

# 糖尿病合并鼻眶脑型毛霉菌病 1 例诊治体会

华中科技大学同济医学院附属同济医院 沈敏 杨鑫 黄梅\*, 武汉 430030

**关键词** 毛霉菌病; 糖尿病; 真菌感染; 鼻眶脑型

**中图分类号** R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190425

毛霉菌病是一种侵袭性强、进展迅速、致死率高的机会致病性真菌感染。常见的易感因素包括免疫功能低下、糖尿病、粒细胞缺乏、恶性血液系统疾病、器官移植、长期使用激素等。鼻眶脑型毛霉菌病(rhino-orbto-cerebral mucormycosis, ROCM)是毛霉菌迅速侵犯血管、软组织及骨质为特点的急性致死性疾病,常难以早期诊断,易延误治疗时机。本文报道 1 例糖尿病合并 ROCM 的诊治体会,并复习相关文献资料。

患者男,61 岁。因“头痛、发热 3 个月”于 2017 年 6 月 12 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科。4 个月前无明显诱因出现枕部、上颌部持续性疼痛,伴咽痛,无发热,无鼻塞流涕,无头晕呕吐,无咳嗽、胸闷气促等不适。半个月后出现右侧面部麻木,头痛症状加重伴发热,体温达 39.5℃。左侧口腔颊黏膜内侧糜烂伴白苔附着,溃疡处及周围组织肿胀。在当地医院头颅 CT、MRI 检查未见异常,予以抗感染及对症治疗,上述症状未见明显改善。遂转至武汉某医院就诊。检查:结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)阳性(+),1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验):3181.3 pg/mL(正常值 <20 pg/mL);半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验):0.43(≥0.5 为阳性)。巨细胞病毒 IgM 阳性。其余查血均未见明显异常。多次口腔分泌物培养未找到真菌、抗酸杆菌等。行“鼻内镜下鼻腔鼻窦口腔探查取材术”,术后

病理报告示:①鼻腔坏死组织镜下主要为红染无结构的坏死物,另见坏死骨质及软骨,其内夹杂小块呈慢性炎症改变的黏膜组织;②鼻腔坏死组织边缘黏膜呈慢性炎症改变,局灶可见多个核巨细胞,原位杂交检测 EBV:EBER(个别细胞+);③口腔左侧牙龈坏死骨边缘黏膜慢性溃疡。见图 1。综合上述检查结果,此时虽怀疑患者真菌感染,但未找到真菌感染的直接证据。1 个月后患者再送上述病理片到首都医科大学附属北京同仁医院进行病理会诊,会诊结果:坏死组织于退变组织之致密纤维组织内可见霉菌(形态符合毛霉菌)生长,部分区见少许软骨组织及黏膜组织呈重度慢性炎症或组织坏死,局部伴类上皮细胞肉芽组织及真菌菌丝。病理会诊明确指出毛霉菌感染。患者既往史:2 年糖尿病史,服用降糖药物,但未定期监测血糖,无糖尿病家族史。高血压病史 8 年,规律服用降压药且血压控制尚可。有肺结核病史,无肝炎病史。曾行混合痔套扎术。有青霉素过敏史,否认其他药物及食物过敏史。

入院体格检查:神志清楚,检查合作。头颅大小正常,颜面部不对称,口角左歪,右侧额纹、鼻唇沟变浅,右眼闭合无力、右侧三叉神经 2、3 支分布区域痛觉减退。瞳孔大小正常,对光反应正常;检查口腔左侧颊黏膜糜烂伴白苔附着,无压痛。颈软,浅表淋巴结未触及。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心律齐,未闻及病理性杂音,腹软,无压痛、反跳痛,肝脾

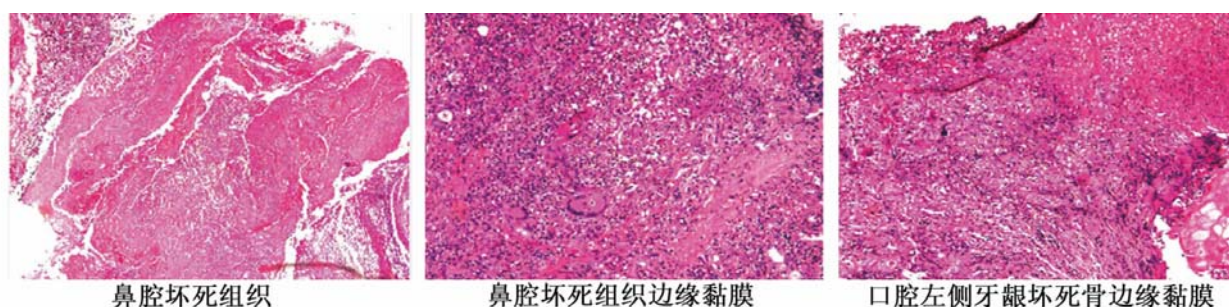


图 1 鼻内镜下鼻腔鼻窦口腔探查术后病理检查

\* 通信作者: 黄梅, E-mail: cherrywjw@163.com

肋下未触及,双下肢不肿。入院检查:血常规红细胞(WBC) $2.83 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(Hb) 96.0 g/L,血小板(PLT) $246.0 \times 10^9/L$ ,尿便常规、肝肾功能、电解质、血脂、凝血功能、胸部 CT、心电图均正常。T-SPOT 结果判断无反应性。空腹血糖均在正常范围。骨髓穿刺结果等未见明显异常。血 G 试验 $133.39 \text{ pg/mL}$ ; GM 试验:0.36。脑脊液总蛋白 638 mg/L、脑脊液白蛋白 379 mg/L,脑脊液未找到幼稚细胞及新型隐球菌。电子鼻咽镜报告:鼻中隔、硬腭见穿孔,鼻底见新生物,表面伪膜附着,见图 2。鼻咽(颅底鼻窦咽喉)磁共振平扫+增强报告:硬腭、上颌牙槽、枕骨斜坡、右侧岩骨尖、右侧蝶骨嵴、右侧蝶骨大翼、右侧翼内外板、双侧上颌窦各壁及右侧颞肌、翼内外肌、腭帆张肌、腭帆提肌和鼻咽部异常信号,考虑肿瘤性病变所致可能,见图 3。后行“鼻咽部肿物切除术”并送病理检查,结果显示:①送检左右上颌、鼻咽组织呈慢性炎症改变伴大量浆细胞浸润并局部溃疡形成;免疫组化:1# CD3(灶+),CD5(灶+),CD4(灶+),CD8(散+),CD56、GrB、TIA-1(-),CD20(灶+),CD79 $\alpha$ (+),CD2(+),Ki-67(LI 低);2# CD4、CD8、CD3、CD5(灶+),GrB、TIA-1(灶+),CD20、CD79 $\alpha$ (散+),CD56(-),Ki67(LI 约 5%);分子病理:1#,2# EBER CISH(-)。②镜下见数片骨小梁、变性坏死骨组织、菌落样物及急慢性炎症细胞浸润,未见肿瘤性病变,见图 4。入院约 1 个月后,患者右耳脓性分泌物培养出曲霉感染。

治疗经过:病理活检诊断明确后,首先行“口咽肿物切除及病变组织清除术”,静脉滴注两性霉素 B 脂质体(初始 35 mg/d,逐渐升至 70 mg/d),联合口服泊沙康唑(10 mg,2 次/d)。用药期间监测肾功能,在使用两性霉素 B 脂质体 7 d 后,发热消退,但患者肾功能下降,血肌酐  $236 \mu\text{mol/L}$ (正常  $59 \sim 104 \mu\text{mol/L}$ );eGFR: $24.7 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ (正常  $>90$ )。考虑为抗真菌药物两性霉素 B 脂质体的肾毒性所致,遂停用并观察患者肾功能,1 周后肾功能恢复正常。由于联合两性霉素 B 脂质体和泊沙康唑价格较昂贵,遂改用两性霉素 B,25 mg/d(欧泊,25 mg/支,华北制药厂生产)静脉滴注治疗,在该剂量下,患者的肾功能可基本维持正常,连续静脉滴注治疗 3 个月,同时予以补钾、降血糖等对症支持治疗。出院后继续抗曲霉菌治疗 3 个月,患者头痛、面瘫症状均较前明显改善,口腔黏膜溃疡处已愈合,无肿胀疼痛。1 年后门诊复查血常规、肝肾功能均正常。

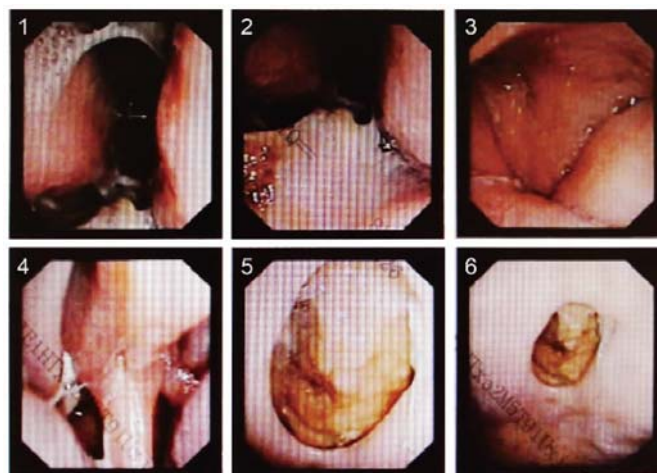


图 2 电子鼻咽镜

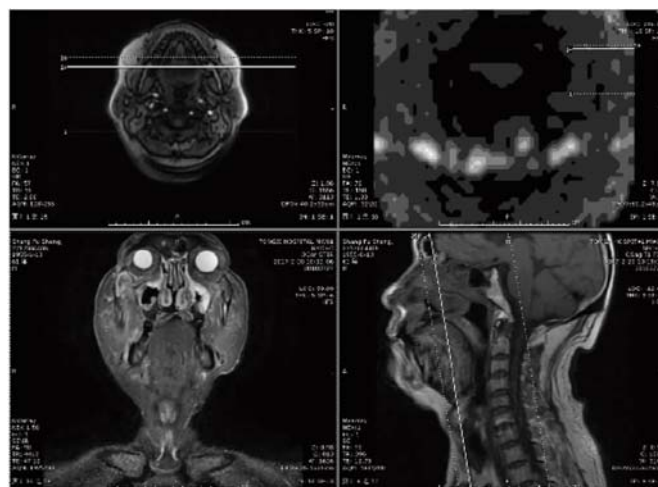


图 3 鼻咽(颅底鼻窦咽喉)磁共振平扫+增强

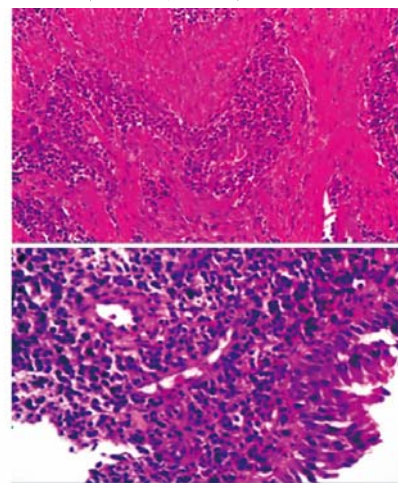


图 4 鼻咽部肿物切除术病理检查

## 讨论

Paltauf<sup>[1]</sup>于 1885 年报道了首例人类毛霉菌病。近年来,在人群中发病率每年约 1.2/100 万人<sup>[2]</sup>。毛霉菌病大体分为以下 6 型:①鼻眶脑型:主要表现为发热头痛,鼻腔黑色干酪样物及脓性分泌物,眶周胀痛,颅神经受侵犯;②肺型:主要表现为咳嗽、咯



血、发热,胸痛及呼吸困难;③胃肠型:常见症状有腹痛、腹泻及便血;④皮肤型:皮肤浅表型主要为无红肿压痛皮下结节,皮肤坏疽型则为病灶红肿破溃坏死;⑤血源播散型:通过血液循环在多个器官形成急性炎症和/或栓塞性病灶;⑥混合型:其临床表现因受累器官不同而异。

1943年Gregory等<sup>[3]</sup>首次报道了ROCM。ROCM病死率较高,目前总体生存率约为50%,一旦病变累及颅内,其死亡率接近100%<sup>[4]</sup>。ROCM早期临床症状不典型,包括流涕、鼻塞、头痛、发热、面部肿胀和精神不佳等。随着疾病快速进展,可表现为眶内和颅内受侵袭,如持续性高热、眶周胀痛、颅神经受损,甚至蔓延至大脑,引起颅内侵袭性感染、栓塞坏死,最后偏瘫、意识丧失<sup>[5,6]</sup>。本病例患者最初临床症状不典型,仅表现为枕部、上颌部疼痛,无发热。半个月后疾病迅速发展,出现持续高热,口颊黏膜糜烂,牙龈坏死,眼球酸胀、颅神经(面神经、三叉神经)受损等表现。

ROCM早期临床表现缺乏特异性,易致诊治被延误<sup>[5]</sup>。鼻内镜检查作为ROCM早期诊断重要的辅助手段,通过直接观察鼻黏膜的病变和新生性真菌肉芽肿,快速对ROCM作出疑似诊断,同时可取病变组织行组织病理学检查。欧洲临床微生物和感染病学会和欧洲医学真菌联合会联合发布毛霉菌病临床诊疗指南<sup>[2]</sup>。指出:活组织标本病理学检查或真菌培养仍是确诊毛霉菌病的“金标准”。活检镜下侵袭性ROCM主要病理形态学特点包括<sup>[2]</sup>:组织大片状凝固性坏死、真菌性肉芽肿、真菌性血管炎、血栓形成、骨质破坏等。

糖尿病与ROCM密切相关<sup>[7]</sup>。Jeong等<sup>[8]</sup>对851例毛霉菌病进行系统性分析,发现糖尿病是ROCM独立危险因素( $OR\ 2.49; 95\%\ CI\ 1.77 \sim 3.54; P < 0.001$ )。尤其是糖尿病伴酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)易发生ROCM,主要有以下几个原因:①糖尿病患者白细胞趋化性和黏附性降低,单核细胞和巨噬细胞功能受损<sup>[6,9,10]</sup>,本例糖尿病患者多次血常规检测白细胞减少,右耳脓性分泌物培养出土曲霉混合感染,均表明患者免疫功能明显受抑制;②发生DKA后升高的血清铁增强了真菌繁殖能力<sup>[6]</sup>;③毛霉菌在生长代谢过程中利用宿主体内的酮体,增加糖尿病患者对机会致病真菌的易感性<sup>[9]</sup>。糖尿病相关的毛霉菌病多见于血糖控制不良的糖尿病患者。本例患者2型糖尿病史2年,

规律服用降糖药物,血糖未监测。入院后随机血糖检测高达17.4 mmol/L,应警惕ROCM的风险。

早期治疗ROCM对疾病的发生发展、患者生存预后具有决定性意义<sup>[11]</sup>。对于糖尿病合并ROCM的患者,定期监测血糖,积极治疗糖尿病或DKA,可提高患者的抵抗力。目前,手术治疗和抗真菌治疗仍是毛霉菌病的基础治疗<sup>[12]</sup>。其中,手术治疗作为ROCM首选治疗方案,其主要目的是通过清除病变组织和防止病原菌的扩散<sup>[13]</sup>,提高糖尿病患者ROCM的治愈率与生存率<sup>[2,12]</sup>;而针对深部侵袭性毛霉菌病应首选两性霉素B(AmB)和两性霉素B脂质体(L-AmB),但常见毒副反应有:寒战、高热、恶心、呕吐;肝肾功能损害;顽固性低血钾等。华北制药厂生产的两性毒素B(欧泊)不仅价格便宜,而药品纯度高,每天只需将25 mg稀释在5%葡萄糖液500 mL中,避光缓慢静脉滴注12 h以上,寒颤、发热常可避免。减慢滴注速度不影响疗效,Eriksson等<sup>[14]</sup>一组随机、前瞻性研究,将两性霉素B每天的剂量分别以4、24 h静脉滴注完,两组疗效相同,但24 h组不良反应如发热、肌酐清除率下降明显减轻。我们体会,使用两性霉素B期间应充分补充氯化钾,防止低钾血症。目前推荐L-AmB使用剂量和疗程仍存在明显争议<sup>[12]</sup>。小鼠模型显示L-AmB疗效和剂量呈正相关,欧洲临床微生物和感染病学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)和欧洲医学真菌联合会(European Confederation of Medical Mycology, EMM)联合发布毛霉菌病临床诊疗指南信息共享系统显示平均剂量为5 mg/(kg·d)的L-AmB有更好的疗效<sup>[2]</sup>。Kontoyiannis等<sup>[12]</sup>认为高剂量L-AmB 5 mg/(kg·d)肾毒性的风险更高,其疗效并不比3 mg/(kg·d) L-AmB更好。本例患者从小剂量开始,逐渐加量至70 mg/d,第7天患者肾功能急剧下降以致不能耐受而停药。由此可见,L-AmB的临床使用应权衡个体疗效和并发症风险,必要时开展血药浓度监测指导临床制定个体化治疗方案,最大程度提高疗效并降低并发症。近些年来,随着真菌病谱的迁徙和耐药的出现,早期联合抗真菌药物在治疗毛霉菌病中越来越广泛地应用<sup>[15]</sup>。泊沙康唑作为三唑类的抗真菌药物,其抗毛霉菌的活性强于其他唑类药物,可用于毛霉菌病的序贯和联合治疗<sup>[16~18]</sup>,但价格昂贵。

(下转第352页)

尚无供应。对 Eculizumab 无反应或对红细胞,白细胞和血小板严重减少的患者同种异体骨髓移植是 PNH 唯一的治疗方法。对于病情较轻者可给予糖皮质激素缓解病情;阵发性睡眠性血红蛋白尿转再生障碍性贫血综合征(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria to aplastic anemia, PNH-AA)可辅助使用十一酸睾酮、达那唑、环孢素<sup>[11]</sup>;激素耐药、依赖且骨髓增生良好的患者,为最大限度的减少 PNH 异常克隆可采用联合化疗方案,柔红霉素 + 阿糖胞苷(DA)或者高三尖山酯碱 + 阿糖胞苷(HA),同时配合造血刺激因子如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、促红细胞生成素(EPO)缓解化疗副作用<sup>[11]</sup>。

#### 参考文献

- Balwani MR, Kute VB, Shah PR, et al. Manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as repeated acute kidney injury[J]. J Nephropharmacol, 2016, 5(2): 116-118.
- Puri V, Gandhi A, Sharma S. Renal biopsy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an insight into the spectrum of morphologic changes[J]. Indian J Nephrol, 2017, 27(4): 284-288.

- Jeong IK, Cho JT. Acute renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Korean J Nephrol, 2006, 25(1): 91-97.
- Chen SC, Hung CC, Hsu CP, et al. Recurrent acute renal failure in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome: a case report[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2007, 23(11): 579-583.
- Nishimoto M, Matsui M, Tsushima H, et al. Acute kidney injury in a postpartum woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review[J]. Hemodial Int, 2018, 22(1): E6-E10.
- Balwani MR, Kute VB, Shah PR, et al. Manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as repeated acute kidney injury[J]. J Nephropharmacol, 2016, 5(2): 116-118.
- 张炯, 章海涛, 刘志红. 阵发性睡眠性血红蛋白尿伴急性肾功能衰竭[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18(4): 388-393.
- 詹其林, 吴福红, 祝龙等. 血栓性血小板减少性紫癜 1 例报告及文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(5): 431-434.
- 卢博, 刘泽林. 非典型血栓性血小板减少性紫癜临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(3): 213-216.
- 张洪彬, 孟建中, 葛彦明, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿误诊为溶血尿毒性综合征 1 例[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(10): 827-827.
- 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(3): 276-279.

(2017-12-19 收稿 2018-05-23 修回)

(上接第 347 页)

#### 参考文献

- Paltauf A. Mycosis mucorina: Ein beitrag zur kenntniss der menschlichen fadenpilzkrankungen[J]. Virchows Arch, 1885, 102(3): 543-564.
- Cornely OA, Arian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and EMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 Suppl 3: 5-26.
- Gregory JE, Golden A, Haymaker W. Mucormycosis of the central nervous system. A report of three cases. [J]. Bull Johns Hopkins Hosp, 1943, 73: 405-419.
- 刘明. 毛霉菌病[A]. 中华医学会、中华医学学会神经病学分会. 7th 中华医学学会神经病学分会全国中青年神经病学学术大会暨第十届全国神经系统感染性疾病与脑脊液细胞学学术大会论文汇编[C]. 中华医学会、中华医学学会神经病学分会: 中华医学学会, 2014: 2.
- Bakshi SS. Rhino-orbital mucormycosis in a patient with diabetes[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(3): 234.
- Chen YX, He YX, Zhou H, et al. Rapidly progressive rhino-orbital mucormycosis in a patient with type 2 diabetes: A case report[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(3): 1054-1056.
- Serris A, Danion F, Lanternier F. Disease Entities in Mucormycosis[J]. J Fungi (Basel), 2019, 5(1): pii: E23
- Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(1): 26-34.
- 刘海蔚, 傅世华, 陈翮. 糖尿病合并毛霉菌病 2 例报道[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(2): 174-177.

- Rammaert B, Lanternier F, Poiree S, et al. Diabetes and mucormycosis: a complex interplay[J]. Diabetes Metab, 2012, 38(3): 193-204.
- Kashyap S, Bernstein J, Ghanchi H, et al. Diagnosis of Rhinocerebral Mucormycosis by Treatment of Cavernous Right Internal Carotid Artery Occlusion With Mechanical Thrombectomy: Special Case Presentation and Literature Review[J]. Front Neurol, 2019, 10: 264.
- Kontoyannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis[J]. Blood, 2011, 118(5): 1216-1224.
- Vironneau P, Kania R, Morizot G, et al. Local control of rhino-orbital mucormycosis dramatically impacts survival[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(5): O336-O339.
- Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours randomized controlled trial[J]. BMJ, 2001, 322(7286): 579-582.
- Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, et al. Breaking the Mold: A Review of Mucormycosis and Current Pharmacological Treatment Options[J]. Ann Pharmacother, 2016, 50(9): 747-757.
- Ruiz Camps I, Salavert Llet M. The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century[J]. Rev Iberoam Micol, 2018, 35(4): 217-221.
- 杨艳梅, 史克倩, 杨同华, 等. 泊沙康唑对造血干细胞移植患者侵袭性真菌病的预防作用[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(5): 384-385.
- 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第 5 版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-459.

(2019-05-22 收稿 2019-07-03 修回)