

热带假丝酵母菌导致小肠弥漫性出血 1 例*

空军军医大学西京医院 夏效升 张娜 杨岚 鲁英娟*, 西安 710032

关键词 消化道出血; 化疗; 急性白血病; 热带假丝酵母菌

中图分类号 R573.2 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200324

消化道大出血是临床急危重症之一。急性白血病化疗患者因免疫力低下、三系细胞减低,病情复杂,一旦发生消化道大出血,病死率极高。本文报道 1 例粒细胞缺乏长达 31 d 的急性白血病患者,发生消化道大出血但被成功救治的过程。

患者男,39 岁,因“确诊急性髓系白血病 M7 型 7 年余,异基因外周血造血干细胞移植后 6 年余,发现血象异常 4 d”入院。患者于 7 年前诊断为急性巨核细胞白血病(M7 型),并于 6 年前行亲缘性异基因外周血造血干细胞移植治疗。此次入院前 4 d 发现白细胞计数(WBC) $20.14 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数(N) $0.24 \times 10^9/L$,行骨髓病理检查后确诊为急性髓细胞白血病微分化型(M0 型),否认既往其他病史。诊断明确后予以伊达比星(IA) + 阿糖胞苷方案化疗。化疗中及化疗后患者间断高热,持续粒细胞缺乏 31 d。化疗第 5 天血培养见大肠埃希菌,予以比阿培南、头孢哌酮舒巴坦、替考拉宁、利奈唑胺、伏立康唑片抗感染治疗,高热短暂控制后反复。化疗后第 8 天大便色稍黑、潜血阳性。化疗后第 14、25 天,2 次血培养结果均为热带假丝酵母菌,且对伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑耐药。期间 4 次大便培养均见热带假丝酵母菌;5 次肠道菌群分析:肠道细菌总数重度减少,2 次查见真菌。予以静脉卡泊芬净治疗后症状无改善,调整为静脉两性霉素 B 脂质体抗真菌治疗。化疗后第 19 天患者解少量黑便 1 次、明显咽痛、口腔内大量粘丝,血红蛋白(Hb) 63 g/L、N $0.19 \times 10^9/L$ 、血小板(PLT) $8 \times 10^9/L$,次日始解黑便 200 ~ 300 mL/d。化疗后第 23 天在静脉两性霉素 B 脂质体治疗基础上加口服泊沙康唑,后黑便短暂控制。化疗后第 28 天再解黑便 200 mL,呕吐 200 mL,呕吐物内见大量粘丝但无血丝,心率加快至 122 次/min,血压低至 79/42 mmHg,急查 Hb 53 g/L,PLT $53 \times 10^9/L$,经生长抑素、质子泵抑制剂持续泵

入、大量补液、输注红细胞 1.5 U 后血压稳定,但仍间断解黑便 150 ~ 200 mL/d。化疗后第 36 天 Hb 52 g/L,PLT $102 \times 10^9/L$,凝血酶原时间(PT) 24.9 s、活化部分凝血活酶时间(APTT) 52.9 s、凝血酶原活动度(PT%) 27.3%,痰培养见大肠埃希菌,行上消化道内镜检查,仅于胃大弯处见一大小约 0.3 cm × 0.6 cm 表面光滑、色泽正常的梭形隆起,未见明显出血灶,当夜反复解大量黏糊状黑红色血便,总量约 2 000 mL,患者进入浅昏迷,HR 140 次/min, BP 70/40 mmHg,PLT $79 \times 10^9/L$,Hb 38 g/L,总蛋白(TP) 25.0 g/L,白蛋白(ALB) 14.6 g/L,球蛋白(GLB) 10.4 g/L。经补液、多巴胺升压、垂体后叶素止血,当日共输注红细胞 6U、普通冰冻血浆 610 mL、ALB 20 g,后血压恢复正常,但仍间断解血便。次日查 PLT $75 \times 10^9/L$,Hb 65 g/L,输注红细胞 8 U、普通冰冻血浆 600 mL,冷沉淀 15.5 U 支持下行结肠镜检查见:回肠末端至结肠咖啡色或柏油样血性液体及血凝块残留,局部见红色血凝块,所见黏膜水肿,升结肠至降结肠多发或散在片状黏膜浅凹陷,表面发红,欠光滑,基底或边缘见灰白色绒毛状改变,横结肠、降结肠为著,未见活动性出血。结肠局部活检见:黏膜内淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞浸润,考虑结肠少许黏膜慢性炎症急性活动伴糜烂,遗憾的是未行真菌检查及培养。化疗后第 38 天 PLT 下降至 $49 \times 10^9/L$,Hb 50 g/L,PT 35 s、APTT 90.8 s、纤维蛋白原(FIB) 0.67 g/L、PT% 17.7%,在输注红细胞 5.5 U、普通冰冻血浆 730 mL 及冷沉淀 3.5 U 支持下行经皮腹腔动脉造影术后见全小肠造影剂浓染,考虑弥漫性小肠出血,加凝血酶 2 000 U + 思密达 6 g + 重酒石酸去甲肾上腺素注射液 8 mg + 纯牛奶 100 mL 混合液口服 6 次/d,后大便颜色逐渐变浅至黄色稀便,减少血浆输注量,3 d 后停用血浆输注,Hb 77 g/L,血凝正常,后逐渐减停口服止血药,8 d 后患者出院并继续口服泊沙康唑治疗。随访至 2019 年 8 月 15 日患者未再解黑便。

*基金项目:西京医院助推计划项目(No:XJZT15M18)

*通信作者:鲁英娟,E-mail:343762698@qq.com

讨 论

本例患者反复、大量便血,予以质子泵抑制剂、生长抑素,并大量输注红细胞、血浆、冷沉淀治疗,即使 PLT 恢复后效果仍差,几度濒临死亡,经胃镜、结肠镜检查未发现明显出血灶,后行经皮腹腔动脉造影后发现广泛小肠出血而无法行栓塞治疗,临床少见。

Lin 等^[1]总结 1995~2000 年公开发表的文献中 1941 例真菌感染病例发现:侵袭性真菌感染(invasive fungal infection,IFI)的病死率为 58.0%。IFI 的诊断一般由危险(宿主)因素、临床特征、微生物学检查、组织病理学 4 部分组成。该患者反复热带假丝酵母菌血症、大便培养见热带假丝酵母菌,虽未行肠道组织活检,但临床诊断为真菌性肠炎。真菌性肠炎主要的致病菌一般有毛霉菌、白色假丝酵母菌及热带假丝酵母菌等,病变部位多以结肠为主^[2,3]。本例患者以小肠弥漫性出血为主要表现的真菌性小肠炎,临床鲜见。

近年来,假丝酵母菌尤其非白色假丝酵母菌感染呈现上升趋势。Khadka 等^[4]分离临床 1 248 份标本,鉴定出 100 株假丝酵母菌:其中白色假丝酵母菌占 56%;热带假丝酵母菌占 20%,光滑假丝酵母菌占 14%。我国学者分析了 ICU 重症患者肠道念珠菌组成,也得出类似结果^[5]。真菌性肠炎引起的肠道溃疡,呈地图状,大片弥漫病变,黏膜充血、水肿、糜烂。Eras 等^[6]报道中发现肠道热带假丝酵母菌病变主要表现为肠道溃疡、糜烂、斑片状改变及息肉形成。结合文献分析,本例患者消化道大出血考虑为小肠真菌感染后弥漫性溃疡出血所致。

肠道酵母菌感染除粒细胞长期缺乏等全身因素外,肠道黏膜受损也占有重要作用。Caira 等^[7]发现初治急性髓系白血病患者化疗后侵袭性酵母菌感染的危险因素包括中心静脉置管($P=0.03$)、3~4 级食管炎($P<0.001$)、3~4 级腹泻($P=0.006$),而采用泊沙康唑预防可显著降低酵母菌感染。另外,广谱抗生素尤其头孢三代抗菌药物,可抑制肠道菌群,引起维生素 B 族和 K 族缺乏,造成真菌感染。本例患者为急性巨核细胞白血病行异基因造血干细胞移植 6 年后出现急性髓系白血病微分化型,存在持续粒细胞缺乏,长期、多种抗生素应用等全身因素,咽部疼痛、黑便等消化道黏膜损伤的局部因素,导致热

带假丝酵母菌肠道及血流感染。吴传聪等^[8]报道 1 例淋巴瘤化疗后以肠梗阻及便血为主要表现的真菌性小肠炎患者,虽经积极治疗仍然死亡。邓昭阳等^[9]报道 3 例以消化道出血为首发表现的侵袭性真菌感染患者,仅 1 例存活。本例患者 7 年前诊断为急性巨核细胞白血病并行异基因造血干细胞移植,此次再发白血病,持续粒细胞缺乏,反复高热,多次痰培养、血培养见大肠埃希菌,予以碳青霉烯类、三代头孢、糖肽类、恶唑类烷酮类抗菌治疗,血、便反复见热带假丝酵母菌且对唑类抗生素耐药,予以棘白菌素类、多烯类联合泊沙康唑抗真菌治疗,但反复出现危及生命的消化道大出血,经大量反复输注血浆、红细胞、冷沉淀后效果不佳,后行胃镜、结肠镜及经皮动脉造影检查后明确为广泛小肠出血,调整治疗后控制。

消化道大出血,临床凶险,首先明确部位及可能病因,针对不同部位、原因而采取不同治疗措施,以提高抢救成功率。

参 考 文 献

- 1 Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(3):358-366.
- 2 Kitagawa KH, Kalb RE. Efalizumab treatment associated with Candida colitis[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 59(5 Suppl):S120-S121.
- 3 Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003[J]. J Clin Microbiol, 2005, (4):1829-1835.
- 4 Khadka S, Sherchand JB, Pokhrel BM, et al. Isolation speciation and antifungal susceptibility testing of candida isolates from various clinical specimens at a tertiary care hospital, Nepal[J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1):218.
- 5 刘璐. ICU 重症患者肠道念珠菌组成分析[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(3):234-236.
- 6 Eras P, Goldstein MJ, Sherlock P. Candida infection of the gastrointestinal tract[J]. Medicine (Baltimore), 1972, 51(5):367-379.
- 7 Caira M, Candoni A, Verga L, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study)[J]. Haematologica, 2015, 100(2):284-292.
- 8 吴传聪, 郭勤, 刘锐. 以肠梗阻及便血为主要表现的真菌性小肠炎 1 例[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(4):481-484.
- 9 邓昭阳, 尹明. 以消化道出血为首发表现的侵袭性真菌感染. 临床军医杂志[J], 2008, 36(2):222.

(2019-04-15 收稿 2019-08-19 修回)