

1例非HIV感染者马尔尼菲篮状菌肺炎伴溶骨性破坏

李艳玲¹, 李日平²

1. 玉林市第一人民医院检验科, 广西 玉林 537000; 2. 玉林市第一人民医院呼吸内科, 广西 玉林 537000

摘要:目的 探讨1例以骨痛、肌肉疼痛为首发症状的HIV阴性患者播散性感染马尔尼菲篮状菌(*Talaromyce marneffeii*, *T.marneffeii*)肺炎伴溶骨性破坏病例的临床特征和诊疗过程,为马尔尼菲篮状菌病流行地区免疫功能正常人群的这种罕见病诊疗提供参考资料。**方法** 现收集该病例的影像学检查结果、实验室检测结果、临床诊治过程及流行病学特点等资料进行分析。**结果** 该患者广西人,67岁,2型糖尿病患者,无免疫受损基础疾病,临床表现以肺部症状及骨痛、肌肉疼痛为主,全程无发热,HIV阴性,血培养、骨髓培养均无菌生长,气管吸物培养出*T.marneffeii*,骨ETC提示考虑特殊菌感染的可能,给予两性霉素B和伊曲康唑治疗近1个月好转,予带药出院。近2个月患者来医院复诊,其生命体征正常,骨痛消失,电解质、肌酐、血常规未见异常,肺部CT显示两肺炎症较前稍减少。**结论** 非HIV感染者播散性感染*T.marneffeii*肺炎伴溶骨性破坏在国内报道少见,总结其临床特征及诊疗过程,旨在提高临床医生对*T.marneffeii*流行地区HIV阴性患者这种罕见病的认识,尽早进行抗真菌治疗,降低死亡率。

关键词: HIV阴性; 马尔尼菲篮状菌; 溶骨性破坏

中图分类号:R519 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2023)06-676-05

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.06.22

Talaromyce marneffeii pneumonia with osteolytic destruction in a non-HIV patient

LI Yan-ling¹, LI Ri-ping²

1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Yulin City, Yulin, Guangxi 537000, China;

2. Department of Respiratory, the First People's Hospital of Yulin City, Yulin, Guangxi 537000, China

Abstract: Objective To discuss the clinical characteristics, diagnosis and treatment process of an HIV negative patient with bone ache and muscle pain as the first symptom, who was infected with *Talaromyce marneffeii* (*T.marneffeii*) pneumonia with osteolytic destruction, so as to provide reference for the diagnosis and treatment of this rare disease in the population with normal immune function in the epidemic area of *Talaromyces marneffeii*. **Methods** The data of laboratory test results, clinical diagnosis and treatment experience and epidemiology, were collected and analyzed. **Results** A 67-years-old patient who came from Guangxi, China, with no underlying immunodeficiency. The clinical manifestations were mainly pulmonary symptoms, bone ache and muscle pain, no fever throughout the course of the disease. He was a type 2 diabetic and HIV-negative, and did not merge the underlying disease with immune impairment. Blood and bone marrow cultures showed no bacterial growth, but *T. marneffeii* was isolated from the tracheal suction sample. ECT image of bones suggested the possibility of special bacterial infection, his clinical status was improved and discharged after nearly a month of amphotericin B and itraconazole treatment. Two months later, the patient returned for a follow-up visit, with normal vital signs, no bone pain, no abnormalities in electrolytes, creatinine, or blood routine, and chest CT showing a slight decrease in bilateral pneumonia compared to before. **Conclusions** Disseminated infection of *T. marneffeii* pneumonia with osteolytic destruction in non-HIV patients is rare in domestic reports. The summary of clinical features and the diagnosis and treatment process in this report aim to raise awareness among clinicians of this rare disease in HIV-negative patients in *T. marneffeii*-endemic areas, to initiate antifungal treatment as early as possible, and to reduce mortality.

Keywords: HIV negative; *Talaromyce marneffeii*; osteolytic lesion

马尔尼菲篮状菌于1956年被越南人从中华竹鼠肝脏中首次分离发现^[1],它是一种温度依赖性双相真菌,流行于东南亚国家及我国南方^[2],多发生于艾滋病患者中,但免疫功能正常患者感染*T.marneffeii*的报道却越来越多^[3-12]。*T.marneffeii*感染分为局限性和播散性感染,以播散性感染多见^[13-14]。非HIV感染者播散性马尔尼菲篮状菌感染伴溶骨破坏国内报道罕见,现

回顾性分析玉林市第一人民医院1例HIV阴性患者马尔尼菲篮状菌感染导致的骨破坏。

1 临床资料

患者,男,67岁,因“腰骶部,双下肢疼痛2个月”于2022年3月3日入院。患者2个月前开始出现左侧腰骶部、臀部疼痛,为骨头及肌肉疼痛,仍可行走,无肢体麻木,无头晕、恶心、呕吐、视物旋转,无饮水呛

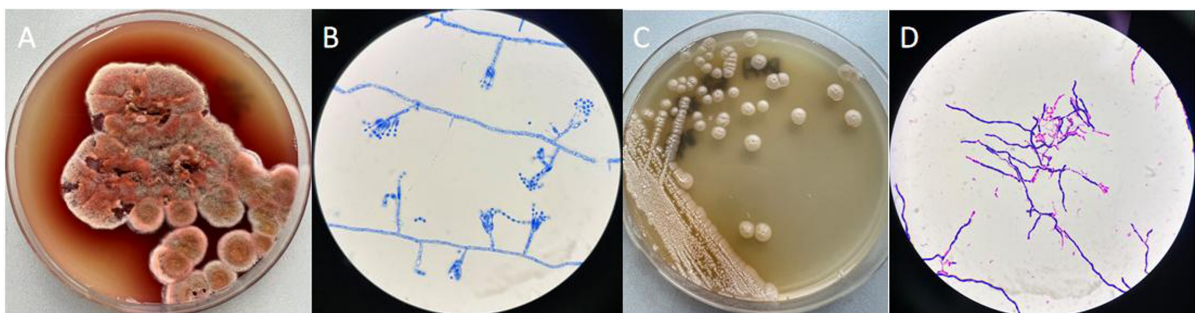
咳、吞咽困难,无抽搐、意识障碍、大小便失禁,无畏寒、发热,无胸闷、胸痛、心悸、气紧。10余天前逐渐出现右侧腰骶部疼痛,并逐渐出现双下肢疼痛,疼痛时骨痛、肌肉热痛,伴双下肢乏力、麻木,捏肌肉时疼痛明显,可行走约10 m,睡眠一般,体重无明显改变。既往2型糖尿病、脑梗塞(遗留右侧肢体肌力稍差但不影响独立行走)、2018年行左颈内动脉置入1枚支架、高血压、慢性支气管炎。体格检查,体温:36.5℃,脉搏:108次/min,呼吸:20次/min,血压129/74 mmHg。双肺呼吸音粗,左下肺闻及少量干性啰音。四肢肌肉无萎缩,无肌纤维颤;四肢肌张力正常,双上肢肌力5级,右下肢肌力5-级。入院诊断:(1)骨痛、肌肉痛查因。(2)2型糖尿病。(3)高血压病3级,极高危组。(4)脑梗死后遗症。(5)左颈内动脉支架术后。(6)慢性支气管炎。

影像学检查显示:骨ECT可见前后位、后前位对比见T12、骶骨、双侧骶髂关节、耻骨联合、两侧耻骨支、左侧坐骨支、两侧髌白片状显像剂浓聚影,提示骨盆多发骨代谢活跃灶,考虑特殊菌感染(马尔尼菲篮状菌?)可能,不排除骨转移瘤。骨盆增强MRI显示盆腔内见斑片状液体信号灶,两侧骶髂骨关节面下于2W-SPAIR序列上可见斑点片状高信号灶,信号欠佳,边界欠清,提示两侧骶髂关节炎。肺部CT显示肺纹理粗、紊乱、边缘模糊,两肺上叶见斑片状、条索状高密度灶,密度不均,边缘模糊,部分见厚壁空洞,空洞内壁光整,提示肺炎、肺气肿、两肺上叶空洞形成,两侧胸腔未见积液。电子支气管镜检查可见气管支气管黏膜炎症改变,管腔内中等-大量黄白色粘稠痰。

实验室检查显示:白细胞计数 $10.28 \times 10^9/L$ [正常范围 $(4 \sim 10) \times 10^9/L$],中性粒细胞百分比84%,中性粒细胞绝对值 $8.64 \times 10^9/L$,淋巴细胞绝对值 $0.65 \times 10^9/L$,

单核细胞绝对值 $0.88 \times 10^9/L$,血小板计数 $446 \times 10^9/L$ [正常范围 $(100 \sim 300) \times 10^9/L$],血红蛋白测定104 g/L(正常范围120~160 g/L),红细胞沉降率测定101 mm/h(正常范围2~6 mm/h),血糖测定7.64 mmol/L(正常范围3.5~6.2 mmol/L),降钙素原0.11 ng/mL(正常范围 < 0.05 ng/mL),血清淀粉样蛋白A测定477 mg/L(正常范围 < 8 mg/L),C反应蛋白134.22 mg/L(正常范围0~6 mg/L),白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)51.65 pg/mL(正常范围 < 7 pg/mL),类风湿因子(rheumatoid factor, RF)26.3 U/mL(正常范围0~20 U/mL),CD4绝对计数287个/ μL (正常范围410~1590个/ μL),CD8绝对计数85个/ μL (正常范围190~1140个/ μL),CD4/CD8:3.38,静脉血GM试验0.99 $\mu g/L$ (正常范围0~0.65 $\mu g/L$),肾功能、心肌酶、肺癌肿瘤标志物5项、自身抗体未见异常,HIV抗体、乙肝五项定量、梅毒抗体、G试验、肺泡灌洗液GM试验、隐球菌荚膜抗原试验等均阴性,血培养、骨髓培养均无菌生长,骨髓细胞学显示骨髓增生活跃,痰培养未培养出致病菌,痰涂片未找抗酸杆菌。入院第8天行气管吸物做微生物培养(图1),在25℃培养第6天可见黄间绿色绒样丝状真菌生长,并产生一种可扩散的酒红色色素。乳酸酚棉蓝染色镜下可见典型帚状分枝,单轮或双轮生,瓶梗呈花瓶状至细长状,分生孢子为球形,由瓶梗向基性连续生长;35℃培养6 d菌落浅黄褐色,质地粗糙无绒毛,酵母样生长,镜下酵母细胞为椭圆形或腊肠形,部分中间有分隔,可见短菌丝成分。经双相培养,根据形态学鉴定为马尔尼菲篮状菌。

治疗与预后:患者因腰骶部、双下肢疼痛2个月伴有咳嗽、咳痰,入院查炎症指标高,有抗生素使用指征,2022年3月3日第一天予用哌拉西林钠-他唑巴坦抗感染治疗。3月4日骨ECT(图2A)提示特殊菌感染(马尔尼菲篮状菌?)可能,不排除骨转移瘤,但无相



注:A. 25℃培养6 d菌落;B. 25℃培养6 d乳酸酚棉蓝染色($\times 1000$);C. 35℃培养6 d菌落;D. 35℃培养6 d革兰染色($\times 1000$)。

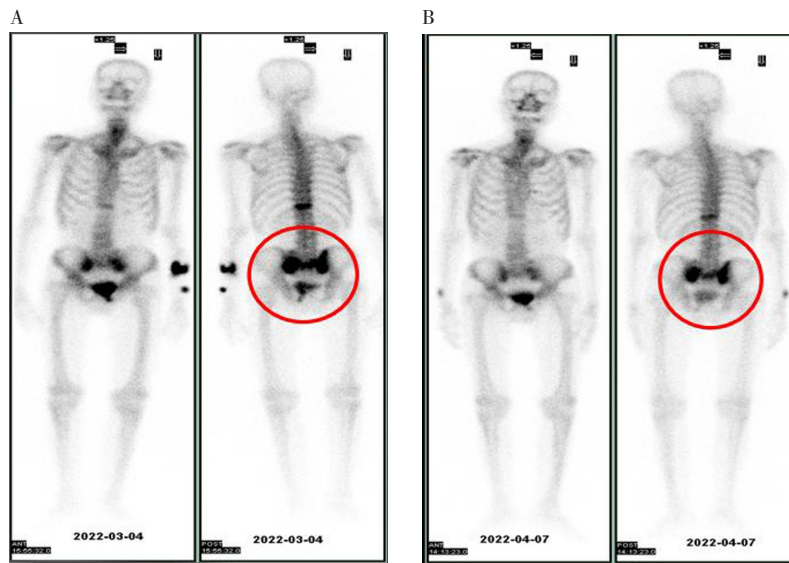
Note: A. Tracheal aspirates were incubated at 25℃ for 6 days; B. Incubated at 25℃ for 6 days and stained with Lactophenol Cotton Blue ($\times 1000$); C. Incubated at 35℃ for 6 days; D. Incubated at 35℃ for 6 days and stained with Gram's ($\times 1000$).

图1 患者气管吸物微生物培养镜检图

Fig. 1 Microscopic examination of patient's tracheal aspiration microbial culture

关病原学证据,继续完善相关检查,后结合肺部CT(图3A)有肺部感染,继续予哌拉西林钠-他唑巴坦抗感染治疗两周,未见好转。其间,3月11日行气管吸物微生物涂片和培养,涂片找到革兰阴性杆菌。3月16日气管吸物微生物培养出马尔尼菲篮状菌,考虑播散性 *T.marneffei* 感染,予停用哌拉西林钠-他唑巴坦,改用两性霉素B抗感染,3月17日两性霉素B针5 mg/d 逐渐递增,3月20日两性霉素B针25 mg/d,同时予监测电解质、肌酐、血常规,预防性补钾,考虑药物的肾毒性,使每日液体量在1 000~1 500 mL水化,

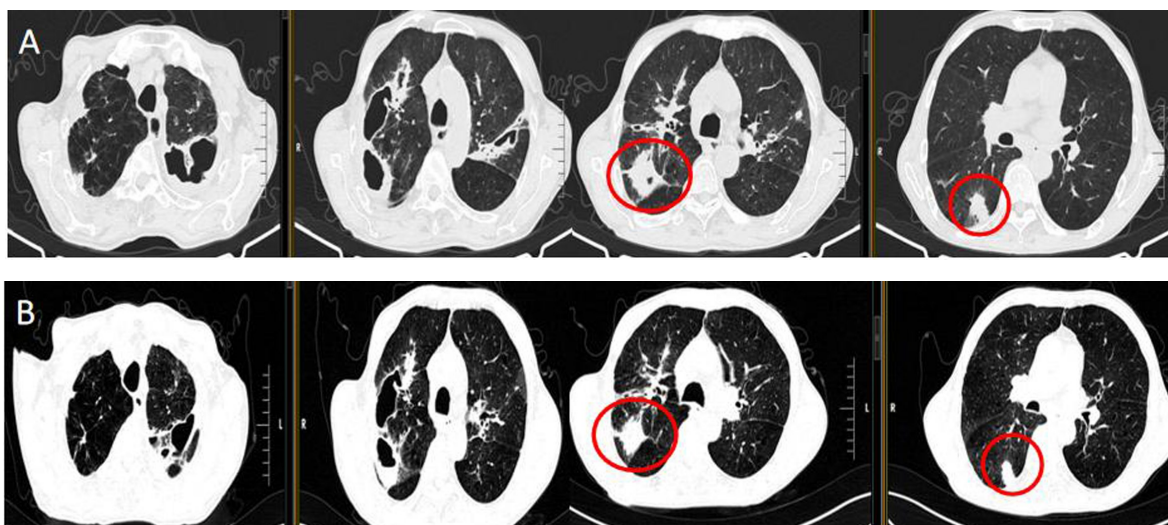
为避免液体负荷过大适当合并使用利尿剂处理。两性霉素B治疗2周,期间曾出现肾功能不全,经治疗好转。治疗3 d后骨痛减轻,10余天后复查骨ECT(图2B),提示病灶浓聚程度及范围较前降低。肺部CT(图3B)好转,提示两肺炎症较前减少,予停用两性霉素B,改用口服伊曲康唑继续抗真菌,4月8日患者一般情况好转,予带药出院,服用伊曲康唑半年以上,并定期到我院门诊复诊。6月1日患者复诊生命体征正常,骨痛消失,电解质、肌酐、血常规未见异常,肺部CT显示两肺炎症较前稍减少。



注:A. 拍片时间2022-03-04;B. 拍片时间2022-04-07。Note: A. Filming time: March 4th, 2022; B. filming time: April 7, 2022.

图2 患者2次骨ECT对比图

Fig. 2 Comparison of the patient's two times of bone ECT



注:A. 拍片时间2022-03-16;B. 拍片时间2022-04-04。Note: A. filming time: March 16, 2022; B. Filming time April 4th, 2022.

图3 患者2次肺部CT对比图

Fig.3 Comparison of two lung CT scans of the patient

2 讨论

马尔尼菲篮状菌会通过淋巴或血行播散感染,侵犯宿主单核-巨噬细胞网状内皮系统,故常累及淋巴结、肝、脾、肺、皮肤等发生病变^[15],溶骨性病变罕见^[16],在临床工作中也容易被忽视。一般认为马尔尼菲篮状菌感染 HIV 阴性患者比较少见,所以非 HIV 感染者的马尔尼菲篮状菌病的诊断往往会延迟。本病例为 HIV 阴性患者马尔尼菲篮状菌肺炎合并溶骨性破坏,其播散性感染临床特征并不明显。肺部通常被认为是该菌入侵的门户^[17],是最早受累的器官,虽患者伴有呼吸系统症状,如咳嗽、咳痰,且其胸部影像学表现有异常但又缺乏特征性,同时与相关报道不一致的是该患者全程并无发热,只有溶骨性病灶才表现出明显的骨痛,其临床表现缺乏特异性^[18],但与一些相关研究又有相似的表现,患者的外周血白细胞计数、中性粒细胞计数增高,说明患者体内免疫系统处于激活状态,骨痛与溶骨性破坏是由于局部聚集足够数量的中性粒细胞释放的蛋白水解酶形成的脓肿,化脓是机体的一种免疫防御反应^[19-20]。患者贫血伴血沉、C 反应蛋白、血小板显著增高,均提示患者处于长期慢性炎症中,机体消耗严重,贫血又引发全身组织滋养能力降低,这进一步降低了骨的自我修复能力,从而可能增加了溶骨破坏的产生。

临床症状能够提示马尔尼菲篮状菌病患者发生溶骨破坏的依据不多,单纯的骨痛具有一定的提示作用,但类似的骨痛也可发生在有结核、非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)、骨转移瘤以及其他真菌如球孢子菌、组织胞浆菌、芽生菌等感染引起的骨髓炎^[21-22],而且 *T.marneffeii* 感染溶骨破坏放射学表现多样,有相关研究提出把 *T.marneffeii* 感染列入真菌性骨髓炎鉴别诊断中^[18]。马尔尼菲篮状菌骨髓炎可通过其典型临床特征、组织病理学、病原学培养、影像学特征来诊断,但病原学培养依然是其诊断的金标准,在没有明确的病原学证据下,医生极易误诊,该患者经验用抗细菌感染药物治疗两周,病情并没得到缓解。在整个诊断和治疗过程中,我们发现存在不足,初始血培养、痰培养、骨髓培养均为阴性,这可能与临床医生和微生物实验室之间缺乏有效的沟通有关,导致只使用常用的微生物培养方法,忽略了特殊细菌生长的可能性。

张健全等^[19]认为马尔尼菲篮状菌病的溶骨损害好发于非 AIDS、无基础疾病的免疫功能正常宿主,目前尚未发现存在于 HIV 感染者及有免疫缺陷患者中,与上述不一致的是本病例是 2 型糖尿病患者,CD4、CD8 细胞数绝对计数较正常值略低,存在免疫缺陷的

依据,在追问病史中了解到患者为缓解关节疼痛既往长期口服激素(强的松片),这可能影响了患者的免疫功能,可能增加了它感染的机会,同时该患者此前的关节疼痛是单纯的风湿性关节炎或其他原因的疼痛还是 *T.marneffeii* 引起的溶骨破坏不得而知。据相关文献报道,有 94.8% HIV 阴性患者感染马尔尼菲篮状菌 γ -干扰素抗体呈阳性, γ -干扰素抗体增高是成年免疫缺陷的高风险因素^[23]。由于检测范围有限,本例患者未检测到 γ -干扰素抗体,因此不能完全排除与抗体相关的免疫缺陷综合征。

HIV 阴性患者感染马尔尼菲篮状菌病临床表现复杂多样,缺乏特异性,病原学检查阳性率低,早期诊断困难,而且真菌引起的骨破坏少见,极易误诊为肺结核,抗结核治疗效果不佳往往考虑 NTM 感染或耐药菌株及骨肿瘤。骨和关节疼痛的原因虽有很多,但在马尔尼菲篮状菌病高发地区,如我国南方两广地区、云南、贵州等,出现慢性肺部感染合并多发溶骨性破坏时,应考虑 *T.marneffeii* 等特殊病原菌感染的可能,及时结合骨 ECT 等影像学及与微生物实验室沟通以选择更有效的培养方法,或组织病理学以取得病原学依据。该病例旨在提高医生对马尔尼菲篮状菌病流行地区 HIV 阴性患者这种罕见疾病的认识,应及早进行抗真菌治疗,降低死亡率。

伦理审查与知情同意 本研究获得玉林市第一人民医院医学伦理委员会批准(伦理批准号为 YLSY-IRB-RP-2023007),患者基本信息的采集和各项检测、治疗均获得受检者或其家属的知情同意

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] CAPPONI M, SEGRETAI G, SUREAU P. Penicillosis from Rhizomys sinensis[J]. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1956, 49(3): 418-421.
- [2] CAO C W, XI L Y, CHATURVEDI V. Talaromycosis (penicilliosis) due to *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffeii*: insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen[J]. Mycopathologia, 2019, 184(6): 709-720.
- [3] CHAN J F W, LAU S K P, YUEN K Y, et al. *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffeii* infection in non-HIV-infected patients[J]. Emerg Microbes Infect, 2016, 5(3): e19.
- [4] LIN F H, QIU Y, ZENG W, et al. *Talaromyces marneffeii* infection in a lung cancer patient: a rare case report[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 336.
- [5] YU X M, MIAO K J, ZHOU C S, et al. *T. marneffeii* infection complications in an HIV-negative patient with pre-existing pulmonary sarcoidosis: a rare case report[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 1-5.
- [6] LI H R, CAI S X, CHEN Y S, et al. Comparison of *Talaromyces marneffeii* infection in human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients from Fujian, China

- [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(9): 1059–1065.
- [7] KAWILA R, CHAIWARITH R, SUPPARATPINYO K. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis marneffeii among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13(1): 464.
- [8] 李莉, 李晶, 郑荣飞, 等. HIV 阴性儿童马尔尼菲青霉菌病 3 例临床分析[J]. 江西医药, 2018, 53(9): 986–989.
LI L, LI J, ZHENG R F, et al. Clinical analysis of 3 cases of *penicilliosis marneffeii* in HIV-negative children[J]. Jiangxi Med J, 2018, 53(9): 986–989.(in Chinese)
- [9] 谢雅利, 李园园, 胡成平, 等. HIV 抗体阴性的马尔尼菲青霉菌病患者的易感因素及免疫状态分析[J]. 中国真菌学杂志, 2016, 11(3): 174–177.
XIE Y L, LI Y Y, HU C P, et al. The analysis of risk factors and the immune status in *Penicillium marneffeii* in patients without human immunodeficiency virus infection[J]. Chin J Mycol, 2016, 11(3): 174–177.(in Chinese)
- [10] 金颖康, 吴上志, 辜淑君, 等. 儿童非人类免疫缺陷病毒感染相关播散性马尔尼菲青霉菌病 15 例临床回顾分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(9): 707–711.
JIN Y K, WU S Z, GU S J, et al. Non-HIV disseminated *Penicillium marneffeii* in children: a clinical retrospective analysis of 15 cases[J]. Chin J Pract Pediatr, 2018, 33(9): 707–711.(in Chinese)
- [11] 金嘉琳, 胡越凯, 徐斌, 等. 非人类免疫缺陷病毒感染马尔尼菲青霉菌病 9 例临床特征分析及文献复习[J]. 微生物与感染, 2017, 12(6): 333–339.
JIN J L, HU Y K, XU B, et al. Clinical characterization of 9 *Talaromyces (Penicillium) marneffeii* cases in non-human immunodeficiency virus patients and literature review[J]. J Microbes Infect, 2017, 12(6): 333–339.(in Chinese)
- [12] 陈栋江, 吴庆, 周星星, 等. 1 例 HIV 阴性患者感染马尔尼菲蓝状菌致胸壁脓肿伴肋骨骨质破坏[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(9): 1293–1295.
CHEN L J, WU Q, ZHOU X X, et al. Chest wall abscess with rib bone destruction caused by *Talaromyces marneffeii* in an HIV-negative patient[J]. Chin J Health Lab Technol, 2017, 27(9): 1293–1295.(in Chinese)
- [13] 彭帆, 钟正, 孔祥龙, 等. 22 例艾滋病合并马尔尼菲篮状菌感染患者的临床特征[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7): 610–614.
PENG F, ZHONG Z, KONG X L, et al. Clinical characteristics of 22 patients with acquired immunodeficiency syndrome and *Talaromyces marneffeii* infection[J]. Chin J Infect Control, 2018, 17(7): 610–614.(in Chinese)
- [14] FAN H F, HUANG L, JIN Y K, et al. Study of *Penicillium marneffeii* Infection in pediatric patients without human immunodeficiency virus infection in China[J]. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol, 2017, 30(1): 53–59.
- [15] 张培燕, 李建明, 何云, 等. 53 例艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌感染者的临床特点[J]. 中国热带医学, 2019, 19(9): 893–895.
ZHANG P Y, LI J M, HE Y, et al. Clinical analysis of 53 AIDS cases infected with *Talaromyces marneffeii*[J]. China Trop Med, 2019, 19(9): 893–895.(in Chinese)
- [16] LIU G N, HUANG J S, ZHONG X N, et al. *Penicillium marneffeii* infection within an osteolytic lesion in an HIV-negative patient[J]. Int J Infect Dis, 2014, 23: 1–3.
- [17] 黄双双, 李海燕, 叶君如, 等. 免疫正常宿主肺部马尔尼菲青霉菌病三例并文献复习[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(1): 51–55, 60.
HUANG S S, LI H Y, YE J R, et al. Penicilliosis marneffeii of the lung in immunocompetent patients: three cases report and literature review[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2018, 11(1): 51–55, 60.(in Chinese)
- [18] QIU Y, ZHANG J Q, LIU G N, et al. Retrospective analysis of 14 cases of disseminated *Penicillium marneffeii* infection with osteolytic lesions[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15(1): 47.
- [19] 张健全, 柳广南, 杨美玲, 等. 马尔尼菲青霉菌病并发溶骨性破坏八例临床分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(13): 3912–3915.
- [20] 邓卓霖. 马尔尼菲青霉菌研究新发现: 溶骨病变及关节炎[J]. 广西科学, 1994, 1(1): 53–58.
DENG Z L. New finding on penicilliosis marneffeii: osteolytic lesion and arthritis[J]. Guangxi Sci, 1994, 1(1): 53–58.(in Chinese)
- [21] ZHANG Y, YU Y S, TANG Z H, et al. *Cryptococcal osteomyelitis* of the scapula and rib in an immunocompetent patient[J]. Med Mycol, 2012, 50(7): 751–755.
- [22] MOLTER C M, ZUBA J R, PAPENDICK R. *Cryptococcus gattii* osteomyelitis and compounded itraconazole treatment failure in a psittacine parrot (*psittichas fulgidus*) [J]. J Zoo Wildl Med, 2014, 45(1): 127–133.
- [23] GUO J, NING X Q, DING J Y, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies underlie disseminated *Talaromyces marneffeii* infections[J]. J Exp Med, 2020, 217(12): e20190502.

收稿日期:2022-09-15 编辑:陈景丽 黄艳