

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233651

论著·真菌感染专题

成人灰色小克银汉霉侵袭性毛霉菌病 1 例并文献复习

傅磊, 沈磊, 卞建军, 李亮, 苏玉璇, 左金曼, 孟美丽, 陆尧, 葛书亚

(蚌埠医学院第二附属医院血液内科, 安徽蚌埠 233020)

[摘要] **目的** 探讨灰色小克银汉霉感染导致成人毛霉菌病患者的临床特点及诊治方案。**方法** 总结某院血液内科收治的 1 例灰色小克银汉霉感染致成人侵袭性毛霉菌病患者的临床诊疗过程, 并检索数据库相关文献进行复习。**结果** 患者男性, 54 岁, 因“反复乏力 1 年余, 加重伴发热 1 周”入院, 肺组织病理检查可见宽大、不规则、无分隔的菌丝, 形态学鉴定为毛霉菌, 肺泡灌洗液及外周血宏基因组二代测序 (mNGS) 检测示灰色小克银汉霉, 诊断为灰色小克银汉霉感染致侵袭性毛霉菌病, 给予脂质体两性霉素 B 联合泊沙康唑、卡泊芬净治疗后感染获得控制。检索出符合条件的文献 37 篇, 加上本病例, 共纳入 44 例患者, 其中男性 26 例, 女性 18 例, 中位年龄 52.5 (18~79) 岁; 基础疾病主要为血液系统疾病 (65.9%, 29 例), 进行造血干细胞或实体器官移植者 14 例; 最常见的侵犯部位为肺、脑及皮肤, 分别为 36、9、9 例; 组织病理学、真菌培养、直接镜检及分子学检测阳性者分别为 28、37、29、17 例。41 例患者接受了抗真菌治疗, 其中 8 例联合手术治疗; 30 例死亡, 病死率为 68.2%, 抗真菌治疗联合手术者生存率 (62.5%, 5/8) 高于单独抗真菌治疗者 (24.2%, 7/33)。**结论** 灰色小克银汉霉感染所致成人毛霉菌病在血液系统疾病患者中最常见, 造血干细胞或实体脏器移植为高危因素, 常见感染部位为肺部, 并可侵犯全身多脏器, 病死率高, 病原学诊断十分重要, 抗真菌联合手术治疗可提高生存率。

[关键词] 毛霉菌病; 毛霉菌; 灰色小克银汉霉; 小克银汉霉属; 灰色小克银汉霉感染

[中图分类号] R519

Adult invasive mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae*: one case report and literature review

FU Lei, SHEN Lei, BIAN Jian-jun, LI Liang, SU Yu-xuan, ZUO Jin-man, MENG Mei-li, LU Yao, GE Shu-ya (Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233020, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics as well as diagnosis and treatment scheme of an adult patient with mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* (*C. bertholletiae*) infection. **Methods** Clinical diagnosis and treatment process of an adult patient who was admitted to the department of hematology of a hospital due to invasive mucormycosis caused by *C. bertholletiae* infection were summarized. Relevant literatures were retrieved from databases for reviewing. **Results** A 54-year-old male patient was admitted to hospital due to “repeated fatigue for more than one year aggravated, and fever for one week”. Pathological examination of lung tissue showed broad, irregular and undivided hyphae, thus morphologically identified as Mucor. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) of alveolar lavage fluid and peripheral blood detected *C. bertholletiae*, thus patient was diagnosed as invasive mucormycosis caused by *C. bertholletiae* infection. Infection was controlled after treatment with liposome amphotericin B combined with posaconazole and caspofungin. 37 literatures were retrieved and 44 patients were involved (including the case in this study). There were 26 males and 18 females, with a median age of 52.5 (18-79) years. Underlying diseases were mainly hematological diseases (65.9%, $n=29$), and 14 cases underwent hematopoietic stem cell or solid organ transplantation. The most common sites of invasion were lung, brain

[收稿日期] 2022-12-02

[作者简介] 傅磊 (1985-), 男 (汉族), 安徽省合肥市人, 主治医师, 主要从事血液系统疾病研究。

[通信作者] 傅磊 E-mail: mdbaby1513@163.com

and skin, with 36, 9 and 9 cases respectively. Number of cases with positive results of histopathology, fungal culture, direct microscopy and molecular detection were 28, 37, 29 and 17, respectively. 41 patients received antifungal therapy, 8 of whom underwent surgery. 30 cases died, with a mortality of 68.2%. The survival rate of patients receiving antifungal therapy combined with surgery (62.5%, 5/8) was higher than those with antifungal therapy alone (24.2%, 7/33). **Conclusion** Adult mucormycosis caused by *C. bertholletiae* infection is most common in patients with hematological diseases. Hematopoietic stem cells or solid organ transplantation are high-risk factors. The common infection site is lung and can invade multiple organs of the body, with high mortality. Pathogenic diagnosis is very important. Antifungal combined surgery can improve the survival rate.

[Key words] mucormycosis; *Mucor*; *Cunninghamella bertholletiae*; *Cunninghamella*; *Cunninghamella bertholletiae* infection

毛霉菌病是一种侵袭性真菌病,既往称接合菌病,是由毛霉目真菌引起的、危害较大的感染性疾病,具有起病急、进展快、诊断难的特点,因宿主基础状况和感染部位不同,其全因病死率可达 40%~80%^[1]。毛霉菌病最常见的致病种属为根霉属(*Rhizopusarrhizus spp.*),其次是毛霉属(*Mucor spp.*)及根毛霉属(*Rhizomucor spp.*),而伞状毛菌属(*Lichtheimia spp.*)、鳞质霉属(*Apophysomyces spp.*)和小克银汉霉属(*Cunninghamella spp.*)等则较为少见。不同种属所致毛霉菌病其临床特征具有一定差异性,小克银汉霉属感染所致毛霉菌病的病死率明显高于其他种属^[2]。灰色小克银汉霉是小克银汉霉属中最常见的致病菌,在儿童小克银汉霉属真菌感染患者中占比可达 86.4%,常继发于血液系统恶性肿瘤,病死率超过 40%^[3]。本文报告 1 例临床诊断为灰色小克银汉霉感染致成人侵袭性毛霉菌病的病例,结合文献分析探讨成人灰色小克银汉霉感染的临床特征、诊疗及预后,以提高对此病的认识。

1 病历资料

患者,男性,54 岁,因“反复乏力 1 年余,加重伴发热 1 周”于 2022 年 10 月 3 日入院。患者于 1 年前余前血常规提示三系血细胞明显下降,骨髓等检查提示为重型再生障碍性贫血,予环孢素、十一酸睾酮、海曲泊帕治疗后白细胞、血小板有所恢复,但仍反复有贫血。入院前 1 周患者出现发热,体温 38.7℃,当地予头孢呋辛治疗后未能控制,后改用拉氧头孢抗感染后仍反复发热,遂就诊本科。血常规:白细胞计数(WBC) $2.89 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数(NEUT) $2.10 \times 10^9/L$,红细胞计数(RBC) $1.47 \times 10^{12}/L$,血红蛋白浓度(HB) 44 g/L,血小板计数(PLT) $76 \times 10^9/L$ 。C 反应蛋白(CRP) 51.2 mg/L,降钙素原(PCT) 0.52 ng/mL。生化检查及肿瘤六项均正

常。1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)阴性,抗核抗体 12 项均为阴性,PPD 试验为阴性。血培养及真菌培养无致病菌生长。给予比阿培南、万古霉素抗感染治疗 3 d,患者仍发热,最高体温达 39.2℃,偶有干咳,伴右下肢肌力下降、活动障碍。胸部 CT 平扫示右肺门肿块伴两肺多发结节灶,两肺炎性变。颅脑 DWI 示左顶叶新发梗死,局部低信号伴周围水肿,腰椎 MRI 未见异常。予胞磷胆碱、丁苯酞治疗,患者右侧肢体肌力进行性下降,不能活动,伴头痛、恶心、呕吐,颈无强直,巴彬斯基征(+),仍反复发热,咳嗽较前加重。胸部增强 CT 示右肺门占位伴两肺内多发结节灶,右肺为著,考虑为肺真菌感染? 肺癌伴肺内播散? 右肺动脉主干及远端分支栓塞;两肺炎性变(见图 1A、B)。颅脑增强 MRI 示左侧大脑中央沟旁小叶区皮髓质交界区占位,伴邻近脑膜强化,考虑为感染? 脑转移瘤? 脑脊液常规、生化未见异常,脱落细胞学未见肿瘤细胞,可见少许分支呈直角的带状宽大无隔菌丝。脑脊液培养阴性。肺泡灌洗液检查未见肿瘤细胞,培养未见致病菌生长。胸腔积液常规、生化及脱落细胞学均未见异常,培养阴性。肺泡灌洗液宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)为小克银汉霉属,序列数为 5 087,相对丰度 72.10%,其中灰色小克银汉霉序列数为 4 632。行 CT 引导经皮肺穿刺术,右肺门肿块病理检查未见肿瘤细胞,可见宽大、不规则、无分隔的菌丝,周围包绕大量坏死组织碎片;特殊染色 PAS(+),GMS(+),真菌荧光(+). 外周血 mNGS 为小克银汉霉属,序列数为 4 154,相对丰度 68.80%,其中灰色小克银汉霉序列数为 4 068。诊断为肺毛霉菌病,中枢神经系统真菌感染,真菌血症,再生障碍性贫血。予脂质体两性霉素 B(4 mg/kg·d⁻¹)、泊沙康唑(300 mg/d)、卡泊芬净(50 mg/d)联合抗真菌治疗,患者体温逐渐恢复正常,咳嗽改善,无头痛、恶心、呕吐,右侧肢体肌力逐

渐恢复,抗真菌治疗 3 周后转当地医院,继续使用脂质体两性霉素 B 联合泊沙康唑治疗 4 周,复查胸部 CT 及颅脑 MRI 病灶较前明显缩小,截至 2022 年 12 月 2 日患者病情平稳,仍口服泊沙康唑治疗。

2 文献复习

检索万方中文数据库、中国知网建库至今,以及 PubMed 英文数据库 2000 年至今关于灰色小克银汉霉感染导致成人毛霉菌病的相关文献。中文检索关键词为灰色小克银汉霉,英文检索关键词为 *Cunninghamella bertholletiae*, 共检索出 37 篇文章^[1,4-39], 全为英文文献,加上本文报告的患者共 44 例,文献类型包括病例报告和回顾性分析。根据毛霉菌病特

点,按发病年龄、性别、基础疾病、受累器官、真菌学诊断依据、治疗方案、预后转归等临床资料进行描述性分析,见表 1。

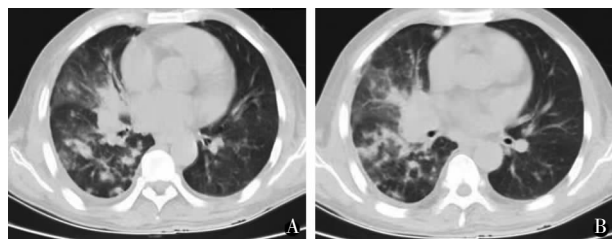


图 1 灰色小克银汉霉感染致侵袭性毛霉菌病患者胸部增强 CT 图像

Figure 1 Chest enhanced CT image of patient with invasive mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae*

表 1 成人灰色小克银汉霉感染患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of adult patients with *Cunninghamella bertholletiae* infection

病例	文献来源	性别/ 年龄 (岁)	基础疾病	受累器官/ 部位	真菌学诊断依据				治疗方案	转归
					直接镜检	培养	分子学	病理学		
1	Guinea 等 ^[1]	男/47	霍奇金淋巴瘤	肺	+	+	-	无	脂质体两性霉素 B+泊沙康唑	死亡
2	Guinea 等 ^[1]	女/61	宫颈癌	肺	+	+	-	无	脂质体两性霉素 B+泊沙康唑+米卡芬净	死亡
3	Hsieh 等 ^[4]	男/69	急性髓系白血病	肺、皮肤	+	+	+	+	两性霉素 B	死亡
4	Cataño 等 ^[5]	男/19	再生障碍性贫血	皮肤、肺	+	+	无	无	两性霉素 B+手术	死亡
5	Luo 等 ^[6]	男/40	骨髓增生异常综合征	肺	+	+	无	无	脂质体两性霉素 B+泊沙康唑	死亡
6	Garey 等 ^[7]	男/52	慢性淋巴细胞白血病	肺	+	-	无	+	脂质体两性霉素 B+伊曲康唑+手术→两性霉素 B 脂质复合物	死亡
7	Navanukroh ^[8] 等	女/42	慢性肾脏病	肺、脊髓、脊柱	+	+	+	+	两性霉素 B→脂质体两性霉素 B、泊沙康唑	存活
8	Uno 等 ^[9]	女/73	乳腺癌	肺	+	+	+	+	脂质体两性霉素 B	死亡
9	Hirayama 等 ^[10]	女/22	噬血细胞综合征	肺、肠	-	-	+	+	氟康唑	死亡
10	Hiramoto 等 ^[11]	男/23	骨肉瘤	脑、肺	+	+	+	无	脂质体两性霉素 B	死亡
11	Yamamoto 等 ^[12]	男/42	急性髓系白血病	鼻窦、皮肤、脑、肺	+	+	+	+	脂质体两性霉素 B+米卡芬净+手术、特比萘芬	存活
12	Mayayo 等 ^[13]	男/50	急性淋巴细胞白血病	皮肤、脑、肺、肝、肠、脾、心、甲状腺	无	+	无	+	两性霉素 B	死亡
13	Mayayo 等 ^[13]	男/42	急性髓系白血病	甲状腺、脑、肺、心、肾、肝、脾	无	+	无	+	脂质体两性霉素 B	死亡
14	Bellanger 等 ^[14]	男/61	慢性淋巴细胞白血病	肺	+	+	+	+	脂质体两性霉素 B+泊沙康唑	死亡
15	Tadepalli 等 ^[15]	男/30	无	指甲	+	+	无	无	环吡酮胺+伊曲康唑	不详
16	Ortín 等 ^[16]	男/44	急性淋巴细胞白血病	脑、肺、肠、心、肝、脾、肾、胃	-	+	无	+	两性霉素 B	死亡
17	Shintaku 等 ^[17]	女/49	急性淋巴细胞白血病	心、肺、肝、脾、肾	无	无	+	+	无	死亡
18	Matsumoto 等 ^[18]	男/61	急性髓系白血病	肺	无	+	无	+	脂质体两性霉素 B	死亡
19	Kimura 等 ^[19]	女/53	急性髓系白血病	肺	-	+	+	+	脂质体两性霉素 B	死亡
20	Ota 等 ^[20]	女/69	急性髓系白血病	肺	+	+	+	+	脂质体两性霉素 B+米卡芬净+手术	存活

续表 1 (Table 1, Continued)

病例	文献来源	性别/ 年龄 (岁)	基础疾病	受累器官/ 部位	真菌学诊断依据				治疗方案	转归
					直接镜检	培养	分子学	病理学		
21	Ota 等 ^[20]	男/35	急性髓系白血病	肺	-	-	+	+	脂质体两性霉素 B + 米卡芬净 + 手术	存活
22	Olivo 等 ^[21]	女/60	慢性阻塞性肺疾病	肺	无	+	无	无	脂质体两性霉素 B	存活
23	Koyama 等 ^[22]	女/60	硬皮病、多动脉炎	肺	无	+	无	无	两性霉素 B	存活
24	Hu 等 ^[23]	女/51	急性淋巴细胞白血病	肺、肠	+	+	+	+	两性霉素 B → 脂质体两性霉素 B、泊沙康唑	死亡
25	Passos 等 ^[24]	男/55	糖尿病	肺	+	+	无	无	两性霉素 B	死亡
26	Motohashi 等 ^[25]	女/60	慢性髓细胞白血病	皮肤	+	+	无	+	脂质体两性霉素 B + 手术	死亡
27	Quinio 等 ^[26]	男/54	糖尿病	皮肤	+	+	无	+	伊曲康唑 + 手术	存活
28	Righi 等 ^[27]	男/41	急性髓系白血病	鼻窦、皮肤、脑	+	+	无	+	脂质体两性霉素 B + 手术	死亡
29	Rickerts 等 ^[28]	女/60	急性淋巴细胞白血病	肺	+	+	无	无	两性霉素 B → 脂质体两性霉素 B	死亡
30	Rickerts 等 ^[28]	男/51	急性淋巴细胞白血病	肺	+	无	无	+	脂质体两性霉素 B	死亡
31	Rickerts 等 ^[28]	女/61	多囊肾病	肺	+	+	无	无	脂质体两性霉素 B	死亡
32	Rickerts 等 ^[28]	男/55	淋巴瘤	肺	+	+	无	无	脂质体两性霉素 B、伊曲康唑	存活
33	Zhang 等 ^[29]	女/48	局灶性节段性肾小球硬化	肺、皮肤、脑、肝、脾、胰腺、胃、肠、	无	+	无	+	无	死亡
34	Pimentel 等 ^[30]	女/39	糖尿病	腹腔	+	+	无	无	伏立康唑	存活
35	Hirano 等 ^[31]	男/74	慢性阻塞性肺疾病	肺、心、甲状腺、肾、脾	+	+	+	+	脂质体两性霉素 B	死亡
36	Gupta 等 ^[32]	女/18	无	肺	+	+	无	无	氟康唑	存活
37	Kobayashi 等 ^[33]	女/54	急性淋巴细胞白血病	肺	-	-	+	+	两性霉素 B	死亡
38	Sivakumar 等 ^[34]	男/42	急性髓系白血病	肺	+	+	无	无	两性霉素 B	死亡
39	Mehta 等 ^[35]	男/32	纯红细胞再生障碍	心、脑	无	+	无	无	两性霉素 B + 泊沙康唑	死亡
40	Mascarella 等 ^[36]	男/79	慢性淋巴细胞白血病	甲状腺	+	+	+	+	脂质体两性霉素 B → 泊沙康唑	存活
41	Uchida 等 ^[37]	男/74	肺癌	肺	+	+	+	+	脂质体两性霉素 B	死亡
42	Paul 等 ^[38]	女/57	急性淋巴细胞白血病	肺	无	+	无	+	脂质体两性霉素 B + 手术 → 泊沙康唑	存活
43	Hampson 等 ^[39]	男/68	骨髓增生异常综合征	皮肤、心、脑、肾、脾	无	+	无	+	无	死亡
44	本研究	男/54	再生障碍性贫血	肺、脑	+	-	+	+	脂质体两性霉素 B + 泊沙康唑 + 卡泊芬净	存活

2.1 临床特点 44 例患者中男性 26 例,女性 18 例,中位年龄 52.5(18~79)岁。除 2 例患者无基础疾病外,其余 42 例患者均有基础疾病(多数患者应用化学治疗药物或免疫抑制药物治疗)。(1)血液系统疾病:共 29 例(65.9%),其中 10 例进行了造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗;(2)实体瘤:共 4 例,分别为宫颈癌、乳腺癌、骨肉瘤、肺癌;(3)内分泌疾病:共 3 例,均为糖尿病,且都继发糖尿病肾病后进行透析治疗,其中 1 例进行肾移植;(4)肾疾病:共 3 例,分别为慢性肾病、多囊肾病及局灶节段性肾小球硬化症,均进行肾移植;(5)呼吸系统疾病:共 2 例,均为慢性阻塞性肺疾病;(6)风湿系统疾病:共 1 例,为硬皮病及多动脉

炎共患。最常见的侵犯部位为肺、脑及皮肤,分别为 36、9、9 例;其他部位有心、肝、脾、肾、胃肠道、甲状腺、鼻窦、骨髓、脊柱、腹腔、指甲等,其中 15 例出现全身多部位侵犯。

2.2 诊断 44 例患者均为确诊病例,其中 12 例通过尸检确诊。组织病理学检查阳性者 28 例,真菌培养阳性者 37 例,直接镜检阳性者 29 例,分子学检测阳性者 17 例。17 例分子学检测阳性者中应用 PCR 法检测 16 例,应用 DNA 测序及 mNGS 检测各 1 例,其中 PCR 靶基因 ITS 共 7 例,18S rRNA 共 4 例,28S rDNA 共 2 例,rDNA 1 例。

2.3 治疗及预后 41 例患者在诊断毛霉菌病后给予了抗真菌药物治疗,其中 8 例联合手术治疗。最

常用的抗真菌药物一线治疗是两性霉素 B(amphotericin B, AmB) 或脂质体两性霉素 B(liposomal amphotericin B, L-AmB), 其中单药治疗 24 例, 联合其他抗真菌药物治疗 12 例(泊沙康唑 6 例, 米卡芬净 3 例, 泊沙康唑 + 米卡芬净 1 例、泊沙康唑 + 卡泊芬净 1 例, 伊曲康唑 1 例); 余 5 例分别以氟康唑、环比酮胺 + 伊曲康唑、伊曲康唑、伏立康唑、氟康唑作为一线治疗。3 例患者一线应用 AmB 治疗后疗效不佳转为 L-AmB, 另 1 例患者应用 L-AmB 治疗后疗效不佳转为 AmB 脂质复合物; 2 例患者因 L-AmB 严重不良反应改用泊沙康唑进行挽救治疗。死亡 30 例, 病死率为 68.2%。抗真菌治疗联合手术者存活 5 例, 生存率为 62.5%(5/8), 仅抗真菌治疗者生存 8 例, 生存率为 24.2%(7/33)。

3 讨论

毛霉菌是广泛存在于自然界中的一类嗜热性真菌, 吸入空气中的真菌孢子, 或真菌孢子直接植入破损皮肤、黏膜等均可导致毛霉菌病。根据具体感染部位及临床表现, 毛霉菌病可分为肺型、皮肤型、鼻咽型、胃肠型、肾脏型及播散型, 共 6 型^[2]。毛霉菌病的危险因素主要为血液系统恶性肿瘤、肿瘤化学或免疫治疗、糖尿病、造血干细胞移植(HSCT)或实体器官移植、烧伤或创伤、糖皮质激素长期治疗及去铁胺治疗等^[40]。法国学者^[41]汇总分析了 101 例毛霉菌病患者的临床资料, 发现最常见的危险因素是血液肿瘤(50%)、糖尿病(23%)及创伤(18%)。灰小克银汉霉是一种丝状真菌, 隶属于毛霉目小克银汉霉属, 该属共包含七个种, 以灰小克银汉霉、雅致小克银汉霉和刺孢小克银汉霉最为常见。其中, 灰小克银汉霉是目前唯一已知的人和动物病原体, 可引起免疫抑制患者真菌性肺炎以及其他系统感染。Jeong 等^[2]的 Meta 分析汇总 851 例成人侵袭性真菌病患者, 发现毛霉菌占 53%, 其中小克银汉霉属主要感染肺部(17/30, 57%)或播散性感染(10/30, 33%), 相关病死率为 71%, 明显高于其他属的 44%。吴飞凤等^[3]汇总 22 例儿童小克银汉霉霉菌病资料, 发现灰色小克银汉霉是最常见致病菌(19 例, 86.4%), 血液系统恶性肿瘤为主要基础疾病(19 例, 86.4%)。血液系统疾病患者因原发病或化学治疗等导致粒细胞缺乏, 长期使用糖皮质激素或广谱抗菌药物, 以及 HSCT 等可增加突破性真菌感染的概率。因此, 血液系统疾病患者需要高度警惕毛霉菌

病的发生, 特别是发生率低但病死率高的小克银汉霉属感染。

目前灰色小克银汉霉感染导致的成人毛霉菌病报道较少, 主要为病例报道及回顾性分析, 其临床特征、治疗预后等尚未明确。文献报道多为单中心单个病例, 亦有单中心 4 例^[28]、2 例^[1, 13, 20]的报道(共 10 例, 其中 8 例为血液系统恶性肿瘤)。本研究发现, 成人灰色小克银汉霉感染患者中最常见的基础疾病为血液系统疾病(29/44, 65.9%), 且超过 30% 的患者进行了 HSCT 或实体器官移植。患者感染灰色小克银汉霉后, 病情进展迅速, 病死率高(73.1%, 19/26)^[4]。Righi 等^[27]最早汇总了 6 例灰色小克银汉霉感染病例, 基础疾病包括血液系统恶性肿瘤 3 例, 糖尿病 2 例, 肾移植 1 例, 多部位感染 4 例; 4 例患者死亡。Ota 等^[20]报道并汇总了 19 例血液系统疾病灰色小克银汉霉感染的病例, 主要感染部位为肺(17 例, 89.5%), 13 例采用 L-AMB 为基础的治疗方案, 存活 7 例, 死亡 12 例, 病死率为 63.2%。Luo 等^[6]分析 12 例 HSCT 后患者灰色小克银汉霉感染的临床资料, 发现所有患者均有肺部受累, 其中 27.3% 的患者为播散性感染, 病死率高达 90.9%, 中位生存期仅 1~8 周; 中性粒细胞减少(54.5%)和移植物抗宿主病(72.7%)是两个最重要的危险因素。Navanukroh 等^[8]汇总 8 例进行实体器官移植患者灰色小克银汉霉感染的临床资料, 发现移植器官中 6 例为肾脏, 2 例为肝脏, 最常见感染部位为肺, 最终死亡 4 例。本研究发现, 成人灰色小克银汉霉感染最常见部位为肺、脑和皮肤, 常有全身多部位侵犯, 总体病死率 68.2%, 明显高于儿童患者的 43%^[3]。

毛霉菌病的诊断目前仍比较困难, 2019 年欧洲毛霉菌病诊疗指南^[40]建议: 血液系统恶性肿瘤和疑似肺毛霉菌病患者需完善肺部 CT 检查, 以发现有无磨玻璃混浊区域被实变环包围的反晕征或 CT 肺动脉造影见血管闭塞; 糖尿病患者如出现面部疼痛、鼻窦炎、突眼、眼肌麻痹或黑蒙时, 推荐头颅 CT 或 MRI 以确定是否存在鼻窦炎, 如诊断鼻窦炎, 再行内镜排查毛霉菌病; 如有眼部或脑部侵犯, 首选敏感性更高的 MRI 检查。除影像学检查外, 毛霉菌的诊断主要依靠真菌病原学检查, 包括组织病理学、真菌培养、直接镜检及分子学检测。小克银汉霉属组织病理学常可见到广泛的出血、坏死和菌丝侵入血管, 并可见不分隔的、宽阔的菌丝, 伴直角分支。镜下可见菌丝阔大, 无隔或稀疏分隔, 每个包囊梗顶端形成

膨大泡囊,泡囊表面布满尺状突起的小梗,梗端为具小刺的小型孢子囊,圆形到椭圆形;孢子囊孢子是单一细胞,球形到卵圆形,有时可见厚壁孢子。分子学检测推荐在新鲜标本或原位切片上以 18S、ITS、28S 或 rDNA 等为靶基因进行实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)、多重 PCR 或高分辨率熔解曲线(high-resolution melting, HRM)等检测,以及血清和其他体液的 DNA 检测如 mNGS。本研究发现,44 例患者组织病理学、真菌培养、直接镜检及分子学检测阳性者分别为 28、37、29、17 例,最终得以确诊为灰色小克银汉霉感染。目前临床上因患者侵犯部位、临床表现、基础疾病、病情危重程度不同,以及就诊医院或实验室条件差别,即使怀疑为毛霉菌病,常因无真菌学证据而无法确诊毛霉菌病或具体某一菌属感染。本研究发现,超过 1/4 患者最终需通过尸检才得以确诊灰色小克银汉霉感染。mNGS 技术目前越来越多地应用于各种感染性疾病的诊断,特别是对免疫抑制人群及重症感染人群的病原学诊断起到了突破性作用^[42-44]。当怀疑有毛霉菌病但无法获得组织病理或培养结果时,应采集肺泡灌洗液、外周血等易获得的体液标本进行 mNGS,可确诊小克银汉霉等少见毛霉目菌属感染^[3],具有十分广阔的应用前景。

毛霉菌病的治疗十分棘手,目前建议在系统性抗真菌治疗基础上,有效控制基础疾病并尽早进行完整的外科手术治疗^[40]。抗真菌药物强烈推荐使用 L-AmB 进行一线治疗,中度推荐艾沙康唑和泊沙康唑缓释片和静脉剂型作为一线治疗。而泊沙康唑及艾沙康唑可用于脂质体两性霉素 B 的序贯治疗、联合用药或挽救治疗。AmB 脱氧胆酸盐因其毒性大,除非无可替代药物,现一般不推荐使用。艾沙康唑作为新的系统抗真菌药物,因其有效率及耐受性与 AmB 相近,已被 FDA 批准用于治疗毛霉菌病^[45]。抗真菌联合疗法目前证据尚不确切,如果患者疾病泛发、进展迅速或一般状况较差,则可考虑联合抗真菌治疗。毛霉菌病患者单独应用 AmB 治疗生存率为 57%,抗真菌联合手术治疗生存率则提升至将近 70%^[46]。而小克银汉毛霉菌病患者仅抗真菌治疗其生存率为 37%,联合手术治疗后生存率为 69%^[3]。本研究亦发现抗真菌治疗联合手术者生存率(62.5%)高于仅抗真菌治疗者(24.2%)。Ota 等^[20]曾报道 2 例灰色小克银汉霉感染患者应用大剂量 L-AMB 联合米卡芬净并手术治疗后获得较好的疗效,最终都得以生存。如本研究报告的血液系统疾病等特殊人

群,在出现毛霉菌病时常不能耐受手术治疗,及早进行系统性抗真菌治疗则尤其重要,条件允许时可尝试抗真菌药物联合治疗。

灰色小克银汉霉感染导致的成人毛霉菌病发病率低,最常见的基础疾病为血液系统疾病,HSCT 及实体脏器移植是其高危因素,肺部为最常见感染部位,严重者可有全身多脏器侵犯,相关病死率高。及时完善真菌学检查才能尽早明确毛霉菌病诊断及确定感染种属类别。手术联合抗真菌治疗能明显提高疗效,如不能手术,可联合使用多种抗真菌药物,以提高疗效,改善生存期。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Guinea J, Escribano P, Vena A, et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: epidemiology and microbiological characterization of the isolates[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179136.
- [2] 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.
- [3] 吴飞凤,田继东,余周,等. 儿童小克银汉毛霉病的临床特征分析: 1 例报告并文献复习[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(5): 780-785.
Wu FF, Tian JD, She Z, et al. Clinical features of children with *Cunninghamella spp.* infection: a case report and literature review [J]. Journal of Southern Medical University, 2022, 42(5): 780-785.
- [4] Hsieh TT, Tseng HK, Sun PL, et al. Disseminated zygomycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* in patient with hematological malignancy and review of published case reports [J]. Mycopathologia, 2013, 175(1-2): 99-106.
- [5] Cataño JC, Ramirez IC. Disseminated *Cunninghamella bertholletiae* infection[J]. Am J Med Sci, 2020, 360(4): e9-e10.
- [6] Luo C, Wang JS, Hu YX, et al. *Cunninghamella bertholletiae* infection in a HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplant recipient with graft failure: case report and review of the literature[J]. Mycopathologia, 2016, 181(9-10): 753-758.
- [7] Garey KW, Pendland SL, Huynh VT, et al. *Cunninghamella bertholletiae* infection in a bone marrow transplant patient: amphotericin lung penetration, MIC determinations, and review of the literature[J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(7): 855-860.
- [8] Navanukroh O, Jitmuang A, Chayakulkeeree M, et al. Dis-

- seminated *Cunninghamella bertholletiae* infection with spinal epidural abscess in a kidney transplant patient: case report and literature review[J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16(4): 658 – 665.
- [9] Uno K, Hishiya N, Matsuda M, et al. Case of endobronchial metastasis from breast cancer accompanied with *Cunninghamella bertholletiae* tracheobronchial mycetoma [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(12): 1065 – 1069.
- [10] Hirayama Y, Yajima N, Kaimori M, et al. Disseminated infection and pulmonary embolization of *Cunninghamella bertholletiae* complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Intern Med*, 2013, 52(19): 2275 – 2279.
- [11] Hiramoto R, Miyachi M, Nitta Y, et al. Detection of circulating fungal DNA by polymerase chain reaction in a fatal case of *Cunninghamella bertholletiae* infection [J]. *IDCases*, 2020, 20: e00760.
- [12] Yamamoto K, Mawatari M, Fujiya Y, et al. Survival case of rhinocerebral and pulmonary mucormycosis due to *Cunninghamella bertholletiae* during chemotherapy for acute myeloid leukemia: a case report[J]. *Infection*, 2021, 49(1): 165 – 170.
- [13] Mayayo E, Klock C, Goldani L. Thyroid involvement in disseminated zygomycosis by *Cunninghamella bertholletiae*: 2 cases and literature review[J]. *Int J Surg Pathol*, 2011, 19(1): 75 – 79.
- [14] Bellanger AP, Berceanu A, Rocchi S, et al. Development of a quantitative PCR detecting *Cunninghamella bertholletiae* to help in diagnosing this rare and aggressive mucormycosis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(9): 1180 – 1183.
- [15] Tadepalli K, Gupta PK, Asati DP, et al. Onychomycosis due to *Cunninghamella bertholletiae* in an immunocompetent male from central India [J]. *Case Rep Infect Dis*, 2015, 2015: 703240.
- [16] Ortín X, Escoda L, Llorente A, et al. *Cunninghamella bertholletiae* infection (mucormycosis) in a patient with acute T-cell lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(3): 617 – 620.
- [17] Shintaku M, Yamada E, Ohta M, et al. Disseminated *Cunninghamella bertholletiae* mucormycosis with protracted clinical course and formation of a large intra-ventricular mural thrombus[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2022, 15(5): 233 – 237.
- [18] Matsumoto K, Yamamoto W, Ohgusa E, et al. Disseminated *Cunninghamella bertholletiae* infection with septic pulmonary embolism after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16(2): 304 – 306.
- [19] Kimura M, Araoka H, Uchida N, et al. *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation[J]. *Med Mycol*, 2012, 50(4): 412 – 416.
- [20] Ota H, Yamamoto H, Kimura M, et al. Successful treatment of pulmonary mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* with high-dose liposomal amphotericin B (10 mg/kg/day) followed by a lobectomy in cord blood transplant recipients[J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(9/10): 847 – 853.
- [21] Olivo Freitas C, Sy H, Miguez P, et al. Uncommon pathogens in an immunocompetent host: respiratory isolation of *Cunninghamella bertholletiae*, *Aspergillus niger*, *Staphylococcus pseudintermedius* and adenovirus in a patient with necrotising pneumonia[J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15(1): e240484.
- [22] Koyama N, Nagata M, Hagiwara K, et al. Survival of a patient with pulmonary *Cunninghamella bertholletiae* infection without surgical intervention[J]. *Respirology*, 2008, 13(2): 309 – 311.
- [23] Hu ZM, Wang LL, Zou L, et al. Coinfection pulmonary mucormycosis and aspergillosis with disseminated mucormycosis involving gastrointestinal in an acute B-lymphoblastic leukemia patient[J]. *Braz J Microbiol*, 2021, 52(4): 2063 – 2068.
- [24] Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, et al. Nosocomial invasive infection caused by *Cunninghamella bertholletiae*: case report [J]. *Mycopathologia*, 2006, 161(1): 33 – 35.
- [25] Motohashi K, Ito S, Hagihara M, et al. Cutaneous zygomycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(7): 447 – 448.
- [26] Quinio D, Karam A, Leroy JP, et al. Zygomycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* in a kidney transplant recipient [J]. *Med Mycol*, 2004, 42(2): 177 – 180.
- [27] Righi E, Giacomazzi CG, Lindstrom V, et al. A case of *Cunninghamella bertholletiae* rhino-cerebral infection in a leukemic patient and review of recent published studies[J]. *Mycopathologia*, 2008, 165(6): 407 – 410.
- [28] Rickerts V, Böhme A, Viertel A, et al. Cluster of pulmonary infections caused by *Cunninghamella bertholletiae* in immunocompromised patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(4): 910 – 913.
- [29] Zhang RB, Zhang JW, Szerlip HM. Endocarditis and hemorrhagic stroke caused by *Cunninghamella bertholletiae* infection after kidney transplantation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(4): 842 – 846.
- [30] Pimentel JD, Dreyer G, Lum GD. Peritonitis due to *Cunninghamella bertholletiae* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *J Med Microbiol*, 2006, 55(Pt 1): 115 – 118.
- [31] Hirano T, Yamada M, Sato K, et al. Invasive pulmonary mucormycosis: rare presentation with pulmonary eosinophilia[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 76.
- [32] Gupta R, Goel N, Gupta A, et al. A rare fungal infiltration of lungs in a healthy young girl[J]. *Case Rep Pulmonol*, 2011, 2011: 917089.
- [33] Kobayashi M, Togitani K, Machida H, et al. Molecular polymerase chain reaction diagnosis of pulmonary mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* [J]. *Respirology*, 2004, 9(3): 397 – 401.
- [34] Sivakumar S, Mathews MS, George B. *Cunninghamella* pneumonia in postbone marrow transplant patient: first case report

- from India[J]. *Mycoses*, 2005, 48(5): 360–362.
- [35] Mehta NN, Romanelli J, Sutton MGSJ. Native aortic valve vegetative endocarditis with *Cunninghamella*[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2004, 5(2): 156–158.
- [36] Mascarella MA, Schweitzer L, Alreefi M, et al. The infectious thyroid nodule: a case report of mucormycosis associated with ibrutinib therapy[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 48(1): 49.
- [37] Uchida Y, Tsukino M, Shigemori W, et al. Diagnosis of pulmonary mucormycosis aiding the diagnosis of small cell lung cancer[J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(Pt 11): 1610–1613.
- [38] Paul S, Marty FM, Colson YL. Treatment of cavitory pulmonary zygomycosis with surgical resection and posaconazole[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(1): 338–340.
- [39] Hampson FG, Ridgway EJ, Feeley K, et al. A fatal case of disseminated zygomycosis associated with the use of blood glucose self-monitoring equipment[J]. *J Infect*, 2005, 51(5): e269–e272.
- [40] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): e405–e421.
- [41] Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo study (2005–2007)[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(Suppl 1): S35–S43.
- [42] Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 319–338.
- [43] Zinter MS, Dvorak CC, Mayday MY, et al. Pulmonary metagenomic sequencing suggests missed infections in immunocompromised children[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(11): 1847–1855.
- [44] Langelier C, Zinter MS, Kalantar K, et al. Metagenomic sequencing detects respiratory pathogens in hematopoietic cellular transplant patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(4): 524–528.
- [45] Natesan SK, Chandrasekar PH. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations[J]. *Infect Drug Resist*, 2016, 9: 291–300.
- [46] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5): 634–653.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:傅磊,沈磊,卞建军,等.成人灰色小克银汉霉侵袭性毛霉菌病 1 例并文献复习[J].中国感染控制杂志,2023,22(3): 254–261. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20233651.

Cite this article as: FU Lei, SHEN Lei, BIAN Jian-jun, et al. Adult invasive mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae*: one case report and literature review[J]. *Chin J Infect Control*, 2023, 22(3): 254–261. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233651.