

肺孢子菌肺炎的诊断和治疗

北京儿童医院 钱素云





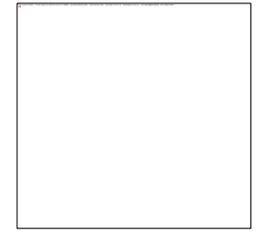
肺孢子菌肺炎

- 近年发病有所上升
- 原因
 - ✓ 使用激素或化疗药的慢性病患者存活时间延长
 - ✓ 器官移植病人增加
 - ✓ AIDS
- 变化
 - ✓ 白血病患者增加不明显
 - ✓ 慢性肾病，血小板减少性紫癜患者增加趋势





病例1



- 1岁7月，男
- 确诊慢性特发性血小板减少性紫癜1年
- 长期服用强的松
- 发热7天，呼吸促4天就诊
- 库兴氏面容，双肺呼吸音粗





病例1



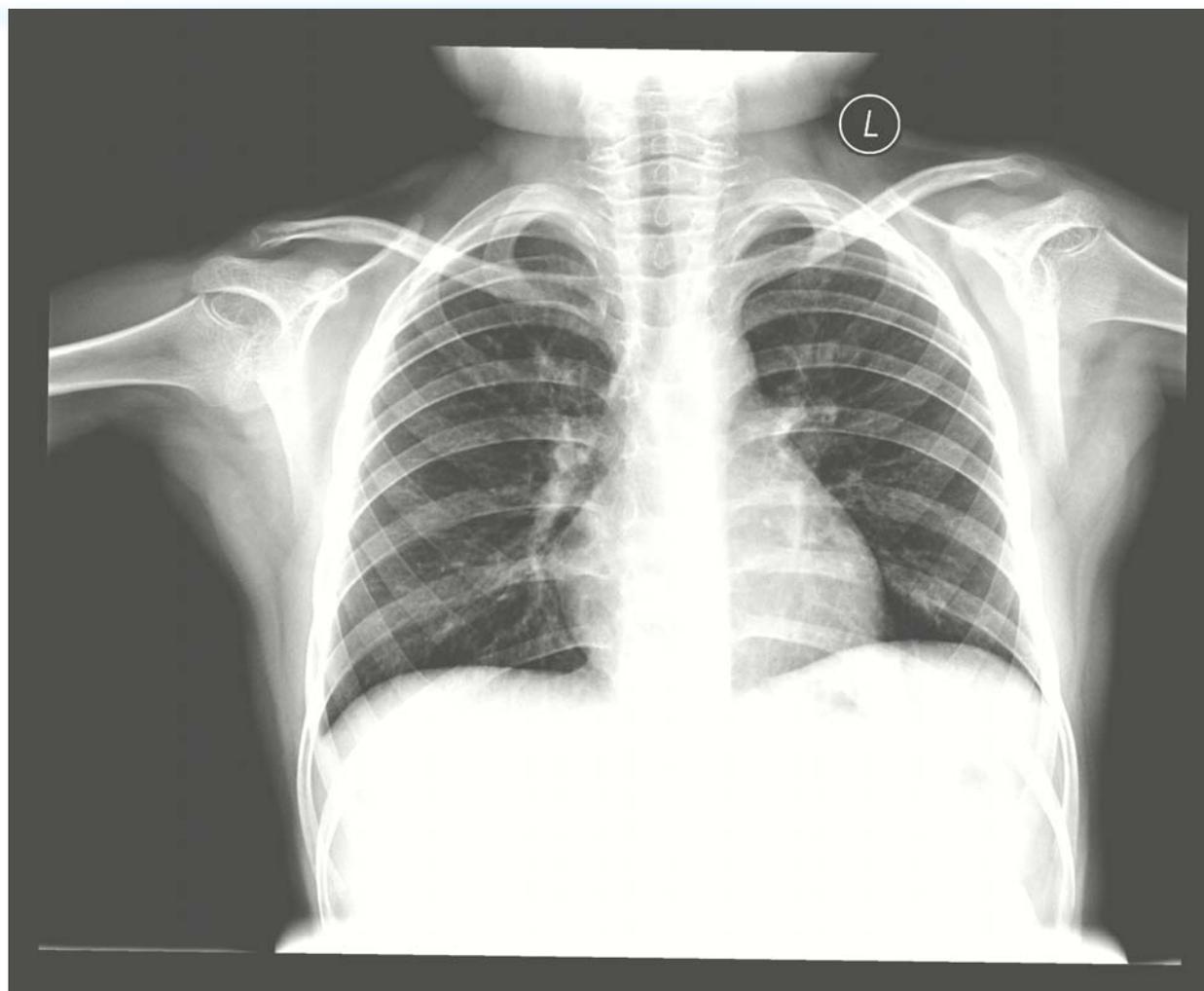


诊疗经过

- 入院第1天加复方新诺明口服
 - 入院第3天支气管灌洗液肺孢子菌PCR阳性
 - 改复方新诺明 IV
 - 入院第8天GM阳性，加伏力康唑
 - 入院第13天体温下降，带药出院继续治疗
 - 最后诊断
 - 肺孢子菌肺炎并曲霉菌肺炎
- 



治疗1周后





治疗2周后

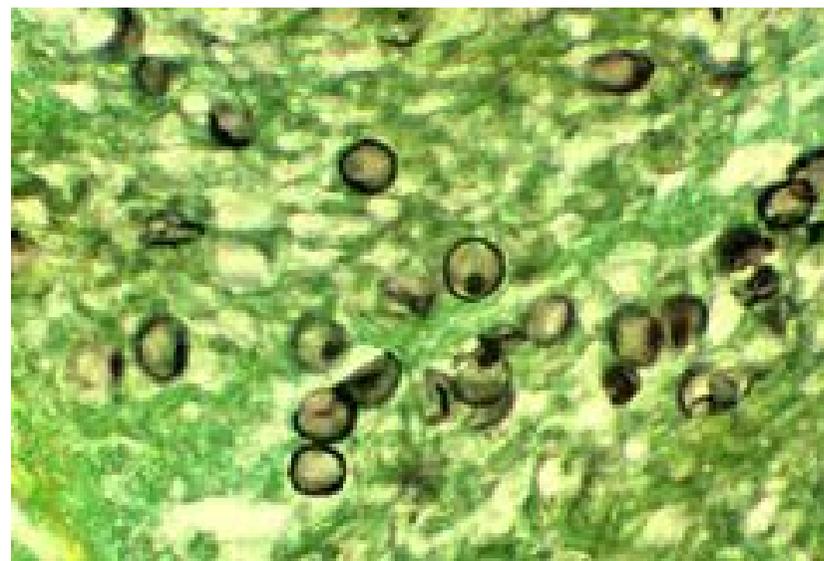




肺孢子菌—病原学



- 肺孢子菌为单细胞生物，兼有原虫和真菌的特征
- 过去认为是一种原虫
- 分子水平研究发现其RNA与真菌非常接近，目前将其列为真菌



P. jirovecii





肺孢子菌—病原学



- 肺孢子菌(**pneumocystis**), 寄生在人类和哺乳动物的肺中
- 20世纪初才被发现, 1909年和1910年由Chagas和Carini在锥虫感染的豚鼠和大鼠肺组织中首先被发现, 称为卡氏肺孢子(囊)虫 (*Pneumocystis Carinii*, PC)
- 1945年发现 *P. jirovecii* 寄生在人类的肺中, 导致人类发生肺孢子菌肺炎 (PCP)

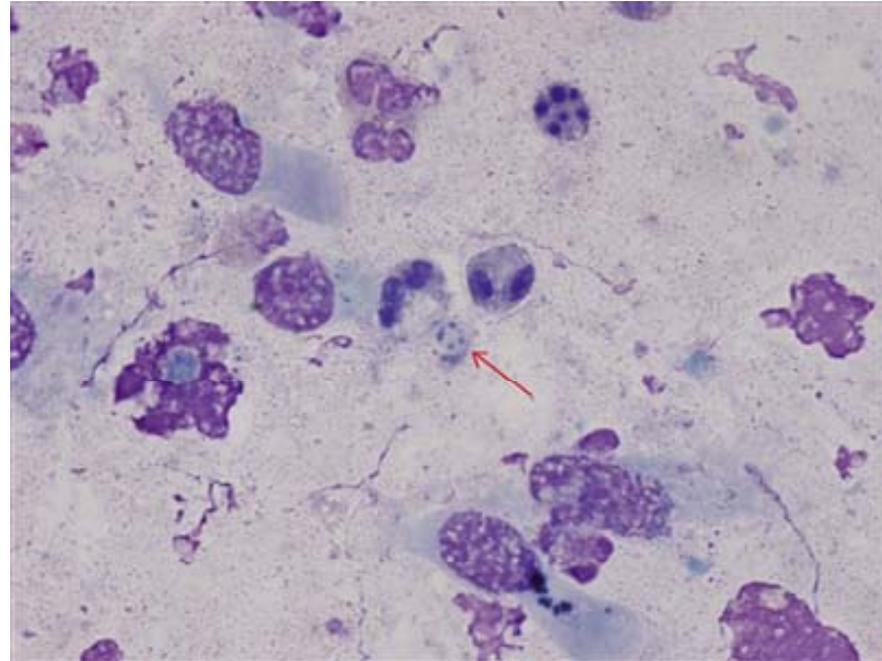


肺孢子菌—病原学

- 有二种结构形态

- 滋养体

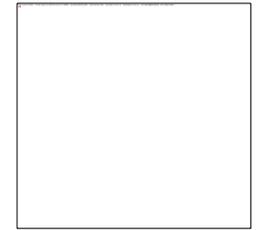
- 包囊



- 肺泡灌洗液吉姆萨染色见含6个滋养体的肺孢子虫包囊



肺孢子菌—病原学



- 不同株型具有宿主特异性
- 主要寄生于人体内的是**伊氏肺孢子菌**
(*Pneumocystis jiroveci*, PJ)
- 以大鼠为中间宿主的则是**卡氏肺孢子菌**
(*Pneumocystis carinii*, PC)

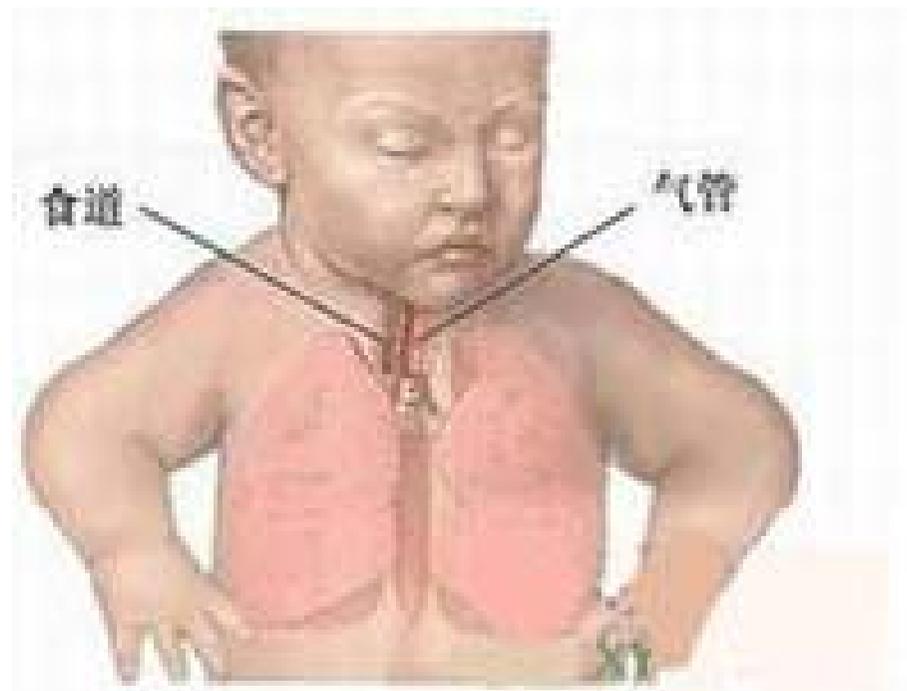




肺孢子菌—感染途径

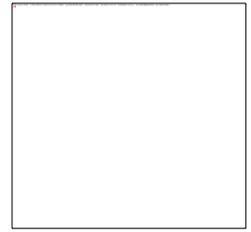


- 广泛分布于自然界，如土壤、水等
- 寄生于多种动物，如鼠、犬、猫、兔、羊、猪、马、猴等体内
- 也可寄生于健康人体
- **空气传播**
- **体内潜伏状态PC激活**





肺孢子菌肺炎—易感人群

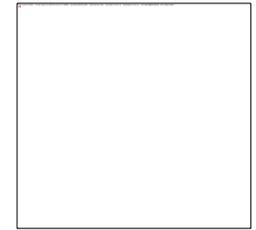


- 免疫功能低下者最常见，严重的机会感染性疾病
 - 早产新生儿和婴儿
 - 先天免疫功能缺陷者
 - 恶性肿瘤如白血病、淋巴瘤患者
 - 器官移植后接受免疫抑制剂治疗者
 - 肾病、血小板减少长期激素治疗者
 - AIDS患者





肺孢子菌肺炎—易感人群

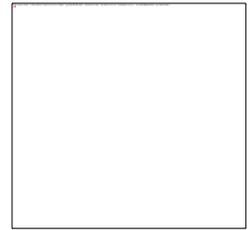


- PCP发生与**T-淋巴C**免疫功能低下关系密切
- 目前国外认为凡辅助性T细胞CD4计数
 $\leq 200/\mu\text{l}$ 时发生PCP危险甚大
- 但此标准对小儿尤其**1岁内**婴儿不适用





肺孢子菌肺炎—病理改变

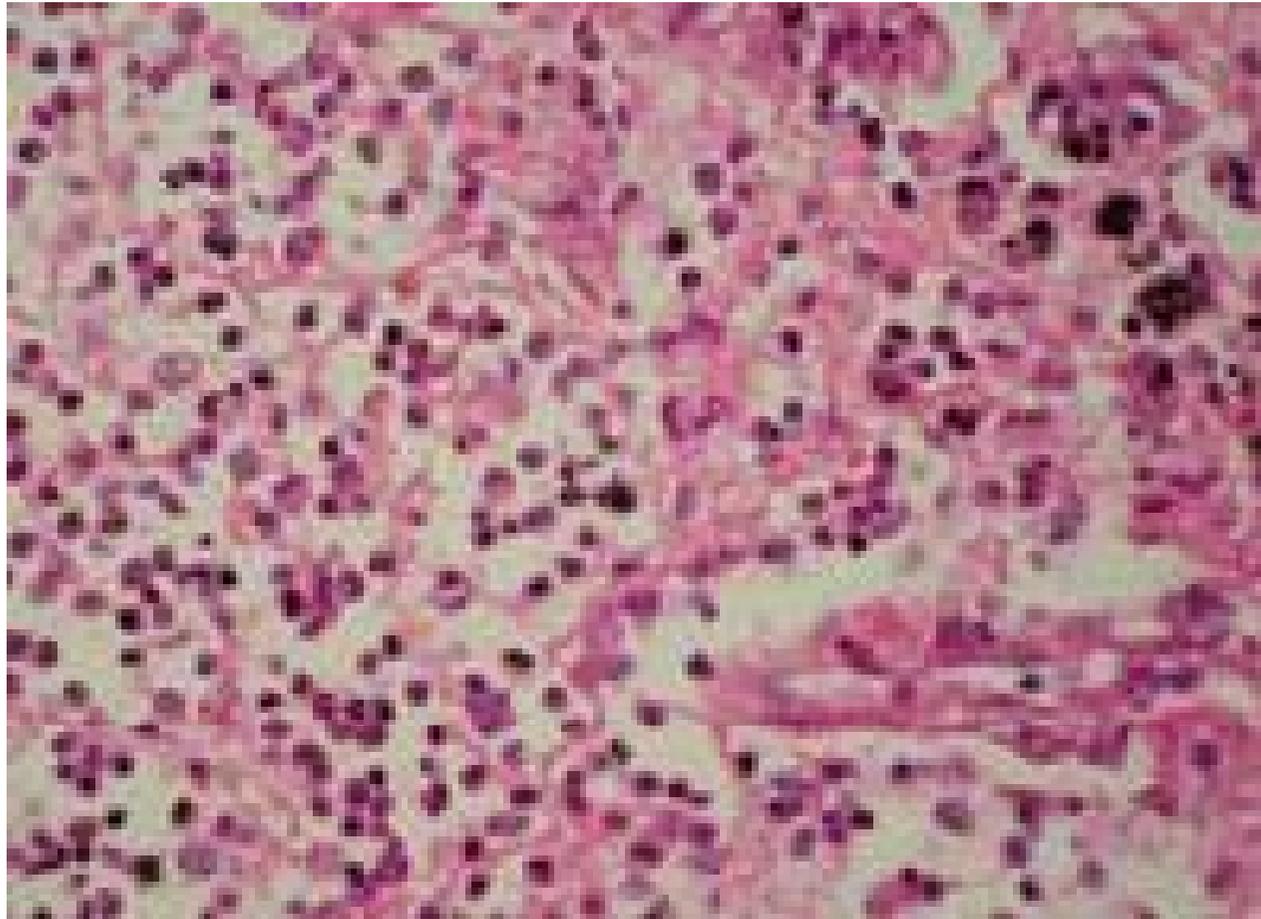
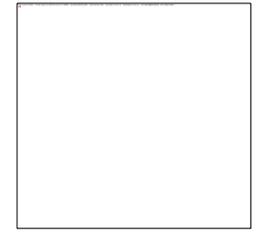


- **肉眼**：肺广泛受侵，质地及颜色如肝脏
- **肺泡及细支气管内**：充满泡沫样坏死孢子菌体与免疫球蛋白的混合物
- **肺泡间隔**：有浆细胞及淋巴细胞浸润，致肺泡间隔增厚，达正常的5-20倍，占据整个肺容积的3/4
- **肺泡渗出物中**：有浆细胞、淋巴细胞及组织细胞





肺孢子菌肺炎—病理改变





临床表现—**婴儿型**



- 1-6个月**小婴儿**，属间质性浆细胞肺炎
- 起病**缓慢**
- 主要为纳差、烦躁不安、咳嗽、呼吸促及紫绀
- 发热不显著
- 听诊时罗音不明显
- 1-2周内呼吸困难加重，可出现鼻翼扇动和青紫
- **肺部体征少**与呼吸窘迫的严重程度不成比例为本病特点
- 若不治疗，持续多日甚至数周，约**25%-50%**患儿死亡





临床表现—**儿童型**



- 主要发生于免疫功能低下的小儿
- 起病**急骤**，几乎所有患儿均有**发热**
- 常见症状为呼吸急促、咳嗽、紫绀、三凹征、
鼻扇及腹泻
- 病程发展快，多数未经治疗即死亡





辅助检查



- **白细胞计数**：正常或稍高，约 50% 淋巴细胞减少，嗜酸粒细胞轻度增高。
- **CD4细胞**：AIDS患儿低于正常，常 $< 200 / \mu\text{l}$
- **动脉血气**：只能反应病情严重程度，对确定诊断无帮助
- **中重度病例**， $\text{PaO}_2 < 9.3 \text{kPa} (70 \text{mmHg})$



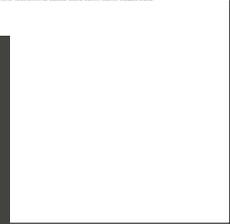
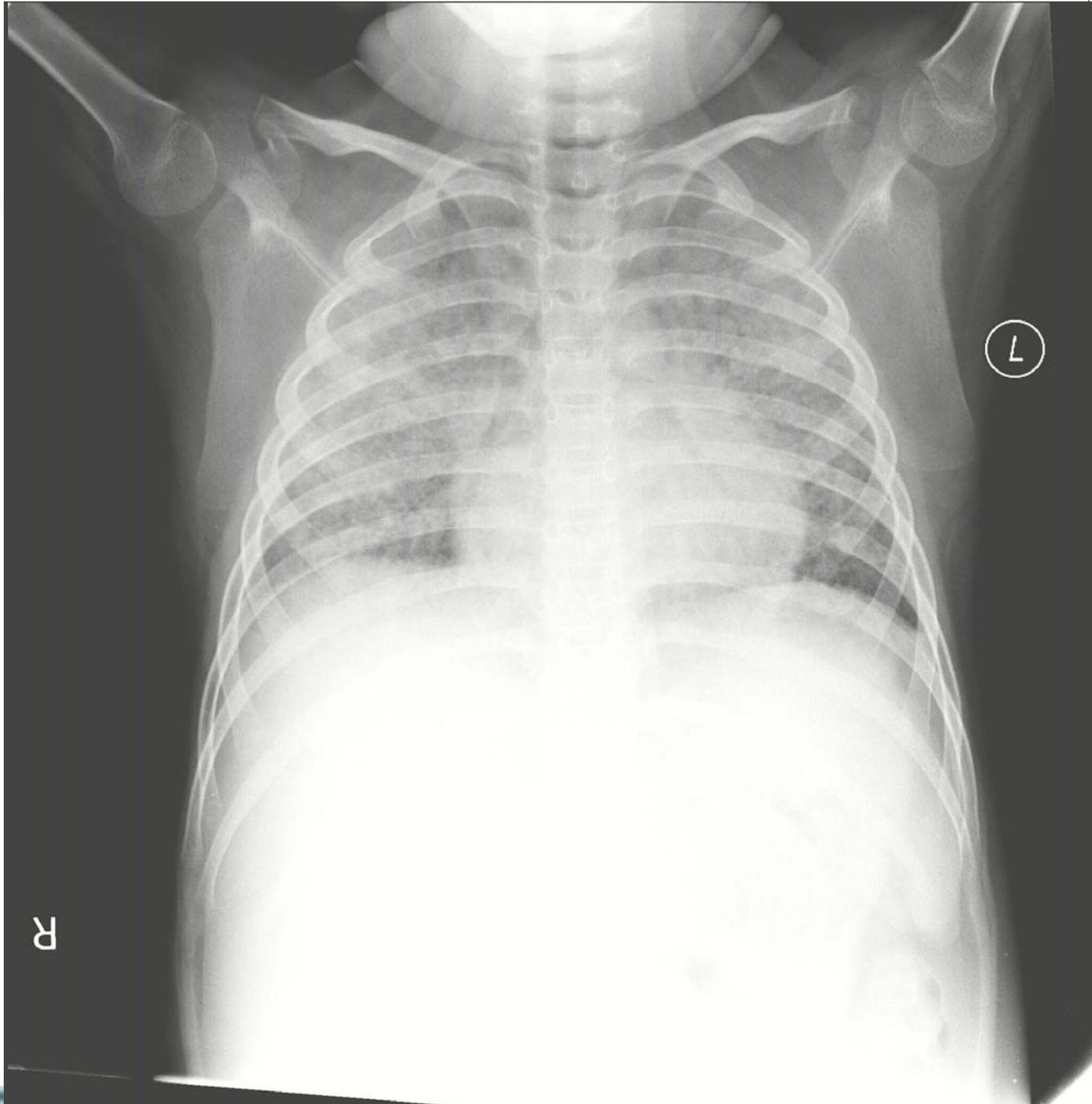


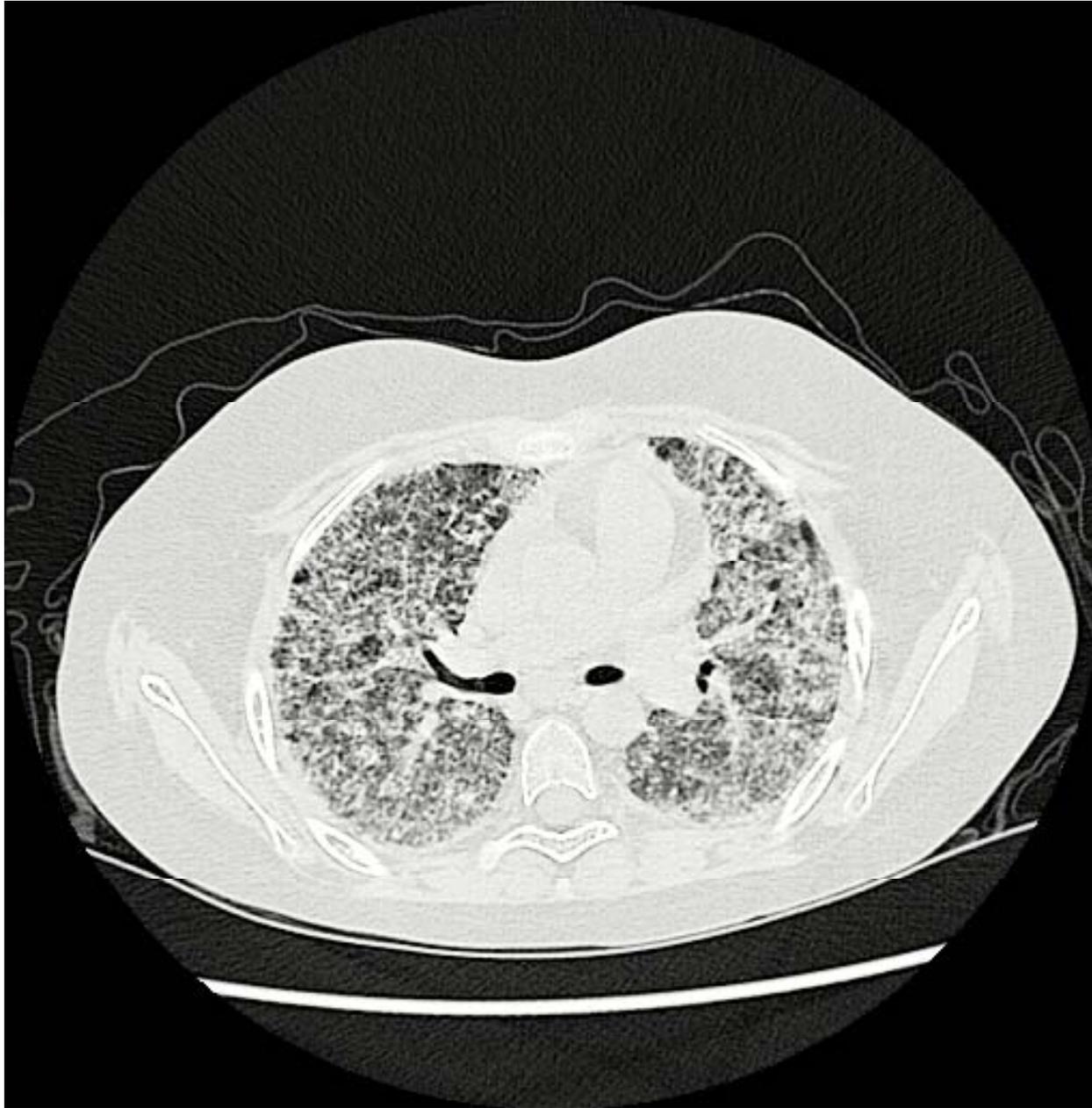
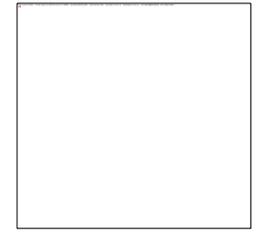
胸部X线检查

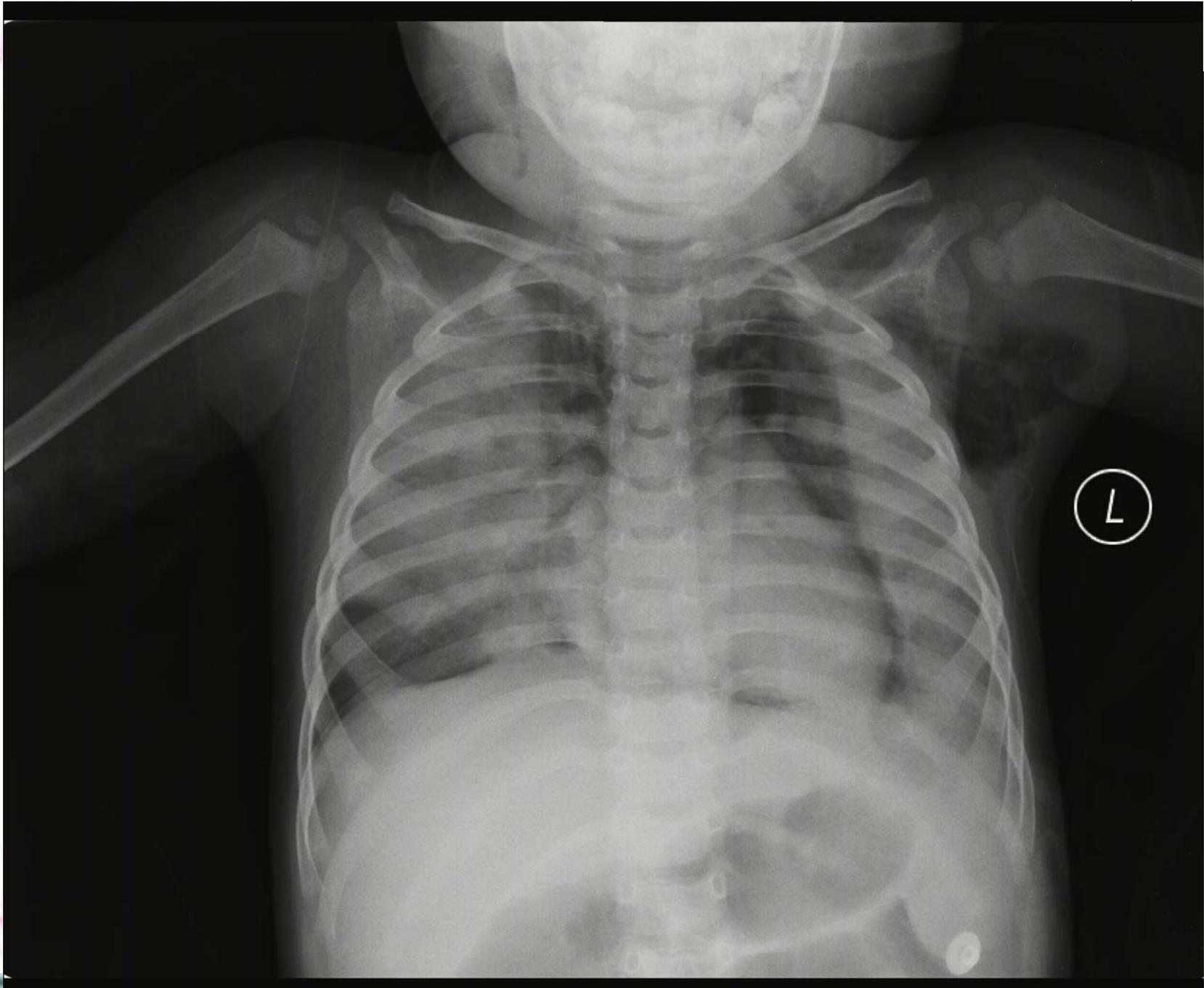


- **双侧弥漫性颗粒状阴影，自肺门向周围伸展，呈毛玻璃样，伴支气管充气像**
- **之后成致密索条状，索条间有不规则片影**
- **后期有持续肺气肿，肺野外周更为明显**
- **可伴纵隔气肿及气胸**
- **肺部高分辨CT可见广泛毛玻璃状改变和囊泡状损害**







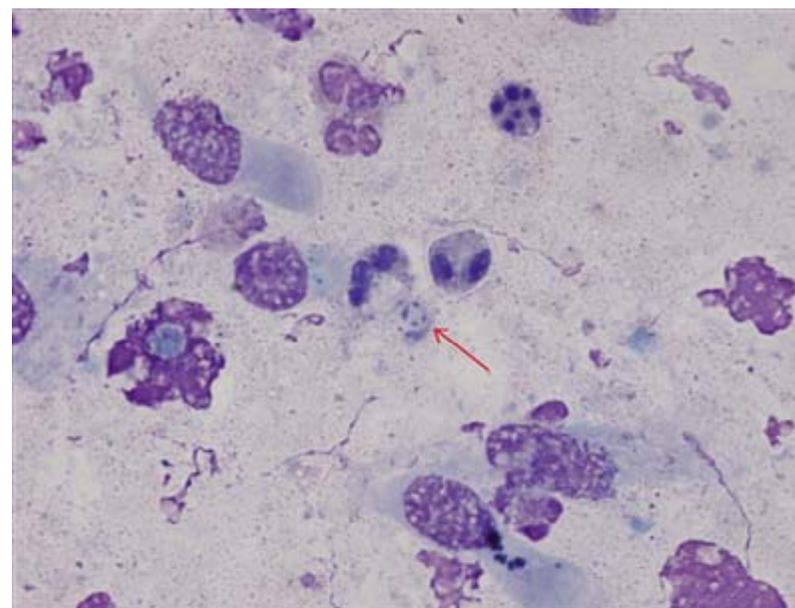




病原学诊断



- 标准方法
- 是自痰液、支气管肺泡灌洗液和各种肺活检标本中借助特殊染色（姬姆萨、哥氏银染、甲苯胺兰等）镜检寻找病原体



- 肺泡灌洗液吉姆萨染色见含6个滋养体的肺孢子菌包囊





病原学诊断



- **雾化吸入3%盐水**：诱导排痰：侵入性最小，需患儿合作，常用于5岁以上，其**阳性率20%—40%**
- **纤维支气管镜**：支气管肺泡灌洗和肺活检查病原体为多数患者的首选方法，**阳性率75%—95%**
- **气管插管**：机械通气患者，可经气管插管注入无菌生理盐水灌洗
- **开胸肺活检**：可提供足够标本用于组织病理学检查，**敏感性最高**，但因有创伤而临床应用受限





诊断



- **缺乏特异性症状和体征，并且免疫缺陷患儿可同时合并其他病原（如巨细胞病毒、其他细菌等）感染，临床上肺孢子菌肺炎的诊断比较困难**
- **确诊：在肺实质或下呼吸道分泌物中证实肺孢子菌的存在**





鉴别诊断

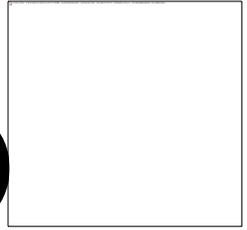


- **细菌性肺炎**
- **病毒性肺炎**
- **真菌性肺炎**
- **ARDS**
- **淋巴细胞性间质性肺炎 (LIP) 等**





淋巴细胞性间质性肺炎 (LIP)

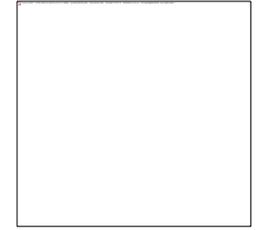


- LIP与本病因均易发生于AIDS患儿尤难鉴别
- LIP多呈慢性过程
- 以咳嗽及肺内干啰音为主要表现
- 有全身淋巴结及唾液腺增大
- 可在肺活检标本中查出有关EB病毒的证据
(EBV-DNA1)





治疗—抗病原



- **首选药物：甲氧苄胺嘧啶—磺胺甲基异噁唑 (TMP-SMX)**
- **轻型病例：口服，TMP 20 mg/ (kg·d) 和SMX100 mg/ (kg·d) ， Bid**
- **多数需要静脉给药：TMP 15-20 mg/ (kg·d) 和SMX 75-100 mg/ (kg·d) ， Bid**
- **静点时间：大于1 h，疗程2-3周**
- **临床应视治疗反应个体化处理**
- **需要观察：4-8 d才能判断TMP-SMZ治疗是否有效，若治疗失败再改用其他方案**





治疗—抗病原



- 不耐受磺胺或治疗无效的患者：**戊烷脒** (Pentamidine)
 - 其治疗肺孢子菌肺炎的机制尚不清楚
 - 可静脉用药，4 mg/(kg·d)，每日1次，疗程10—14 d
 - 亦可深部肌肉注射和气雾吸入，但注射部位常发生严重反应，如软组织坏死和脓肿。
 - 早期应用此药，至少60%患儿可以治愈
 - 但70%患儿可出现皮疹、低血压、恶心、呕吐、眩晕、低血糖、低血钙、巨幼红细胞性贫血、血小板减少、中性粒细胞减少及肝肾功能损害等其他副作用
- 



治疗—抗病原



- 近年，**卡泊芬净**用于治疗PCP在动物实验和成人临床证实有效，但尚缺乏儿科资料
- 其他药物，如**阿托伐醌** (Atovaquone)、**克林霉素+伯氨喹** (Primaquine)、**曲美沙特** (Trimetrexate) 等也已作为二线方案用于PCP的治疗





治疗—激素



- 激素可抑制PCP的炎症反应和由此造成的肺损伤
- 在 $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$ 或 $\text{PA-aO}_2 > 35 \text{ mm Hg}$ 时使用
- 如**甲基强的松龙** $2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，并主张在应用TMP-SMZ前15–30 min给药
- 在肺炎恢复期激素应逐渐减量直至停用





治疗—支持疗法

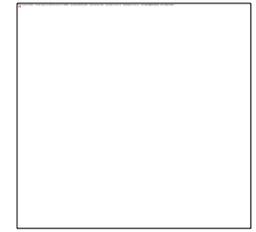


- 在肺孢子菌肺炎中很重要
- 静脉注射丙种球蛋白可增强免疫力
- 气管插管机械通气





预防—指征

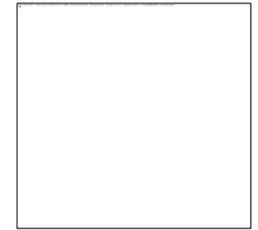


- 免疫抑制患者已有**1次肺孢子菌肺炎**发作史
- 儿童发生严重细胞介导的**免疫缺陷病**如严重联合免疫缺陷综合征（SCIDS）
- **器官移植受者**和**AIDS患者**
- 患淋巴组织增生性**恶性肿瘤**和其他类型**恶性肿瘤**需要**化疗**的患儿





预防—方法



- **新诺明**，TMP 5 mg/(kg·d)，SMX 25 mg/(kg·d)，po, bid
- **可每天服药或每周仅3 d服药**
- **1周3日服药疗法的安排，如周一、周二和周三**
- **若不能耐受TMP-SMX，大于5岁可考虑**戊烷脒**雾化吸入，常用剂量300 mg/次，每月1次。**
- **对年龄小于5岁和不能耐受戊烷脒雾化吸入的患儿，可给予**氨苯砜**口服，2 mg/(kg·d)，qd，或4 mg/kg，qw。总剂量不超过每天100 mg，或每周每次100 mg。**
- **预防阶段的疗程应根据病情和临床需要而决定，并应随访和注意不良反应**





预防

- **预防仅在用药期间有效**
- **高危患者应坚持用药**
- **但预防用药不能保证完全防止肺孢子菌肺炎的发生**





病例2



- **男，3.5岁**
 - **诊断急性淋巴细胞白血病1年，正规化疗**
 - **间断咳嗽20天，气促、发热11天入PICU**
 - **紫绀、鼻扇、三凹征 (+)**
 - **双肺呼吸音低，少许痰鸣音**
 - **入院诊断**
 - **重症肺炎； ARDS； 严重脓毒症**
- 



病例2



- **WBC:21*10⁹ CD4明显降低**
- **纤维支气管镜灌洗液：孢子 (+) ,PCR(+)**
- 痰培养：阴沟肠杆菌,鲍曼不动杆菌
- **G试验：第一次阴性，第二次阳性**
- **诊断：**

肺孢子菌肺炎

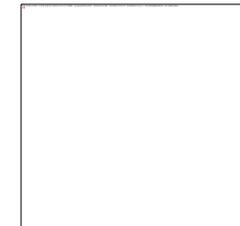
合并细菌感染，真菌感染







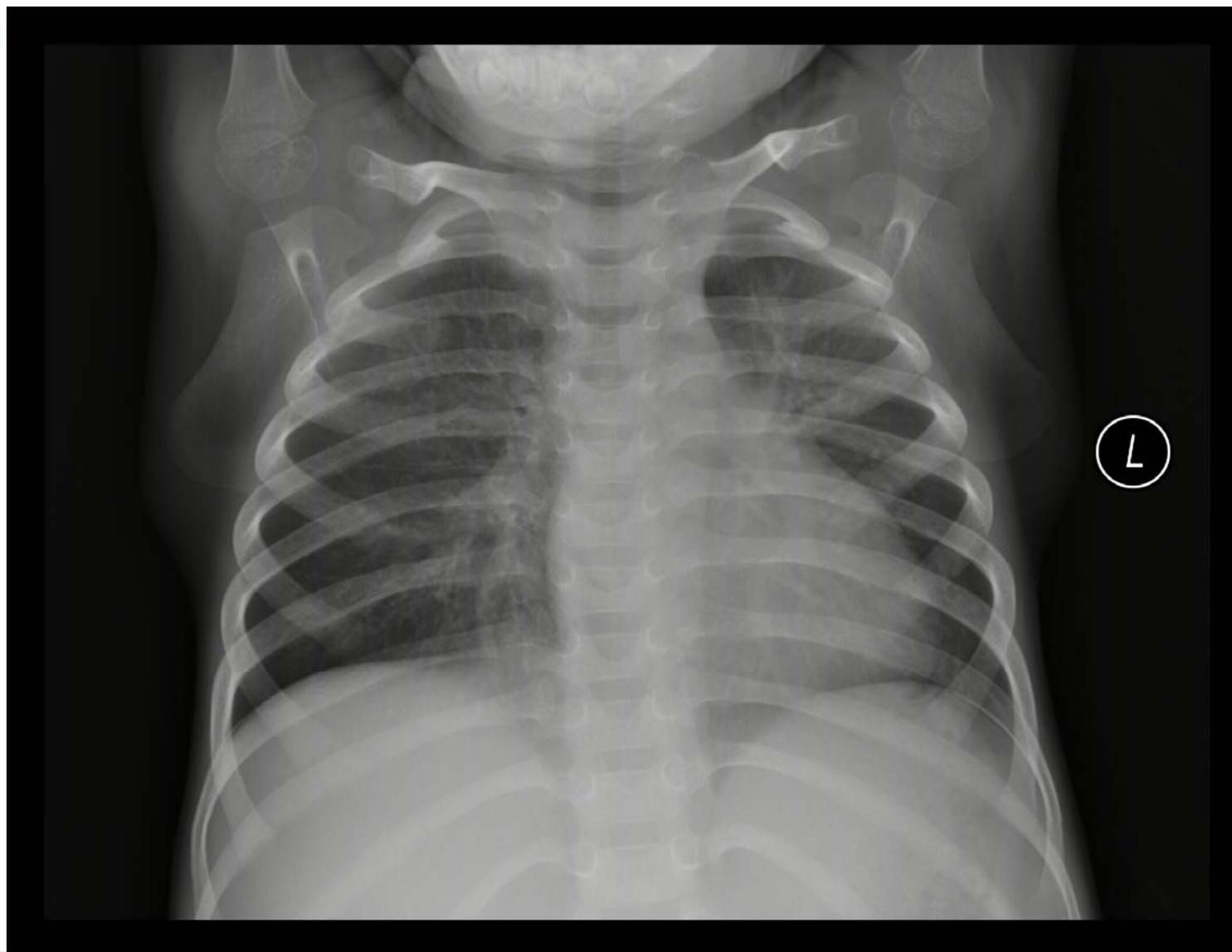
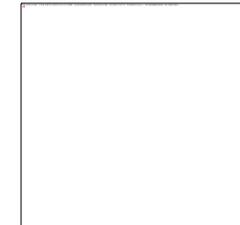
病例2—治疗



- **TMP-SMX, IV, 21天**
- **卡泊芬静：24天，后伏力康唑口服**
- **甲强：2mg/kg/d, 14天**
- **丙球冲击**
- **头孢哌酮舒巴坦, 替考拉宁**
- **机械通气**
- **营养支持**



病例2

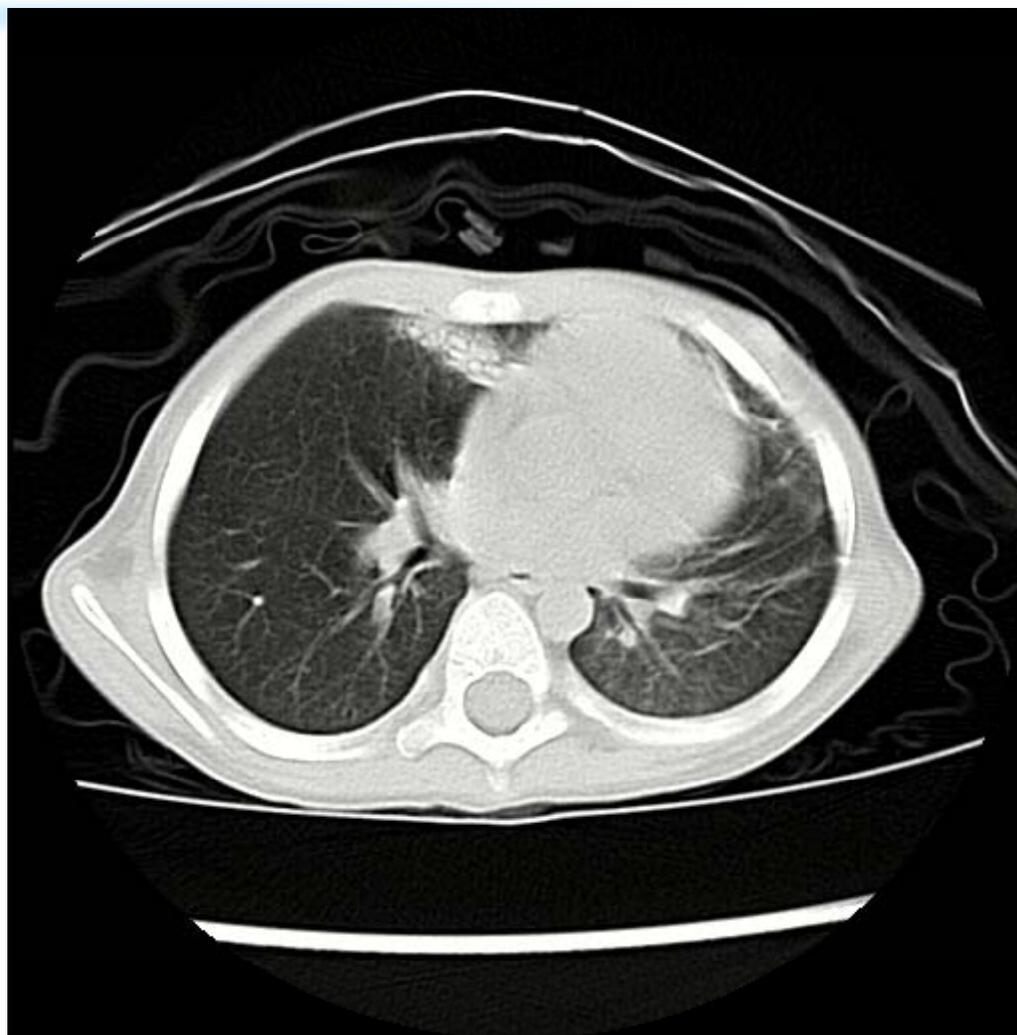




病例2—预后



- 痊愈
- 住院时间：**39天**
- 费用：**15.6万元**





病例2—随访





病例3

- 女，7岁5月
 - 原发肾病综合征，激素治疗3月
 - 咳嗽14天，发热5天入院
 - 呼吸音略低，少许痰鸣
 - WBC：正常
 - 因严重呼吸困难，由肾脏科转PICU
 - P/F=61
- 

病例3



两肺透光度减低，
网状及网点状影，
两肺野多发点





病例3

- 纤维支气管镜灌洗液：孢子（+）
- 痰培养：白念
- 诊断：

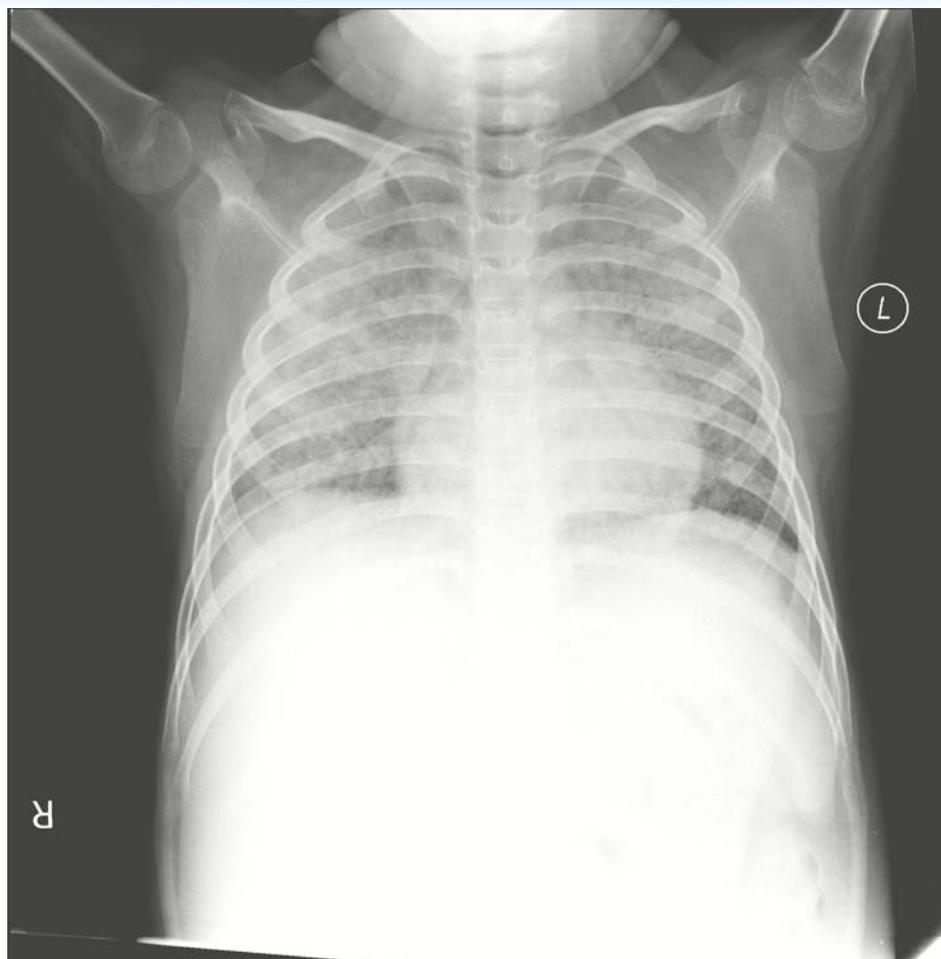
肺孢子菌肺炎

合并真菌感染





治疗前胸片





病例3—治疗



- **TMP-SMX, IV, 21天**
- **大扶康：24天**
- **甲强：2mg/kg/d, 改强的松口服, 长期**
- **丙球冲击**
- **美平, 替考拉宁**
- **机械通气**
- **营养支持**





病例3



- 体温：7天降至正常
- 预后：好转
- 住PICU时间：15天
- 住院时间：29天
- 费用：7.8万元



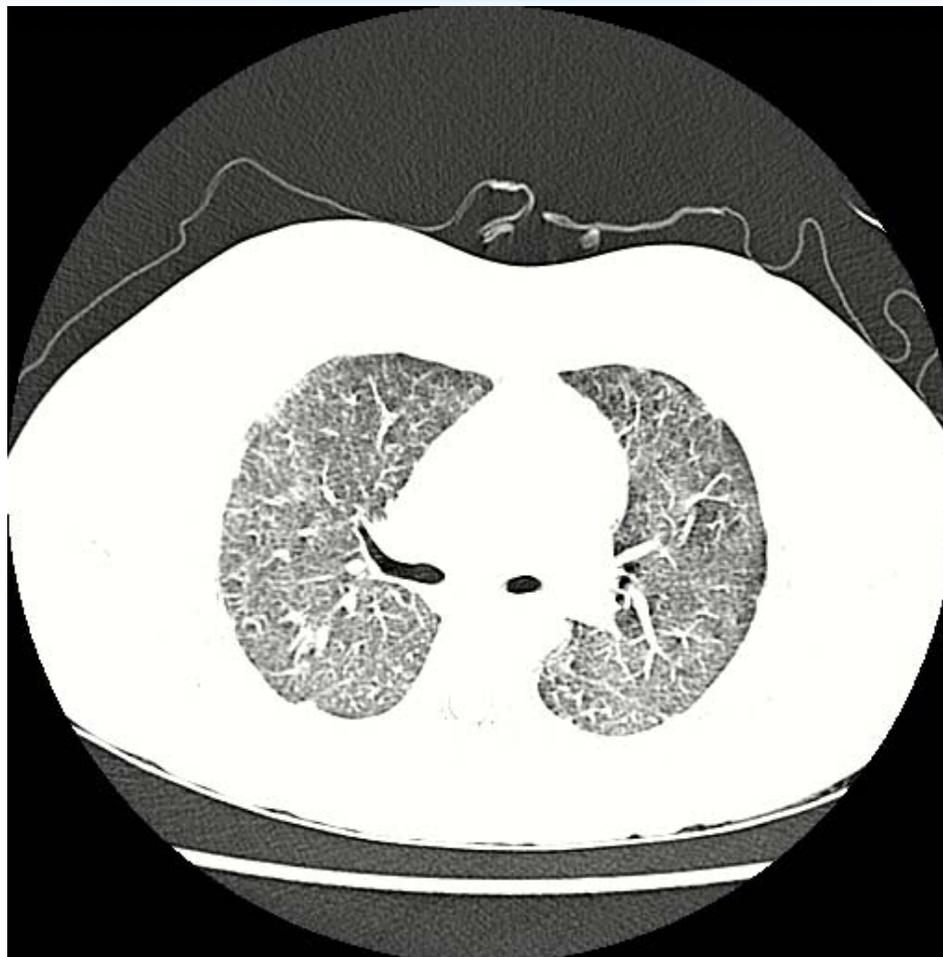


治疗后胸片好转





病例3





体会

- **婴儿型少见**
- **儿童型混合感染多见**
- **新诺明静脉注射治疗效果好，疗程一般3周**
- **用药4-5天后见效**
- **非恶性肿瘤患者应用免疫抑制剂期间预防性用药？**





谢谢

