

卡泊芬净治疗免疫缺陷合并耶氏肺孢子菌肺炎患者一例

李茁¹, 宗媛², 张鸿², 史晓娟², 张鹏¹, 曹璐^{1*}

1. 陕西省人民医院 药学部, 2. 重症医学科, 西安 710068

【摘要】 本文报道1例既往因慢性间质性肾炎长期口服甲泼尼龙导致细胞免疫功能下降的非HIV感染的重症肺炎患者,在支气管肺泡灌洗液标本中经宏基因组二代测序检测到耶氏肺孢子菌及结核杆菌。由于患者对磺胺类药物过敏,且其他二线治疗药物短期内无法获得,故选择单用卡泊芬净50 mg静脉滴注治疗耶氏肺孢子菌肺炎(PJP)。4 d后,患者的感染症状、实验室检查结果、胸部CT及X线片检查均显示病情得到改善,提示单用卡泊芬净抗感染治疗PJP有效。

【关键词】 卡泊芬净;免疫功能缺陷;耶氏肺孢子菌肺炎;磺胺过敏;人类免疫缺陷病毒

【中图分类号】 R978.5

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2023)04-0089-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.019

Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patient treated with caspofungin: a case report

LI Zhuo¹, ZONG Yuan², ZHANG Hong², SHI Xiao-juan², ZHANG Peng¹, CAO Lu^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Intensive Care Unit, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

【Abstract】 The article reports a case of HIV-negative severe pneumonia with decreased cellular immune function caused by long-term oral methylprednisolone for chronic interstitial nephritis, and *Pneumocystis jirovecii* and *Mycobacterium tuberculosis* were detected by next-generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid samples. Because the patient was allergic to sulfonamides and other second-line drugs were not available in the short term, intravenous administration of 50 mg caspofungin alone was selected for the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP). After 4 days, the patient's infection symptoms, laboratory findings, chest CT and X-ray showed clinical improvement, suggesting that caspofungin alone is effective in the anti-infective treatment of PJP.

【Key words】 caspofungin; immune deficiency; *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; sulfonamide allergy; HIV

耶氏肺孢子菌肺炎(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP)常发生在HIV感染和免疫抑制人群中,系机会性感染,经临床症状和影像学诊断疾病仍存在一定困难^[1],且进展较快。有研究报道,非HIV感染免疫缺陷的PJP患者病死率高达70%^[2]。PJP的一线治疗为大剂量的复方磺胺甲噁唑^[3],但当患者对磺胺类药物过敏或使用复方磺胺甲噁唑治疗失败时,需考虑其他替代治疗方案。卡泊芬净通过抑制真菌细胞壁1,3-β-D-葡聚糖的合成发挥作用,所以其可能对治疗PJP有效^[4]。研究表明,卡泊芬净联合复方磺

胺甲噁唑治疗非HIV感染的PJP患者可获得较好的临床结局,且该联合用药方案已获得指南推荐^[5],但单用卡泊芬净治疗该疾病的研究报道较少。本研究针对卡泊芬净单药治疗1例非HIV感染免疫缺陷合并PJP的患者进行分析,报告如下。

1 病例介绍

患者,男,50岁。2018年10月12日因气短,右侧胸痛伴发热(体温39.8℃)入住当地医院,诊断为重

基金项目:陕西省重点研发计划(2019SF-188);陕西省人民医院科技人才支持计划(2021JY-30);陕西省人民医院科技发展孵化基金(2021YJY-36)

*通信作者:曹璐,硕士,主管药师,研究方向:临床药学。E-mail: caolu_cpu@163.com

症肺炎,给予抗感染、无创辅助通气治疗,7 d后上述症状未缓解转至陕西省人民医院。2017年10月患者因肌酐较高于当地医院诊断为间质性肾炎,后一直口服甲泼尼龙 25 mg/d。患者无其他疾病史,既往有明确磺胺类药物过敏史。

入院时查体,患者呼吸困难、胸痛明显,自主咳嗽能力弱,痰少,持续冰毯降温仍间断发热至 39.2℃,去甲肾上腺素持续泵入维持血压。胸部CT示双肺多发感染、双侧胸膜局部增厚,右侧胸腔及叶间裂积液(图1A),床旁胸片示两肺弥漫性渗出性病变。实验室检查示降钙素原(procalcitonin, PCT)1.83 ng/mL,高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) >5 mg/L,CRP 117.29 mg/L;结核系列阴性;HIV阴性;CD₄⁺偏低,CD₈⁺偏高,Th/Ts比值0.45,余未见明显异常。入院后,反复留取痰液、血液和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)进行涂片和细菌培养。明确致病菌前,经验性给予抗感染治疗,7 d后患者双肺感染加重。临床药师会诊后,建议更换抗感染治疗方案并收集BALF进行宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)检测。继续治疗3 d后,患者肺部感染较治疗前继续恶化。此时,痰液和BALF的mNGS结果回报,根据mNGS和药敏试验结果,临床药师建议更换抗感染治疗方案。继续治疗4 d后,患者肺部感染较前明显好转,成功脱离呼吸机。

2 诊疗经过

患者于当地医院就诊时诊断为重症肺炎后,给予美罗培南+利奈唑胺+伏立康唑抗感染治疗,7 d后上述症状未缓解转至该院。入院后在明确致病菌前,经验性给予亚胺培南/西司他丁钠+利奈唑胺+伏立康唑+更昔洛韦,广谱抗感染治疗7 d后,患者症状和体征较治疗前无明显缓解,PCT升高至12.15 ng/mL,床旁胸片示左肺渗出较治疗前明显增多,胸部CT提示双肺多发感染加重,右侧胸腔积液略减少,左侧胸腔积液稍增多(图1B)。临床药师会诊后,建议更换抗感染治疗方案为亚胺培南/西司他丁钠+利奈唑胺+莫西沙星+氟康唑,覆盖革兰阴性菌、革兰阳性菌和条件致病菌,同时对BALF进行mNGS。

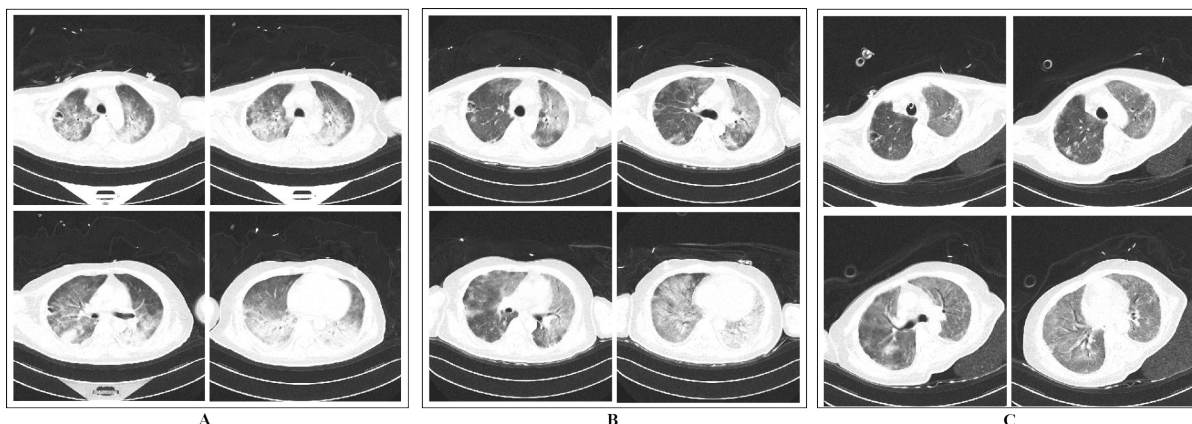
继续治疗3 d后,复查PCT升高至22.71 ng/mL, BALF的G试验结果提示阳性(1,3- β -D-葡聚糖 810.8 pg/mL),患者临床症状未得到明显改善,持续冰毯降温仍间断发热至39.1℃,胸片示肺部感染恶化,且患者因出现呼吸困难,氧饱和度下降,四肢间断抽搐,改为有创辅助通气。此时,痰液和BALF的mNGS结果回报有多重耐药鲍曼不动杆菌(对阿米卡星、米诺环素、复方磺胺甲噁唑和多黏菌素敏感)、结核杆菌和PJ。根据mNGS和药敏试验结果,临床药师建议停用亚胺培南/西司他丁钠和利奈唑胺,改用米诺环素对抗多重耐药鲍曼不动杆菌;采用异烟肼+利福平+乙胺丁醇+吡嗪酰胺联合的方案进行抗结核治疗;因患者既往明确存在磺胺类药物过敏史(家属诉其服用磺胺类药物后全身皮肤多处起水泡),不能使用复方磺胺甲噁唑,且短时间内无法获得其他指南推荐药物,故给予卡泊芬净50 mg/次,每日1次,静脉滴注进行抗PJP治疗。

继续治疗4 d后,患者耐受性良好,无不良反应发生,复查PCT下降至11.39 ng/mL,持续冰毯降温虽仍间断发热,但体温已降低,最高为37.1℃(图2);复查胸部CT示双肺多发感染,较治疗前略吸收,双侧胸腔积液较治疗前已基本吸收(图1C),此时患者呼吸状况得到明显改善,减少吸入氧浓度时氧饱和度可维持在100%,成功脱离呼吸机。卡泊芬净治疗后,患者肺部感染明显好转,表明抗PJP治疗有效。由于经济原因,患者要求转回当地基层医院接受后续治疗,嘱继续使用卡泊芬净足疗程治疗。半月后随访,发现患者未继续使用卡泊芬净,也未复查胸部CT,但该患者自述出院后临床症状持续改善。

3 讨论

3.1 耶氏肺孢子菌肺炎的流行病学特征

PJ是一种条件致病菌,可导致亚急性至急性的肺部感染,临床表现为急性发热、呼吸困难、干咳和严重低氧血症,胸部CT提示双肺间质浸润,双肺毛玻璃样纹理增粗,但这些表现并不典型,通常会与其他肺部感染混淆,而痰液或BALF中检出PJ是PJP诊断的金标准^[1]。近年来,非HIV感染免疫缺陷患者PJP的发病率逐渐增高,且与HIV感染患者相比愈后更差,可能



注:1A为入院时胸部CT(2018年10月19日);1B为经广谱抗感染方案(亚胺培南/西司他丁钠、利奈唑胺、伏立康唑和更昔洛韦)治疗后疾病进展(2018年10月26日);1C为经卡泊芬净治疗后感染较治疗前改善(2018年11月1日)

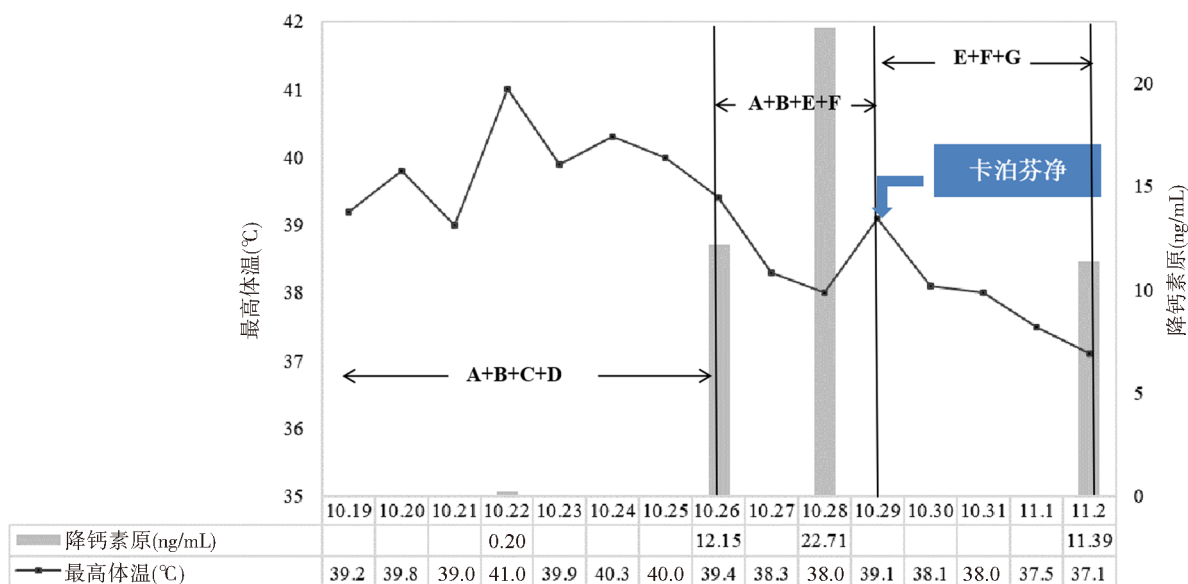
图1 患者治疗前后胸部CT表现

是由于医师和药师对非 HIV 感染患者发生 PJP 诊断的警觉性有限,导致治疗延迟^[6],故早诊断、早治疗对非 HIV 感染的 PJP 患者至关重要。

有研究报道,肿瘤患者化疗、骨髓移植、实体器官移植、严重营养不良、长期使用皮质类固醇或其他免疫抑制剂是非 HIV 感染患者发生 PJP 的危险因素,若患者存在这些危险因素并出现重症肺炎时,医师和药师应警惕 PJP 可能,并积极进行病原菌筛查^[1]。当患者 CD4⁺细胞计数 ≤ 200 个/ μL 时 PJP 风险显著提高,此时应给予相应的预防措施^[7]。

3.2 宏基因组二代测序在耶氏肺孢子菌肺炎诊断中的作用

在痰液或 BALF 中检出 PJ 是诊断 PJP 的金标准,但有灵敏度低、培养周期长等局限性^[8]。目前,现代分子诊断技术包括实时定量 PCR 和 mNGS 等,能直接检测临床标本中的病原微生物,具有灵敏度高和周转时间短的优点,可作为 PJ 的辅助检查,具有较高的临床应用价值^[8]。由于 mNGS 的阳性结果无法区分感染、定植或污染,因此对 mNGS 结果的解读须与疾病的临床表现相结合^[9]。在本病例中,患者的 BALF 经



注:A为亚胺培南/西司他丁钠;B为利奈唑胺;C为伏立康唑;D为更昔洛韦;E为莫西沙星;F为氟康唑;G为米诺环素

图2 治疗期间患者体温和降钙素原变化情况

mNGS 检测出 PJ, G 试验结果阳性,且在患者入院初期给予广谱抗感染治疗效果不明显,因此认为 PJ 为该患者肺部感染的致病菌, PJP 诊断明确。

3.3 耶氏肺孢子菌肺炎的治疗原则

PJP 的预防和治疗并不困难。一线治疗药物为大剂量复方磺胺甲噁唑(按体质量计算用量,磺胺甲噁唑 75~100 mg/(kg·d),甲氧苄啶 15~20 mg/(kg·d),当患者对磺胺类药物过敏、不耐受或治疗失败时,需考虑二线用药,如伯氨喹 30 mg/d+克林霉素 600 mg/d (1次/8 h),替代方案为喷他脒 4mg/(kg·d)^[3,7]。棘白菌素类抗真菌药如卡泊芬净,在鼠模型中显示出抗 PJ 的活性,可能是通过干扰细胞壁 1,3-β-D-葡聚糖的合成而发挥作用^[4]。有研究报道,卡泊芬净已成为 PJP 治疗中复方磺胺甲噁唑不能耐受或治疗失败的替代方案^[10]。在本病例中,患者因长期口服糖皮质激素,入院时细胞免疫功能较低, BALF 的 mNGS 检出 PJ,但患者存在磺胺类药物过敏史,无法获得其他二线治疗药物,故选择单用卡泊芬净治疗 PJP, 4 d 后患者的临床体征和胸部 CT 均明显好转。

3.4 棘白菌素类单药治疗耶氏肺孢子菌肺炎的文献研究

通过复习文献,共检索到 15 项研究,涉及 73 例因对磺胺类药物过敏、不耐受或治疗无效而单独使用棘白菌素类药物治疗的 PJP 患者,有 57 例(78.1%)患者得到有效治疗。这些患者的年龄为 6 个月至 93 岁,多数为非 HIV 感染患者,常见的基础疾病有慢性肾病、实体器官移植、骨髓移植和慢性阻塞性肺疾病等。73 例患者中,有 33 例单独使用卡泊芬净治疗 PJP,其中 27 例(81.8%)临床治疗有效;单独使用米卡芬净的患者较少,有 5 例,其中 4 例(80.0%)临床治疗有效,其余患者均未明确棘白菌素类药物的具体品种。就治疗疗程而言,单用棘白菌素类药物治疗 PJP 的疗程一般为 2~4 周,但一些研究报告的疗程较短,如 Mu 等^[11]研究显示,卡泊芬净治疗 3 d 后患者的意识恢复,体温恢复正常,胸片检查显示感染明显改善;Jiang 等^[1]报告 1 例单独使用卡泊芬净治疗 PJP 的病例,结果显示治疗后第 5 天患者的胸部 CT 显示肺部大部分斑块被吸收,肺部浸润减少。本研究尽管由于患者的经济原因,卡

泊芬净仅持续治疗 4 d,但根据放射学检查、实验室检查和临床体征的改善,均提示单用卡泊芬净能有效治疗 PJP。

综上所述,复方磺胺甲噁唑仍为抗 PJP 治疗的一线用药,但若患者对本品不耐受或治疗失败,且无法获得其他指南推荐药物时,单用棘白菌素类药物可作为替代方案治疗 PJP,但仍需更多大规模的随机对照试验来确定其疗效和安全性。

【参考文献】

- [1] Jiang XQ, Fang L, Mei XD, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with non-Hodgkin's lymphoma after rituximab-containing regimen: two cases of report and literature review[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(4): E162-E166.
- [2] Asai N, Motojima S, Ohkuni Y, et al. Non-HIV Pneumocystis pneumonia: do conventional community-acquired pneumonia guidelines underestimate its severity? [J]. Multidiscip Respir Med, 2012, 7(1): 2.
- [3] Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia [J]. N Engl J Med, 2004, 350(24): 2487-2498.
- [4] Kim T, Hong HL, Lee YM, et al. Is caspofungin really an effective treatment for Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus infection? Experiences at a single center and a literature review[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(6): 484-488.
- [5] Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL Guidelines for Treatment of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Non-HIV-Infected Haematology Patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(9): 2405-2413.
- [6] Li MC, Lee NY, Lee CC, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients: delayed diagnosis and poor outcomes in non-HIV-infected individuals [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2014, 47(1): 42-47.
- [7] Catherinot E, Lanternier F, Bournoux ME, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia [J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24(1): 107-138.
- [8] Kidd SE, Chen SC, Meyer W, et al. A new age in molecular diagnostics for invasive fungal disease: are we ready? [J]. Front Microbiol, 2020, 10: 2903.
- [9] Trubiano JA, Dennison AM, Morrissey CO, et al. Clinical utility of panfungal polymerase chain reaction for the diagnosis of invasive fungal disease: a single center experience [J]. Med Mycol, 2016, 54(2): 138-146.
- [10] Patel N, Koziel H. Pneumocystis jiroveci pneumonia in adult patients with AIDS: treatment strategies and emerging challenges to antimicrobial therapy [J]. Treat Respir Med, 2004, 3(6): 381-397.
- [11] Mu XD, Que CL, He B, et al. Caspofungin in salvage treatment of severe Pneumocystis pneumonia: case report and literature review [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(8): 996-999.

收稿日期:2022-06-01

本文编辑:张真真