

急性白血病合并侵袭性曲霉病的临床治疗

刘英,唐锁勤,王建文,龙卉,冯晨,张昊

(解放军总医院小儿内科,北京 100853)

〔摘要〕 目的 探讨急性白血病合并侵袭性曲霉病患儿抗真菌治疗和连续强烈化疗的治疗经验。方法 回顾分析我院2007年7月至2008年7月收治的4例儿童急性白血病合并侵袭性曲霉病的诊断和治疗。结果 3例急性淋巴细胞白血病(ALL)诱导缓解化疗和1例急性髓细胞白血病(AML)巩固化疗的患儿合并侵袭性曲霉病,1例确诊,3例拟诊,诊断时CT表现均有晕轮征。抗霉菌初始用药首选伏立康唑或两性霉素B。治疗2~5周病灶好转,4月至1年病灶缓解。4例按计划继续强烈化疗,霉菌感染至继续化疗的平均时间为35d,无霉菌复发。**结论** CT晕轮征可作为早期诊断侵袭性曲霉病的指标;基于晕轮征的抢先治疗和患者免疫功能的逆转可改善侵袭性曲霉病的预后;化疗同时持续抗霉菌治疗是完成连续强烈化疗而无霉菌复发的保障。

[中国当代儿科杂志,2009,11(11):901-904]

〔关键词〕 急性白血病;侵袭性曲霉病;晕轮征;抗霉菌治疗;儿童
〔中图分类号〕 R733.71 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2009)11-0901-04

Treatment of acute leukemia complicated by invasive aspergillosis in children

LIU Ying, TANG Suo-Qin, WANG Jian-Wen, LONG Hui, FENG Chen, ZHANG Hao. Department of Pediatrics, General Hospital, People's Liberation Army, Beijing 100853, China (Email: liuyingdr@163.com)

Abstract: Objective To study the antifungal treatment and intensive chemotherapy in children with acute leukemia and invasive aspergillosis. **Methods** The diagnosis and treatment of 4 cases of childhood acute leukemia complicated by invasive aspergillosis between July 2007 and July 2008 were studied retrospectively. **Results** Three children who underwent remission induction chemotherapy for ALL and one who underwent consolidation chemotherapy for AML developed invasive aspergillosis. One child with proven aspergillosis and 3 with possible aspergillosis all had halo sign on CT at diagnosis. Voriconazole or amphotericin B was given as primary therapy. Improvements of fungal lesions were shown by CT after two to four weeks of antifungal therapy. Complete radiologic remissions were achieved between 4 months and one year. The intensive chemotherapy schedule was continued in all of 4 cases. The median time from fungal infection to the continuation of chemotherapy was 35 days. None showed recurrence of fungal infection. **Conclusions** The halo sign on CT may be a reliable indicator for the early diagnosis of invasive aspergillosis. The preemptive antifungal therapy on the basis of the identification of a halo sign and the reversal of immunosuppression may improve the outcome of invasive aspergillosis. Prolonged antifungal treatment during subsequent cycles of chemotherapy permits completion of scheduled intensive chemotherapy without fungal recurrence. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (11):901-904]

Key words: Acute leukemia; Invasive aspergillosis; Halo sign; Antifungal therapy; Child

随着化疗强度的加大和造血干细胞移植的开展,儿童急性白血病5年以上无病生存率有了很大提高。然而,侵袭性真菌感染(IFI),尤其侵袭性曲霉病日益成为化疗或造血干细胞移植后中性粒细胞减少和严重免疫功能低下患者感染和死亡的重要原因。Pagano等^[1]回顾性研究意大利全国三级医院和大学附属医院的急性白血病患者IFI的发病率和死亡率,发现IFI发病率逐年增加,从1997至1998年间的4.7%到1999至2003年间的6.1%,再到2006年的12.7%;IFI死亡率在相应时间段分别为

48%、39%和13%。尽管IFI死亡率呈下降趋势可能与真菌感染诊断的进展及新型抗真菌药物的应用有关,侵袭性曲霉病的早期诊断和治疗策略仍有待完善和发展。尤其合并侵袭性曲霉病的白血病患者继续化疗的时机和强度,国内外尚无大规模临床研究总结的成熟经验。本研究回顾分析我院2007年7月至2008年7月收治的4例急性白血病合并侵袭性曲霉病患儿1年以上的诊治经过,总结抗真菌治疗和完成连续强烈化疗的临床经验。

[收稿日期]2009-04-03;[修回日期]2009-05-12
[作者简介]刘英,女,博士,副主任医师。主攻方向:儿童恶性肿瘤的化疗、生物免疫治疗和造血干细胞移植。

1 病例资料

病例1:女,2岁4个月,急性髓细胞性白血病(AML)。DAE(吡柔比星+阿糖胞苷+依托泊苷)诱导缓解化疗,骨髓达部分缓解,DAE巩固化疗,骨髓达完全缓解。期间合并水痘和两次凝固酶阴性葡萄球菌败血症。第3疗程IDAra-C+DNR根治化疗期间,WBC降至 $0.8 \times 10^9/L$ 时出现发热,抗感染治疗3d,WBC升至 3.1×10^9 时体温正常,当日CT示“左肺上叶及下叶见斑片及结节影,部分病灶周围见磨玻璃样改变,右肺下叶见片状密度增高影,边缘模糊,内见圆形透亮影;肝脾未见异常”,1.3- β -D葡聚糖检测(G试验)11 pg/mL,拟诊为侵袭性肺曲霉病。两性霉素B静脉滴注,每天0.9 mg/kg。因连续3次血清尿素氮升高,10d后改伏立康唑100 mg口服,每天2次,治疗2周CT示病灶明显好转。随后开始第4疗程HDArc-C+VP-16(大剂量阿糖胞苷+依托泊苷)化疗。骨髓抑制期合并B族链球菌败血症,抗细菌治疗同时伏立康唑口服改静脉滴注6d。抗霉菌治疗8周后,CT示“右肺下叶后基底段见大小1.5 cm $\times$ 1.6 cm空洞,较前片明显好转”。连续完成第5疗程IDAra-C(中等剂量阿糖胞苷)+VP-16、第6疗程HA(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷)、第7疗程IDAra-C+VP-16、第8疗程HA和第9疗程IDAra-C+VP-16的化疗。每疗程化疗开始前复查CT,均示右肺下叶后基底段空洞与前相仿,化疗同时口服伏立康唑。9个疗程化疗结束时患儿骨髓持续完全缓解,终止化疗,抗霉菌治疗改伊曲康唑口服液,每天5 mg/kg。停化疗4个月、抗霉菌治疗1年复查CT示肺部空洞完全吸收,停抗霉菌治疗。目前患儿无白血病和霉菌病复发。

病例2:男,9岁,急性淋巴细胞白血病(ALL)。VDLP(长春新碱+吡柔比星+左旋门冬酰胺酶+强的松)诱导缓解化疗,骨髓达完全缓解,期间中性粒细胞减少持续10d,合并黏膜炎和严重低蛋白血症。亚胺培南西司他丁钠、盐酸去甲万古霉素、伊曲康唑口服液联合治疗14d,WBC由 $0.2 \times 10^9/L$ 骤然升至 $26.56 \times 10^9/L$ 时发热。CT检查示“肝右叶见1个环形低密度区,双肺野见大小不等结节、薄壁空洞及斑片影,部分病灶周围见磨玻璃样改变”,G试验44 pg/mL,超声引导下行肝脓肿穿刺,穿刺液培养出45℃分叉或放射状分布的菌丝,确诊侵袭性曲霉病。开始静脉滴注两性霉素B,每天0.5 mg/kg,确诊后剂量调至每天0.8 mg/kg。治疗2周热不退,CT示“肝右叶出现多个囊状低密度灶,双肺有新发斑片影”,改静脉滴注两性霉素B脂质体,每天4 mg/kg。

抗霉菌治疗近5周患儿体温恢复正常,CT示“肝右叶多个囊状低密度灶稍减小;肺部病灶与前片比较明显吸收好转”。两性霉素B和两性霉素B脂质体总疗程近8周后改伏立康唑口服,每次200 mg,2次/d。抗霉菌治疗9周、临床和影象好转后4周开始CAM(环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷)巩固化疗。同时伏立康唑口服改为静脉滴注,症状缓解后改为口服。抗霉菌治疗3个月后,CT示“肝右叶余1个直径约2.2 cm低密度影;双肺野靠近胸膜下见索条状密度影及小结节影”,继续3个疗程3 g/m²大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)化疗,同时口服伏立康唑。抗霉菌治疗4个月后,CT示“肝右叶囊状低密度灶同前,双肺病灶完全吸收”,继续早期强化VDLP(长春新碱+吡柔比星+左旋门冬酰胺酶+地塞米松)和DVL(地塞米松+长春新碱+左旋门冬酰胺酶)+IDAraC化疗,骨髓抑制期伏立康唑口服改为静脉滴注。抗霉菌治疗6个月CT示肝右叶囊状低密度灶缩小,进入维持化疗,抗霉菌治疗改伊曲康唑口服液,每天5 mg/kg。第1年维持治疗的第3个月行1疗程3 g/m²HD-MTX,第6个月行1疗程VDLD大强化和1疗程3 g/m²HD-MTX。抗霉菌治疗1年CT示肝脏病灶完全吸收,停伊曲康唑口服液。现已完成第1年维持治疗。大强化骨髓抑制期重新口服伊曲康唑,无霉菌复发。

病例3:女,6岁10个月,ALL。VDLP诱导缓解化疗,骨髓达完全缓解,期间中性粒细胞减少持续14d。化疗后12d出现水痘,停止化疗,静滴阿昔洛韦。第17天加伊曲康唑口服液预防霉菌感染。第21天出现弛张高热并弥漫性血管内凝血(DIC),加万古霉素,改更昔洛韦抗病毒。第23天WBC升至 $1.2 \times 10^9/L$ 时CT检查示“右肺上叶尖后段、中叶内侧段、下叶外基底段见片状及结节状密度增高影,周围见磨玻璃样改变;肝脾未见异常”,G试验31 pg/mL。拟诊侵袭性肺曲霉病。改静脉滴注伏立康唑,第1天6 mg/kg,每天2次,随后4 mg/kg,每天2次。8d后体温正常,全身疱疹结痂,皮肤瘀斑硬肿消退,停抗生素和更昔洛韦,改伏立康唑口服,每次100 mg,每天2次。2周后CT示“右肺病灶与前片比较略好转,结节灶见低密度空洞影,左肺叶病灶为新发病灶”,同时患儿有低热、咳嗽,WBC和ANC增高,抗细菌治疗后症状缓解。伏立康唑治疗4周后,CT示部分病灶缩小,6周CT示病灶明显吸收好转。肺部病灶明显好转后1周开始CAM巩固化疗。伏立康唑治疗10周、14周CT示霉菌病灶进一步吸收好转,继续3个疗程3 g/m²HD-MTX的髓外白血病预防化疗。早期强化VDLD和DVL+IDAra-C化疗。维持化疗后改伊曲康唑口服液,每

天 5 mg/kg。抗霉菌治疗 7 个月后,CT 示肺部霉菌病灶完全吸收,停伊曲康唑。现已完成第 1 年维持治疗的第 3 个月的 HD-MTX,第 6 个月的 VDLD 大强化和 HD-MTX 化疗。大强化骨髓抑制期重新口服伊曲康唑,无霉菌复发。

病例 4:女,12 岁,ALL。VDLP 诱导缓解化疗,骨髓达完全缓解,期间中性粒细胞减少持续 15 d。先后合并肿瘤溶解综合征、DIC、颅内出血、肠道感染和感染性休克。经美洛培南、万古霉素、伊曲康唑口服液联合抗感染和对症支持治疗 15 d,颅内出血吸收、肠道感染控制。体温正常 3 d、WBC 升至 $1.06 \times 10^9/L$ 时又出现低热。当日 G 试验 25 pg/mL,CT 示“双肺上叶、左肺下叶见结节影,周边见磨玻璃样改变,右上肺结节内见透光区;肝脾未见异常”。拟诊侵袭性肺曲霉病。口服伏立康唑,每次 200 mg,每天 2 次,4 d 后体温正常,2 周后 CT 示病灶较前好转。伏立康唑治疗 16 d、体温正常 10 d 和 CT 示肺部霉菌病灶好转后 3 d 开始 CAM 巩固化疗。伏立康唑治疗 6 周后,改伊曲康唑口服液,每天 5 mg/kg,继续 3 个疗程 HD-MTX 的髓外白血病预防化疗。抗霉菌治疗 3 个月后,CT 与前片比较,右肺尖结节体积缩小,内见小空洞形成,继续早期强化前半段 VDLD 化疗,骨髓抑制期合并粘膜炎时将伊曲康唑口服改为伏立康唑口服,骨髓造血恢复后 CT 与前片比较,右肺尖结节进一步缩小,改回伊曲康唑。继续早期强化后半段 VP-16 + Ara-C 化疗。抗霉菌治疗 6 个月后,CT 示霉菌病灶完全吸收,停伊曲康唑,进入维持化疗。目前无霉菌复发。

2 讨论

根据中华内科杂志编辑委员会的诊断标准^[2],侵袭性曲霉病的诊断分为 3 级,即确诊、临床诊断和拟诊。确诊需要组织病理学证据和血液或无菌体液真菌培养或直接涂片阳性;临床诊断需要宿主因素、临床标准(症状、体征和 CT 特征)以及有临床诊断意义的微生物学证据 3 项,拟诊需要满足宿主因素和临床标准。

侵袭性真菌感染的治疗根据拟诊、临床诊断和确诊分别进行预防性治疗,经验性治疗和针对性治疗。本研究初始用药为两性霉素 B 0.5 ~ 1.0 mg/kg 静脉滴注,每天 1 次;或伏立康唑静脉滴注,7 d 后改口服贯穿治疗。CT 评估疗效可在初始治疗开始后每 2 周做 1 次,感染灶好转后改为每疗程化疗前做 1 次。接受至少 7 d 或总剂量 15 mg/kg 两性霉素 B 治疗后,根据临床综合指标判为两性霉素 B 无效或

不能耐受的患儿,改伏立康唑或两性霉素 B 脂质体静脉滴注。CT 示霉菌病灶好转后继续化疗。连续强烈化疗期间口服伏立康唑,维持化疗期间改为伊曲康唑口服液。遇强化疗的骨髓抑制期可将伏立康唑口服改为静脉滴注或伊曲康唑口服改为伏立康唑口服。CT 示病灶完全吸收或纤维化、钙化时停抗霉菌治疗。对于停药后仍需强烈化疗的患儿,重新开始抗真菌治疗以预防霉菌复发。曲霉感染后化疗启动的时机:上一疗程化疗结束 3 ~ 4 周后,正常造血恢复,体温正常 1 ~ 2 周以上和 CT 示霉菌病灶好转,开始下一疗程化疗,不减化疗强度。

本研究 4 例急性白血病患者化疗后出现中性粒细胞减少,1 例 ALL 和 1 例 AML 在中性粒细胞减少期并发水痘,均为发生侵袭性曲霉病的高危人群。免疫功能低下患者霉菌感染的诊断较为困难,原因在于临床表现缺乏特异性及检查手段的局限性。血液真菌培养阳性率仅 10%;抗原替代法 GM 试验和 G 试验虽已用于临床,但国内尚未普及;支气管肺泡灌洗液检查可作为侵袭性肺曲霉病诊断的微生物证据,但这种侵入性操作由于患者血小板减少和凝血功能障碍在感染早期难以实施,且支气管肺泡灌洗液检查阳性率仅 30%^[3]。CT 晕轮征出现于病初 5 d 内,病理改变为曲霉菌侵袭肺小动脉致出血性肺梗塞,诊断后 1 周内 3/4 的晕轮征消失,特异性高,阳性诊断价值近 100%,是早期诊断侵袭性肺曲霉病的可靠指标^[3]。本研究 4 例均有 CT 晕轮征。CT 表现为新气征和实变内空腔,出现于病程 2 ~ 3 周,为侵袭性肺曲霉菌感染恢复期的标志^[4]。本研究患儿在中性粒细胞减少并持续发热时开始伊曲康唑预防性抗霉菌治疗,一旦 WBC 恢复至 $1.0 \times 10^9/L$ 以上仍持续发热或体温正常 3 d 再度发热,立即行肺肝胆胰脾的高分辨 CT 检查以明确是否真菌感染。3 例肺部 CT 示晕轮征和实变内空腔、G 试验 1 次阳性,拟诊侵袭性肺曲霉病;1 例肺部 CT 示晕轮征和实变内空腔,肝脏 CT 示低密度灶,肝脓肿穿刺液培养出曲霉菌,确诊侵袭性曲霉病。

侵袭性曲霉病是一种致命性感染,严重免疫功能低下的患者可能在首次出现临床或影像学感染征象后 7 ~ 14 d 内死亡^[5]。CT 有晕轮征的感染患者其治疗反应和生存率均明显好于 CT 无晕轮征者^[6]。我们将 CT 晕轮征作为抢先治疗的指征。经静脉给予两性霉素 B 是侵袭性真菌感染的标准治疗^[2],2008 年美国感染病学会曲霉病治疗指南将伏立康唑作为治疗侵袭性肺曲霉病的首选药物^[7],我们初始用药选择伏立康唑和两性霉素 B。病例 2、3、4 同为 ALL 诱导缓解化疗期间合并侵袭性曲霉病,均在中性粒细胞减少并持续发热时开始伊曲康

唑口服液的预防性抗霉菌治疗,在骨髓造血刚恢复和CT示晕轮征时开始伏立康唑或两性霉素B的抢先治疗。病例2的CT除晕轮征外还有薄壁空洞和肝脏低密度灶,薄壁空洞为晚期表现,常出现于3周以后,推测同时存在的晕轮征可能为再发病灶。该例的感染灶于两性霉素B治疗2周仍有进展,5周才有好转,早期治疗反应差考虑与诊断较晚有关。病例3的CT仅有晕轮征,霉菌感染可能在1周内,做到了早期诊断;早期治疗后感染灶于2周稳定,4周好转,6周明显好转。病例4的CT晕轮征和实变内空腔并存,病程可能在1~2周,伏立康唑治疗后感染灶于2周即有好转。病例3在中性粒细胞减少期并发的水痘延迟了T细胞免疫功能的恢复,可能是其好转转慢原因。病例1为急性髓细胞白血病缓解期使用IDAr-C,侵袭性肺曲霉病的诊断时间与病例4类似,也是在骨髓造血刚恢复、CT示晕轮征和实变内空腔并存时,早期治疗反应却非常好,两性霉素B治疗当日体温正常,2周感染灶明显好转,考虑IDAr-C对免疫的抑制较VDLP轻,白血病患者缓解期免疫的恢复也较快。由上可见,在合理用药前提下,抢先治疗和免疫抑制状态的逆转是影响侵袭性曲霉病早期治疗反应的重要因素。

侵袭性曲霉病的治疗疗程尚不确定,一般建议至少持续6~12周;对于免疫抑制患者,整个免疫抑制期间均应持续治疗,直至病灶缓解^[7]。免疫抑制患者的病变缓解平均需半年左右^[8]。本研究侵袭性肺曲霉菌感染病灶完全吸收的时间为4个月至1年,平均9个月。等病灶完全吸收后再给予化疗,白血病患者很可能复发。而化疗有侵袭性肺曲霉菌感染复发风险,即使影像学缓解或手术切除病灶,也不等于治愈,因为曲霉菌具有噬血管性、有镜下残留可能。基于化疗的利大于弊,侵袭性曲霉病不是急性白血病患者接受强烈化疗和造血干细胞移植的绝对禁忌症^[9]。Mattei等^[9]和Cordonnier等^[10]报道白血病患者在抗霉菌治疗同时按计划完成强烈化疗和异基因/自体造血干细胞移植,无一例复发。Nosari等^[8]研究将CT示霉菌病灶稳定或好转作为化疗迅速启动且不减剂量的指征。CT示感染病灶好转可作为感染控制的主要标志。一般肺曲霉病在第1周体积增大3~4倍,数量增多;第2周体积稳定,数量开始减少;1个月体积缩小至最大的50%;1个半月才相当于诊断时体积^[3,11]。本研究将病灶数量减少、体积缩小定义为“CT好转”,病例1和4在抗霉菌治疗2周即有CT好转。CT空腔是霉菌感染恢复期的标志,与预后好相关,伴随空洞出现均有炎症病灶的改善,出现CT空腔的侵袭性肺曲霉病患者其生存率是无CT空腔者的8.4倍^[4,11]。

本研究4例在治疗过程中均出现CT空腔。提示早期诊断、抢先治疗和免疫抑制状态的逆转能改善侵袭性曲霉病的预后。本研究4例除抗霉菌治疗外,均按计划继续强烈化疗,化疗过程中霉菌病灶均逐渐吸收好转直至缓解,无霉菌复发。

综上所述,我们认为:CT晕轮征可作为早期诊断侵袭性曲霉病的指标;基于晕轮征的抢先治疗和免疫功能的逆转有可能改善侵袭性曲霉病的预后;CT示霉菌病灶好转是把握化疗时机的关键;化疗同时持续抗霉菌治疗是完成连续强烈化疗而无霉菌复发的保障。

[参考文献]

[1] Pagano L, Caira M, Picardi M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L, et al. Invasive Aspergillosis in patients with acute leukemia: update on morbidity and mortality-SEIFEM-C Report[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(11):1524-1525.

[2] 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):5542-5563.

[3] Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(1):253-259.

[4] Abramson S. The air crescent sign[J]. Radiology, 2001, 218(1):230-232.

[5] Denning DW. Invasive aspergillosis[J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(4):781-803.

[6] Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(3):373-379.

[7] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3):327-360.

[8] Nosari A, Oreste P, Cairoli R, Montillo M, Carrafiello G, Astolfi A, et al. Invasive aspergillosis in haematological malignancies: clinical finding and management for intensive chemotherapy completion[J]. Am J Hematol, 2001, 68(4):231-236.

[9] Mattei D, Mordini N, Lo Nigro C, Ghirardo D, Ferrua MT, Osenda M, et al. Voriconazole in the management of invasive aspergillosis in two patients with acute myeloid leukemia undergoing stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 30(12):967-970.

[10] Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastié JN, Chehata S, Castaigne S, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients[J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 33(9):943-948.

[11] Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, Einsele H, Vonthein R, Clausen C, et al. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome[J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 187(2):404-413.

(本文编辑:黄 榕)