

## • 病例报告 •

## 老年急性髓细胞性白血病合并毛霉病 1 例报告

林丽, 李双月

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.036

【中图分类号】 R551.3;R752 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)10-1384-02

急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是最常见的白血病亚型,占白血病的 51.7%,其发病率随年龄增长显著增加,发病中位年龄 68~70 岁<sup>[1-2]</sup>。毛霉病是由毛霉目真菌引起的感染,是一种起病急、病死率高及诊断困难的罕见病<sup>[3]</sup>。本文回顾性分析 1 例 AML 合并毛霉病老年患者临床资料,以总结该病的诊治特点,现报道如下。

## 1 病例

患者女,71 岁,因“发现白细胞减少 1 个月”于 2023 年 10 月 6 日入住宁波大学附属人民医院血液科。1 个月前因“发热伴咳嗽”于本院呼吸科住院,期间查血常规示白细胞计数(WBC)1.3×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞计数(N)0.82×10<sup>9</sup>/L,血红蛋白(Hb)111g/L,血小板计数(PLT)194×10<sup>9</sup>/L,患者拒绝骨髓检查,感染控制后出院。1d 前门诊复查血常规示 WBC 0.8×10<sup>9</sup>/L, N 0.31×10<sup>9</sup>/L, Hb 114g/L, PLT 134×10<sup>9</sup>/L,为进一步诊治收住入院。既往史、个人史、家族史无殊;入院后骨髓形态学检查示原始粒细胞占 55%,骨髓细胞免疫分型示异常原始髓系细胞群占有核细胞的 65.6%;AML 融合基因定性分析:MLL-PTD 阳性,AML 基因突变检测:FLT3-ITD、DNMT3A 突变阳性,染色体核型分析:47,XX,+8[5]/46,XX[7],诊断为 AML-M2a。

2023 年 10 月 9 日予阿扎胞苷联合维奈克拉方案化疗:阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup> d1~7,维奈克拉 100 mg d1,200 mg d2,400 mg d3~16。化疗 2 周骨髓检查原始粒细胞约占 34.5%。10 月 24 日患者出现发热,体温 38℃,血常规:WBC 0.2×10<sup>9</sup>/L, N

0.04×10<sup>9</sup>/L, Hb 74g/L, PLT 77×10<sup>9</sup>/L, C 反应蛋白(CRP)5.93 mg/L,经验性予美罗培南针抗感染治疗,停用维奈克拉,体温恢复正常。因 FLT3-ITD 阳性,10 月 28 日予口服吉瑞替尼 80 mg/次,1 次/d,停用美罗培南。11 月 6 日骨髓检查示骨髓增生低下,原始粒细胞约占 28%,继续口服吉瑞替尼。11 月 9 日患者出现发热,体温 38.5℃,伴纳差乏力,当日血常规:WBC 0.2×10<sup>9</sup>/L, N 0×10<sup>9</sup>/L, Hb 78 g/L, PLT 76×10<sup>9</sup>/L,CRP 40.97 mg/L,停用吉瑞替尼,予头孢哌酮舒巴坦、替加环素、伏立康唑抗感染,送检血液病原体宏基因组二代测序(mNGS)。

2023 年 11 月 10 日患者体温 37.7℃,右下齿龈稍红肿伴疼痛,11 月 12 日 mNGS 结果示:小孢根霉 478 序列,相对丰度 25.25%,考虑合并面部软组织毛霉病,予停伏立康唑,加用两性霉素 B 脂质体(4 mg•kg<sup>-1</sup>•d<sup>-1</sup>)联合艾莎康唑抗真菌治疗。11 月 14 日患者低热,右侧面颊部肿胀伴触痛,复查骨髓示增生低下,未见原始细胞,血常规:WBC 0.2×10<sup>9</sup>/L, N 0×10<sup>9</sup>/L, Hb 71g/L, PLT 20×10<sup>9</sup>/L, CRP 98.56 mg/L,考虑感染未控制,两性霉素 B 脂质体加量至 6 mg•kg<sup>-1</sup>•d<sup>-1</sup>联合艾莎康唑抗真菌,改用美罗培南、利奈唑胺抗细菌。11 月 16 日患者体温 37.8℃,右面颊部及眼部肿胀,伴局部皮肤黑色焦痂,舌体见破溃伴渗血(图 1A),血常规:WBC 0.2×10<sup>9</sup>/L, N 0×10<sup>9</sup>/L, CRP 291.24 mg,口腔分泌物培养见鲍曼不动杆菌,予改头孢他啶阿维巴坦、达托霉素抗细菌,继续两性霉素 B 脂质体联合艾莎康唑抗真菌。11 月 18 日患者右侧颜面部局部皮肤坏死范围变大(图 1B),外周血 mNGS 结果示小孢根霉 20037 个序列,相对丰度 98.81%,治疗期间多次血培养、G 试验、GM 试验结果均阴性,继续两性霉素 B 脂质体联合艾莎康唑、头孢他啶阿维巴坦、达托霉素抗感染治疗。11 月

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY1142)

作者单位:315000 宁波,宁波大学附属人民医院

通信作者:林丽,Email:31326728@qq.com

21日起患者出现持续高热,患者右侧颜面部坏死范围继续增大(图1C)。11月22日患者氧饱和度下降,死亡。

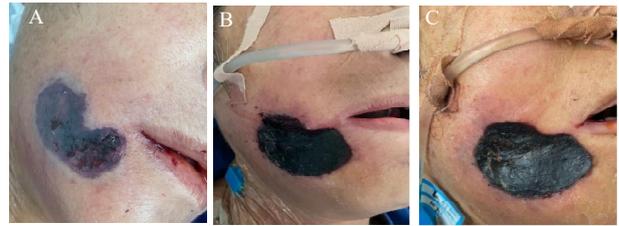
## 2 讨论

毛霉病是由毛霉目真菌感染所致的一种罕见的机会性感染,血液病合并毛霉病的死亡率远高于其他基础疾病,可高达88%<sup>[4]</sup>。毛霉病临床表现多样,根据受累的解剖位置不同,通常可分为鼻-脑、肺、皮肤及软组织、胃肠道、播散性和其他形式的毛霉菌病<sup>[5]</sup>。孙平军等<sup>[6]</sup>对我国1980—2020年报告的310例毛霉病的回顾性分析显示,41%为肺部感染(病死率50.4%),21%为鼻窦感染(病死率21%),17.7%为皮肤感染(病死率61.8%),15.8%为中枢神经系统感染(病死率69.4%)。研究表明,早期诊断和及时治疗是降低毛霉病死亡率的关键因素<sup>[7]</sup>。

由于毛霉细胞壁中含有的1,3-β-d-葡聚糖含量较低,真菌血清学试验往往呈阴性。真菌培养和组织活检是毛霉病诊断的“金标准”。但体外培养阳性率低,周期长,易造成诊断延误。mNGS是一种无偏倚的病原微生物分子生物学诊断方法,具有阳性率高、检测速度快、覆盖病原体广及受抗菌药物影响小等特点。对于疑难危重症患者,尽早送检mNGS检测有助于快速诊断<sup>[8]</sup>。本例患者持续N缺乏,在发热早期送检mNGS检测,确诊为毛霉病。

毛霉病的成功治疗是建立在多模式的基础上的,包括逆转潜在的易感因素,早期使用合适的抗真菌药物,彻底切除所有感染组织<sup>[9]</sup>。对于疑似毛霉病的免疫功能低下患者,建议尽早治疗<sup>[10]</sup>。目前毛霉菌的主要治疗药物有两性霉素B脂质体、泊沙康唑和艾莎康唑,其中两性霉素B脂质体作为治疗毛霉病的首选药物,国外指南推荐剂量为5~10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,用药剂量应以药物说明书为准;对于重症患者,应直接使用目标剂量以使患者尽快获益;对于危重患者,可以采用两性霉素B脂质体联合艾莎康唑治疗,初始选择静脉用药患者病情稳定后,可选择泊沙康唑或艾莎康唑口服制剂序贯治疗。对于毛霉病感染高危患者可以给与泊沙康唑进行一级预防。目前毛霉病的疗程尚不明确,通常需要数周至数月<sup>[10-11]</sup>。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突



注:A为右面部肿胀,伴局部皮肤黑色焦痂;B为右侧颜面部局部皮肤坏死范围变大;C为右侧颜面部坏死范围继续增大

图1 毛霉病黑色焦痂皮肤改变

## 参 考 文 献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] LAZAREVIC V L. Acute myeloid leukaemia in patients we judge as being older and/or unfit[J]. J Intern Med, 2021, 290(2): 279-293.
- [3] VAUGHAN C, BARTOLO A, VALLABH N, et al. A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis-has anything changed in the past 20 years[J]. Clin Otolaryngol, 2018, 43(6): 1454-1464.
- [4] JESTIN M, AZOULAY E, PHNE F, et al. Poor outcome associated with mucormycosis in critically ill hematological patients: Results of a multicenter study[J]. Ann Intensive Care, 2021, 11(1): 31.
- [5] MILLON L, HERBRECHT R, GRENOUILLET F, et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: Retrospective analysis of 44 cases collected through the French surveillance network of invasive fungal infections (RESSIF)[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(9): 810.e1-810.e8.
- [6] 孙平军, 汪建新, 张明月, 等. 1980-2020年我国报告的310例毛霉病病例分析[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(4): 279-284.
- [7] JEONG S J, LEE J U, SONG Y G, et al. Delaying diagnostic procedure significantly increases mortality in patients with invasive mucormycosis[J]. Mycoses, 2015, 58(12): 746-752.
- [8] FENG S Z, RAO G H, WEI X D, et al. Clinical metagenomic sequencing of plasma microbial cell-free DNA for febrile neutropenia in patients with acute leukaemia[J]. Clin Microbiol Infect, 2024, 30(1): 107-113.
- [9] TISSOT F, AGRAWAL S, PAGANO L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Haematologica, 2017, 102(3): 433-444.
- [10] CORNELLY O A, ALASTRUEY-IZQUIERDO A, ARENZ D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European confederation of medical mycology in cooperation with the mycoses study group education and research consortium[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12): e405-e421.
- [11] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 中国毛霉病专家共识工作组. 中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 597-605.

收稿日期: 2024-04-18

(本文编辑: 方能)