com

邓淑文博士 shuwen.deng@gmail.com