

伊布替尼治疗慢性淋巴细胞白血病期间 并发隐球菌性脑膜炎一例报告并文献复习

张涵 张晓慧 陈萍 李炳宗

苏州大学附属第二医院血液科 215000

通信作者:李炳宗, Email: Lbzwz0907@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.013

Cryptococcal meningitis in the treatment of CLL with ibrutinib: a case report and literature review

Zhang Han, Zhang Xiaohui, Chen Ping, Li Bingzong

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000

Corresponding author: Li Bingzong, Email: Lbzwz0907@hotmail.com

隐球菌病是由隐球菌属引起的一种深部真菌病,致病菌主要是新生隐球菌和格特隐球菌,可侵犯多种器官系统,最常见的是肺和中枢神经系统(CNS)。隐球菌病多为机会性感染,最常发生于免疫功能缺陷群体,如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者^[1]。其他高危人群包括:接受糖皮质激素、细胞毒药物、免疫抑制剂治疗患者,晚期恶性肿瘤患者,器官或造血干细胞移植术后患者等^[2-4]。

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是欧洲成年人中最常见的白血病,一线治疗包括FCR(氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗)、BR(苯达莫司汀、利妥昔单抗)方案等化疗。布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂的出现明显改善高危、复发/难治CLL的预后。伊布替尼是口服小分子BTK抑制剂,已被FDA批准用于复发/难治性CLL及与obinutumab联合用于初治CLL。

CLL患者诊断时多为老年,伴多种合并症、CLL相关免疫缺陷,感染是导致CLL患者死亡的主要原因^[5]。感染多为下呼吸道感染,通常由细菌引起,少数为机会性感染。在接受伊布替尼治疗的CLL患者中,曲霉菌和肺孢子菌是常见的机会病原体^[6-7],隐球菌感染较为罕见^[8-11]。本中心报道了1例在接受伊布替尼治疗期间发生隐球菌性脑膜炎的CLL患者。

病例资料

患者女,72岁,因“腹股沟淋巴结肿大”于2011年行淋巴结活检诊断为小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。初诊时PLT减少($6 \times 10^9/L$),口服苯丁酸氮芥2 mg每日1次治疗,PLT恢复正常后苯丁酸氮芥减量为4 mg每周1次维持。2018年11月,患者血常规示淋巴细胞计数增多,增强CT示横膈上下多发淋巴结肿大,诊断为CLL(Rai IV, Binet C),评估为疾病进展,2018年12月12日起口服伊布替尼420 mg每日1次治疗。既往慢性乙型病毒性肝炎病史,口服“拉米夫定”抗病毒治疗。2019年2月患者无明显诱因出现发热,体温最高

39.8℃,伴咳嗽、咳痰、四肢乏力,胸部CT示两肺炎症,予头孢类及喹诺酮类抗生素抗感染治疗2周后无好转。入院查血常规:WBC $12.9 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $8.0 \times 10^9/L$,ANC $4.3 \times 10^9/L$,HGB 108 g/L,PLT $205 \times 10^9/L$ 。入院后出现头痛、尿失禁,查体:嗜睡,反应迟钝,无法正常对答,浅表淋巴结未触及肿大,颈强直,四肢肌张力减低,巴宾斯基征可疑阳性。颅脑CT、颅脑MRI、磁共振血管造影未见明显器质性病变,脑电图提示重度弥漫性异常。2019年2月23日行腰椎穿刺,脑脊液检测示,压力230 mm H₂O(1 mm H₂O = 0.0098 kPa),WBC $53 \times 10^6/L$,氯化物 118.8 mmol/L,葡萄糖正常,蛋白 556.0 mg/L,隐球菌抗原阳性,墨汁染色阳性,诊断为隐球菌性脑膜炎。因无法获得氟胞嘧啶,予脂质体两性霉素B(20 mg每日1次)联合氟康唑(400 mg每日1次)抗隐球菌治疗。由于氟康唑与细胞色素P450 3A4酶相互作用,伊布替尼减量至140 mg每日1次。2周后复查腰椎穿刺,脑脊液检测示,压力、蛋白、氯化物恢复正常,墨汁染色转阴,但隐球菌抗原检测持续阳性,继续抗真菌治疗3周时,家属要求出院,遂中断抗真菌治疗。患者出院10 d后再次出现头痛,查体示颈强直弱阳性,考虑抗隐球菌治疗疗程不足,继续予脂质体两性霉素B联合氟康唑治疗,至总疗程7周时停用脂质体两性霉素B,后予氟康唑400 mg每日1次口服巩固治疗。入院后第5周复查腰椎穿刺示隐球菌抗原检测转阴。患者因反复肺部感染、败血症于口服伊布替尼126 d时停药,停药后HGB及PLT进行性下降,提示CLL进展。患者出院1个月后再出现反复发热,伴咳嗽、咳痰、头痛,合并左下肢丹毒,血培养及痰培养均示大肠埃希菌,予抗感染治疗。患者头痛明显,考虑隐球菌脑膜炎复发,予氟康唑400 mg每日1次治疗,住院期间患者出现癫痫持续发作,后因感染进行性加重,呼吸循环功能衰竭死亡。

讨论及文献复习

目前美国传染病学会建议在接受小分子激酶抑制剂

(SMKI)靶向治疗的患者中警惕侵袭性真菌的感染,且 CLL,长期使用类固醇激素、烷化剂及骨髓移植可能进一步增加感染风险^[12]。随着伊布替尼在真实世界的广泛应用,有越来越多的侵袭性真菌感染报道。其中最常见的是侵袭性曲霉病,而隐球菌感染较为罕见。伊布替尼本身是否会增加隐球菌感染的风险尚不明确。回顾伊布替尼治疗期间发生隐球菌感染的病例报道^[8-11],共有 3 例累及 CNS,患者多为老年患者,仅 1 例为初治患者,其余既往均接受多线治疗,验证了 Williams 等^[13]报道的当 CLL 患者从一种化疗方案转换为伊布替尼时感染风险显著增加。感染均发生在治疗最初的数月,增加了伊布替尼增加隐球菌感染的可能性。

我们报道的患者是在接受挽救性伊布替尼治疗 76 d 后发生隐球菌性脑膜炎。当时患者外周血淋巴细胞计数已显著下降,贫血明显改善,PLT 恢复至正常范围,提示伊布替尼治疗有效。我们猜测多种因素增加了隐球菌感染的风险。本例患者合并低丙种球蛋白血症,诊断隐球菌感染时血清 IgG 水平为 5.77 g/L (正常范围 7.51~15.6 g/L),且伴 IgA、IgM、C3 显著降低,而血清 IgG 水平降低与 CLL 患者的感染风险增加有关,且特异性血清 IgM 可增强肺巨噬细胞的吞噬作用并抑制真菌增殖^[14]。但尚不明确伊布替尼是否通过相似的途径或进一步抑制体液免疫来增加隐球菌感染的风险。患者的淋巴细胞亚群表现为 T 细胞及 NK 细胞比例下降,CD4⁺T 细胞绝对计数明显下降(384/ μ l),CD4/CD8 比例下降(384/675)。患者因反复感染于第 176 天停药,停药后疾病迅速进展,动态监测示 T 细胞、NK 细胞、CD4⁺T 细胞计数进行性下降,CD4⁺T 细胞绝对计数最低值为 83/ μ l。而 CD4⁺T 细胞缺陷、巨噬细胞激活缺陷是隐球菌感染的主要诱因^[15],且特发性 CD4⁺T 细胞减少症已被证明是非 HIV 相关隐球菌感染的高危因素^[16]。研究发现在隐球菌性脑膜炎小鼠模型中 CD4⁺T 细胞的消耗会加剧 CNS 的隐球菌感染,提示细胞介导的免疫机制在 CNS 获得性保护中起关键作用^[17]。

伊布替尼是一种选择性靶向 BTK、干扰 BCR 信号传导途径的新型口服 SMKI。BCR 信号通路调节多个生物学过程,包括 B 细胞的增殖、黏附、分化、凋亡和存活。BTK 存在于多种免疫细胞中,包括中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞,在固有免疫和适应性免疫中起重要作用^[6,18-20]。活化 T 细胞的核因子(NFAT)是 BTK 依赖性的,可通过 TLR9-BTK-钙调神经磷酸酶-NFAT 信号通路介导巨噬细胞的真菌免疫^[18]。用新生隐球菌感染携带 BTK 突变的 X 连锁免疫缺陷(XID)小鼠,XID 小鼠的肺和脑的隐球菌负荷显著高于对照组,且血清特异性 IgM 水平降低,肺泡巨噬细胞数量减少、吞噬作用受损,无法将隐球菌限制在肺内,感染易向 CNS 扩散,提示阻断 BTK 治疗可能会增加 CNS 感染隐球菌的风险^[21]。有文献报道一例 X 连锁无丙种球蛋白血症患者发生隐球菌性脓胸^[22]。我们推测伊布替尼可能通过抑制 BTK 活性增加隐球菌感染的易感性。此外,伊布替尼还可通过与 IL-2 诱导的 T 细胞激酶(ITK)不可逆结合影响 T 细胞功能。ITK 是 TEC

激酶家族的主要成员,可驱动近端 T 细胞受体(TCR)信号传导。在 ITK 基因敲除小鼠模型中,T 细胞的活化、分化和迁移有缺陷^[23]。缺乏 ITK 时,CD4⁺T 细胞不能有效地转化为效应性 T 细胞。因此 ITK 抑制可能进一步增加隐球菌感染的风险。此外,据报道,与一线治疗相比,挽救性伊布替尼治疗明显增加感染风险^[24-25]。总之,我们推测伊布替尼可能通过抑制多种免疫细胞内的 BTK 和 ITK 信号通路,引起抗微生物防御功能受损,增加隐球菌的易感性。

虽然隐球菌性脑膜炎患者通常会出现发热、头痛、神经精神症状,但 CLL 患者最初可能临床症状不典型,表现为咳嗽、咳痰。由于表现非典型,在隐球菌感染诊断前患者接受了 2 周的抗菌素治疗。因此,在此类患者中我们需认识到 CLL 患者常合并广泛感染可能。

CLL 患者是感染的高危人群,接受伊布替尼治疗可能会增加隐球菌的易感性。CLL 患者出现急性感染的症状时,需警惕隐球菌感染,尽早行隐球菌抗原检测。

参考文献

- [1] Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (8):873-881. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
- [2] Beardsley J, Sorrell TC, Chen SC. Central Nervous System Cryptococcal Infections in Non-HIV Infected Patients [J]. *J Fungi (Basel)*, 2019, 5(3):71. DOI: 10.3390/jof5030071.
- [3] Singh N, Dromer F, Perfect JR, et al. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(10):1321-1327. DOI: 10.1086/592690.
- [4] Liao TL, Chen YM, Chen DY. Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 (9): 815.e1-815.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.030.
- [5] Teh BW, Tam CS, Handunnetti S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies [J]. *Blood Rev*, 2018, 32(6):499-507. DOI: 10.1016/j.blre.2018.04.007.
- [6] Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, et al. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(4):325-334. DOI: 10.1111/ejh.13020.
- [7] Arthurs B, Wunderle K, Hsu M, et al. Invasive aspergillosis related to ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia [J]. *Respir Med Case Rep*, 2017, 21:27-29. DOI: 10.1016/j.rm-cr.2017.03.011.
- [8] Okamoto K, Proia LA, Demarais PL. Disseminated Cryptococcal Disease in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia on Ibrutinib [J]. *Case Rep Infect Dis*, 2016, 2016:4642831. DOI: 10.1155/2016/4642831.
- [9] Stankowicz M, Banaszynski M, Crawford R. Cryptococcal infec-

- tions in two patients receiving ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25 (3):710-714. DOI: 10.1177/1078155217752078.
- [10] Messina JA, Maziarz EK, Spec A, et al. Disseminated Cryptococcosis With Brain Involvement in Patients With Chronic Lymphoid Malignancies on Ibrutinib [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(1):ofw261. DOI: 10.1093/ofid/ofw261.
- [11] Koehler AB, Vijayvargiya P, Ding W. Probable Invasive Pulmonary Cryptococcosis and Possible Cryptococcal Empyema in CLL Treated With Frontline Ibrutinib [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(5):915-917. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.02.002.
- [12] Chamilos G, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated With Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66 (1):140-148. DOI: 10.1093/cid/cix687.
- [13] Williams AM, Baran AM, Meacham PJ, et al. Analysis of the risk of infection in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(3):625-632. DOI: 10.1080/10428194.2017.1347931.
- [14] Aittoniemi J, Miettinen A, Laine S, et al. Opsonising immunoglobulins and mannan-binding lectin in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 1999, 34 (3-4):381-385. DOI: 10.3109/10428199909050963.
- [15] Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, et al. Paradoxical Immune Responses in Non- HIV Cryptococcal Meningitis [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11 (5): e1004884. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004884.
- [16] Zonios DI, Falloon J, Huang CY, et al. Cryptococcosis and idiopathic CD4 lymphocytopenia [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2007, 86(2):78-92. DOI: 10.1097/md.0b013e31803b52f5.
- [17] Rohatgi S, Pirofski LA. Host immunity to *Cryptococcus neoformans* [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10 (4):565-581. DOI: 10.2217/fmb.14.132.
- [18] Herbst S, Shah A, Mazon Moya M, et al. Phagocytosis-dependent activation of a TLR9-BTK-calcineurin-NFAT pathway coordinates innate immunity to *Aspergillus fumigatus* [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(3):240-258. DOI: 10.15252/emmm.201404556.
- [19] Stadler N, Hasibeder A, Lopez PA, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib abrogates triggering receptor on myeloid cells 1-mediated neutrophil activation [J]. *Haematologica*, 2017, 102 (5): e191- e194. DOI: 10.3324/haematol.2016.152017.
- [20] Chang BY, Huang MM, Francesco M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4):R115. DOI: 10.1186/ar3400.
- [21] Szymczak WA, Davis MJ, Lundy SK, et al. X-linked immunodeficient mice exhibit enhanced susceptibility to *Cryptococcus neoformans* Infection [J]. *mBio*, 2013, 4 (4) DOI: 10.1128/mBio.00265-13.
- [22] Wahab JA, Hanifah MJ, Choo KE. Bruton's agammaglobulinemia in a child presenting with cryptococcal empyema thoracis and periauricular pyogenic abscess [J]. *Singapore Med J*, 1995, 36(6):686-689.
- [23] Ferrara TJ, Mueller C, Sahu N, et al. Reduced airway hyperresponsiveness and tracheal responses during allergic asthma in mice lacking tyrosine kinase inducible T-cell kinase [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117 (4):780-786. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1330.
- [24] Visentin A, Compagno N, Cinetto F, et al. Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Protective role of immunoglobulin replacement therapy [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (12):e515-518. DOI: 10.3324/haematol.2015.126763.
- [25] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib [J]. *Blood*, 2015, 125 (16): 2497-2506. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606038.

(收稿日期:2019-12-09)

(本文编辑:律琦)