

- switching from branded to generic imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated in Italy[J]. Leuk Res, 2018,74:75-79. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.09.018.
- [11] Entasoltan B, Bekadja MA, Touhami H, et al. Outcome of front-line treatment with "Generic" imatinib in adult patients with chronic myeloid leukemia in Algerian Population: A multicenter study[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2017, 9(1): e2017062. DOI: org/10.4084/MJHID.2017.062.
- [12] 石红霞, 秦亚溱, 赖悦云, 等. 国产与原研伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病慢性期患者有效性和安全性比较的单中心、前瞻性队列研究[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(12):922-926. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.12.003.
- [13] 万崇华, 陈明清, 张灿珍, 等. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介[J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(4):353-355. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1692.2005.04.028.
- [14] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(8):633-639. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.
- [15] Awidi A, Abbasi S, Alrabi K, et al. Generic imatinib therapy among Jordanians: an observational assessment of efficacy and safety in routine clinical practice[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(12): e55-e61. DOI: org/10.1016/j.clml.2017.08.001.
- [16] Sacha T, Góra-Tybor J, Szarejko M, et al. A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics: A report from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry [J]. Am J Hematol, 2017, 92(7):E125-E128. DOI: 10.1002/ajh.24748.
- [17] Danthala M, Gundeti S, Kuruvu SP, et al. Generic imatinib in chronic myeloid leukemia: survival of the cheapest [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(7):457-462. DOI: org/10.1016/j.clml.2017.05.006.
- [18] Branford S. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia—how low can you go? [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016(1):156-163. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.156.
- [19] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV[J]. Leukemia, 2015, 29(5):1123-1132. DOI: 10.1038/leu.2015.36.
- [20] Aziz Z, Iqbal J, Aaqib M, et al. Assessment of quality of life with imatinib mesylate as first-line treatment in chronic phase-chronic myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(6): 1017-1023. DOI: 10.3109/10428194.2011.560310.
- [21] 于露, 汪海波, 江倩. 中国慢性髓性白血病慢性期患者报告的酪氨酸激酶抑制相关不良反应及其对日常生活的影响研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(11): 929-935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.001.

(收稿日期:2019-03-06)

(本文编辑:王叶青)

异基因造血干细胞移植后合并诺卡菌感染二例 报告并文献复习

宋红转^{1,2} 高磊¹ 徐丽丽¹ 王桃¹ 倪雄¹ 杨建民¹

¹海军军医大学第一附属医院、上海长海医院血液科 200433; ²海宁市人民医院综合内科 314400

基金项目:国家自然科学基金(81770209、81771779);上海市卫生和计划生育委员会科研基金(201740177)

通信作者:高磊, Email:gaosanshi@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.012

Nocardia infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: two cases report and literature review

Song Hongzhan^{1,2}, Gao Lei¹, Xu Lili¹, Wang Tao¹, Ni Xiong¹, Yang Jianmin¹

¹ Department of Hematology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China;

² Department of General Medicine, Haining People's Hospital, Haining 314400, China

Corresponding author: Gao Lei, Email: gaosanshi@126.com

诺卡菌是机会性感染致病菌,多发生于免疫缺陷的患者。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者因预处理及接受

移植物抗宿主病(GVHD)防治等治疗,免疫力较为低下,是发生诺卡菌感染的高危群体^[1]。由于诺卡菌特殊的生长特性

和缺乏特异的生物标志物等因素,容易发生误诊和漏诊。在本文中,我们介绍2例allo-HSCT后合并诺卡菌感染患者的诊疗过程并复习相关文献,以期加深对本病的认识。

病例资料

例1,男,46岁,于2017年5月诊断为急性淋巴细胞白血病,经过化疗后骨髓达完全缓解。于2017年9月行allo-HSCT(无关供者HLA 9/10相合)。移植后11 d(+11 d)粒细胞植入;+12 d血小板植入;+15 d,患者发生急性GVHD(皮肤Ⅱ度),给予甲泼尼龙120 mg/d,皮疹消退后逐步减量。+22 d,患者发生肠道GVHD(Ⅳ度),甲泼尼龙加量至120 mg/d,腹泻好转后逐步减量。+31 d,患者发生巨细胞病毒(CMV)血症,予更昔洛韦抗治疗。患者本次因发热1周入院。入院查体:体温38.6 ℃,脉率105次/min,呼吸20次/min,血压125/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。右上肢及右臀部分别触及约4 cm×3 cm、5 cm×4 cm暗红色结节(质硬、有轻压痛)。双肺呼吸音粗,可闻及少许湿啰音。心脏及腹部查体未见异常。血常规:WBC 6.74×10⁹/L,PLT 74×10⁹/L,HGB 82 g/L;生化:白蛋白27 g/L,球蛋白27 g/L,血钠127 mmol/L,LDH 507 U/L,其余肝肾电解质血糖指标基本正常;HIV、肝炎指标及风湿免疫指标正常;血清降钙素原0.16 μg/L;C反应蛋白(CRP)167 mg/L;真菌D-葡聚糖指标正常。胸部CT示两肺多发炎症。右臀部软组织超声:右侧臀部低回声区,考虑炎性改变。右上肢软组织MRI平扫+增强:考虑感染性脓肿。综上,考虑存在肺感染和皮肤软组织感染。入院后经验性给予万古霉素、亚胺培南西司他丁钠、伏立康唑抗感染,患者仍有发热,血培养发现皮疽诺卡菌,皮下结节穿刺液培养示“革兰阳性杆菌(线状),提示为诺卡菌”。遂停用抗真菌药物,给予复方磺胺甲噁唑1.44 g每日3次口服,患者体温控制,皮下结节缩小。出院后口服复方磺胺甲噁唑1.44 g每日3次维持治疗。定期门诊随访,皮下结节吸收消散复查胸部CT示“双肺炎症较前明显吸收”,因患者胃肠道反应大,暂停用复方磺胺甲噁唑,1个月后右上肢皮肤结节复发,穿刺液培养示诺卡菌,给予亚胺培南西司他丁钠联合复方磺胺甲噁唑治疗2周,并行局部穿刺抽吸,2周后皮肤结节消退,出院规律服用复方磺胺甲噁唑1年,未再复发。

例2,男,60岁,于2015年1月确诊慢性髓性白血病慢性期,口服靶向药耐药,于2015年11月行allo-HSCT(无关供体HLA配型10/10全相合)。+10 d粒细胞及血小板植入,无急性GVHD表现。患者移植后序贯服用左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑(0.96 g,每日2次)、氟康唑预防感染。移植后3、6、12个月骨髓检查均提示完全缓解。于移植后1年停用环孢素A。移植后1年内未发生肺感染、CMV感染。自移植后15个月起,患者无诱因出现活动后胸闷气促伴干咳,门诊查胸部CT未见明显异常,纤维支气管及肺泡灌洗检查未见明显异常,考虑肺慢性GVHD,给予甲泼尼龙(48 mg/d口服)、阿奇霉素治疗,症状改善,甲泼尼龙逐步减量。移植后18个月查胸部CT示“两肺散在炎症”;肺功能检查示“通气功能显

著下降,FEV1/FVC 76.4%”。当时患者无咳嗽、咯痰、发热等症状,考虑可能存在真菌感染,给予伏立康唑口服抗真菌治疗,但逐渐出现咳嗽、气喘、咯痰(咖啡样)等症状,遂收入院。入院查体:生命体征平稳,双肺部呼吸音粗,可闻及湿啰音及哮鸣音。心脏及腹部查体未见异常。血常规:WBC 10.02×10⁹/L,PLT 238×10⁹/L,HGB 135 g/L;CRP 34.6 mg/L;脑钠肽(BNP)、心肌损伤标志物正常;HIV、肝炎指标及风湿免疫指标正常;肝肾功电解质血糖指标基本正常;真菌D-葡聚糖指标正常;血CMV-DNA阳性。CT示“两肺炎症及炎性结节伴空洞”。给予两性霉素B、更昔洛韦治疗,继续口服甲泼尼龙。痰浓缩涂片查见抗酸杆菌,镜下形态疑似诺卡菌属。考虑肺诺卡菌感染,加用亚胺培南西司他丁钠,患者咳嗽、咯痰有好转。2017年6月痰培养检出皮疽诺卡菌,遂停用亚胺培南西司他丁钠及两性霉素B,给予复方磺胺甲噁唑1.44 g每日3次,1周后患者咯痰、气喘明显好转,痰液性状为白色泡沫样痰,炎症指标降至正常,CT示“两肺多发炎性结节伴空洞,周围炎症较前有吸收”。继续服用复方磺胺甲噁唑+更昔洛韦。病情稳定。

讨论及文献复习

诺卡菌是一种革兰染色及弱酸染色阳性的需氧杆菌。该微生物遍及各种环境(如水、土壤、灰尘和腐烂的植被),主要通过皮肤接触或呼吸道吸入致病。目前,在诺卡菌属中,已描述80多种,其中近50种可致人类疾病^[2];全球首例诺卡菌在1888年由Edmond Nocard分离发现^[3]。自20世纪70年代,诺卡菌感染就陆续被报道^[4]。诺卡菌病在allo-HSCT患者中的发生率为0.54%~1.70%^[5-6],感染可发生于移植后的任何时期^[7]。目前,有关allo-HSCT感染诺卡菌的危险因素尚不明确^[8]。这类患者都有接受糖皮质激素治疗史,而糖皮质激素对巨噬细胞和T细胞功能具有抑制^[9]。而T细胞是巨噬细胞激活后对诺卡菌免疫的关键成分^[10],因此T细胞介导的免疫抑制及其强度影响着诺卡菌感染的风险。本研究2例患者诺卡菌感染发生分别发生于移植后3个月、18个月,感染发生前均有GVHD及免疫抑制治疗史,且都合并CMV感染。

诺卡菌感染的临床表现不具特异性。既往数据表明:肺是最常见的感染部位,其次是播散性感染、皮肤和中枢神经系统^[6,11]。Miller等^[1]回顾分析了美国杜克大学医学院在1996至2013年4 584例HSCT患者,其中有14例确诊诺卡菌感染,肺部感染占71%,包括菌血症在内的播散性感染占50%。诺卡菌感染的症状、体征及影像学检查等均不具特异性,使得临床诊断具有一定挑战性。肺诺卡菌感染易被误诊为结核、真菌感染、肿瘤等^[12]。中枢神经系统感染进展缓慢,患者可能不会出现神经症状^[3]。目前,诺卡菌培养分离仍然是诊断金标准。播散性诺卡菌感染被推测是通过血液扩散而发生的,但实际上在血培养检出病原体并不常见。这可能由于诺卡菌生长缓慢且菌落形态多变,导致实验室识别和鉴定困难^[13]。因此,临床高度怀疑诺卡菌感染及标本提示弱抗

酸染色阳性时,应积极获取病变部位的组织标本并延长培养时间,以获得阳性结果。例1主要累及部位是皮肤,表现为发热,血培养提示诺卡菌,皮肤病变部位超声及影像学检查均无特异性,穿刺液培养提示为皮疽诺卡菌。另外,治疗后回顾病例1的肺部病变,住院期间痰液标本未发现诺卡菌、真菌,经验性抗真菌效果不佳,给予亚胺培南西司他丁钠及后续的复方磺胺甲噁唑治疗,患者肺部病变好转,所以考虑患者肺部亦为诺卡菌感染。例2累及部位是肺,表现为咯痰、气喘,痰浓缩涂片弱抗酸阳性,疑似诺卡菌感染。

抗菌药物治疗应在确诊后立即开始。在缺乏前瞻性研究的情况下,抗菌药物治疗的选择是基于微生物数据、活体动物研究和病例系列报道^[13]。在获取药敏结果之前,经验性药物的选择目标是能覆盖大部分诺卡菌属,并能有效到达所有感染部位^[14]。在严重或播散性感染的情况下,可联合使用杀菌药物。典型的联合包括:复方磺胺甲噁唑联用“肠外头孢菌素或亚胺培南,或联合阿米卡星。三种抗生素联合常用于中枢神经系统诺卡菌感染患者药敏结果出来之前。诺卡菌病的治疗通常至少6个月。本文病例1存在菌血症及皮肤、肺部诺卡菌感染,病情比较严重,早期选择复方磺胺甲噁唑联合亚胺培南治疗,并对皮下脓肿进行穿刺引流,病情得到改善。期间因患者消化系统不能耐受复方磺胺甲噁唑,有间断停用复方磺胺甲噁唑,导致皮肤诺卡菌感染复发。例2为肺部诺卡菌感染,在确诊后针对性选用复方磺胺甲噁唑,维持治疗6个月,期间定期复查胸部CT示治疗有效。

目前尚没有证据支持使用复方磺胺甲噁唑进行二级预防诺卡菌感染。已有研究显示,小剂量复方磺胺甲噁唑(0.96 g每日2次口服)预防肺孢子虫病对预防诺卡菌病是无效的^[15]。本研究2例患者在移植后均常规应用复方磺胺甲噁唑预防感染,在患者机体情况发生变化时,仍然发生了诺卡菌感染。

综上所述,allo-HSCT患者使用免疫抑制剂防治GVHD期间,特别是在缺乏复方磺胺甲噁唑预防措施的情况下,如果发生常规抗生素不能控制的感染,需警惕诺卡菌感染的可能。

参考文献

- [1] Hemmersbach-Miller M, Stout JE, Woodworth MH, et al. Nocardia infections in the transplanted host [J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(4): e12902. DOI: 10.1111/tid.12902.
- [2] Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, et al. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(2): 259-282. DOI: 10.1128/CMR.19.2.259-282.2006.
- [3] Coussement J, Lebeaux D, Rouzaud C, et al. Nocardia infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30(6): 545-551. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000404.
- [4] Petersen DL, Hudson LD, Sullivan K. Disseminated Nocardia caviae with positive blood cultures. [J]. *Arch Intern Med*, 1978, 138(7): 1164-1165.
- [5] van Burik JA, Hackman RC, Nadeem SQ, et al. Nocardiosis after bone marrow transplantation: a retrospective study [J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(6): 1154-1160. DOI: 10.1086/513654.
- [6] Chouciño C, Goodman SA, Greer JP, et al. Nocardial infections in bone marrow transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis*, 1996, 23(5): 1012-1019. DOI: 10.1093/clinids/23.5.1012.
- [7] Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(10): 1307-1314. DOI: 10.1086/514340.
- [8] Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(24): 1741-1751. DOI: 10.1056/NEJM199806113382407.
- [9] Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2007, 20(2): 329-348. DOI: 10.1016/j.beha.2006.09.009.
- [10] Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1994, 7(2): 213-264. DOI: 10.1128/cmrv.7.2.213.
- [11] Husain S, McCurry K, Dauber J, et al. Nocardia infection in lung transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21(3): 354-359.
- [12] Fatma SO, Afra Y, Orhan Y, et al. Computed tomography findings of pulmonary nocardiosis at diagnosis [J]. *European Respiratory Journal*, 2012, 40(56): P3560.
- [13] Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83(5): 300-313. DOI: 10.1097/01.md.0000141100.30871.39.
- [14] Lebeaux D, Freund R, van Delden C, et al. Outcome and treatment of nocardiosis after solid organ transplantation: new insights from a European study [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(10): 1396-1405. DOI: 10.1093/cid/cix124.
- [15] Coussement J, Lebeaux D, van Delden C, et al. Nocardia infection in solid organ transplant recipients: a multicenter European case-control study [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(3): 338-345. DOI: 10.1093/cid/ciw241.

(收稿日期:2019-01-22)

(本文编辑:徐茂强)