慢性淋巴细胞白血病并发鼻眶脑型毛霉菌病 1 例并文献复习

杨文采[1,2]，周佩瑶[1]，李大启[2*]
（1. 潍坊医学院临床医学院，山东潍坊 261053；2. 山东第一医科大学附属中心医院血液科，山东济南 250013）

摘要：鼻眶脑型毛霉菌病可迅速形成播散性感染、病死率高。现报道1例慢性淋巴细胞白血病并发鼻眶脑型毛霉菌感染的病例，患者早期仅表现头痛、发热等不典型症状，随后迅速出现意识障碍，结合临床表现、鼻窦 CT、颅脑 MR、病理确诊鼻眶脑型毛霉菌病，予以抗毛霉菌感染及对症支持治疗，但病情进展仍迅速，最终抢救无效死亡。通过分析此病例，旨在提高临床工作者对鼻眶脑型毛霉菌病的认识和警惕性。

关键词：慢性淋巴细胞白血病；鼻眶脑型；毛霉菌病
中图分类号：R551 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）09-1188-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.018

Chronic lymphocytic leukemia complicated with rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a case report and literature review

YANG Wencai[1,2], ZHOU Peiyao[1], LI Daqi[2*]
（*1. Clinical Medical College, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China;*
2. Department of Hematology, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, Shandong Province, China）

Key words: chronic lymphocytic leukemia; rhino-orbito-cerebral; mucormycosis

毛霉菌病（mucormycosis）是一种可致命的机会性真菌感染，鼻眶脑型毛霉菌病（rhino-orbito-cerebral mucormycosis，ROCM）是毛霉菌病最常见的临床分型。糖尿病（diabetes mellitus，DM）、免疫受损状态和血清铁水平升高是感染毛霉菌最主要的风险因素，血液系统恶性肿瘤合并毛霉菌病的患者病死率较高，但慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）并发 ROCM 的相关研究及报道较少。ROCM 起病隐匿，进展迅速，但临床表现常不典型，现报道 1 例 CLL 并发 ROCM 患者的临床资料及治疗转归，并结合相关文献进行分析，旨在加深临床医生对鼻眶脑型毛霉菌病的认识。

收稿日期：2022-07-11
作者简介：杨文采，住院医师，硕士研究生，研究方向：血液病的诊治。
通信作者：李大启，主任医师，教授，研究方向：恶性血液病的诊治。

1 病例资料

患者，男性，78 岁，因发热 5 d 于 2022 年 3 月 14 日就诊于山东第一医科大学附属中心医院。患者 5 d 前无明显诱因出现发热，体温最高 39.5 ℃，伴畏寒、寒战，发热时头痛明显，伴咳嗽、咳黄色黏痰，伴流清涕、肌肉酸痛、乏力，于外院应用头孢类药物静脉滴注 3 d（具体不详），效果不佳，仍反复发热，于山东第一医科大学附属中心医院就诊。既往 CLL 病史 17 年，自 2021 年 5 月开始规律口服奥布替尼，每次 100 mg，每日 1 次。入院查体：体温 37.8 ℃，神志清，四肢皮下可见出血点及瘀斑，全身轻度凹陷性水肿。左眼睑下垂，左眼球内收受限，外展不到位，左瞳孔直径约 4 mm，对光反射消失，右眼无异常。双肺听诊呼吸音粗，未闻及干湿性啰音。心率 62 次 /min，律齐。左侧肋缘下 7 cm 可触及脾脏

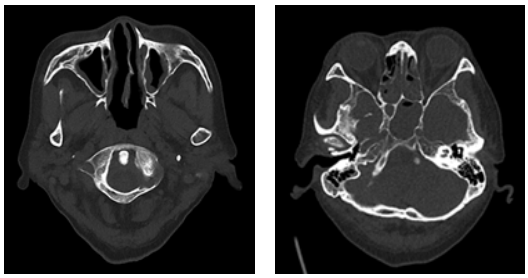
下缘。双下肢水肿。左侧巴氏征阳性，脑膜刺激征阴性。实验室检查：白细胞计数 25×10^9/L，中性粒细胞绝对数 8.17×10^9/L，血红蛋白 139 g/L，血小板计数 141×10^9/L；异常白细胞形态：淋巴细胞百分比 58%，单核细胞百分比 6%，中性粒细胞百分比 36%；凝血酶原时间 13.1 s，活化部分凝血活酶时间 37.5 s，D- 二聚体 0.64 mg/L；肝肾功能及血离子无明显异常；C 反应蛋白 52.97 mg/L；曲霉菌血清学试验 0.150（＜ 0.5 为阴性），真菌 D- 葡聚糖检测＜ 37.500 pg/ml（＜ 70 pg/ml 为阴性）；全血 EB 病毒 DNA 5.72×10^3 copy/ml；巨细胞病毒 DNA 6.84×10^2 copy/ml。影像学检查：胸腹 CT 示双肺炎性改变、脾脏增大，颅脑 MR 示脑内多发斑片状长 T1、长 T2，Flair 高信号，脑干见片状扩散加权成像高信号，模 - 数据转换器成像呈低信号，符合脑干急性梗死、脑内多发缺血灶 MR 表现。

2 诊疗经过

患者入山东第一医科大学附属中心医院后，经验性给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠（4.5 g/ 支，H19990181，齐鲁天和惠世制药有限公司）每次 4.5 g，一日 3 次，静脉滴注，并给予其他对症支持治疗。患者持续发热伴头痛，入院 D2（3 月 15 日）行鼻窦 CT 示双侧上颌窦、筛窦、蝶窦黏膜增厚，蝶窦内见低密度影充填，图示窦壁骨质结构均完整，未见异常骨质破坏现象（见图 1），考虑颅内感染并鼻窦感染，升级为注射用美罗培南（0.5 g/ 支，H20010249，深圳市海滨制药有限公司）每次 1 g，一日 3 次，静脉滴注抗感染。入院 D3（3 月 16 日）行腰椎穿刺留脑脊液送化验，结果如下。脑脊液常规：外观无色透明，白细胞计数 107×10^6/L，潘氏试验弱阳性；脑脊液生化：葡萄糖 9.25 mmol/L，氯 126 mmol/L，蛋白 0.78 g/L；脑脊液病原体 DNA 测定、细菌培养及隐球菌涂片均未见异常。入院 D5（3 月 18 日）患者出现嗜睡，经院内多学科会诊后考虑鼻窦、眶内、颅内感染，行鼻内镜下左侧全组鼻窦开放＋左侧蝶窦肿物切除术，术中见蝶窦口及窦内黏膜呈黑褐色病变，切除窦内病变黏膜并留取标本送检；综合考虑患者耐药菌及真菌感染风险高，给予注射用美罗培南（0.5 g/ 支，J20140170，日本 Sumitomo Dainippon Pharma Co.,Ltd.）每次 1 g，一日 3 次，静脉滴注，注射用盐酸万古霉素（0.5 g/ 支，J20140174，Eli Lilly Japan K.K，Seishin Laboratories）每次 1 g，一日 2 次，静脉滴注，注射用醋酸卡泊芬净（50 mg/ 支，H20203579，杭州中美华东制药公司）每次 50 mg，一日 1 次，静脉滴注。入院 D6（3 月 19 日）患者气管插管、昏迷状态，脑脊液宏基因组二代测序结果示米根霉菌，停用卡泊芬净，给予注射用两性霉素 B 脂质体［10 mg（1 万单位）/ 瓶，H20181110，上海上药新亚药业公司］首次 10 mg，静脉滴注，联合泊沙康唑口服混悬液（诺科飞）（40 mg/ml，J20140170，英国 Merck Sharp & Dohme Ltd.）每次 200 mg，一日 4 次，口服。入院 D9（3 月 22 日）患者双上肢出现多发红色皮疹及严重电解质紊乱（动脉血气钾 5.3 mmol/L、钠 192 mmol/L，氯 163 mmol/L），考虑两性霉素 B 药物不良反应，予以停用；患者少尿、肾功能下降，停用万古霉素。入院 D10（3 月 23 日）患者突发室颤，经电复律 1 次后转复窦性心律；血培养示耐甲氧西林的表皮葡萄球菌，停用美罗培南。入院 D11（3 月 24 日）病理结果回示：（左侧蝶窦肿物）送检呼吸上皮黏膜呈重度急慢性炎症伴炎性坏死，并见真菌菌丝，形态符合毛霉菌，免疫组化：过碘酸希夫染色阳性，六胺银阳性，抗酸阴性。入院 D12（3 月 25 日）患者心跳骤停，经抢救无效死亡。

3 讨论

CLL 是一种具有特定免疫表型特征的成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性肿瘤，以淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结聚集为特征，多见于老年人群，其中感染是 CLL 患者死亡的一个重要原因[1-2]。CLL 合并感染的主要危险因素包括其固有免疫缺陷和治疗相关的免疫抑制。布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）是 B 细胞受体通路的重要信号分子，在恶性 B 细胞的生存及扩散中起着重要作



A B

A. 双侧上颌窦黏膜增厚；
B. 双侧筛窦、蝶窦黏膜增厚，蝶窦内见低密度影充填
A. Bilateral maxillary sinus mucosal was thickened;
B. The mucosa of bilateral ethmoid sinus and sphenoid sinus thickened, and low density filling was seen in the sphenoid sinus

图 1 CLL 并发 ROCM 患者的鼻窦 CT 图像
Figure 1 The CT images of sinuses in the patient with CLL complicated with ROCM

用，BTK 抑制剂已被批准用于 CLL 的治疗，包括伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼等，其中奥布替尼是于 2020 年 12 月获批上市的新药[3-4]。2018 年一项回顾性研究显示伊布替尼可能与 CLL 合并真菌感染有关[5]。近年来国外发表了一些 CLL 合并毛霉菌病的个案，其中部分发生于 BTK 抑制剂伊布替尼治疗期间[6-7]。虽然通常认为 BTK 抑制剂的免疫抑制作用较其他治疗 CLL 的药物小，且目前尚无奥布替尼治疗 CLL 期间合并感染的相关报道。根据现有 BTK 抑制剂治疗 CLL 伴发感染的数据及结论，本例老年患者口服奥布替尼治疗 CLL 近 1 年，存在真菌感染的风险因素。

毛霉菌，既往称为接合菌，是一种机会性致病菌，普遍存在于土壤和腐烂的有机物中，并向空气中释放大量孢子[8]。毛霉菌病多见于免疫功能缺陷和 DM 尤其是酮症酸中毒患者，在 CLL 中罕见，但有数据显示血液系统恶性肿瘤合并毛霉菌病的患者病死率高达 66%[9-10]。毛霉菌病一般分为鼻眶脑型、肺型、胃肠型、皮肤型、血源播散型、病灶型，各型表现不一，其中鼻眶脑型占近半数，多为米根霉菌所致，可表现为鼻塞、流涕、头痛等，一旦感染侵袭眶内、颅内，患者可出现高热、眶周疼痛、眼球突出、眼球活动受限、视力下降、脑神经受侵犯表现甚至意识障碍[11-13]。因 ROCM 临床表现多不特异，难以及时诊断。目前，诊断毛霉菌病的金标准是活组织病理学检查，血培养的阳性率较低，但可行属和种的鉴定及药敏试验[10,14]。毛霉菌病影像学表现与侵及的部位有关，CT 可见到鼻窦炎性改变、骨质破坏、软组织肿胀、眼球突出等，MRI 有助于确定鼻腔内容物、累及颈深部软组织和间隙的特征，以及识别神经周围和颅内浸润[13,15]。但早期影像学表现可以正常或缺乏特异性，若临床怀疑该疾病，应及时行鼻内窥镜手术取得活检标本。本例患者以发热、头痛、流涕为主要症状，查体见左眼睑下垂、眼球活动受限、瞳孔散大、对光反射消失及左巴氏征阳性等脑神经麻痹和中枢神经系统受累的体征，影像学检查示鼻窦感染、脑干急性梗死、脑内多发缺血征象，鼻内窥镜下见蝶窦口及窦内黏膜呈黑褐色病变，结合脑脊液宏基因组二代测序及蝶窦黏膜病理确诊 ROCM。该患者感染已侵及鼻窦以外而 CT 未见明显骨质破坏，可能与毛霉菌的血管侵袭性有关。由此可见 ROCM 临床表现及影像学缺乏特异性，需有经验的五官科医生通过内窥镜行临床诊断，但在取得活检标本前，实验室检查难以发现毛霉菌感染的病原学证据。

ROCM 进展迅速、病死率高，早期诊断及治疗对改善预后至关重要[16-17]。有报道显示在数天内毛霉菌即可由鼻窦侵及颅内，随之死亡风险增加[18]。在明确毛霉菌感染后，应尽快给予抗真菌治疗，一线药物为两性霉素 B 脂质体，剂量为一日 1～10 mg/kg，泊沙康唑可作为两性霉素 B 无效或不耐受时的替代药物[10]。此外尽可能纠正引起感染的高危因素。而对于 ROCM，血管侵袭、血栓形成的病理特征使得药物难以到达病变组织，故单独使用抗真菌药物不足以控制感染，需及时外科干预清除感染灶[10]。然而在临床上部分患者不能耐受两性霉素 B 的肾毒性，如本例患者即在用药 D3 出现肾功能明

显下降以致停药，又因患者免疫力低下、耐药菌感染风险高同时应用万古霉素，肾功能损害也可能与药物的联合应用有关，提示两性霉素 B 的临床应用应权衡风险与收益；停两性霉素 B 后单用泊沙康唑治疗，但受肠道吸收影响，口服泊沙康唑血药浓度水平难以达到有效治疗水平，且受客观条件限制未行血药浓度监测[19]。此外，血液系统恶性肿瘤患者可能因血小板减少而难以行外科手术，此时可考虑给予经验性治疗[20]。本例患者病情进展极其迅速，入院时毛霉菌感染已蔓延至邻近结构，包括颚、眼眶和脑，海绵窦受累出现脑神经麻痹症状、侵犯脑血管导致患者出现急性脑梗死，已难以行手术彻底清创，虽给予积极抗真菌治疗，最终仍因疾病进展死亡。表明 ROCM 在治疗上非常困难，早期诊断对降低病死率至关重要。

4 结论

CLL 合并 ROCM 较为罕见，且进展迅速，其早期临床表现缺乏特异性。因此临床上若怀疑 CLL 存在毛霉菌感染的可能，尤其是接受 BTK 抑制剂治疗的患者，应尽可能取得活检标本以早期诊断，并在充分评估患者耐受情况后尽快启动抗真菌药物治疗及外科干预，必要时行血药浓度监测。希望通过此病例分析，临床医生可以提高对毛霉菌感染的警惕性，积累临床经验并探讨对其更有效、更安全的诊疗方案。

参考文献：

[1] 徐卫, 李增军, 李建勇, 等. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 353-358.

[2] Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment[J]. Leuk Lymphoma, 1994, 13(3-4): 203-214.

[3] 中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会. 奥布替尼治疗B细胞淋巴瘤中国专家推荐临床应用指导原则(2021年版)[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(8): 455-460.

[4] 王姝, 黄文海, 沈正荣. 布鲁顿酪氨酸激酶靶向药物的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(24): 3063-3072.

[5] Ghez D, Calleja A, Protin C, *et al*. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib[J]. Blood, 2018, 131(17): 1955-1959.

[6] Sittig K R, Laageide L G, Akhtar Z, *et al*. Cutaneous mucormycosis in a chronic lymphocytic leukemia patient on ibrutinib[J]. ID Cases, 2021, 24: e01120.

[7] Grossi O, Pineau S, Sadot-Lebouvier S, *et al*. Disseminated mucormycosis due to *Lichtheimia corymbifera* during ibrutinib treatment for relapsed chronic lymphocytic leukaemia: a case report[J]. Clin Microbiol Infect. 2019, 25(2): 261-263.

[8] Safar A, Marsan J, Marglani O, *et al*. Early identification of rhinocerebral mucormycosis[J]. J Otolaryngol, 2005, 34(3): 166-171.

[9] Skiada A, Lanternier F, Groll A H, *et al*. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the third european conference on infections in leukemia (ECIL 3)[J]. Haematologica, 2013, 98(4): 492-504.

[10] Cornely OA, 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] Abdolalizadeh P, Kashkouli MB, Khademi B, *et al*. Diabetic versus non-diabetic rhino-orbito-cerebral mucormycosis[J]. Mycoses, 2020, 63(6): 573-578.

[12] Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino orbital mucormycosis: an update[J]. J Infect Public Health, 2012, 5(2): 116-126.

[13] Chikley A, Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Mucormycosis of the central nervous system[J]. J Fungi(Basel), 2019, 5(3): 59.

[14] Kami M, Machida U, Okuzumi K, *et al*. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy[J]. Br J Haematol, 2002, 117(1): 40-46.

[15] Pai V, Sansi R, Kharche R, *et al*. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: pictorial review[J]. Insights Imaging, 2021, 12: 167.

[16] 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.
[17] Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(4): 503-509.
[18] Munir N, Jones NS. Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension: a case report and review of optimum management[J]. J Laryngol Otol, 2007, 121(2): 192-195.
[19] Cattaneo C, Panzali A, Passi A, *et al*. Serum posaconazole levels during acute myeloid leukaemia induction therapy: correlations with breakthrough invasive fungal infections[J]. Mycoses, 2015, 58(6): 362-367.
[20] McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, *et al*. Mold infections of the central nervous system[J]. N Engl J Med, 2014, 371(2): 150-160.

（编辑：史琦琪）

（上接第1164页）

[11] 贺明, 姜丽春, 唐禹. 右美托咪定对硬膜外麻醉胃癌根治术患者围手术期外周血T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(3): 307-310.
[12] 杨昌雄, 张合茂, 张智辉, 等. 乌司他丁联合右美托咪定对胃癌根治术全身麻醉患者术后认知功能及中枢神经特异性蛋白水平的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(3): 410-414.
[13] 朱霁, 潘蓓, 李江悦, 等. 依托咪酯联合右美托咪啶对胃癌根治术患者苏醒质量、血流动力学及认知功能影响[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(9): 991-993.
[14] 沈乃营, 郭栋, 何盟国, 等. 腹腔镜胃癌根治术对术后恢复及血浆氧化应激水平的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(3): 228-230.
[15] Kondo M, Nishino S, Yamashita D, *et al*. Complete response of locally advanced gastric cancer with pancreatic invasion and gastric outlet obstruction after neoadjuvant chemotherapy with S-1 and oxaliplatin[J]. Case Rep Oncol, 2020, 13(2): 716-720.
[16] 张晓坤, 宿明艳, 王喆妍, 等. 右美托咪定对老年胃癌手术患者红细胞醛糖还原酶和炎症反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(3): 213-216.

（编辑：虞　瑛）