

· 临床经验 ·

儿童恶性血液病合并侵袭性肺部真菌感染 17 例

刘安生, 庞菊萍, 孙熠, 王旭青, 李丹, 高文瑾

(西安市儿童医院血液科, 陕西 西安 710003)

[中图分类号] R379 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2008)02-0239-02

近年来,随着治疗方法的不断进步,儿童恶性血液病的治疗好转率和长期生存率有着明显提高。与此同时,侵袭性真菌感染则日益成为影响恶性血液病患者治疗效果甚至是导致恶性血液病患者死亡的重要因素。现将我科近年来收治的儿童恶性血液病合并侵袭性肺部真菌感染 17 例分析报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组 17 例患儿均为我院 2003 年 5 月~2007 年 3 月的住院患儿,男 12 例,女 5 例;年龄 13 月至 14 岁 5 月,平均 7 岁 3 月 $\pm$ 7 月;基础疾病:急性淋巴细胞白血病(ALL)12 例,其中:标危型 8 例,高危型 4 例;急性粒细胞性白血病(M2a)2 例;再生障碍性贫血(SAA-I)1 例;霍奇金淋巴瘤 1 例;噬血细胞综合征 1 例。17 例患儿的诊断均符合文献标准^[1,2]。17 例患儿发生侵袭性真菌感染时基础疾病所处的治疗阶段分别为:ALL 诱导治疗阶段 7 例,ALL 维持治疗阶段 5 例,M2a 复发诱导治疗阶段 2 例,SAA-I 初治阶段 1 例,霍奇金淋巴瘤维持治疗阶段 1 例,噬血细胞综合征起始治疗阶段 1 例。本组患儿的治疗方案按文献指导方案进行^[1,2],其中 2 例 M2a 复发的患儿分别应用 DA 方案和 MA 方案进行诱导治疗。SAA-I 的患儿应用 CsA、雄激素、粒细胞集落刺激因子、再障生血片等综合治疗。噬血细胞综合征的患儿应用 HLH-2004 方案进行治疗。

1.2 合并肺部真菌感染

本组患儿发生真菌感染时距确诊基础疾病的时间为 13 d 至 24 个月。外周血中性粒细胞的绝对值 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 的持续时间为 10~20 d,平均 13.4 d;临床表现:发热 17 例,呼吸急促 17 例,咳嗽 17 例,

口周发绀 9 例,皮下结节 2 例,肺部 X 线或 CT 检查:双肺透光度减低,可见大片云絮状、毛玻璃状或呈白肺者 5 例,其余 12 例均呈片状、云絮状改变或霉菌形成,其中 8 例可见典型的新月形空气征,4 例在实变区域内形成空腔。血培养 23 例次均阴性。血气分析检查:治疗前 5 例次(均为临床诊断肺孢子虫肺炎病例)PaO₂:4.5~6.2 kPa,均 < 6.7 kPa 而 PaCO₂ 均正常。合理、强力的抗生素二联或三联经验性治疗 5~10 d 无效。本组患儿临床诊断:真菌性肺炎,其中肺孢子虫肺炎 5 例,其诊断符合文献标准^[3]。

1.3 治疗及结果

5 例肺孢子虫肺炎患儿中 4 例用复方新诺明每日 75~100 mg/kg,分 2 次,口服或静滴,连用 2 周,其中 2 例辅助机械通气治疗,患儿均痊愈。1 例患儿放弃治疗 12 h 后死亡。12 例其他真菌性肺炎患儿均给予两性霉素 B 治疗:初次每日 0.1 mg/kg 避光静滴,持续时间 ≥ 6 h,以后每天倍增至足量 1.0 mg/kg,12 例患儿均于 48~72 h 内热退,连用 15~21 d,8 例患儿痊愈,2 例应用 40 d 痊愈,2 例停药后 2 周后复查肺部 CT,病灶不吸收反增大,1 例改用斯皮仁诺(伊曲康唑)口服液每日 100 mg/kg,分两次口服,应用 1 周无效,病情反复改用两性霉素静滴,1 例直接用两性霉素静滴,病灶渐缩小,2 例均连续应用 75 d 停药。分别观察 45 d,60 d 患儿肺部病灶完全吸收。两性霉素 B 的毒副作用:12 例患儿均出现发热,体温 38~41℃,伴有寒颤,应用盐酸异丙嗪或地塞米松等处理好转。低钾血症 12 例,补钾后纠正,无心脏毒性及肝、肾功能损害等严重的毒副作用出现,患儿可耐受长期治疗。

[收稿日期]2007-04-26;[修回日期]2007-08-06

[作者简介]刘安生,男,大学,副主任医师,科副主任。主攻方向:小儿血液/肿瘤。

2 讨论

随着医学技术的进一步发展,小儿恶性血液病的诊断水平和治疗效果均有很大的提高。国内、外一些先进的小儿血液、肿瘤治疗中心儿童急性淋巴细胞白血病的 5 年无病生存率达到 70% ~ 80%^[4]。同时由于治疗强度的加大和大量免疫抑制剂的应用,在健康儿童极其罕见的真菌等条件致病微生物感染的机会明显增多^[5],成为影响恶性血液病患儿治疗效果甚至是导致恶性血液病患儿死亡的重要因素。目前国内尚无儿童恶性血液病合并真菌感染的诊断标准。本组 17 例患儿的临床诊断借鉴中华内科杂志编委会制定的成人“血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)”^[3]只能做到临床诊断,未能在相关组织、标本中检获菌丝或球形体,也无培养结果呈阳性而做到确诊诊断。但本组患儿除放弃治疗的 1 例外,其余 16 例患儿经过抗真菌治疗均痊愈也可间接证明本组患儿临床诊断的正确性。

作为真菌性肺炎的一种特殊类型肺孢子虫肺炎有着自己特殊的临床表现及影像学改变,其致病微生物是肺孢子虫。肺孢子虫最初依据小滋养体的形态特征等被误分类为原虫。在 1988 年,对肺孢子虫肺炎的小 rRNA 亚单位的分析确立了肺孢子虫与真菌界种系发生学的关联性,所有后来的基因组学资料都支持肺孢子虫应归于子囊性真菌^[6]。由于肺孢子虫不能培养,因此,肺孢子虫肺炎诊断需要在痰、支气管肺泡灌洗液或肺组织的标本中发现肺孢子虫。应用高渗盐水诱导痰的诊断阳性率为 50% ~ 90%,可为诊断肺孢子虫肺炎的首选手段。如果最初诱导痰标本的肺孢子虫阴性,则应该进行支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗等侵袭性操作以获取标本^[7]。这在血液肿瘤患儿是极其困难的。目前国外有人应用聚合酶链反应(PCR)在使用肺孢子虫线粒体大亚单位核糖体 RNA(rRNA)基因作为 PCR 引导物时,检测高渗盐水诱导痰和支气管肺泡灌洗液诊断肺孢子虫肺炎的敏感性和特异性高于常规染色法^[8]。这些诊断方法在国内推广较为困难。

国内也有人提出过儿童肺孢子虫肺炎的临床诊断标准^[9]:①先天性免疫缺陷患者,长期应用免疫抑制剂,特别是在恶性肿瘤应用免疫抑制剂病情缓解期更易发生;②临床有发热,呼吸急促,干咳,发绀,但肺部体征不明显。症状和体征不一致为其特点;③血气分析存在严重的低氧血症,

PaO₂ < 6.7 kPa 而 PaCO₂ 一般不升高,表现为 I 型呼吸衰;④肺 X 线表现为间质性改变,网点状阴影从肺门向周边扩展。甚至呈“白肺”;⑤应用抗生素治疗无效而又未用过复方新诺明者。

从本组病例资料中我们认为恶性血液病患儿有下列情况者:①发热 > 5 d;②外周血中性粒细胞的绝对值 ≤ 0.5 × 10⁹/L 的持续时间 > 10 d;③合理、强力的抗菌素二联或三联经验性治疗 5 d 无效;④肺部 X 线或 CT 检查有真菌感染的征象;就应该尽早进行抗真菌治疗。两性霉素 B 虽然有较多的副作用,仍可作为首选。毕竟在临床实际应用如果按照“血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)”的“确诊诊断标准”进行诊断需要一定的时间和技术,会延误病人的诊断和治疗。而当这种诊断标准由于实验室条件限制不能进行真菌检测或因为患儿病情危重不能耐受纤维支气管镜等侵袭性操作进行标本采集时,应尽快对患儿进行临床诊断并给予相应的治疗以拯救更多患儿的生命^[10]。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会. 小儿急性淋巴细胞白血病治疗建议[J]. 中华儿科杂志,1999, 37(5):305-307.
- [2] 中华医学会儿科学分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会. 小儿再生障碍性贫血的诊疗建议[J]. 中华儿科杂志,2001, 39(7):422-423.
- [3] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志,2005, 44(7):554-556.
- [4] 顾龙君,李娟,薛惠良,陈静,潘慈,江华,等. ALL-XH-99 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病 158 例疗效分析[J]. 中华血液学杂志,2004,25(1):1-4.
- [5] 江载芳. 机会性肺部感染[M]. //胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学上册. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002,1214-1215.
- [6] Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi[J]. Nature,1988, 334(6182): 519-522.
- [7] Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*[J] N Engl J Med, 2004, 350(24): 2487-2498.
- [8] Ortona E, Margutti P, De Luca A, Peters SE, Wakefield AE, Tamburrini E, et al. Non specific PCR products using rat-derived *Pneumocystis carinii* dihydrofolate reductase gene-specific primers in DNA amplification of human respiratory samples[J]. Mol Cell Probes, 1996, 10(3): 187-190.
- [9] 江载芳. 卡氏肺囊虫肺炎的诊断与治疗[M]. //向全申,门振兴,胡文芳. 中国儿科专家经验文集. 沈阳:沈阳出版社,1994, 103-105.
- [10] 叶启慈. 35 例小儿真菌性肺炎临床和病理分析[J]. 中国当代儿科杂志,2000,2(4):289-290.

(本文编辑:吉耕中)