

血液病合并毛霉菌病七例报道并文献复习

齐瑶 赵明峰 邓琦 耿莉

天津医科大学一中心临床学院,天津市第一中心医院血液科 300192

通信作者:赵明峰,Email:mingfengzhao@sina.com

【摘要】 目的 探讨血液病合并毛霉菌病患者的临床特征、诊治与转归,提高对该病的认识。**方法** 回顾性分析2012年9月至2018年9月7例血液病合并毛霉菌病患者的临床资料,分析其临床特征、治疗过程和转归。**结果** 7例血液病合并毛霉菌病患者中,男4例,女3例,中位年龄36(19~79)岁。基础疾病:急性髓系白血病2例,急性B淋巴细胞白血病、外周T细胞淋巴瘤、慢性髓性白血病急髓变、骨髓增殖性肿瘤及重型再生障碍性贫血(移植后)各1例。毛霉菌病临床类型:4例为肺型,1例为鼻眶脑型,1例为皮肤型,1例为播散型。7例患者均通过活检组织病理确诊。治疗药物为两性霉素B、两性霉素B脂质体及泊沙康唑。手术治疗4例,其中3例术中彻底清除病变组织,1例仅行局限性清除。治愈2例,好转1例,死亡4例。**结论** 血液病合并毛霉菌病患者临床表现及影像学表现多样,死亡率高,确诊主要依赖于组织病理学。早期诊断、控制基础疾病、改善免疫抑制状态、尽早行有效的抗真菌药物治疗及彻底的手术清创治疗是提高血液病合并毛霉菌病患者生存率的关键。

【关键词】 血液病; 毛霉菌病; 治疗结果

基金项目:天津市自然科学基金重点项目(17JCZDJC35800);天津市卫生行业重点攻关项目(16KG110)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.011

Mucormycosis in patients with hematological diseases: seven cases reports and literature review

Qi Yao, Zhao Mingfeng, Deng Qi, Geng Li

Department of Hematology, Tianjin First Central Hospital, The First Central Clinical College of Tianjin Medical University 300192, China

Corresponding author: Zhao Mingfeng, Email: mingfengzhao@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of patients with hematological diseases that complicated by mucormycosis, and to improve the understanding and clinical diagnosis and treatment of the disease. **Methods** The clinical data of 7 patients suffering from mucormycosis during September 2012 and September 2018 were retrospectively analyzed, and their clinical characteristics, treatment process and prognosis were analyzed. **Results** Of 7 patients, there were 4 males and 3 females, with a median age of 36(19 - 79) years old. Two patients were diagnosed as acute myeloid leukemia as the underlying disease, the other 5 patients suffered from acute B lymphoblastic leukemia, peripheral T cell lymphoma, chronic myelocytic leukemia in blastic phase, myeloproliferative neoplasm and severe aplastic anemia after transplantation, respectively. Among them, disease types of mucormycosis were pulmonary in 4 patients, rhino-orbital-cerebral in 1 patient, cutaneous in 1 patient and disseminated in 1 patient. All the cases were confirmed by biopsy histopathology. The treatment drugs were amphotericin B or liposomal amphotericin B, and posaconazole. Surgical treatment was performed in 4 patients, 3 out of 4 achieved radical debridement, and the other one had local debridement. Two patients were cured, 1 patient was improved and 4 patients died. **Conclusions** The clinical manifestation and image feature of mucormycosis in patients with hematological diseases were diverse, and the mortality rate is high, diagnosis mainly depends on histopathology. Early diagnosis, control of underlying disease, improvement of immunosuppressive status, timely effective antifungal therapy and radical surgical debridement are the key points for improving the survival rate of patients with hematological diseases complicated by mucormycosis.

【Key words】 Hematological diseases; Mucormycosis; Treatment outcome

Fund program: Tianjin Key Natural Science Foundation (17JCZDJC35800); Tianjin Key Science and Technology Program (16KG110)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.011

毛霉菌病是一种罕见的侵袭性真菌病,发病率为曲霉菌感染的1/10,临床表现不典型,诊断难度较大,多数呈急性发展,疾病进展迅速,致死率极高^[1]。根据累及的器官不同,毛霉菌病分为鼻窦脑型、肺型、胃肠型、皮肤型和播散型^[2]。血液病患者为侵袭性真菌病的高发人群,治疗期间免疫力极度低下,易受毛霉菌侵袭。本研究中,我们回顾性分析2012年9月至2018年9月我科收治的7例血液病合并毛霉菌病患者的临床资料,探讨血液病患者毛霉菌感染临床特点及转归,以提高对本病的认识,积累诊疗经验。

病例与方法

收集天津市第一中心医院血液科2012年9月至2018年9月诊治的7例毛霉菌病患者的临床资料,均通过组织病理学确诊为毛霉菌病。男4例,女3例,中位年龄36(19~79)岁。回顾性分析7例患者的基础疾病、临床表现、实验室及影像学检查、抗真菌药物使用情况、手术方式及转归。临床疗效评定参考文献[3]标准:①治愈:症状和体征完全消失,影像学检查病变部位明显吸收或完全吸收;②好转:症状和体征好转,病变吸收或无明显恶化;③恶化:出现新的感染症状或体征,影像学检查病

变进展或无改善;④死亡。

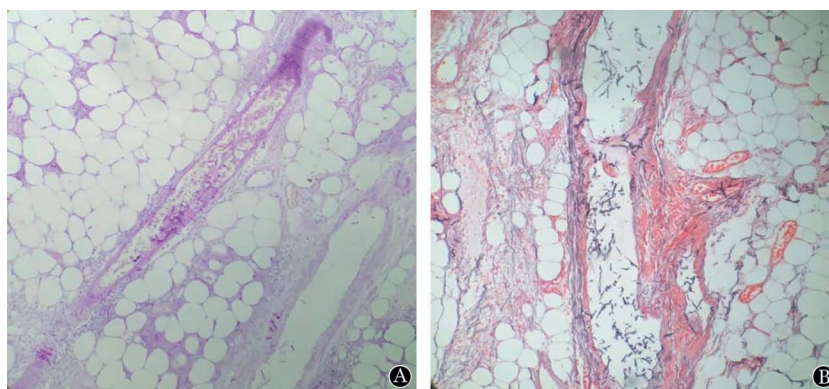
结 果

1. 临床特征:7例患者临床特征见表1。基础疾病:急性髓系白血病2例,急性B淋巴细胞白血病、外周T细胞淋巴瘤、慢性髓性白血病急髓变、骨髓增殖性肿瘤及重型再生障碍性贫血各1例。其中3例合并其他基础疾病,包括高血压1例,糖尿病2例。1例重型再生障碍性贫血患者(例2)接受异基因造血干细胞移植(同胞10/10全相合,姐供妹)术后发生肠道GVHD,接受大剂量糖皮质激素及他克莫司免疫抑制治疗。1例急性髓系白血病及1例急性B淋巴细胞白血病患者(例1、例3)获完全缓解,巩固化疗中。例4~6接受诱导化疗,真菌感染时疾病均未缓解。例7长期口服羟基脲治疗。7例患者中5例出现感染时为粒细胞缺乏(粒缺)状态,粒缺持续时间为13(10~19)d。其中3例患者接受糖皮质激素治疗,均伴有高血糖。所有患者在院期间均应用过2种或以上广谱抗生素。

7例患者从出现症状到确诊时间为10~49 d,平均24 d。毛霉菌病临床类型:肺型4例,鼻窦脑型1例,皮肤型1例,播散型(累及肺、脑、皮肤软组织)1例。4例患者经CT引导下经皮肺穿刺活检确诊,

表1 7例血液病合并毛霉菌病患者的临床特征、治疗及转归

例号	性 别	年 龄 (岁)	基础疾病	主要临床症状	影像学表现	受累器官	抗真菌药物	手术治疗	转归
1	女	26	急性髓系白血病 M _{2b}	发热、头痛、右眼疼痛伴复视	头部MRI示双侧额叶脓肿、右眼周围蜂窝织炎	鼻窦、眼眶、脑	两性霉素B、泊沙康唑	颅内脓肿清除、鼻窦术腔清理、右眶纸板切除术、筛板切除修补术	治愈
2	女	25	重型再生障碍性贫血(移植后)	发热,胸背部及左下肢疼痛、溃疡、黑痂、癩痢	腿部MRI示骨梗死、脓肿形成;头部MRI示多发结节;胸部CT示右肺下叶结节影、空洞影	肺、脑、皮肤软组织	两性霉素B、泊沙康唑	左下肢局部清创术	好转
3	男	46	急性B淋巴细胞白血病	发热、气短、呼吸困难	胸部CT示右肺上叶斑片影	肺	两性霉素B	右肺上中叶切除术	治愈
4	女	36	外周T细胞淋巴瘤	发热、右臀红肿疼痛	胸部CT未见明显异常	皮肤软组织	两性霉素B、泊沙康唑	右臀扩创术	死亡
5	男	51	慢性髓性白血病急髓变	发热、咳嗽、咳痰	胸部CT示右肺上叶团块影、空洞影	肺	两性霉素B		死亡
6	男	19	急性髓系白血病 M ₀	发热、右侧胸痛、咯血	胸部CT示右肺上叶、中叶实变影	肺	两性霉素B、泊沙康唑		死亡
7	男	79	骨髓增殖性肿瘤	发热、咳嗽、痰中带血	胸CT示左下肺团块影	肺	两性霉素B		死亡



A: PAS 染色; B: 六胺银染色

图 1 血液病合并毛霉菌感染患者(例 2)皮下组织病理($\times 100$)

2 例患者经皮肤组织活检确诊, 1 例经鼻内窥镜下组织活检确诊。所有患者均出现程度不等的发热, 5 例肺部受累患者中 2 例以发热为首发症状, 2 例以咳嗽为首发症状, 1 例以气短及呼吸困难为首发症状; 其他伴随症状有胸痛、痰中带血及咯血; 查体闻及湿啰音 3 例, 哮鸣音 2 例, 其他阳性体征少见。2 例皮肤软组织受累患者主要表现为受累部位皮肤疼痛、红肿、结节, 后逐渐进展为溃疡、黑痂。2 例累及中枢神经系统患者出现头痛、癫痫症状。

2. 辅助检查: 7 例患者在治疗过程中均出现不同程度的白细胞减少和(或)中性粒细胞缺乏, 血清铁蛋白平均值 $4\ 925\ \mu\text{g/L}$ (范围 $876\sim 9\ 645\ \mu\text{g/L}$), G 试验及 GM 试验均阴性。5 例肺部受累患者痰涂片检查均未见真菌生长, 其中 4 例患者行经皮肺穿刺活检, 术后送肺组织真菌培养可见毛霉菌。2 例患者(例 2、例 4)经皮肤组织活检, 取皮损处组织送病理可见纤维脂肪组织中真菌菌团, 并见真菌侵入脉管, PAS 染色及六胺银染色阳性(图 1), 诊断毛霉菌感染。1 例鼻眶脑型患者(例 1)鼻腔分泌物涂片可见真菌孢子, 鼻内窥镜下显示双侧中鼻甲及鼻中隔可见暗红色干痂及坏死物, 取病变组织送真菌培养示毛霉菌。其中 1 例播散型患者(例 2)亦采用 DNA 测序辅助诊断毛霉菌感染。5 例肺部受累患者胸部 CT 可表现为团块影、结节影、斑片状阴影、空洞影。2 例中枢神经系统感染者头部 MRI 表现: 多发结节 1 例、脓肿形成 1 例。1 例播散型患者(例 2)左下肢进行性肿胀行腿部 MRI 示双侧胫骨远端及左侧腓骨近端骨梗死, 左小腿肌肉及周围组织炎性改变伴脓肿形成, 窦道形成(图 2)。

3. 治疗及转归: 所有患者在控制原发疾病的基础上均首选静脉滴注两性霉素 B 或其脂质体抗真菌



图 2 血液病合并毛霉菌感染患者(例 2)腿部 MRI 示双侧胫骨远端及左侧腓骨近端骨梗死, 左小腿肌肉及周围组织炎性改变伴脓肿形成

治疗, 患者从出现症状到抗真菌治疗的平均间隔时间为 $14\ \text{d}$ ($6\sim 40\ \text{d}$)。两性霉素 B 起始剂量为 $0.02\sim 0.1\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 以后根据患者耐受情况逐渐增加剂量至 $0.6\sim 1.0\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 两性霉素 B 脂质体剂量为 $1\sim 3\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 泊沙康唑剂量为 $400\ \text{mg}$, 每日 2 次口服。在治疗过程中, 7 例患者均出现低钾血症, 2 例出现肾功能异常, 1 例出现静脉炎, 给予补钾、减少药量或停药后好转。手术清创平均为症状出现后的 5 周 ($4\sim 6$ 周)。例 1 鼻眶脑型患者给予两性霉素 B 联合泊沙康唑抗真菌治疗, 1 个月后行颅内脓肿清除及鼻内镜鼻窦术腔清理, 术后留置脑脊液引流管并间断鞘注两性霉素 B。后患者体温正常, 头痛减轻, 复查头 MRI 示脓肿吸收。6 个月后患者继行右眶纸板切除术及筛板切除修补术, 随访评估病情为治愈。例 2 播散型患者予两性霉素 B 脂质体联合泊沙康唑治疗, 治疗期间患者仍持续发热, 全身出现广泛性皮损, 并脓血性分泌物, 左下肢进

行性肿胀,行腿部MRI示骨梗死,软组织脓肿形成,患者拒绝截肢手术,行左下肢局部清创术。患者仍间断发热,后自动出院。院外患者自行停用两性霉素B及免疫抑制剂,1个月后随访患者仍然存活,未再发热及出现癫痫症状,全身多处皮损愈合,评价病情为好转。但该患者最终因长期不能进食,重度营养不良,全身脏器功能衰竭于出院后2个月死亡。例3肺型患者予两性霉素B治疗1个月,复查胸部CT病变局限,行右肺上中叶切除术,术后随访评估为治愈。例4皮肤型患者予两性霉素B联合泊沙康唑口服抗真菌治疗1周后,行右臀皮肤软组织感染处扩创术,术后继续抗真菌治疗,2周后仍有发热,患者自动出院,于出院1周后感染进展死亡。例5及例7肺型患者均接受两性霉素B治疗,1个月复查胸部CT病变较前吸收,但患者均拒绝手术治疗,分别于1个月及2个月后死于感染进展。例6肺型患者予两性霉素B脂质体联合泊沙康唑治疗2周,复查胸部CT病灶仍较大,暂未行手术,继续抗真菌药物治疗1周后患者突发大咯血死亡。

7例患者中,治愈2例,好转1例,死亡4例。治愈的2例患者原发血液病均达完全缓解,且在症状出现1周内行抗真菌药物治疗并联合手术彻底清除病变组织。死亡的4例患者原发血液病未缓解,抗真菌药物治疗平均为症状出现后18 d(8~40 d),且患者拒绝手术清创治疗,最终因感染持续加重而死亡。

讨 论

毛霉菌病是一种较为罕见且病死率极高的侵袭性真菌病,好发于有基础疾病和免疫功能低下的患者。在应用大剂量化疗、粒缺、接受造血干细胞移植等的血液病人中,毛霉菌感染的风险明显增加^[4]。毛霉菌是一种条件致病真菌,广泛存在于自然环境中,在机体抵抗力下降时可以通过吸入孢子、血液转运等途径致病。毛霉菌可侵犯多种组织器官,对血管侵蚀性很强,浸润、血栓形成和坏死是毛霉菌病特征性改变^[5-6]。毛霉菌病早期诊断很难,患者临床及影像学表现无特异性,一般G试验和GM试验均为阴性,对于毛霉菌特异性抗原的检测目前还没有标准化的方法。活组织检查发现特征性菌丝和病理改变为确诊毛霉菌病的金标准。针对新鲜组织标本进行毛霉核糖体DNA小亚基PCR检测可达到早期诊断的目的,但目前仅标记了毛霉

菌目中常见的几种类别,其他的类别尚无法检测^[7]。

血液病患者在长期治疗过程中,由于疾病因素的影响,导致患者本身免疫功能降低,同时由于多次化疗,造血干细胞移植和糖皮质激素、免疫抑制剂及广谱抗生素的长期使用,导致机体免疫功能进一步下降。中性粒细胞及巨噬细胞是宿主防御毛霉菌感染的主要机制,中性粒细胞可破坏真菌菌丝,巨噬细胞可通过氧化机制杀死细胞内真菌孢子^[8]。糖皮质激素治疗可降低巨噬细胞功能,减弱巨噬细胞清除真菌孢子的作用^[9]。高血糖和酸中毒可减弱中性粒细胞对菌丝的趋化性和黏附性,也可减弱巨噬细胞对芽孢和菌丝的吞噬作用^[10]。毛霉菌生长需要铁代谢的参与,血液病患者长期输血通常伴铁过载,游离铁增多有利于真菌的繁殖,且去铁胺的使用也使患者毛霉菌感染的风险增加^[11]。

分析本组2例治愈的患者原发病均获完全缓解,及时行有效的抗真菌药物治疗并手术彻底清除病变组织。而死亡的4例患者原发血液病未缓解,均没有进行及时的抗真菌药物治疗及手术清创治疗。播散型患者由于造血干细胞移植后GVHD,长期应用糖皮质激素及免疫抑制剂,免疫力极度低下,导致感染不能控制,而在停用所有免疫抑制剂后病灶局限,感染好转。患者预后取决于以下因素:基础疾病、感染部位及治疗方案。恶性血液病未缓解及长期粒缺的患者预后差^[12]。血液病患者最常见的临床类型为肺型,病死率约为75%,重度免疫抑制的播散型患者病死率更高^[12-13]。因此,毛霉菌病一旦确诊,控制基础疾病、去除危险因素、尽早应用有效抗真菌药物治疗及外科手术清创成为降低病死率的关键。血液病患者主要的危险因素是长期粒缺和免疫抑制,使用G-SCF并逐渐减少免疫抑制剂及糖皮质激素的使用是必要措施。当临床不能排除毛霉菌感染时,即应开始予两性霉素B治疗,但其肾毒性大,血脑屏障的透过率很低,对颅内病变无明显作用。两性霉素B脂质体具有更强的组织渗透性,且肾毒性小,能更好地改善患者预后^[14]。泊沙康唑是治疗毛霉菌病的二线药物,可用于对两性霉素B耐药或治疗失败的患者,对中枢神经系统感染也有明确疗效^[15]。手术治疗是提高患者生存率的重点,采用外科清创手术以彻底清除坏死组织,因为抗真菌药物难以穿透坏死组织^[16]。一项大样本临床研究表明,接受手术治疗是毛霉菌病具有良好治疗结果的独立预后因素^[13]。Ota等^[17]

报道外科手术切除感染的肺组织联合两性霉素B脂质体成功治疗了造血干细胞移植后早期粒细胞缺乏、免疫抑制合并毛霉菌感染的患者。

综上所述,毛霉菌病患者预后很差,尤其是免疫功能低下的血液病患者,感染进展快,病死率高。早期诊断,在有效抗真菌药物治疗的基础上,手术彻底清创并同时治疗基础疾病、去除危险因素、恢复患者自身的免疫功能是提高此类患者生存率的重要措施。

参考文献

- [1] Spellberg B, Kontoyiannis DP, Fredricks D, et al. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis [J]. *Med Mycol*, 2012, 50(6):611-618. DOI: 10.3109/13693786.2012.669502.
- [2] Kennedy KJ, Daveson K, Slavin MA, et al. Mucormycosis in Australia: contemporary epidemiology and outcomes [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(9): 775-781. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.005.
- [3] Cornely OA, Arkan-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 3:5-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12371.
- [4] Yano S, Minami J, Nishiwaki K, et al. Rapid progression and unusual premortal diagnosis of mucormycosis in patients with hematologic malignancies: analysis of eight patients [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93(3):344-350. DOI: 10.1007/s12185-011-0780-4.
- [5] Danion F, Aguilar C, Catherinot E, et al. Mucormycosis: New Developments into a Persistently Devastating Infection [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(5):692-705. DOI: 10.1055/s-0035-1562896.
- [6] Hodel L, Inci I, Schanz U, et al. Urokinase application for hemothorax in pulmonary mucormycosis [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3):E175-175E178. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.01.
- [7] Shigemura T, Nishina S, Nakazawa H, et al. Early detection of *Rhizopus* DNA in the serum of a patient with rhino-orbital-cerebral mucormycosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2016, 103(3):354-355. DOI: 10.1007/s12185-016-1938-x.
- [8] Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(5):569-582. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05397.x.
- [9] Andrianaki AM, Kyrmizi I, Thanopoulou K, et al. Author Correction: Iron restriction inside macrophages regulates pulmonary host defense against *Rhizopus* species [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5015. DOI: 10.1038/s41467-018-07301-y.
- [10] Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, et al. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases [J]. *Med Mycol*, 2018, 56(1):29-43. DOI: 10.1093/mmy/myx017.
- [11] Symeonidis AS. The role of iron and iron chelators in zygomycosis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 Suppl 5:26-32. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02976.x.
- [12] Spellberg B, Kontoyiannis DP, Fredricks D, et al. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis [J]. *Med Mycol*, 2012, 50(6):611-618. DOI: 10.3109/13693786.2012.669502.
- [13] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5):634-653. DOI: 10.1086/432579.
- [14] Spellberg B, Ibrahim A, Roilides E, et al. Combination therapy for mucormycosis: why, what, and how? [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54 Suppl 1:S73-78. DOI: 10.1093/cid/cir885.
- [15] Manesh A, John AO, Mathew B, et al. Posaconazole: an emerging therapeutic option for invasive rhino-orbital-cerebral mucormycosis [J]. *Mycoses*, 2016, 59(12):765-772. DOI: 10.1111/myc.12529.
- [16] Vironneau P, Kania R, Morizot G, et al. Local control of rhino-orbital-cerebral mucormycosis dramatically impacts survival [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(5):O336-339. DOI: 10.1111/1469-0691.12408.
- [17] Ota H, Yamamoto H, Kimura M, et al. Successful treatment of pulmonary mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* with high-dose liposomal amphotericin B (10 mg/kg/day) followed by a lobectomy in cord blood transplant recipients [J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(9-10):847-853. DOI: 10.1007/s11046-017-0149-1.

(收稿日期:2019-04-10)

(本文编辑:刘爽)