

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0124-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.029



1例免疫缺陷患儿播散性马尔尼菲篮状菌感染的药学监护*

马欢,朗晓琴,谷文睿,枉前[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院药学部,重庆 400038)

摘要:目的 为临床安全、合理治疗免疫缺陷患儿播散性马尔尼菲篮状菌(TM)感染提供参考。方法 临床药师通过参与1例免疫缺陷患儿播散性TM感染的治疗,结合相关指南、专家共识、患儿检查结果对其抗真菌用药的选择、药品不良反应(ADR)等实施药学监护。结果 基于患儿的血培养结果为TM,临床药师建议予两性霉素B脱氧胆酸盐抗真菌;但患儿仍反复高热,痰培养结果仍为TM,考虑为播散性TM,建议加用注射用伏立康唑联合抗真菌;患儿病情稳定后,调整为伏立康唑片单药口服治疗。同时建议行基因检测,结果提示X连锁高免疫球蛋白M综合征,出院继续口服伊曲康唑口服液维持治疗。随访6个月,患儿预后良好,无复发。结论 目前,尚无关于预防及治疗免疫缺陷患儿播散性TM感染的标准或指南,临床药师参与免疫缺陷患儿播散性TM感染的药学监护,可提高合理用药水平,保障用药安全。

关键词:马尔尼菲篮状菌;免疫缺陷;临床药师;药学监护

Pharmaceutical Care of an Immunocompromised Child with Disseminated *Talaromyces marneffei* Infection

MA Huan, LANG Xiaojin, GU Wenrui, WANG Qian

(Department of Pharmacy, The First Hospital Affiliated Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe and rational treatment of disseminated *Talaromyces marneffei* (TM) infection in an immunocompromised child in the clinic. **Methods** The clinical pharmacist participated in the treatment of a disseminated TM infection in an immunocompromised child, and implemented pharmaceutical care for the selection of antifungal drugs and adverse drug reactions (ADRs) based on relevant guidelines, expert consensus, and the child's examination results. **Results** Due to the blood culture results of the child being TM, the clinical pharmacist recommended administering amphotericin B deoxycholate (AmBd) for antifungal treatment. However, the child still had recurrent high fever, and the sputum culture result was still TM, the clinical pharmacist considered the child to be disseminated TM and recommended adding Fluconazole Injection combined with antifungal therapy. After the child's condition was stable, the pharmacist adjusted the treatment plan to Voriconazole Tablets as a monotherapy. Meanwhile, the pharmacist suggested that the child took genetic testing, and the results indicated the child had X-linked high immunoglobulin M syndrome. The child was discharged and continued to receive oral Itraconazole Oral Solution for maintenance treatment. After six months of follow-up, the child had a good prognosis with no recurrence. **Conclusion** At present, there are no standards or guidelines for the prevention and treatment of disseminated TM infection in immunocompromised children. The participation of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of disseminated TM in the immunocompromised child can improve rational drug use and ensure medication safety.

Key words: *Talaromyces marneffei*; immunodeficiency; clinical pharmacist; pharmaceutical care

*基金项目:重庆市卫生健康委员会临床药学重点专科建设项目[渝卫办发〔2023〕2号]。

第一作者:马欢,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)makunta@163.com。

[△]通信作者:枉前,男,博士,副主任药师,研究方向为医院药学与抗感染药理学,(电子信箱)xqwq411@126.com。

- [15] BRADLEY R JS, BYINGTON CL, SHAH SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(7): e25-e76.
- [16] GILBERT DN, CHAMBERS HF, SAAG MS, 等. 桑福德抗微生物治疗指南(热病第50版)[M]. 范洪伟, 王焕玲, 周宝桐, 等译. 北京:中国协和医科大学出版社, 2021: 85.
- [17] ZHOU PX, WANG XL, ZHANG XL, et al. Recommendations on off-label use of intravenous azithromycin in children [J]. International Journal of Clinical Practice, 2021, 75(7): e14010.
- [18] 王丽, 陈燕惠. 儿科临床药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 550.
- [19] 武敏, 王宇清, 郝创利, 等. 社区获得性肺炎住院患儿混合感染研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(9): 698-703.
- [20] 《大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识》专家组. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7): 546-557.
- [21] VAN MEEL ER, ATTANASI M, JADDOE VWV, et al. Chlamydia trachomatis during pregnancy and childhood asthma-related morbidity: a population-based prospective cohort [J]. The European Respiratory Journal, 2020, 56(1): 1901829.

(收稿日期: 2023-12-04; 修回日期: 2024-07-24)

马尔尼菲篮状菌(TM)又被称为马尔尼菲青霉菌,是一种地方性机会致病菌,主要在东南亚、中国南部(尤其广西、广东、福建)等地流行,是引起呼吸道、皮肤和全身真菌病的双相型真菌^[1],目前公认的传播途径为经呼吸道吸入TM孢子导致感染^[2]。患者表现为局部或播散性感染,典型临床症状包括发热、体质量减轻、疲劳、肝脾肿大、淋巴结病、呼吸道和胃肠道表现,常合并严重并发症^[3]。播散性TM病常见于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)等免疫缺陷患者,少见于健康人群。随着AIDS患者的增多、人口流动性的增大、激素及免疫抑制剂的大量使用,TM病的发病率逐年升高,非特异性临床表现及合并其他病原体的感染大大增加了临床诊断的难度。TM感染在儿科的发生率很低,患儿感染后多表现为播散性,且人类免疫缺陷病毒(HIV)呈阴性,多见于有免疫缺陷的宿主^[4-5],其临床严重程度会因宿主的免疫状态而有所不同,疾病进展快,症状较重,病死率较高^[6-7],且2岁以下患儿的病死率明显高于2岁以上^[8]。但目前该病关于儿童的临床研究有限,且临床表现缺乏特异性,易被漏诊或误诊。为此,本研究中总结了临床药师参与1例伴X连锁免疫球蛋白M(IgM)综合征患儿播散性TM感染的治疗过程,为该病的临床治疗及药学监护提供参考。现报道如下。

1 临床资料与治疗经过

1.1 临床资料

患儿,男,4个月零8d,因“反复发热伴腹泻、纳差、反应差8d”于2023年10月8日入院。8d前,无明显诱因出现发热,皮温升高,未测体温,随后出现腹泻,大便形状为绿色稀糊样,于当地诊所就诊考虑“感冒”,予肚脐贴后仍反复发热(体温38~38.5℃),发热时及热退后精神欠佳,大便次数增加3~6次/天,吃奶量明显减少,伴少哭、少动、面色苍白,有间断气促表现。3d前再次于当地医院就诊,诊断“脓毒血症、非感染性腹泻”,予第3代头孢、补液、止泻、退热等治疗,仍有反复发热、腹泻、纳差、反应差等临床症状,遂就诊于我院。发病以来,精神反应欠佳,食欲减退,体质量下降1.5kg。

入院体格检查示:体温38.9℃,心率140次/分,呼吸频率40次/分,血压86/52mmHg(1mmHg=0.133kPa),身高65cm,体质量5.5kg。发育正常,营养一般,神志清楚,精神反应差;面部、颈部、胸部见较多黄豆及蚕豆大小圆形点状斑点,边缘清楚,疹间皮肤正常,无明显抓挠;面色稍苍白,唇周发绀,唇色欠红润,口腔黏膜无溃疡,稍干燥,咽部稍红;呼吸浅快不规则,双肺呼吸音粗,腹部平,腹部平软,肠鸣音4~5次/分,四肢关节活动自如,四肢肢端稍凉,四肢肌力正常,毛细血管再充盈时间1.5s,其余无特殊。

入院初步诊断:脓毒血症;中重度脱水;腹泻病;肺

炎(?);花斑癣(?)。

1.2 治疗经过

10月8日,患儿入院后血常规检查示,白细胞计数(WBC)15.35×10⁹/L,中性粒细胞计数(Neut)6.13×10⁹/L,中性粒细胞百分比(Neut%)40%,血小板计数(PLT)214×10⁹/L,降钙素原(PCT)0.26ng/mL。予一级护理,持续低流量吸氧2L/min。患儿脱水貌明显,予生理盐水扩容,完善血培养,予头孢曲松(0.35g,每日1次)抗感染、退热等对症支持治疗。当晚血气分析检查示,pH7.421,血氧分压(PO₂)46.3mmHg,二氧化碳分压(PCO₂)34.2mmHg,钾离子(K⁺)4.2mmol/L,乳酸(Lac)1.0mmol/L,氧合指数159,立即更换为经鼻高流量吸氧(6L/min,吸氧浓度40%)。患儿仍间断发热,(最高达39℃),呼吸仍较浅快(50~70次/分),经皮氧饱和度为90%~98%,唇色欠红润,伴腹泻,立即予无创呼吸机辅助呼吸,咪达唑仑镇静,雾化叩背吸痰,多巴胺及多巴酚丁胺强心扩容等治疗。

10月14日,患儿在无创呼吸机辅助呼吸下生命体征平稳,但仍反复发热(最高达40.5℃),予布洛芬口服后可降至正常,伴腹泻,夜间大便次数增多,血培养示TM,双份痰培养示阴沟肠杆菌(哌拉西林他唑巴坦敏感、头孢吡肟敏感)、鲍曼不动杆菌(头孢哌酮舒巴坦敏感、头孢吡肟敏感),脑脊液生化、常规培养及墨汁染色均无异常,WBC15.07×10⁹/L,血红蛋白(HGB)116g/L,PLT114×10⁹/L,Neut6.94×10⁹/L,嗜酸性粒细胞计数(EOS)0.43×10⁹/L,淋巴细胞计数6.35×10⁹/L,Neut%46%,真菌D-葡聚糖169.48pg/mL,免疫球蛋白A(IgA)0.40g/L(↓),免疫球蛋白G(IgG)3.10g/L(↓),IgM0.58g/L。调整为头孢哌酮舒巴坦钠(0.22g,每12h1次)抗细菌,请药剂科会诊后予两性霉素B脱氧胆酸盐(爬坡剂量)抗真菌。

10月21日,患儿换为经鼻高流量吸氧(氧饱和度>90%),仍有反复发热(最高达40.6℃),偶有阵发性咳嗽(每次1~3声),痰培养(A类痰)示TM,增加诊断为播散性TM病。

10月23日,患儿换用鼻导管吸氧,已使用两性霉素B抗感染治疗10d,仍反复发热,药剂科建议加用注射用伏立康唑(45mg,每12h1次)联合抗真菌。

10月25日,患儿发热明显好转(最高37.9℃),WBC13.15×10⁹/L,HGB96g/L,PLT149×10⁹/L,Neut3.96×10⁹/L,Neut%30.2%,痰培养(A类痰)仍示TM,真菌D-葡聚糖176.70pg/mL。动态监测患儿肾功能无异常,伏立康唑血药浓度1.04μg/mL。继续当前治疗方案。

10月31日,患儿再次出现高热,血常规示WBC13.15×10⁹/L,Neut9.26×10⁹/L,退热处理后体温降

至正常。

11月1日,患儿精神反应可,未再发热,真菌D-葡聚糖降至正常,调整治疗方案为伏立康唑(50 mg,每12 h 1次)口服。

11月8日,患儿基因检测提示X连锁高IgM综合征(CD40L基因有1个半合子突变),双份血培养及痰培养均呈阴性,更换治疗方案为伊曲康唑口服液(2 mL,每日1次)。

11月10日,患儿体温正常,呼吸平稳,予出院,出院继续口服伊曲康唑口服液抗真菌。

患儿入院以来的治疗方案、体温变化见图1。

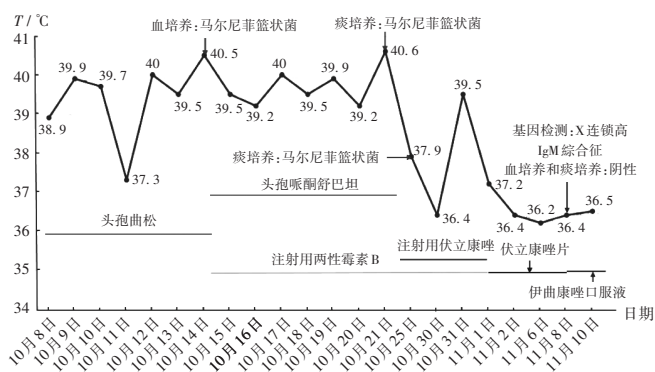


图1 患儿治疗方案与体温变化

Fig. 1 The child's treatment plans and temperature changes

2 用药分析与药学监护

2.1 播散性TM治疗方案分析

患儿以高热、腹泻入院,经验性予抗菌药物治疗后仍高热,血培养示TM,但无具体的药物敏感性试验结果。目前,针对儿童TM感染尚无统一的推荐治疗指南,多参考《艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识》^[9]中的成人治疗方案,无论病情轻重,均建议予两性霉素B诱导治疗2周,序贯伊曲康唑维持治疗10周。临床药师评估后建议,积极予两性霉素B诱导治疗,初始剂量为0.1 mg/kg,以0.25 mg/(kg·d)逐渐增加,增至1 mg/(kg·d)维持给药。治疗1周后,患儿仍高热,临床疗效欠佳,双份痰培养回报示TM,考虑播散性TM。既往研究表明,两性霉素B、伊曲康唑和伏立康唑对TM的最低抑菌浓度处于低水平,而氟康唑和氟胞嘧啶对TM的最低抑菌浓度处于高水平^[10]。另有报道,伏立康唑对播散性TM有更好的有效性及安全性^[11],且伏立康唑药品不良反应(ADR)较两性霉素B更少,常推荐作为婴幼儿的初始抗真菌药物^[12]。也有研究采用两性霉素B与伊曲康唑联合用药,疗效更佳^[13]。临床药师结合患儿病情,伴持续高热,且TM播散至肺部,结合目前证据,建议联用伏立康唑抗真菌治疗。该患儿加用伏立康唑后,监测血药浓度在治疗范围,约1周后体温恢复正常;联合用药2周后,患儿病情平稳,体温恢复正常,血培养及

痰培养均转阴。鉴于伊曲康唑口服液的吸收优于胶囊剂,且患儿使用更便利,特换用该药供患儿出院维持治疗。参考British National Formulary for Children^[14],伊曲康唑口服液的用法用量为3~5 mg/(kg·d),结合患儿体质量,每日用量为2 mL(20 mg),嘱患儿家属,为达最佳吸收效果,该药不应与食物同服,服药后至少1 h内禁食。

2.2 免疫功能低下的因素分析

患儿发病年龄较小,多小于5岁,发病前常出现鹅口疮、反复肺部感染等症状,多存在体液免疫或细胞免疫功能异常,如CD40配体缺陷、信号转导与转录激活因子1(STAT1)基因突变、低丙种球蛋白血症、高免疫球蛋白E(IgE)综合征、白血病等^[8,15],但也有部分患儿既往身体健康^[16],故有必要深入探讨这类患儿的免疫功能状况。本例患儿仅4个月龄,既往身体健康,发育正常,以发热、腹泻、肺部感染为主要临床表现,血清学免疫蛋白检查示IgG和IgA下降,IgM正常。若男性患儿存在血清IgG水平降低和血清IgM水平正常或升高且合并机会性感染,则需考虑X连锁高IgM综合征。对于新生儿及6个月龄以下的婴儿,CD4⁺淋巴细胞中CD40L表达能力降低,故采用基因检测诊断CD40L是否缺陷,最终该患儿确诊为X连锁高IgM综合征(CD40L缺陷)。高IgM综合征较罕见,且男性CD40配体缺乏的估计发生率为0.002%^[17],X连锁性状遗传为最常见的遗传形式,CD40缺陷是一种联合免疫缺陷。高IgM综合征患者中有1/3会出现慢性或迁延性腹泻^[18],通常开始于婴幼儿期,并可导致生长迟滞,该患儿的腹泻也对考虑免疫缺陷的诊断有一定提示作用。LEE等^[19]制订出一套适合儿童患者的免疫筛查流程图,建议从免疫球蛋白、淋巴细胞计数亚群分析起始,根据检测结果决定后续CD40L或STAT3特定基因测序、STAT1磷酸化检测、全外显子测序等,以明确儿童原发性免疫缺陷类型。

2.3 药学监护与随访

两性霉素B存在肾功能损害、低钾血症、输注反应等ADR,该患儿由中心静脉输入,动态监测肝肾功能正常,未出现电解质紊乱。予伏立康唑治疗应监测血药谷浓度并维持在1~5 μg/mL,此浓度范围既能保证药物的有效性,又可避免高水平导致的相关毒性。该患儿伏立康唑血药浓度为1.04 μg/mL,鉴于病情好转且联用了两性霉素B,并未加大剂量。为保证伊曲康唑的疗效,建议监测伊曲康唑血药浓度,但该患儿出院后未继续监测伊曲康唑血药浓度。患儿于外院积极治疗免疫缺陷,临床药师继续随访。

非HIV TM病的治疗疗程尚无统一标准。KAWILA等^[20]研究发现,非HIV患者的中位治疗疗程为180 d,疗程长于HIV TM病患者。OUYANG等^[21]研究发现,伏立康唑疗程超过16周,则可获得满意的疗效和远期预后。徐雪

花等^[22]研究指出,儿童停药后易复发,疗程远长于成人指南推荐疗程,这可能与存在原发性免疫缺陷有关,基础疾病导致持续真菌易感。该患儿伴免疫缺陷,出院继续口服伊曲康唑仅12周,随访6个月,患儿未复发。儿童TM感染治疗疗程应个体化,动态评估免疫功能状态决定是否停药。

3 建议

非HIV TM病的患病数逐年增多,与患者免疫功能低下相关。患者的临床表现以播散型感染、单核-吞噬细胞系统受累最常见,整体预后不佳。临床医师应提高对非HIV TM病的认识,尤其是面对合并各种基础疾病的免疫功能低下患者,应避免漏诊或误诊。可结合新的监测技术如宏基因组二代测序(mNGS)帮助诊断,早诊断、早治疗有助于改善患者预后。对于既往身体健康的TM病患者,应深入了解患者的免疫功能是否低下,如原发性免疫缺陷、自身免疫性疾病等。尽管抗真菌治疗水平不断提高,但尚无关于预防及治疗免疫缺陷患儿播散性TM感染的标准或指南,临床药师参与免疫缺陷患儿播散性TM感染的药学监护,可提高合理用药水平,保障用药安全。

参考文献

- [1] LAU SKP, XING F, TSANG CC, et al. Clinical characteristics, rapid identification, molecular epidemiology and antifungal susceptibilities of *Talaromyces marneffeii* infections in Shenzhen, China [J]. *Mycoses*, 2019, 62(5): 450 - 457.
- [2] 夏露, 蓝秀万, 温波. 巨噬细胞对马尔尼菲篮状菌免疫作用机制研究进展[J]. *中国真菌学杂志*, 2021, 16(1): 60 - 68.
- [3] ZENG Q, JIN Y, YIN G, et al. Peripheral immune profile of children with *Talaromyces marneffeii* infections: a retrospective analysis of 21 cases [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 287.
- [4] CAO CW, XI LY, CHATURVEDI V. *Talaromyces (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.
- [5] 曾森强, 樊慧峰, 林海洋, 等. 非HIV相关马尔尼菲篮状菌感染23例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(6): 446 - 455.
- [6] CHAN JF, LAU SK, YUEN KY, et al. *Talaromyces (Penicillium) marneffeii* infection in non - HIV - infected patients [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5(3): e19.
- [7] JIANG J, MENG S, HUANG S, et al. Effects of *Talaromyces marneffeii* infection on mortality of HIV / AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(2): 233 - 241.
- [8] WANG L, LUO Y, LI X, et al. *Talaromyces marneffeii* Infections in 8 Chinese Children with Inborn Errors of Immunity [J]. *Mycopathologia*, 2022, 187(5/6): 455 - 467.
- [9] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识[J]. *西南大学学报(自然科学版)*, 2020, 42(7): 1 - 14.
- [10] 张云桂, 高丽, 李惠琴, 等. 不同抗真菌药物对艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床疗效及体外药敏试验结果分析[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2020, 34(5): 555 - 558.
- [11] 魏金球, 欧阳沿音, 蔡双启, 等. 伏立康唑治疗播散性马尔尼菲篮状菌病临床分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2017, 12(2): 92 - 97.
- [12] ZENG W, QIU Y, LU DC, et al. A Retrospective Analysis of 7 Human Immunodeficiency Virus - Negative Infants Infected by *Penicillium marneffeii* [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(34): e1439.
- [13] STOTT KE, LE T, NGUYEN T, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Itraconazole for Disseminated Infection Caused by *Talaromyces marneffeii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(11): e00636 - 21.
- [14] British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society. *British National Formulary for Children* [M]. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2020: 409.
- [15] QIU Y, FENG X, ZENG W, et al. Immunodeficiency Disease Spectrum in HIV - Negative Individuals with *Talaromyces marneffeii* Infection [J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(1): 221 - 223.
- [16] GUO J, LI BK, LI TM, et al. Characteristics and Prognosis of *Talaromyces marneffeii* Infection in Non - HIV - Infected Children in Southern China [J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(6): 735 - 745.
- [17] FAN H, HUANG L, YANG D, et al. Respiratory infections in X - linked hyper - IgM syndrome with CD40LG mutation: a case series of seven children in China [J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 675 - 681.
- [18] PALTERER B, SALVATI L, CAPONE M, et al. Variants Disrupting CD40L Transmembrane Domain and Atypical X - Linked Hyper - IgM Syndrome: A Case Report with Leishmaniasis and Review of the Literature *Front Immunol* [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 840767.
- [19] LEE PP, LAU - ARAYA M, YANG J, et al. Application of Flow Cytometry in the Diagnostics Pipeline of Primary Immunodeficiencies Underlying Disseminated *Talaromyces marneffeii* Infection in HIV - Negative Children [J]. *Front Immunol*, 2019, 13(10): 2189.
- [20] KAWILA R, CHAIWARITH R, SUPPARATPINYO K, et al. 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: 464 - 469.
- [21] OUYANG YY, CAI SQ, LIANG H, et al. Administration of Voriconazole in Disseminated *Talaromyces (Penicillium) Marneffeii* Infection: A Retrospective Study [J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(5/6): 569 - 575.
- [22] 徐雪花, 樊慧峰, 卢根. 儿童马尔尼菲青霉菌感染的诊治进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(6): 474 - 477.

(收稿日期: 2023 - 12 - 14; 修回日期: 2024 - 10 - 15)