

血液肿瘤专题·病例报告

急性淋巴细胞白血病患儿的诱导缓解期 合并毛霉菌感染2例

何永艳 王玥 李森 薛露 李春怀

(吉林大学第一医院儿科, 吉林 长春 130021)

病例1: 女, 34个月, 因间断发热、咳嗽伴面色苍白半月余入院。否认结核病史及接触史。体查: 重度贫血貌, 全身未见出血点。颈部及右侧腹股沟可触及1.2 cm × 1.0 cm大小淋巴结, 质韧, 活动度可, 无触痛。咽充血, 双肺听诊呼吸音粗。腹软, 肝肋下约6.0 cm, 脾肋下约4.5 cm, 质韧、边缘钝。入院查血常规: WBC $26.8 \times 10^9/L$, NE $0.09 \times 10^9/L$, RBC $1.98 \times 10^{12}/L$, HB 59 g/L, PLT $60 \times 10^9/L$; 骨髓象: 急性淋巴细胞白血病(ALL)骨髓象; 免疫分型: 异常B系淋巴细胞; 染色体正常; 融合基因阴性。临床诊断: ALL(B细胞型)。给予儿童ALL 2006方案化疗, 泼尼松试验反应良好。第19天复查骨髓象为完全缓解。第21天, 患儿出现发热(38.0℃左右), 偶咳, 颜面、躯干出现皮肤包块, 伴疼痛感。体查: 颜面及躯干共可见3个红色包块, 直径约0.5~0.8 cm, 位置表浅, 触痛明显, 皮温不高。血常规: WBC $0.5 \times 10^9/L$, NE $0.09 \times 10^9/L$, RBC $2.37 \times 10^{12}/L$, HB 70 g/L, PLT $49 \times 10^9/L$ 。考虑皮肤感染多由葡萄球菌所致, 给予抽血行血培养、暂停化疗处理, 泼尼松在1周内减停, 加强支持疗法, 并加用万古霉素与头孢吡肟经验性抗感染治疗3 d, 患儿皮肤感染未见好转, 调整为美罗培南、万古霉素及伏立康唑联合抗感染治疗, 然而皮肤仍有新发包块出现, 且原有包块逐渐增大, 其中最大达2.5 cm × 1.5 cm, 表面红肿、破溃。两次血培养未见细菌和真菌生长; 真菌D-葡聚糖检测阳性。行颜面包块切开引流, 做脓汁培养可见毛霉菌生长; 右侧臀部皮肤包块活检病理回报为变性坏死的皮肤及皮下组织内可见真菌菌丝(图1), 符合毛霉菌感染改变。因

毛霉菌感染常可侵袭多脏器, 故行全身影像学检查。头颅及腹部CT扫描未见异常, 肺部CT平扫示右肺下叶胸膜下区见一结节样高密度影, 大小约0.7 cm × 0.5 cm(图2), 符合肺部毛霉菌感染的影像学改变。结合患儿强力抗细菌治疗无好转且继续进展及病理改变, 临床确诊为毛霉菌感染。

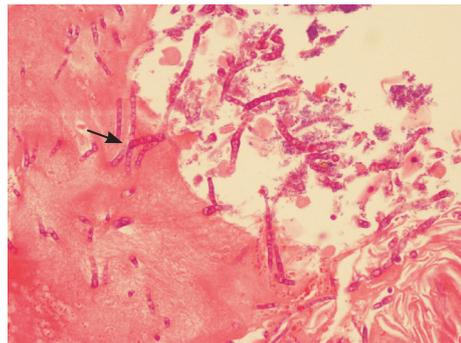


图1 病例1臀部皮肤包块病理活检结果(苏木精-伊红染色, ×400) 变性坏死的皮肤及皮下组织内可见真菌菌丝(箭头所示)。



图2 病例1肺部CT扫描结果 右肺下叶近胸膜区可见一结节样高密度影(箭头所示)。

换用两性霉素 B 脂质体（每日 0.1 mg/kg）静脉滴注，1 周后逐渐加量至 5 mg/kg 维持用药。同时停用万古霉素，用药期间监测肝肾功能、血离子。治疗 2 d 后，原有包块缩小，触痛减轻，无新发包块，患儿皮肤感染得到控制。

治疗 2 周后复查肺部 CT 示高密度影较前吸收，3 周后除颜面残余一处皮肤包块外，其余均消退，共用药 4 周。停药 1 个月后，再次复查肺部 CT 示病灶已吸收。

病例 2：男，4 岁，因间断发热半月余，皮肤出血点 2 d 入院，否认结核病史及接触史。体查：中度贫血貌，皮肤可见散在出血点。颈部及双侧腹股沟可触及 1.0 cm × 1.0 cm 大小淋巴结，质韧、活动度可、无触痛。双肺听诊呼吸音略粗。腹软，肝肋下约 6.0 cm，脾肋下未触及。入院血常规：WBC $52.6 \times 10^9/L$ ，NE $0.10 \times 10^9/L$ ，RBC $2.68 \times 10^{12}/L$ ，HB 69 g/L，PLT $19 \times 10^9/L$ ；骨髓象：ALL 骨髓象；免疫分型：异常 B 系淋巴细胞；染色体正常；融合基因阴性。临床诊断：ALL（B 细胞型）。给予儿童 ALL 2006 方案化疗。泼尼松试验反应良好。化疗第 17 天，患儿开始出现颜面部水肿，鼻塞及流涕，无发热。体查：颜面部水肿，右侧鼻腔黏膜水肿，可见黄绿色分泌物，口腔硬腭处可见黏膜坏死区，双肺呼吸音清，未闻及罗音，神经系

统无异常。血常规：WBC $0.50 \times 10^9/L$ ，NE $0.02 \times 10^9/L$ ，RBC $3.38 \times 10^{12}/L$ ，HB 102 g/L，PLT $21 \times 10^9/L$ 。真菌涂片（鼻拭子）：未查到真菌菌丝及孢子。一般细菌涂片（鼻拭子）：可见革兰阴性球菌和革兰阳性球菌。G 试验为阴性。多次血培养及分泌物培养结果均为阴性。鼻窦 CT 平扫：双侧上颌窦、筛窦、蝶窦炎症；双侧下鼻甲、鼻中隔黏膜增厚，考虑炎症所致；右侧颌面、鼻根及鼻前庭软组织改变，无骨质破坏。同时行鼻黏膜坏死组织活检。治疗上暂停化疗，加用粒细胞集落刺激因子，给予舒普深、万古霉素及伏立康唑经验性联合抗感染治疗，患儿症状无改善，颜面部水肿较前加重。病理结果回报（图 3）：大部分为变性组织及炎性渗出物，表面附真菌，伴变性，菌丝略粗，偶见近直角分支，排列杂乱，但孢子较多，考虑为毛霉菌感染。肺部 CT 扫描（图 4）：双肺各叶炎症，考虑真菌感染可能性大。故临床确诊为毛霉菌感染。换用两性霉素 B 脂质体治疗（用法同病例 1），监测肝肾功能、血离子。用药第 2 天患儿颜面部水肿减轻，仍有鼻塞及流涕症状，硬腭坏死区面积未扩大。治疗 2 个月，病情明显好转，复查肺部 CT 提示病灶逐渐吸收，但被毛霉菌感染的组织出现坏死和脱落，形成瘘道（图 5）。

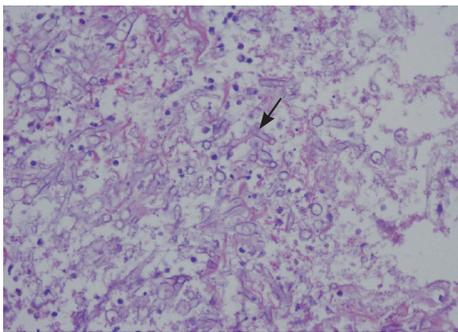


图 3 病例 2 右侧鼻黏膜病理活检结果（苏木精-伊红染色，×400） 大部分为变性组织及炎性渗出物，表面附真菌，伴变性，菌丝略粗（箭头所示），偶见近直角分支，排列杂乱，孢子较多。

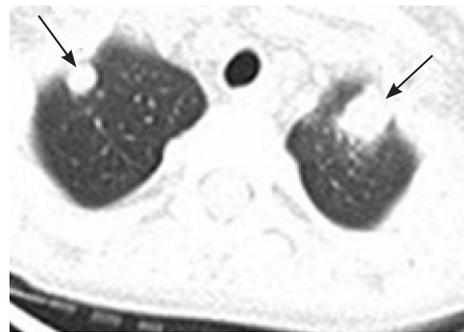


图 4 病例 2 肺部 CT 扫描结果 肺尖多发团块高密度影（箭头所示）。

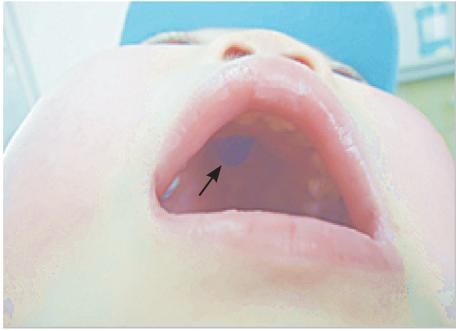


图5 病例2硬腭区瘻道 被毛霉菌感染的组织出现坏死和脱落，形成瘻道（箭头所示）。

讨论：毛霉菌病临床少见，病死率高^[1]，多发生于糖尿病、白血病、恶性肿瘤、器官移植、粒细胞缺乏症（>10 d）、长期应用免疫抑制剂及糖皮质激素患者，临床分鼻脑型、肺型、皮肤型、胃肠型及播散型5种类型，其中肺型毛霉菌感染在血液系统恶性疾病患儿中最常见^[2-3]。本文2例患儿均为ALL诱导化疗、骨髓抑制、粒细胞缺乏期感染，出现发热、皮肤包块及鼻塞、流涕、颜面水肿，鼻腔黏膜感染及骨质破坏。经病理活检诊断为毛霉菌病，为播散型，累及部位为皮肤、肺部及鼻窦。毛霉菌病症状不典型，体征无特异性，G试验或GM试验检查为阴性，影像学表现与曲霉菌相似，临床诊断困难，依靠组织活检及真菌培养方可确诊。本文2例患儿在怀疑真菌感染的初期均多次行涂片镜检、病原体培养及血清学检测，确诊毛霉菌感染的依据不足，其中病例1患儿G试验结果为阳性，考虑可能治疗过程中药物影响而出现假阳性结果，后来行组织活检及分泌物真菌培养确诊。

毛霉菌病的治疗有3个方面：一是早期诊断，逆转或减少潜在的危险因素；二是抗真菌治疗；三是外科清创术^[4]。逆转或减少潜在危险因素的手段包括暂停化疗，纠正粒细胞减少及缺乏，尽量避免糖皮质激素的应用。目前抗毛霉菌病药物首选两性霉素B脱氧胆酸盐和两性霉素B脂质体，但其副作用大，可出现肾毒性及顽固性低钾血症，用药期间需监测肾功能及血离子。其他常用药物中，只有泊沙康唑对毛霉菌感染有效，用于毛霉菌感染的二线治疗及挽救治疗；有个案报道伊曲康唑对毛霉菌感染有效^[5]，其有效性需进一步评估；伏立康唑对毛霉菌不敏感，部分报道认为其

可增加毛霉菌患病风险。本文2例患儿早期用伏立康唑治疗后症状无改变，病情未得到控制，但后期均使用伏立康唑口服继续治疗，并未出现感染加重及反复。其他治疗方案：铁螯合剂、G-CSF/GM-CSF、高压氧治疗等均被证实具有抗真菌作用，与两性霉素B联合应用可提高治疗效果^[6-8]，可作为辅助支持手段。外科清创：应作为鼻脑型与皮肤及浅表组织感染的基础治疗手段，然而白血病患者往往因血常规处于骨髓抑制期及不能配合等原因，外科清创困难。抗毛霉菌治疗的疗程目前尚无明确标准，应根据临床症状及实验室检查等结果综合判断，建议对持续免疫抑制治疗的患儿长期采取相关预防措施^[9]。

[参 考 文 献]

- [1] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(5): 634-653.
- [2] Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(2): 296-302.
- [3] Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(12): 1859-1867.
- [4] Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(12): 1743-1751.
- [5] Zhao Y, Zhang Q, Li L, et al. Primary cutaneous mucormycosis caused by *Rhizomucor variabilis* in an immunocompetent patient[J]. Mycopathologia, 2009, 168(5): 243-247.
- [6] Ibrahim AS, Gebermarian T, Fu Y, et al. The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation[J]. J Clin Invest, 2007, 117(9): 2649-2657.
- [7] Gonzalez CE, Couriel DR, Walsh TJ. Disseminated zygomycosis in a neutropenic patient: successful treatment with amphotericin B lipid complex and granulocyte colony-stimulating factor[J]. Clin Infect Dis 1997, 24(2): 192-196.
- [8] Garcia-Diaz JB, Palau L, Pankey GA. Resolution of rhinocerebral zygomycosis associated with adjuvant administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(12): e145-e150.
- [9] Skiada A, Lanternier F, Groll AH, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3)[J]. Haematologica, 2013, 98(4): 492-504.

（本文编辑：邓芳明）