

· 临床研究 ·

肾移植术后受者新型隐球菌感染的临床分析

龙成美 杨华 李新长 张钰 杨锦然

【摘要】 目的 分析肾移植术后患者新型隐球菌感染的临床特点。方法 回顾性分析9例肾移植术后新型隐球菌感染受者的临床资料,包括受者的感染部位、临床表现、真菌学、组织病理学、影像学检查结果及治疗经过和转归。结果 9例肾移植受者术后常规应用他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松三联免疫抑制治疗。发病中位时间为术后6(1~13)年。其中单纯隐球菌性脑膜炎1例、隐球菌性脑膜炎合并隐球菌肺炎5例、单纯隐球菌肺炎2例、皮肤隐球菌病1例。隐球菌肺炎临床多表现为发热、咳嗽、咳痰、气促及胸痛等症状,胸部CT示结节、胸腔积液等。主要经肺穿刺活组织检查(活检)及肺泡灌洗液墨汁负染色确诊。隐球菌性脑膜炎患者临床表现以发热、阵发性头痛伴呕吐症状居多,主要经血培养及脑脊液墨汁负染色确诊。皮肤隐球菌病表现为右肩部包块,经皮肤活检确诊。所有患者分别给予两性霉素B、氟康唑等规范抗真菌治疗,免疫抑制剂减量治疗。9例受者中1例死亡,其余受者预后情况良好。结论 肾移植术后受者新型隐球菌感染多发生于术后中晚期,临床症状缺乏特异性,对怀疑隐球菌病者应及时做血培养、肺穿刺活检、脑脊液等检查以确诊。规范抗真菌治疗可降低病死率。

【关键词】 肾移植;隐球菌病;新型隐球菌;组织病理学检查;氟康唑;两性霉素B;伏立康唑;肾功能

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2019)04-0014-05

Clinical analysis of *Cryptococcus neoformans* infection in recipients after renal transplantation Long Chengmei*, Yang Hua, Li Xinchang, Zhang Yu, Yang Jinran. *Department of Transplantation, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China
Corresponding author: Li Xinchang, Email: lxzh863@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of the recipients infected with *Cryptococcus neoformans* after renal transplantation. **Methods** Clinical data of 9 patients infected with *Cryptococcus neoformans* after renal transplantation were retrospectively analyzed, including the infection site, clinical manifestations, mycological, histopathological, imaging examination results, treatment process and clinical prognosis. **Results** Nine recipients were treated with routine triple immunosuppressive therapy of tacrolimus (FK506) + mycophenolate mofetil (MMF) + prednisone. The median time of onset was 6 years (1-13 years) after operation. Among them, 1 case was diagnosed with cryptococcal meningitis, 5 cases of cryptococcal meningitis complicated with cryptococcal pneumonia, 2 cases of cryptococcal pneumonia and 1 case of cutaneous cryptococcal infection. Cryptococcal pneumonia was clinically manifested as fever, cough, expectoration, shortness of breath and chest pain, etc. Chest CT demonstrated the signs of nodules and pleural effusion, etc. The diagnosis was mainly confirmed by lung biopsy and negative ink staining of the alveolar lavage fluid. Clinical manifestations of cryptococcal meningitis primarily included fever and paroxysmal headache accompanied by vomiting, which was mainly confirmed by blood culture and negative ink staining of the cerebrospinal fluid. Cutaneous

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.014

基金项目:江西省科技计划项目(20151BBG70069)

作者单位:330006 南昌,江西省人民医院移植科(龙成美、杨华、李新长、杨锦然);南昌大学附属九江医院骨科(张钰)

作者简介:龙成美,男,1973年生,博士,副主任医师,研究方向为器官捐献及移植工作、肾脏病基础与临床研究,Email: ddlongchm19@163.com

通信作者:李新长,男,1966年生,学士,主任医师,研究方向为器官捐献及移植工作、肾脏病基础与临床研究,Email: lxzh863@126.com

cryptococcal infection was characterized by a mass in the right shoulder, which was confirmed by skin biopsy. All patients were given with standard antifungal therapy including amphotericin B and fluconazole, and immunosuppressive therapy at a reduced dosage. Among 9 recipients, 1 recipient died, and the other recipients obtained excellent clinical prognosis.

Conclusions *Cryptococcus neoformans* infection dominantly occurs in the middle and late stage after renal transplantation presenting with non-specific clinical symptoms. Blood culture, lung biopsy and cerebrospinal fluid examination should be timely performed to validate the diagnosis of this disease. Standard anti-fungal therapy can reduce the mortality rate.

【Key words】 Renal transplantation; Cryptococcosis; *Cryptococcus neoformans*; Histopathological examination; Fluconazole; Amphotericin B; Voriconazole; Renal function

肾移植是我国临床早期开展的器官移植手术之一,肾移植受者仍面临较高的病死率,其中深部真菌感染占重要比例^[1]。新型隐球菌广泛分布于鸽粪和土壤中,亦可在水果、蔬菜以及人体的口腔、咽部、胃肠、皮肤等处检测出^[2]。肾移植受者因使用免疫抑制剂,极易引起新型隐球菌感染,其感染部位多见于中枢神经系统、肺部等^[3]。由于新型隐球菌感染的临床特点不明显,极易造成误诊和漏诊。本文回顾性分析江西省人民医院收治的9例肾移植术后新型隐球菌感染受者的临床特点及转归。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本文收集2012年8月至2018年8月在我院确诊为新型隐球菌感染的9例肾移植术后受者的临床资料。其中男6例,女3例,年龄28~51岁。受者从肾移植术后到发病中位时间为术后6(1~13)年。受体均为首次接受肾移植术,供体来自亲属活体器官捐献,术式为同种异体单肾移植术。9例受者原发病包括慢性肾小球肾炎7例,慢性肾盂肾炎1例,IgA肾病1例。本研究经临床研究伦理委员会审批,所有患者均签署知情同意书。术后免疫抑制方案为他克莫司(tacrolimus, FK506)+吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)+泼尼松。具体治疗方案为:FK506血药浓度控制在6~8 ng/mL,定期复查血药浓度调整剂量;MMF起始剂量为0.5 g,每日2次,维持剂量为每日1 g;泼尼松10 mg,每日1次。

通过病理、脑脊液及肺泡灌洗液墨汁负染色、血培养等检验方法确诊为新型隐球菌感染的肾移植受者均纳入研究。9例新型隐球菌感染受者均无鸟类或鸟类排泄物密切接触史。

1.2 方法

回顾性分析9例肾移植术后确诊为新型隐球菌感

染受者的感染部位、临床表现、真菌检查、组织病理学检查和影像学检查的结果,治疗及效果。

2 结果

2.1 感染的部位和临床表现

9例受者中,单纯隐球菌性脑膜炎1例(1/9)、隐球菌性脑膜炎合并隐球菌肺炎5例(5/9)、单纯隐球菌肺炎2例(2/9)、皮肤隐球菌病1例(1/9)。

隐球菌性脑膜炎受者的临床表现以恶心、呕吐、发热及头痛居多。隐球菌肺炎受者的临床表现以发热、咳嗽、咳痰、气促及胸痛为主。皮肤隐球菌病受者表现为右肩部包块。

2.2 实验室辅助检查和病理学检查结果

5例隐球菌性脑膜炎合并隐球菌肺炎受者中,3例血培养阳性,3例脑脊液墨汁负染色见新型隐球菌(新型隐球菌计数 $1\sim 4/\text{mm}^3$),1例肺泡灌洗液墨汁负染色阳性。2例单纯隐球菌肺炎受者,肺泡灌洗液墨汁负染色阳性1例,肺穿刺活组织检查(活检)均阳性。1例单纯隐球菌性脑膜炎受者脑脊液墨汁负染色阳性。1例皮肤隐球菌病受者皮肤病理活检阳性。

除2例头颅MRI示脑膜炎可能,其余均未见异常。胸部CT示3例见肺部小结节影,1例双侧胸腔积液,4例显示肺部炎症,1例肺部未见异常。

2.3 治疗及转归

9例肾移植受者发现隐球菌病后1~2周停用免疫抑制剂,2周后FK506用量为原血药浓度的1/3,3~4周后每次口服MMF 0.5 g,早晚各1次。以后根据受者情况逐渐恢复到早晚各口服MMF 1 g,FK506血药浓度控制在5~6 ng/mL。

9例新型隐球菌感染受者采用的抗新型隐球菌治疗方案主要以美国感染疾病协会(Infectious Disease Society of America, IDSA)2010年更新的隐球菌病治疗临床实践指南作为参考依据^[4]。本研究中2例单

纯性隐球菌肺炎受者采用氟康唑静脉滴注（0.4 g，每日 1 次）治疗 8 周后，改用口服氟康唑（200 mg，每日 1 次）序贯治疗 10 个月，痊愈，随访无复发。1 例皮肤隐球菌感染者口服氟康唑（200 mg，每日 1 次）6 个月，随访 2 年无复发。1 例单纯隐球菌脑膜炎者接受两性霉素 B（0.6 mg/kg，每日 1 次）联合氟胞嘧啶（1.0 g/次，每日 4 次）诱导治疗，同时针对性给予甘露醇、甘油果糖、呋塞米等降颅压治疗，治疗后期受者出现肾功能损伤，改用伏立康唑（0.2 g，每日 2 次）静脉滴注，且同时予两性霉素 B（每次 0.5 mg/kg，每周 2~3 次）鞘内注射 2 周，肾功能好转后应用氟康唑静脉滴注（0.4 g，每日 1 次）进行序贯治疗 1 年后痊愈。5 例隐球菌性脑膜炎合并隐球菌肺炎受者均静脉滴注两性霉素 B（0.5~1.0 mg/kg，每日 1 次），1 例受者治疗过程中由于肾衰竭死亡。其余 4 例受者治疗后期亦出现肾功能损伤，予以改用静脉滴注氟康唑（0.4 g，每日 1 次）8 周，序贯应用氟康唑（200 mg，每日 1 次）口服治疗后均痊愈。本研究中的 9 例受者，经过系统的抗真菌治疗之后，1 例受者死亡，其余受者预后情况良好。

3 讨论

新型隐球菌是一种条件致病菌，广泛分布于自然界，可以从土壤、粪便等分离出来，寄生于免疫功能受损的人群，如移植肾功能不全、贫血、营养不良及血液肿瘤患者等^[5]。肾移植受者的新型隐球菌感染多发生在术后 6 个月以后^[6]，约 52% 新型隐球菌感染的成年移植受者有患隐球菌病的风险^[3,7-9]，因此术前有潜在性感染的受者使用免疫抑制剂后发病时间较早。肾移植受者因长期服用免疫抑制剂，感染新型隐球菌的风险增加，本研究中肾移植受者发病中位时间为移植术后 6（1~13）年。

新型隐球菌几乎可累及人体所有器官^[10]，包括肺、肝脏、皮肤、泌尿道、眼睛、中枢神经系统和骨骼等，其中肺和中枢神经系统为主要的靶器官，原因可能是肺为真菌侵入的门户，新型隐球菌易沉积于肺组织；中枢神经系统分泌较多的儿茶酚胺，细菌易与细胞受体结合而发挥作用^[9,11-12]。

新型隐球菌肺炎受者的临床症状具有多样性且无特异性^[13-14]，本研究中受者的临床表现主要为发热、咳嗽、咳痰、气促等症状。受者胸部 CT 一般表现为肿块、斑片、结节、胸腔积液及空洞等特点，无特异

性表现^[15]。因此临床上对于有可疑感染的受者，特别是那些无症状型、慢性型，既往有其他肺部疾病史的肾移植受者，若常规抗感染治疗无效，应尽早行肺组织病理、气管镜检查及肺泡灌洗液墨汁负染色确诊。对于高度怀疑为新型隐球菌感染但暂无微生物学依据的受者，宜经验性抗真菌治疗再观察影像学变化情况。有文献报道称隐球菌性脑膜炎中 20% 为肾移植受者^[10]。本研究中隐球菌性脑膜炎受者表现为头痛、发热、脑膜刺激征等。隐球菌性脑膜炎受者影像学表现缺乏特异性，一般以脑水肿、脑膜强化等表现相对多见^[16]。针对肾移植术后半年至 5 年内受者，特别是出现持续性头痛伴发热、呕吐等症状，难以用呼吸道感染或其他中枢系统感染等来解释，须即刻行腰椎穿刺及脑脊液检查以明确诊断。

本研究中有 1 例术后确诊为皮肤隐球菌病，皮肤隐球菌病在肾移植术后的病例中较为少见^[17-18]，除溃疡、丘疹、脓疱、肉芽肿等常见的非特异性皮损外，本研究中皮肤隐球菌病受者表现为肩部包块，在当地医院切除 3 个月后再次复发，于我院手术切除后病理活检证实为新型隐球菌感染。因此，对于肾移植术后受者，不能只注意皮肤的表面现象，应警惕是否出现新型隐球菌感染，应全面检查以排除其它部位的感染，尽早行皮肤活检明确诊断^[19]。

目前器官移植术后受者新型隐球菌感染尚无统一治疗方案^[20]。我院 9 例新型隐球菌感染受者基本遵循 IDSA 2010 指南推荐方案治疗。9 例肾移植术后新型隐球菌感染受者总体治疗效果良好。笔者总结 9 例新型隐球菌感染受者治疗体会包括：（1）肾移植术后新型隐球菌感染的治疗不仅要治疗新型隐球菌感染，还要同时兼顾肾功能，肾功能恶化后易导致受者死亡，本研究死亡病例在应用两性霉素 B 抗真菌治疗时出现药物不良反应，最终由于肾功能损伤导致受者不治；（2）对症状较轻或除隐球菌脑膜炎外的其他部位的新型隐球菌感染可首选应用不良反应较小的氟康唑治疗，同时对免疫抑制剂作出适当调整，也可取得满意疗效；（3）在出现肾功能损伤后需及时切换成氟康唑治疗对受者预后较好。

综上所述，肾移植术后受者由于常规应用免疫抑制剂，导致新型隐球菌感染比例明显增高^[21]，在治疗过程中应根据其感染的情况，及时调整免疫抑制剂的种类和剂量^[22]。但在临床工作中因新型隐球菌感染的临床表现多样且缺少特异性，给疾病的及时诊断

及治疗带来了极大的困难^[23]。对于怀疑有新型隐球菌感染的受者,应该根据受者主要症状及影像学特点,并结合血培养、支气管镜检查、脑脊液检查等手段判断,从而提高新型隐球菌感染的检出率^[24-25]。只有做到早期明确诊断、多科室协作、规范足量治疗,才能提高肾移植术后新型隐球菌感染的治愈率。

参考文献:

- [1] 许书添,谢红浪,陈劲松,等.肾移植术后新生隐球菌病的临床特点及转归[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2012,21(1):19-23.DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2012.01.004.
XU ST, XIE HL, CHEN JS, et al. Clinical features and outcomes of renal transplant patients with cryptococcosis[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant,2012,21(1):19-23. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2012.01.004.
- [2] KLEINERT JM, LIM HB. Cryptococcal infection[J]. J Hand Surg Am, 1995,20(3):517-518.
- [3] 陈莉萍.实体器官移植术后隐球菌病的研究进展[J].器官移植,2018,9(1):9-15.DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.002.
CHEN LP. Research progress of cryptococcosis after solid organ transplantation [J]. Organ Transplant,2018,9(1):9-15. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.002.
- [4] 周颖杰,李光辉.隐球菌病处理临床实践指南:2010年美国感染病学会更新[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(3):161-166.
ZHOU YJ, LI GH. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Chin J Infect Chemother,2010,10(3):161-166.
- [5] 张园,王静梅,刺根强.新生隐球菌病研究进展[J].动物医学进展,2007,28(12):63-67.DOI:10.3969/j.issn.1007-5038.2007.12.015.
ZHANG Y, WANG JM, SHAN GQ. Progress on cryptococcosis neoformans[J]. Progress Vet Med, 2007,28(12):63-67. DOI:10.3969/j.issn.1007-5038.2007.12.015.
- [6] 朱伯成,潘搏,葛国军,等.移植肾功能衰竭患者播散性新生隐球菌病1例并文献复习[J].中国真菌学杂志,2017,12(5):295-297.DOI:10.3969/j.issn.1673-3827.2017.05.010.
ZHU BC, PAN B, GE GJ, et al. A patient with renal allograft failure and disseminated cryptococcosis: a case report[J]. Chin J Mycol,2017,12(5):295-297. DOI:10.3969/j.issn.1673-3827.2017.05.010.
- [7] DAHDAL S, KALICKI R, VON STEIGER N, et al. Disseminated cryptococcal infection in a patient who had kidney transplant: discrepancy between clinical symptoms and microbiological findings[J]. BMJ Case Rep,2017:bcr-2017-219234.DOI:10.1136/bcr-2017-219234.
- [8] GUIMARÃES LF, HALPERN M, DE LEMOS AS, et al. Invasive fungal disease in renal transplant recipients at a Brazilian center: local epidemiology matters[J]. Transplant Proc, 2016,48(7):2306-2309. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.06.019.
- [9] 梁丽玲,梁志欣,陈良安.肺隐球菌病临床诊治进展[J].中华医院感染学杂志,2017,27(6):1437-1440. DOI:10.11816/cn.ni.2016-170299.
LIANG LL, LIANG ZX, CHEN LA. Progress of clinical diagnosis and treatment of pulmonary cryptococcosis[J]. Chin J Nosocomiol,2017,27(6):1437-1440. DOI:10.11816/cn.ni.2016-170299.
- [10] PERSONETT HA, LAUB MR. Review of infectious disease prophylaxis in solid organ transplantation[J]. Crit Care Nurs Q, 2017,40(4):383-398. DOI:10.1097/CNQ.0000000000000175.
- [11] 陈静丹,盛吉芳.隐球菌性脑膜炎的诊断与治疗[J].中国微生态学杂志,2018,30(3):344-349. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201803024.
CHEN JD, SHENG JF. Cryptococcal meningitis: diagnosis and treatment[J]. Chin J Microecology, 2018,30(3):344-349. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201803024.
- [12] YANG YL, CHEN M, GU JL, et al. Cryptococcosis in kidney transplant recipients in a Chinese university hospital and a review of published cases[J]. Int J Infect Dis, 2014,26:154-161. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.05.028.
- [13] 王雪静,王燕平,徐尚志,等.肺隐球菌病25例临床诊治分析[J].中国乡村医药,2018,25(4):5-6. DOI:10.3969/j.issn.1006-5180.2018.04.002.
WANG XJ, WANG YP, XU SZ, et al. Clinical diagnosis and treatment of 25 cases of pulmonary cryptococcosis [J]. Chin J Rural Med Pharm,2018,25(4):5-6. DOI:10.3969/j.issn.1006-5180.2018.04.002.
- [14] 吕军,张洪,马延贺.肺隐球菌病CT征象分析[J].实用放射学杂志,2017,33(3):382-384,388. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2017.03.015.
LYU J, ZHANG H, MA YH. CT analysis of pulmonary cryptococcosis[J]. J Pract Radiol,2017,33(3):382-384,388. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2017.03.015.
- [15] 傅顺金,许攀峰,周华,等.52例肺隐球菌病的临床及影像特点与隐球菌荚膜抗原检测结果的关系[J].中华医院感染学杂志,2018,28(22):3397-3400,3409. DOI:10.11816/cn.ni.2018-173575.

- FU SJ, XU PF, ZHOU H, et al. Clinical and imaging characteristics of 52 patients with pulmonary cryptococcosis and their association with result of cryptococcal capsular antigen test[J]. *Chin J Nosocomiol*,2018,28(22):3397-3400,3409. DOI:10.11816/cn.ni.2018-173575.
- [16] 郑娜,王威,张家堂,等. 颅内隐球菌感染对脑屏障通透性的影响[J]. *解放军医学院学报*,2017,38(7):668-670. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2017.07.018.
- ZHENG N, WANG W, ZHANG JT, et al. Influence of intracranial cryptococcal infection on brain barrier permeability[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*,2017,38(7):668-670. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2017.07.018.
- [17] 王俊杰,王露霞,李林海. 原发性皮肤隐球菌病一例[J]. *实用皮肤病学杂志*,2017,10(2):116-118. DOI:10.11786/sypfbxzz.1674-1293.20170218.
- WANG JJ, WANG LX, LI LH. A case of primary cutaneous cryptococcosis[J]. *J Pract Dermatol*,2017,10(2):116-118. DOI:10.11786/sypfbxzz.1674-1293.20170218.
- [18] CHAKRADEO K, PAUL CHIA YY, LIU C, et al. Disseminated cryptococcosis presenting initially as lower limb cellulitis in a renal transplant recipient - a case report[J]. *BMC Nephrol*, 2018,19(1):18. DOI: 10.1186/s12882-018-0815-7.
- [19] NELSON GE, NEOFYTOS D, FISCHER M, et al. A 70-year-old kidney transplant recipient presenting with persistent leg cellulitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2014,59(5): 688,743-744. DOI:10.1093/cid/ciu489.
- [20] FISHMAN JA. Infection in organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2017,17(4):856-879. DOI:10.1111/ajt.14208.
- [21] GASSIEP I, MCDUGALL D, DOUGLAS J, et al. Cryptococcal infections in solid organ transplant recipients over a 15-year period at a state transplant center[J]. *Transpl Infect Dis*, 2017,19(1). DOI: 10.1111/tid.12639.
- [22] SKOLNIK K, HUSTON S, MODY CH. Cryptococcal lung infections[J]. *Clin Chest Med*, 2017,38(3):451-464. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.04.007.
- [23] MARQUES S, CARMO R, FERREIRA I, et al. Cryptococcosis in renal transplant recipients: a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2016,48(7):2289-2293. DOI:10.1016/j.transproceed.2016.06.006.
- [24] 王芳,黄琛,杜艳,等. 36例新型隐球菌性脑膜炎的临床分析[J]. *中国抗生素杂志*,2019,44(2):273-276. DOI:10.3969/j.issn.1001-8689.2019.02.023.
- WANG F, HUANG C, DU Y, et al. Clinical analysis of 36 cases of cryptococcus neoformans meningitis[J]. *Chin J Antibiot*,2019,44(2):273-276. DOI:10.3969/j.issn.1001-8689.2019.02.023.
- [25] 宋旻,矫黎东,王宪玲,等. 新型隐球菌脑膜炎 24例临床分析[J]. *北京医学*,2017,39(5):464-467. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2017.05.007.
- SONG Y, JIAO LD, WANG XL, et al. Cryptococcus neoformans meningitis: a clinical analysis of 24 cases[J]. *Beijing Med J*,2017,39(5):464-467. DOI:10.15932/j.0253-9713.2017.05.007.

(收稿日期:2019-04-08)

(本文编辑:王维苹 吴秋玲)