

病例报告

急性淋巴细胞性白血病患者诱导缓解化疗期间 合并侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎2例

李春怀 何永艳 王玥 薛露 马翠 胡扬帆

(吉林大学第一医院小儿血液肿瘤科, 吉林 长春 130021)

病例1: 患儿, 男, 8岁, 因面色苍白伴乏力半月余入院。否认结核病史及接触史。体查: 重度贫血貌, 躯干部皮肤可见针尖大小出血点, 浅表淋巴结、肝脾无肿大, 心肺听诊无异常。入院血常规: WBC $3.0 \times 10^9/L$ 、淋巴 92.3%、RBC $1.18 \times 10^{12}/L$ 、Hb 38 g/L, PLT $18 \times 10^9/L$; 骨髓检查: 急性淋巴细胞性白血病(ALL)骨髓象; 免疫分型: 异常B系淋巴细胞。临床诊断: ALL(B细胞型)。给予诱导缓解方案VDLP(长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松), 强的松试验反应良好, 并口服复方新诺明预防卡氏肺囊虫感染, 第11天患儿开始出现发热及咳嗽, 血常规: WBC $0.6 \times 10^9/L$, RBC $2.38 \times 10^{12}/L$ 、Hb 71 g/L, PLT $22 \times 10^9/L$, 胸部X线未见异常。给予美罗培南治疗, 发热缓解, 但3d后体温再次上升, 最高为38.2℃, 并出现右侧鼻唇沟部疼痛, 体查: 右侧颜面部略肿胀, 上腭黏膜呈紫红色, 右侧上颌窦区压痛阳性, 鼻窦CT: 双侧副鼻窦炎炎症, 考虑存在颌面部蜂窝组织炎及双侧上颌窦炎, 在暂停化疗的同时加用万古霉素抗感染治疗, 用药第2天体温正常, 但鼻腔疼痛无缓解, 口腔上腭部破溃处面积增大, 第3天再次出现发热, 体温最高38.5℃, 鼻腔症状无缓解, 上腭部病灶继续扩大, 期间多次行鼻腔分泌物涂片及培养, 结果均为阴性, 考虑不排除真菌感染, 给予氟康唑静脉滴注(每日3 mg/kg), 同时取右侧鼻腔组织行病理检查, 应用氟康唑后患儿体温较前下降, 但口鼻局部病变范围继续扩大, 出现口唇、软、硬腭连接处痿。病理回报形态符合曲霉菌, 同时肺部CT检查示双肺上叶片状高密度影。临床诊断为侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎

(invasive fungal rhinosinusitis, IFRS)。立即停用氟康唑, 改用伏立康唑静脉注射(每日6 mg/kg), 3d后热退, 继续静脉治疗1个月, 感染未播散至颅内及全身组织, 2个月后患儿上腭局部感染受累组织坏死脱落, 病侧牙槽骨溃烂, 相应牙齿脱落, 病侧鼻翼缺失, 鼻中隔溃烂, 口腔与鼻腔失去上腭屏障, 直接相通(图1), 局部侵犯严重, 致严重畸形(图2)。建议白血病缓解后就诊于整形外科行局部整形治疗, 但家属因经济原因未能行局部矫形治疗, 之后患儿放弃治疗, 6个月后白血病复发死亡。



图1 病例1口腔与鼻腔失去上腭屏障 上腭感染组织坏死脱落, 病侧牙槽骨溃烂, 相应牙齿脱落, 鼻中隔溃烂。



图2 病例1颌面部畸形 感染坏死组织脱落, 病侧鼻翼缺失, 严重颌面部畸形。

[收稿日期] 2014-02-28; [接受日期] 2014-05-29

[作者简介] 李春怀, 男, 硕士, 主任医师。

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肿大淋巴结, 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 $19 \times 10^9/L$; 骨髓检查: 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)。给予患儿 ALL 2006 方案化疗, 泼尼松试验反应良好。化疗第 17 天患儿出现颜面部水肿, 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 试验阴性。多次血培养及鼻腔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, 给予头孢哌酮/舒巴坦、万古霉素及伏立康唑联合抗感染, 患儿症状无改善, 颜面部水肿较前加重。鼻黏膜病理结果回报: 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, 孢子较多, 考虑为毛霉菌感染。肺部 CT 示双肺各叶炎症, 考虑真菌感染可能性大。临床确诊为毛霉菌感染导致 IFRS。改用两性霉素 B 脂质体治疗 (每日 0.1 mg/kg, 静脉滴注, 1 周后逐渐加量至每日 5 mg/kg 维持用药)。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, 但感染组织出现坏死和脱落, 形成瘘道。

讨论: IFRS 临床发病率逐渐上升, 进展迅速, 病死率高, 易播散至颅内等部位^[1]。多在机体长期使用抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂及接受放射治疗等情况下发生, 曲霉菌及毛霉菌是其最常见的感染病原菌^[2-4]。包括急性侵袭性真菌感染、

慢性侵袭性真菌感染和肉芽肿型侵袭性真菌感染。本文报道的 2 例患儿均为 ALL 诱导化疗、粒细胞缺乏期间合并 IFRS, 首发症状包括发热, 鼻塞及流涕, 颜面水肿及上腭黏膜改变, 后期合并上腭骨质破坏。多次行分泌物涂片及培养、影像学检查, 未查到真菌感染的证据。依靠组织活检方可确诊。提示对于化疗期间颜面部水肿、鼻窦炎患儿, 应警惕 IFRS, 积极行鼻窦 CT、鼻内镜检查并取病变组织活检和培养鉴别真菌种类非常关键。

IFRS 早期诊断和治疗可提高患儿生存率。对于临床怀疑合并 IFRS 的患儿, 应积极开始有效治疗。IFRS 的治疗包括改变潜在的危险因素, 抗真菌治疗及外科清创术^[5]。但白血病患者化疗期间往往存在血常规及凝血功能异常, 使及时行外科清创术受限, 只能行单一抗真菌药物治疗, 增加治疗的难度。明确真菌种类对于抗真菌药物的选择至关重要, 本文 2 例患儿分别是曲霉菌和毛霉菌感染。病例 1 患儿早期经验性抗真菌治疗选用氟康唑, 疗效差, 最终发展为口唇、软、硬腭连接处瘘, 明确病原菌后, 换用伏立康唑治疗病情很快得到控制。病例 2 患儿早期即开始选用广谱抗真菌药物伏立康唑治疗, 病情未控制, 明确病原菌后, 换用两性霉素 B 脂质体治疗, 症状缓解。因此, 临床中高度警惕合并 IFRS 的患儿, 应及时行经验性抗真菌治疗, 一旦致病抗原明确应酌情调整用药。

[参 考 文 献]

- [1] Szalai G, Fellegi V, Szabo Z, et al. Mucormycosis mimicks sinusitis in a diabetic adult[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1084: 520-530.
- [2] Montone KT, Livolsi VA, Feldman MD, et al. Fungal rhinosinusitis: a retrospective microbiologic and pathologic review of 400 patients at a single university medical center[J]. Int J Otolaryngol, 2012, 2012: 684835.
- [3] Michael RC, Michael JS, Ashbee RH, et al. Mycological profile of fungal sinusitis: an audit of specimens over a 7-year period in a tertiary care hospital in Tamil Nadu[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2008, 51(4): 493-496.
- [4] Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management[J]. Infect Dis Clin North Am, 2006, 20(3): 581-607.
- [5] Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures[J]. Otolaryngology, 2010, 143(5): 614-620.

(本文编辑: 王庆红)