

## 论 著

DOI:10.19538/j.ek2022040610

## 儿童非人类免疫缺陷病毒相关马尔尼菲篮状菌感染并噬血细胞综合征 11 例临床分析

樊慧峰<sup>a</sup>,陶建平<sup>b</sup>,王嘉怡<sup>c</sup>,江文辉<sup>a</sup>,曾森强<sup>b</sup>,黄莉<sup>b</sup>,金颖康<sup>a</sup>,卢根<sup>a</sup>

**【摘要】** 目的 探讨儿童非人类免疫缺陷病毒相关马尔尼菲篮状菌感染并噬血细胞综合征的临床特征及诊治要点。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2020 年 12 月广州市妇女儿童医疗中心 11 例非人类免疫缺陷病毒相关马尔尼菲篮状菌感染并噬血细胞综合征患儿的人口学特征、临床表现、体征、实验室检查等资料,初步探讨影响其预后的因素。结果 11 例患儿中,男 7 例,女 4 例,年龄 3 月龄至 3 岁(中位年龄 1 岁 10 月龄)。最常见的临床表现及体征依次为发热(11/11,100.00%)、肝脾肿大(11/11,100.00%)和咳嗽(9/11,81.82%)。其他严重并发症包括脓毒症休克(10/11,90.91%)、急性呼吸窘迫综合征(8/11,72.73%)、多器官功能障碍综合征(8/11,72.73%)等。所有患儿均有血细胞下降,C 反应蛋白升高,天冬氨酸转移酶升高。常见的外周免疫功能异常表现为 NK 细胞计数下降(7/10,70.00%),血清 IgG 下降(4/11,36.36%)。6 例患儿行基因检测,2 例患儿确诊为原发性免疫缺陷病,1 例发现 COPA 基因突变,1 例发现多个位点基因突变,2 例未发现疾病相关基因突变。所有患儿通过血、骨髓等培养和(或)组织病理学阳性确诊为马尔尼菲篮状菌感染。10 例患儿给予抗真菌治疗,以两性霉素 B 联合伊曲康唑序贯治疗最为常用。8 例患儿给予高级生命支持,5 例患儿给予 HLH2004 方案化疗,最终 8 例患儿死亡(8/11,72.73%)。结论 马尔尼菲篮状菌感染并噬血细胞综合征在非人类免疫缺陷病毒感染儿童临床表现无特异性,易误诊漏诊,且病情严重,病死率高。早期识别并行血、骨髓培养及组织病理活检积极寻找病原、给予抗病原和化疗治疗可能改善预后。

**【关键词】** 马尔尼菲篮状菌;噬血细胞综合征;儿童;诊疗

中图分类号:R72 文献标志码:A

**Clinical analysis of 11 cases of non-human immunodeficiency virus-associated Talaromyces marneffei infection combined with hemophagocytic lymphohistiocytosis in children**

FAN Hui-feng\*, TAO Jian-ping, WANG Jia-yi, et al. \*Respiratory Department, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China

Corresponding author: LU Gen, E-mail: lugen5663330@sina.com

**Abstract Objective** To investigate the clinical features and diagnosis and treatment of non-human immunodeficiency virus (HIV) - associated Talaromyces marneffei (T. marneffei) infections combined with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children. **Methods** The demographic characteristics, clinical manifestations, physical signs and laboratory examinations of 11 non-HIV children diagnosed with T. marneffei infection combined with HLH in Guangzhou Women and Children's Medical Center from January 2010 to December 2020 were retrospectively analyzed, and the factors affecting the prognosis were preliminarily investigated. **Results** Among the 11 children, there were 7 males and 4 females, aged from 3 months to 3 years (median: one-year and ten-months old). The most common clinical manifestations and signs were fever (11/11, 100.00%), hepatosplenomegaly (11/11, 100.00%) and cough (9/11, 81.82%). Other severe complications included septic shock (10/11, 90.91%), acute respiratory distress syndrome (ARDS) (8/11, 72.73%) multiple organ dysfunction syndrome (MODS) (8/11, 72.73%), et al. All patients had decreased blood cells, increased C-reactive protein (CRP), and increased aspartate aminotransferase (AST). The common abnormalities of peripheral immune profiles were decreased NK cell count (7/10, 70.00%) and decreased serum IgG (4/11, 36.36%). Genetic testing was per-

作者单位:广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心 a.呼吸科, b.儿童重症监护室, c.血液肿瘤科, 广东广州 510623  
通讯作者:卢根, 电子信箱: lugen5663330@sina.com

formed in six children, two cases were diagnosed as primary immunodeficiency disease (PIDs), one case was found to have COPA gene mutation, another one was found to have multiple locus gene mutation, and two cases were not found to have disease-related gene mutation. All children were confirmed by culture and/or histopathology to be with *T. marneffii* infection. Ten of them were treated with antifungal therapy, and sequential treatment with amphotericin B combined with itraconazole was the most commonly used. Eight cases were given pediatric advanced life support, and five cases were treated with HLH-2004. Finally, eight children died (8/11, 72.73%). **Conclusion** The clinical manifestations of *T. marneffii* infection combined with HLH in non-HIV children are not specific, with more severe condition and higher mortality, and it is easy to be misdiagnosed or missed. Blood culture and bone marrow culture are carried out to detect pathogens for early identification, and early antifungal therapy and chemotherapy might improve the prognosis of children.

**Keywords** *Talaromyces marneffii*; hemophagocytic lymphohistiocytosis; child; diagnosis and treatment

马尔尼菲篮状菌 (*Talaromyces marneffii*, *T. marneffii*), 又称马尔尼菲青霉菌 (*Penicillium marneffii*, *P. marneffii*), 是篮状菌中惟一的温度双相型真菌<sup>[1]</sup>。近年来, 中国地区感染马尔尼菲篮状菌的人数迅速增加, 主要感染人群为人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者<sup>[2]</sup>。在已报道的马尔尼菲篮状菌感染病例中, 年龄在3月龄至16岁的患者所占比例为6.0%~7.5%<sup>[3-5]</sup>。与成人病例不同, 大多数儿童患者 HIV 呈阴性<sup>[3-4]</sup>。播散性马尔尼菲篮状菌感染的典型症状和体征包括发热、体重减轻、疲劳、肝脾肿大、淋巴结病、呼吸和胃肠道异常, 合并严重并发症, 预后不良<sup>[6]</sup>。其中, 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 又称噬血细胞综合征是较为严重的并发症之一。既往报道半数以上儿童播散性马尔尼菲篮状菌感染可合并 HLH<sup>[3,7]</sup>, 本研究收集了11例非 HIV 相关马尔尼菲篮状菌感染并发 HLH 的儿童临床资料进行总结分析, 为临床诊治提供经验。

## 1 研究对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究回顾性分析2010年1月至2020年12月广州市妇女儿童医疗中心的11例马尔尼菲篮状菌感染并发 HLH 的非 HIV 患儿。所有患儿通过培养和(或)组织病理学阳性确诊为马尔尼菲篮状菌感染, 并符合国际组织细胞协会制定的 HLH 2004 方案诊断标准<sup>[8]</sup>, 即患儿需满足以下8条中的5条可诊断为 HLH: (1) 发热; (2) 脾肿大; (3) 血细胞减少(两系或三系), 血红蛋白 $<90$  g/L, 中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9$ /L, 血小板 $<100 \times 10^9$ /L; (4) 高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症, 三酰甘油(空腹) $\geq 3.0$  mmol/L, 纤维蛋白原 $\leq 1.5$  g/L; (5) 骨髓检查/活检或脾、淋巴结、皮肤穿刺或活检

发现噬血细胞, 无恶性病证据; (6) NK 细胞活性降低或完全减少; (7) 血清铁蛋白增高( $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ); (8) 可溶性 CD25 (IL-2 受体) 增高( $\geq 2400$  U/mL)。

本研究获得了广州市妇女儿童医疗中心医学伦理委员会批准, 批准号: 穗妇儿科伦批字[2021]第084A01号, 患儿家属均知情同意。

**1.2 临床资料收集** 通过查阅病历资料, 回顾性分析非 HIV 相关马尔尼菲篮状菌感染并 HLH 的患儿的流行病学、临床特征、实验室检查结果、治疗以及预后等情况。

**1.3 统计学方法** 采用描述性统计分析, 年龄、血常规、生化及凝血等计量资料采用中位数(范围)来表示。

## 2 结果

**2.1 临床资料** 本研究11例患儿中男7例, 女4例, 中位就诊年龄1岁10月龄(3月龄至3岁), 所有患儿均来自中国南部地区。入院前病程中位数为15 d(8~60 d), 入院后1~12 d 经血、骨髓培养和(或)组织病理活检确诊马尔尼菲篮状菌感染。所有患儿均有发热, 10例患儿出现呼吸道症状如咳嗽气促(9/11, 81.82%), 4例患儿有消化道症状(腹泻)症状(4/11, 36.36%)等。所有患儿出现肝脾肿大, 7例患儿伴有淋巴结肿大。此外, 6例患儿发现皮肤受累(6/11, 54.55%)。常见的其他合并症有脓毒症休克、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等。11例患儿中6例进行基因检测, 例3发现 *CD40LG* 基因半合子突变 (c.424\_436del), 例11发现 *IL2RG* 基因半合子突变 (c.185G>A), 例7发现 *COPA* 基因杂合突变 (c.2437G>T)。例9经全基因组外显子检测后发现多个位点基因突变, 但

尚不能确定主要致病基因。另有 2 例未发现疾病特异性基因突变。

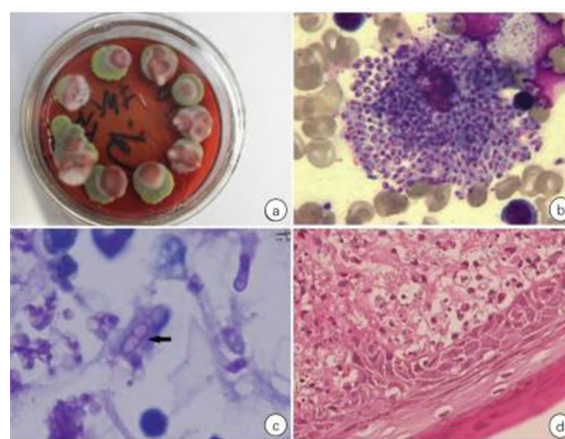
**2.2 实验室检查** 本研究 6 例患儿血常规表现为三系下降,5 例患儿为二系下降,所有患儿均有 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)升高,天冬氨酸转移酶(aspartate aminotransferase,AST)升高。9 例患儿病程中血清铁蛋白升高 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ,10 例患儿纤维蛋白原下降 $\leq 1.5 \text{ g/L}$ 。免疫功能检测结果显示 7 例 NK 细胞计数下降,4 例患儿 IgG 下降。相关实验室检查见表 1。

表 1 11 例非 HIV 相关马尔尼菲篮状菌感染并发 HLH 患儿实验室检查

实验室指标	例数/总数	比例(%)
血常规		
两系下降	5/11	45.45
三系下降	6/11	54.55
生化		
ALT $\geq 60 \text{ U/L}$	4/11	36.36
AST $\geq 60 \text{ U/L}$	11/11	100.00
三酰甘油 $\geq 3.0 \text{ mmol/L}$	5/11	45.45
凝血功能		
纤维蛋白原 $\leq 1.5 \text{ g/L}$	10/11	90.91
真菌 D 葡聚糖 $\geq 95 \text{ ng/L}$	6/8	75.00
降钙素原 $\geq 0.25 \mu\text{g/L}$	8/9	88.89
CRP $\geq 8 \text{ mg/L}$	11/11	100.00
血清铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$	9/11	81.82
血清 Ig 系列		
IgG 降低	4/11	36.36
IgA 降低	2/11	18.18
IgM 升高	2/11	18.18
IgE 升高	3/11	27.27
淋巴细胞计数		
NK 细胞计数降低	7/10	70.00
CD4 细胞计数降低	2/10	20.00
CD8 细胞计数降低	4/10	40.00
CD19 细胞计数降低	1/10	10.00
NBT 试验	0/8	0.00

注:ALT 为丙氨酸转氨酶;AST 为天冬氨酸转氨酶;NBT 试验为硝基四唑氮蓝试验

**2.3 病原学及 HLH 诊断依据** 本研究所有患儿血培养马尔尼菲篮状菌均阳性(图 1a),其中 9 例骨髓培养亦阳性,2 例腹腔积液培养阳性,2 例肺泡灌洗液培养阳性。特别需提到例 8 和例 9 同时进行肺泡灌洗液高通量测序技术(next-generation sequencing,NGS)也检测到马尔尼菲篮状菌。另外 4 例患儿骨髓细胞学涂片见马尔尼菲篮状菌(图 1b),2 例行淋巴结活检及 1 例行皮肤活检均可见马尔尼菲篮状菌(图 1c、d)。具体见表 2。



a.25 °C 沙氏培养基培养 1 周可见特征性的马尔尼菲篮状菌菌落释放可溶性红色素扩散到琼脂中;b.骨髓细胞学检查可见成堆分布的真菌样物(瑞氏染色, $\times 1000$ );c.淋巴结活检可见散在分布的腊肠样细胞,部分可见横隔(瑞氏染色, $\times 400$ );d.皮肤活检可见马尔尼菲篮状菌孢子,呈球形、腊肠杆状,有的可见横隔(PAS/六胺银染色, $\times 100$ )

图 1 马尔尼菲篮状菌感染诊断依据

本研究所有患儿根据临床表现及实验室检查均符合 HLH 2004 诊断标准,9 例患儿行骨髓穿刺术,其中 5 例骨髓涂片可见吞噬现象(见表 2)。特别需要提到的是 4 例患儿以疑诊 HLH 入院(例 1、3、7 和 10),入院后 3 d 内确诊,其余患儿入院后 4~7 d 病情加重并发 HLH。所有患儿外周血 EBV DNA $< 500$  拷贝数/mL,且 HIV 抗体均为阴性,5 例合并细菌感染,3 例合并肺炎支原体感染,2 例合并病毒感染。

2.4 治疗及预后 本研究患儿由于病情严重,8例患儿给予机械通气,其中6例同时给予血液净化治疗。入院后除1例(例2)入院后很快死亡未能开始抗真菌治疗,其余10例患儿入院后均给予抗真菌治疗,其中5例患儿抗真菌治疗并给HLH2004化疗方案。所有患儿中位住院时长11 d(4~67 d),最终共8例患儿死亡(8/11,72.73%)。具体见表3。

### 3 讨论

马尔尼菲篮状菌是一种罕见的机会致病性真菌,可在免疫功能低下的宿主中引起致命的播散性真菌病,主要在亚洲热带地区流行,特别是泰国、印度东北部、中国、越南<sup>[9-10]</sup>。我国以广东与广西地区多见<sup>[9]</sup>,本研究所有患儿均来自我国南部地区。马尔尼菲篮状菌通过网状内皮系统传播到许多器官,易引起全身播散,引起多种危及生命

的并发症,如脓毒症休克、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、MODS、HLH等<sup>[3,7]</sup>。HLH是一组全身过度炎症反应而导致的临床综合征,起病急,病情进展迅速,病死率高。感染相关的HLH是继发性HLH最常见的形式,EB病毒感染是最常见的病原<sup>[11-12]</sup>,儿童马尔尼菲篮状菌感染继发HLH报道罕见。本研究共报道了11例非HIV相关马尔尼菲篮状菌感染并发HLH儿童,均为3岁以下婴幼儿。研究结果表明,马尔尼菲篮状菌感染并发HLH患儿主要症状包括发热、咳嗽、腹泻等。不同于大多数(70%~80%)马尔尼菲篮状菌感染的成人患者具有典型的皮肤病变<sup>[1]</sup>,本研究中儿童皮肤病变仅为54.55%,因此马尔尼菲篮状菌感染儿童临床表现可能不具有特异性。本研究患儿入院前病程中位数达15 d(8~60 d),且所有患儿入院时病情严重,该病进展快,加之临床医师对该疾病认识不足,易造成诊断的延误。

表2 11例非HIV相关马尔尼菲篮状菌感染并发HLH患儿诊断依据

例序	马尔尼菲篮状菌感染诊断依据		HLH2004 诊断依据 <sup>1)</sup>	合并感染
	培养	病理		
1	外周血、骨髓	骨髓	(1)(2)(3)(4)(6)(7)	溶血链球菌
2	外周血		(1)(2)(3)(4)(7)	
3	外周血、骨髓	骨髓	(1)(2)(3)(4)(6)(7)	流感嗜血杆菌
4	外周血、骨髓	骨髓	(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)	尿肠球菌
5	外周血,骨髓,腹腔积液		(1)(2)(3)(4)(7)	流感嗜血杆菌
6	外周血、骨髓	骨髓	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	
7	外周血、骨髓	淋巴结	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	
8	外周血,骨髓,腹腔积液,肺泡灌洗液	淋巴结	(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)	表皮葡萄球菌
9	外周血,骨髓,肺泡灌洗液	皮肤	(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)	
10	外周血		(1)(2)(3)(4)(6)(7)(8)	
11	外周血,骨髓		(1)(2)(3)(4)(6)(7)(8)	

注:1)为国际组织细胞协会制定的2004方案诊断标准,见文献[8],含8条,需满足5条即可诊断

表3 11例非HIV相关马尔尼菲篮状菌感染并发HLH患儿治疗及转归

例序	高级生命支持	化疗方案	抗真菌方案	住院时长(d)	转归
1	机械通气,血液净化	HLH2004	两性霉素B	7	死亡
2	机械通气	未给予	未给予	4	死亡
3	未给予	未给予	两性霉素B+伊曲康唑	67	好转
4	机械通气,血液净化	HLH2004	两性霉素B	12	死亡
5	机械通气,血液净化	未给予	两性霉素B	11	死亡
6	未给予	HLH2004	伏立康唑+伊曲康唑	17	好转
7	机械通气	未给予	两性霉素B	4	死亡
8	机械通气,血液净化	HLH2004	伏立康唑+伊曲康唑	44	死亡
9	未给予	未给予	两性霉素B	9	死亡
10	机械通气,血液净化	HLH2004	卡泊芬净/两性霉素B+伏立康唑	50	好转
11	机械通气,血液净化	未给予	卡泊芬净/两性霉素B	4	死亡

注:./为联合用药;+为序贯用药

本研究所有患儿均以发热起病,多数合并有呼吸道症状或消化道症状,伴有淋巴结肿大以及肝脾肿大,且均有血细胞减少,结合其他实验室以及骨髓细胞学等检查确诊为 HLH。其中 4 例患儿入院时疑诊 HLH,入院后 3 d 确诊 HLH,其余患儿在入院后 4~7 d 确诊为 HLH。由于条件限制,本研究患儿没有进行 sCD25 检测,但根据患儿临床表现及实验室检查均符合 HLH 诊断。由于马尔尼菲篮状菌在非 HIV 儿童的感染临床表现无特异性,当同时并发 HLH 时,易重视 HLH 而忽略马尔尼菲篮状菌感染。因此,入院疑诊继发性 HLH 的患儿应积极寻找病因,尤其是感染源,特别需注意的是马尔尼菲篮状菌作为罕见机会致病性真菌易被临床医师忽略。

儿童马尔尼菲篮状菌感染的诊断主要是依据真菌培养,由于该菌具有双相性,可通过观察菌落的形态、霉菌向酵母的转化方式以及微生物的微观形态来识别马尔尼菲篮状菌<sup>[1]</sup>。而本研究中所有患儿血培养均阳性,部分患儿同时骨髓、腹腔积液、肺泡灌洗液培养阳性。本研究中发现骨髓细胞学检查发现马尔尼菲篮状菌也可作为病理诊断依据,且敏感性高,由于骨髓细胞学较培养更为快捷,可作为早期诊断手段之一,从而指导治疗。特别需提到的是本研究中 2 例患儿经肺泡灌洗液培养发现马尔尼菲篮状菌,同时行 NGS 也发现马尔尼菲篮状菌,因此肺泡灌洗液培养及 NGS 检测对于播散性马尔尼菲篮状菌感染,尤其是合并肺部感染的患儿,可作为重要且有效的检测手段。另外,本研究中部分患儿合并细菌感染,但单纯由于细菌感染导致 HLH 的报道较少,且证据不足,因此考虑本研究患儿并发 HLH 主要是由于马尔尼菲篮状菌所致。

与成人主要是获得性免疫缺陷病患者不同,目前认为儿童马尔尼菲篮状菌感染主要是与免疫功能低下或缺如有关<sup>[5]</sup>,但近年来也有免疫功能正常儿童感染马尔尼菲篮状菌的病例报道<sup>[13]</sup>,具体机制尚未明确。本研究中所有患儿 HIV 检测均为阴性,但多数患儿有不同程度的外周血免疫异常,体液免疫以 IgG 下降为主,细胞免疫以 NK 细胞计数下降为主。已有研究原发性免疫缺陷病易合并马尔尼菲篮状菌感染<sup>[14]</sup>。本研究中 6 例患儿进行了基因检测,1 例未发现疾病相关致病基因。两例发现特异性基因突变分别确诊为高 IgM 综合

征(CD40LG 基因)及严重联合免疫缺陷病(IL2RG 基因)。例 7 患儿发现 COPA 基因突变,该基因突变据报道可能与自身免疫性疾病相关<sup>[15]</sup>,但 COPA 基因突变在马尔尼菲篮状菌感染中机制目前尚不清楚。而 1 例行外周血全基因外显子检测发现多个位点的基因突变,未能确定主要致病基因。本研究时间跨度长,前期的 5 例患儿由于当时的对该病认知的局限性以及经济因素的影响,未能进行基因检测,但部分患者出现不同程度的外周血免疫功能异常,可能存在潜在的原发性免疫缺陷病。因此,对怀疑马尔尼菲篮状菌感染的患儿详细了解家族病史,进行免疫学评估后,必要时行基因检测。

目前国际上或国内无统一的针对儿童马尔尼菲篮状菌感染的推荐治疗指南,临床多采用两性霉素 B 与伊曲康唑联合用药<sup>[16-17]</sup>,而氟康唑活性较弱,仅推荐用于预防<sup>[18]</sup>。本研究中两性霉素 B 与伊曲康唑序贯治疗最为常用,其次为伏立康唑与伊曲康唑序贯治疗,但部分病例由于病情严重,导致入院后很快死亡未能进行序贯治疗。卡泊芬净是棘白菌素家族的一种广谱抗真菌药物,抗真菌机制为抑制丝状真菌和酵母菌细胞壁的(1,3)-D-葡聚糖的合成,主要用于侵袭性念珠菌和曲霉感染的治疗<sup>[19]</sup>,既往研究表明卡泊芬净用于治疗马尔尼菲篮状菌感染最低抑菌浓度(minimal inhibition concentrations, MIC)值较高<sup>[20]</sup>。本研究中 2 例患儿急性期给予两性霉素 B 联合卡泊芬净治疗,其中 1 例患儿死亡,可能是病情严重及诊断延迟等原因所致,目前卡泊芬净在儿童马尔尼菲篮状菌感染中的应用证据尚有限,今后应进一步研究其有效性及安全性。

既往报道马尔尼菲篮状菌感染在非 HIV 患儿中的病死率约 50%<sup>[3-4,7]</sup>,本研究中患儿病死率高达 72.73%,即使给予高级生命支持、抗真菌以及化疗,仍难以挽救生命。本研究跨度长达 10 年,加之早期对于马尔尼菲篮状菌合并 HLH 认识不足,且目前针对真菌合并 HLH 的化疗应用时机以及方案尚无统一共识,因此本研究中的患儿 HLH 化疗欠规范,综上可能是导致病死率高的原因。本研究中仅 5 例患儿给予 HLH 2004 化疗,其他病例均由于诊断延迟或病情严重未予化疗。但从治疗结果来看,应用 HLH 2004 化疗方案的患儿效果也并不乐观(5 例中 3 例死亡)。究竟是由于马尔尼菲篮

状菌感染有原发或继发的免疫功能损害导致病情严重所致,还是化疗对于马尔尼菲篮状菌感染合并 HLH 本身效果就不佳,今后还需要大样本的进一步证实。此外,部分患儿未能完善细胞因子,因此总体缺乏对于细胞因子风暴的评估,今后应对于此类病例将密切检测相关细胞因子评估是否存在过度的细胞因子风暴,以指导后续治疗方案。因此,以 HLH 就诊的患儿应积极寻找病因,早期识别和针对性的治疗原发感染,避免严重并发症比如 HLH 的发生发展对于改善预后非常重要。

综上所述,儿童非 HIV 相关马尔尼菲篮状菌感染后可并发 HLH,主要见于婴幼儿,具有临床表现无特异性,进展快,病死率高等特点。易造成漏诊误诊。部分患儿以 HLH 为首诊疾病,因此及时行病原学检测,识别潜在的马尔尼菲篮状菌感染,同时评估免疫状态,可能对于改善预后非常重要。

#### 参考文献

- [1] Vanittanakom N, Jr CC, Fisher MC, et al. *Penicillium marneffeii* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(1): 95-110.
- [2] Vanittanakom N, Sirisanthana T. *Penicillium marneffeii* infection in patients infected with human immunodeficiency virus[J]. *Curr Top Med Mycol*, 1997, 8(1-2): 35-42.
- [3] Fan H, Huang L, Jin Y, et al. Study of *Penicillium marneffeii* infection in pediatric patients without human immunodeficiency virus infection in China[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2017, 30(1): 53-59.
- [4] 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.
- [5] Lee PP, Chan KW, Lee TL, et al. *Penicilliosis* in children without HIV infection—are they immunodeficient? [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(2): e8-e19.
- [6] Cao C, Xi L, Chaturvedi V. *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.
- [7] 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.
- [8] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [9] Hu Y, Zhang J, Li X, et al. *Penicillium marneffeii* infection; an emerging disease in mainland China [J]. *Mycopathologia*, 2013, 175(1-2): 57-67.
- [10] Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, et al. Disseminated *Penicillium marneffeii* infection in southeast Asia [J]. *Lancet (London, England)*, 1994, 344(8915): 110-113.
- [11] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1332-1343.
- [12] Esteban YM, de Jong JLO, Tesher MS. An overview of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Ann*, 2017, 46(8): e309-e313.
- [13] Han XJ, Su DH, Yi JY, et al. A literature review of blood-disseminated *P. marneffeii* infection and a case study of this infection in an HIV-negative child with comorbid eosinophilia [J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(1): 129-139.
- [14] Lee PP, Lao-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]. *Talaros Marne*, 2019, 10: 2189.
- [15] Vece TJ, Watkin LB, Nicholas S, et al. Copa syndrome; a novel autosomal dominant immune dysregulatory disease [J]. *J Clin Immunol*, 2016, 36(4): 377-387.
- [16] Li HR, Cai SX, Chen YS, et al. Comparison of *Talaromyces marneffeii* infection in human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients from Fujian, China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(9): 1059-1065.
- [17] Masur H, Brooks JT, Benson CA, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents; updated guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9): 1308-1311.
- [18] Yoshimura Y, Sakamoto Y, Lee K, et al. *Penicillium marneffeii* infection with  $\beta$ -D-glucan elevation; a case report and literature review [J]. *Intern Med (Tokyo, Japan)*, 2016, 55(17): 2503-2506.
- [19] Rosanova MT, Bes D, Serrano AP, et al. Efficacy and safety of caspofungin in children; systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2016, 114(4): 305-312.
- [20] Lei HL, Li LH, Chen WS, et al. Susceptibility profile of echinocandins, azoles and amphotericin B against yeast phase of *Talaromyces marneffeii* isolated from HIV-infected patients in Guangdong, China [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publication Eur Soc Clin Microbiol*, 2018, 37(6): 1099-1102.

(2021-11-01 收稿)