

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 01. 036

法式塞伯林德纳氏酵母菌致感染性关节炎 1 例及文献复习*

甘 娜^{1,2},任玉吉¹,宋贵波¹,杨 亚^{1△}

1. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科,云南昆明 650032;2. 云南省楚雄州人民医院检验科,云南楚雄 675000

关键词:法式塞伯林德纳氏酵母菌; 真菌感染; 关节炎; 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱
中图分类号:R519. 3 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2023)01-0141-03

真菌感染是骨关节炎的少见病因,由于其诊断困难,治疗周期长,往往导致患者预后不良,影响骨关节功能的恢复甚至引起全身性的播散感染。法式塞伯林德纳氏酵母菌曾被报道可引起免疫功能低下人群的严重感染甚至死亡,由其侵袭免疫功能正常人群骨关节导致感染的病例甚为罕见,现就其实验室检查和临床治疗过程进行报道并文献复习。

1 临床资料

患者,男,61 岁,农民,云南省禄劝县人。患者自诉 2 年前右膝关节外伤后反复疼痛,伴活动稍受限,2 周前加重伴右膝关节明显活动受限,至当地中医院就诊,予“草药”外敷,症状改善不明显。为求进一步治疗,于 2021 年 9 月 30 日至昆明医科大学第一附属医院就诊,门诊以“右膝关节滑膜炎”收治入院。入院体格检查:体温 36. 5 ℃,心率 71 次/分,呼吸频率 19 次/分,血压 121/75 mm Hg,神志清,营养良好,正常面容。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。专科查体显示:右膝关节肿胀明显,浮髌试验阳性,无皮肤破溃,皮温稍高,周围有压痛,膝关节活动度伸直 0°,屈 140°,肌力 5 级,髌骨关节摩擦感,感觉和运动功能正常。自患病以来,患者精神、饮食、睡眠尚可,体质量无明显变化。入院 MRI 提示:(1)右膝关节滑膜炎;(2)右膝关节退变。

相关实验室检查:外周血白细胞计数 7. 15×10⁹/L,中性粒细胞绝对值 4. 70×10⁹/L,淋巴细胞绝对值 1. 50×10⁹/L,红细胞计数 4. 17×10¹²/L,血红蛋白 136 g/L,血小板计数 365×10⁹/L,血清总蛋白 73. 2 g/L,清蛋白 36. 1 g/L,超敏 C 反应蛋白 93 mg/L,红细胞沉降率 83 mm/h,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)38. 5 IU/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)25. 6 IU/L,空腹血糖 5. 02 mmol/L,类风湿相关抗体 6 项检测、抗核抗体(ANA)16 项检测和结核感染 T 细胞检测结果均呈阴性。10 月 1 日抽吸关节腔积液约 15 mL 注入血培养瓶送检,报阳后,抽取阳性培养液行革兰染色,镜下可见真菌孢子,转种至 SDA 平板

上,24 h 后生长出奶白色光滑的酵母样菌落,经基质辅助激光解析电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS Bruker)鉴定为法式塞伯林德纳氏酵母菌,分值 2. 26。使用法国生物梅里埃 ATB FUNGUS 3 真菌药敏板条进行体外药敏试验,孵育 24 h 后报告结果,见表 1。考虑患者为真菌感染性关节炎,予以氟康唑首日 0. 8 g 每天 1 次静脉滴注,维持 0. 4 g 每天 1 次静脉滴注。10 月 8 日行关节镜右膝关节滑膜切除术、关节半月板成形术和关节镜检查,术后继续给予氟康唑静脉滴注治疗。

10 月 9—30 日(在院治疗期间),患者诉右膝疼痛较之前缓解,局部仍有发热感,专科查体示:右膝关节表面皮肤无红肿,触之皮温较左侧偏高,活动受限。10 月 14、25、27、30 日送检的关节腔积液培养均再次检出法式塞伯林德纳氏酵母菌,感染指标仍未下降,考虑感染控制欠佳。11 月 5 日再次行右膝关节镜下探查和射频刀滑膜清理术,术后继续给予氟康唑静脉滴注治疗,并予以关节腔生理盐水冲洗和活血止痛、中频脉冲电治疗、中医定向透物疗法等对症治疗。虽 11 月 6 日再次送检的关节腔积液仍在培养 6 d 后检出法式塞伯林德纳氏酵母菌,但患者体温正常,自觉症状明显好转,右侧关节局部肿胀、皮肤红肿,以及活动受限等症状明显减轻,复查感染性指标明显下降,右下肢肢端感觉、循环正常。11 月 17 日办理出院,返回当地继续抗真菌治疗。随访 4 个月,患者恢复情况良好,可进行日常活动。

表 1 治疗前后 ATB FUNGUS 3 药敏试验结果(mg/L)		
抗真菌药物	治疗前的 MIC	治疗 41 d 后的 MIC
氟康唑	1. 000	2. 000
两性霉素 B	0. 500	0. 500
5-氟胞嘧啶	4. 000	4. 000
伊曲康唑	0. 125	0. 250
伏立康唑	0. 060	0. 060

注:MIC 为最小抑菌浓度。

* 基金项目:云南省“高层次人才培养支持计划”青年拔尖人才项目(YNWR-QNBJ-2020-261);云南省医学学科后备人才项目(H-2018075)。
△ 通信作者,E-mail:270397420@qq. com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50. 1167. R. 20221201. 1132. 003. html\(2022-12-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50. 1167. R. 20221201. 1132. 003. html(2022-12-01))

2 讨 论

骨关节真菌感染并不多见,病原菌主要以念珠菌和曲霉菌为主^[1]。血行播散是造成骨关节感染的常见原因,其他的高危因素包括假体或器械植入、关节穿刺术、关节内皮质类固醇注射、开放性骨折或创伤性损伤等^[2]。与血行播散引起的感染相比,创伤性损伤导致的真菌性关节炎起病多隐匿,对仅有关节疼痛和活动受限而不伴发热的患者来说,往往会因为延迟诊断而造成关节功能不可逆转破坏^[3],甚至导致全身播散性的感染。本例患者有右膝关节外伤史,关节反复疼痛并伴活动受限 2 年,病程进展较慢且无明显的全身性症状,这在一定程度上造成了患者病情的迁延。骨关节真菌感染更常见于免疫功能低下的宿主,由于其罕见且通常为亚急性表现,需对其进行鉴别诊断,尤其是在免疫功能正常的患者中^[4]。

法式塞伯林德纳氏酵母菌曾被认为是一种很少引起人类感染的低毒力子囊菌^[5]。捷克的一项多中心研究对收集到的菌株使用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)技术进行回顾性分析时发现,在以往的鉴定过程中法式塞伯林德纳氏酵母菌全都被 API ID 32C 等商业化试剂盒诊断为透明念珠菌和产脲念珠菌,未见 1 例正确诊断^[6]。临床实践证明 Vitek 2 YST 鉴定卡会将法式塞伯林德纳氏酵母菌鉴定为产脲念珠菌^[7]。研究显示传统的显色琼脂技术不能准确地识别出法式塞伯林德纳氏酵母菌,而 MALDI-TOF MS 技术鉴定法式塞伯林德纳氏酵母菌耗时短、成本低,具有更高的性能,在数据库及时更新的情况下可以准确鉴定,基因测序则在法式塞伯林德纳氏酵母菌的确认方面有着不可或缺的作用^[8]。

近年来,法式塞伯林德纳氏酵母菌引起人类感染的报道逐渐增多,截至 2017 年 9 月,亚洲、欧洲和美洲的不同国家共报告了 21 例法式塞伯林德纳氏酵母菌感染患者(包括 14 例真菌血症患者)^[9]。该菌可造成心内膜炎、腹膜炎、尿路感染、导管相关性感染、败血症、颅内感染,以及新生儿感染^[9],骨关节感染的报道较罕见。法式塞伯林德纳氏酵母菌感染的高危因素大体上与侵袭性念珠菌一致,通过案例回顾发现该菌的感染多发生在新生儿重症监护病房(NICU),可造成新生儿和儿童的严重感染甚至死亡,所以低出生质量儿、早产儿、广谱抗菌药物的使用、侵入性操作等高危因素应当纳入 NICU 预防法式塞伯林德纳氏酵母菌感染的管理中。

法式塞伯林德纳氏酵母菌的体外药敏试验显示,其对大部分抗真菌药物未产生耐药性^[10]。有案例提到,与两性霉素 B 和卡泊芬净相对稳定的 MIC 值相比,在经氟康唑治疗后,唑类药物的 MIC 值会显著升高甚至迅速产生耐药,推测原因可能与唑类药物之间的交叉耐药或该菌产生的强大生物膜有关^[11]。值得注意的是,已经出现法式塞伯林德纳氏酵母菌对两性霉素 B、

唑类或棘白菌素类抗菌药物产生耐药的报道^[12]。

有研究报道阿尼芬净、两性霉素 B、氟康唑可以治愈法式塞伯林德纳氏酵母菌造成的感染^[13]。对于念珠菌关节炎来说,单独抗真菌治疗及局部清创、灌注冲洗往往不能控制感染,需要彻底清创处理^[14]。治疗念珠菌关节炎的首选药物是氟康唑,2016 年美国传染病学会(IDSA)更新的念珠菌病治疗指南建议,采用氟康唑 400 mg/d[6 mg/(kg·d)]连续应用 6 周;对耐唑类念珠菌,可选用棘白菌素类及两性霉素 B 脂质体或伏立康唑^[15]。本例患者在关节腔积液培养检出法式塞伯林德纳氏酵母菌后就开始使用氟康唑静脉滴注治疗,出院时感染性指标显著下降,其关节疼痛、肿胀和活动受限的症状明显减轻,与入院情况相比有较大改善,出院后随访情况良好。这充分说明对于该菌引起的感染性关节炎,采用氟康唑静脉滴注联合患部彻底清创冲洗并进行对症治疗是有效的。

有研究报道法式塞伯林德纳氏酵母菌可能产生生物膜,并能迅速产生对氟康唑和伏立康唑的耐药性^[11],给临床治疗带来一定困难。由于传统的鉴定手段并不能将该菌准确鉴定,导致其临床意义被严重低估。相信随着基因测序和 MALDI-TOF MS 技术在临床上的广泛应用,会有越来越多关于法式塞伯林德纳氏酵母菌的病例报道和研究。

参考文献

- [1] 吕宏,黄土林,朱红梅. 近平滑念珠菌引起真菌性膝关节炎:病例报告及文献回顾[J]. 中国真菌学杂志, 2014, 9(3):147-149.
- [2] BARITEAU J T, WARYASZ G R, MCDONNELL M, et al. Fungal osteomyelitis and septic arthritis[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2014, 22(6):390-401.
- [3] SONG K Y, PARK C, BYUN J H, et al. Fungal arthritis with adjacent osteomyelitis caused by *Candida pelliculosa*: a case report[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):438-443.
- [4] HENRY M W, MILLER A O, WALSH T J, et al. Fungal musculoskeletal infections[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(2):353-368.
- [5] DHURIA N, ARORA S, ARORA D, et al. *Cyberlindnera (Pichia) fabianii* infection in a neutropenic child: importance of molecular identification[J]. Cyber Inform Technol, 2015, 2(4):78-91.
- [6] SVOBODOVA L, BEDNAROVA D, RUZICKA F, et al. High frequency of *Candida fabianii* among clinical isolates biochemically identified as *Candida pelliculosa* and *Candida utilis* [J]. Mycoses, 2016, 59(4):241-246.
- [7] 丁文静, 渠巍, 文田甜. PCR-RFLP 在 VVC 相关念珠菌菌种鉴定中的应用[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(1):11-14.
- [8] POTE S T, SONAWANE M S, RAHI P, et al. Distribution of pathogenic yeasts in different clinical samples: their identification, antifungal susceptibility pattern, and cell invasion assays[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13:1133-1145.

- [9] NOURA A S, SUHAIL A, SEEMA K, et al. Cyberlindnera fabianii fungemia outbreak in preterm neonates in kuwait and literature review[J]. Mycoses, 2019, 62(1): 51-61.
- [10] PARK J H, OH J, SANG H, et al. Identification and anti-fungal susceptibility profiles of cyberlindnera fabianii in Korea[J]. Mycobiology, 2019, 47(4): 1-8.
- [11] HAMAL P, OSTRANSKY J, DENDIS M, et al. A case of endocarditis caused by the yeast Pichia fabianii with bio-film production and developed in vitro resistance to azoles in the course of antifungal treatment[J]. Medic Mycol, 2008, 46(6): 601-605.
- [12] HOF H, AMANN V, TAUBER C, et al. Peritonitis in a neonate due to Cyberlindnera fabianii: an ascomycetic yeast[J]. Infection, 2017, 45(6): 921-924.
- [13] LEE J I, YU S, PARK J S, et al. Successful treatment of fungemia caused by Cyberlindnera fabianii with anidulafungin: a case report[J]. Ann Clin Microbiol, 2015, 18(3): 94-97.
- [14] 刘岩, 陶崑, 蒲增惠, 等. 念珠菌关节炎的诊断与治疗: 18 例报告并文献复习[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(23): 1435-1443.
- [15] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50.

(收稿日期: 2022-03-28 修回日期: 2022-09-11)

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.037

早期原发性尿道球部恶性肿瘤: 附 4 例报告

肖 康¹, 苏燕胜^{2△}

1. 贵州医科大学附属白云医院, 贵州贵阳 550014; 2. 空军第九八六医院, 陕西西安 710000

关键词: 尿道恶性肿瘤; 原发性; 球部; 早期

中图法分类号: R695

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2023)01-0143-02

早期原发性尿道球部恶性肿瘤临床罕见, 目前病因尚不明确, 缺乏典型临床症状。该病早期可表现为尿频、尿急、尿痛、血尿及排尿困难, 临床误诊率高。早发现、早诊断、早治疗可提高生存率及改善预后, 手术治疗是其首选治疗手段, 推荐早期行尿道全切术或尿道端端吻合术。本院 2000 年 6 月至 2020 年 12 月共收治早期原发性尿道球部恶性肿瘤 4 例, 现报道如下。

1 临床资料

案例 1, 男, 68 岁, 因发现会阴部包块 40 d 就诊, 于 2000 年 6 月 15 日入院。患者有排尿困难表现, 无尿频、尿急、尿痛及肉眼血尿, 无寒战、发热。入院查体发现尿道球部有 1 个 2.0 cm × 1.6 cm 球形包块, 质地硬, 边界清, 双侧腹股沟淋巴结无肿大。泌尿系统 B 超提示: 尿道球部占位性病变。术前行尿道 MRI 及尿道造影检查, 结果提示: 尿道球部恶性肿瘤, 无海绵体及前列腺侵犯, 无腹股沟及盆腔淋巴结转移。Grabstald 分期为 A 期, 根据《美国癌症协会(AJCC)癌症分期手册第八版》尿道恶性肿瘤 TNM 分期诊断为 T1N0M0。在硬膜外阻滞麻醉下行尿道全切及耻骨上膀胱穿刺造瘘术。术后病理报告: 尿道球部中分化鳞癌, 组织切缘未见癌细胞。术后未给予放化疗, 定期行 B 超、MRI 检查未见肿瘤复发, 现仍在随访中。

案例 2, 男, 53 岁, 尿道出血 1 个月, 伴初段肉眼血尿。在外院就诊, B 超未见异常, 诊断为尿道炎, 给

予口服云南白药、左氧氟沙星胶囊治疗 7 d, 症状无好转。于 2004 年 8 月 22 日入院。患者无尿频、尿急、尿痛及排尿困难。入院行尿道镜检查见尿道球部 9:00 方向(截石位)有 1 个 0.5 cm × 0.3 cm 的新生物, 形状不规则, 基底部宽, 触及易出血, 镜下取活检 1 块送病理检查, 结果提示尿道移行性细胞癌。术前行盆腔、尿道 MRI 检查提示: 尿道球部恶性肿瘤, 未见淋巴结转移。Grabstald 分期为 O 期, 根据《AJCC 癌症分期手册第八版》尿道恶性肿瘤 TNM 分期诊断为 TisN0M0, 遂在腰椎麻醉下行局部尿道切除术 + 尿道端端吻合术。术后病理报告: 尿道球部低分化移行细胞癌, 组织切缘未见癌细胞。术后未给予放化疗, 定期随访 5 年未见肿瘤复发。

案例 3, 男, 76 岁, 因发现会阴包块 1 月余, 于 2010 年 3 月 9 日入院。患者无任何不适。入院查体可触及尿道球部有 1 个 2.5 cm × 2.0 cm 球形包块, 质地硬, 边界清, 活动度差, 双侧腹股沟淋巴结无肿大。B 超提示: 尿道球部占位性病变, 未侵及海绵体及前列腺。尿道 MRI 检查提示: 尿道球部恶性肿瘤, 肿瘤边界清晰, 未见盆腔淋巴结转移。因患者合并有 2 型糖尿病, 故给予胰岛素调控血糖至正常范围后, 在硬膜外阻滞麻醉下行尿道全切及耻骨上膀胱穿刺造瘘术。术后病理报告: 尿道球部中分化鳞癌, 组织切缘未见癌细胞。Grabstald 分期为 A 期, 根据《AJCC 癌症分期手册第八版》尿道恶性肿瘤 TNM 分期诊断

△ 通信作者, E-mail: suys2006@163.com。