

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20217900

· 论 著 ·

泊沙康唑联合两性霉素 B 脂质体治疗鼻-眼-脑型毛霉菌病 1 例并文献复习

高 陆, 彭志元, 冯永怀, 袁 钟

(遵义医科大学附属医院血液内科, 贵州 遵义 563000)

[摘 要] 鼻-眼-脑型毛霉菌感染病情凶险, 进展迅速, 早发现、早诊断是提高治愈率的关键。泊沙康唑联合两性霉素 B 脂质体鞘内注射成功治疗脑毛霉菌病报道较少。本文对某院 1 例使用泊沙康唑联合静脉滴注、鞘内注射两性霉素 B 脂质体成功治疗急性淋巴细胞白血病合并鼻-眼-脑型毛霉菌病的病例进行报告及文献复习。

[关 键 词] 鼻-眼-脑型毛霉菌病; 泊沙康唑; 两性霉素 B 脂质体; 鞘内注射; 手术清创

[中图分类号] R379

Posaconazole combined with amphotericin B liposome for the treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis: a case report and literature review

GAO Lu, PENG Zhi-yuan, FENG Yong-huai, YUAN Zhong (Department of Hematology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

[Abstract] Rhino-orbital-cerebral mucormycosis is an extremely dangerous disease with rapid progress, early detection and early diagnosis is the key to improve the cure rate. There are few reports on successful treatment for cerebral mucormycosis through intrathecal injection of posaconazole combined with amphotericin B liposome. In this article, successful treatment of one case of rhino-orbital-cerebral mucormycosis through posaconazole combined with intravenous drip and intrathecal injection of amphotericin B liposome in a hospital is reported and related literatures are reviewed.

[Key words] rhino-orbital-cerebral mucormycosis; posaconazole; amphotericin B liposome; intrathecal injection; surgical debridement

毛霉菌病是仅次于曲霉菌病和念珠菌病的一种侵袭性真菌病。鼻-眼-脑型毛霉菌病是最常见的类型, 90% 的鼻-眼-脑型毛霉菌病是由根霉菌感染所致^[1-2]。鼻-眼-脑型毛霉菌病早期诊断困难, 病死率高, 尤其合并颅内感染患者治疗困难, 泊沙康唑联合两性霉素 B 脂质体 (amphotericin B liposome, AmBL) 鞘内注射成功治疗脑毛霉菌病报道较少。本文对 1 例使用泊沙康唑联合静脉滴注、鞘内注射 AmBL 成功治疗急性淋巴细胞白血病合并鼻-眼-脑型毛霉菌病的病例报告如下。

1 病历资料

1.1 病史 患者男性, 14 岁, 因“头昏、乏力 1 个月”于 2020 年 2 月 22 日就诊于某院。

1.2 检查结果 入院后血常规显示白细胞总数 $102.12 \times 10^9/L$, 幼稚细胞 83%, 血红蛋白 41.0 g/L, 血小板 $53 \times 10^9/L$; 骨髓象示原始淋巴细胞和幼稚淋巴细胞占 85%; 流式细胞学示异常细胞占 84.73%, 主要表达 CD7、CD3、CD2、CD15、CD38, 提

[收稿日期] 2020-08-07

[基金项目] 遵义医科大学硕士启动基金[院字(2018)27号]

[作者简介] 高陆(1989-), 男(汉族), 贵州省六盘水市人, 主治医师, 主要从事造血干细胞移植研究。

[通信作者] 冯永怀 E-mail: fengyonghuai@163.com

示 T-ALL, 43 种融合基因及 ALL 预后基因阴性。诊断为急性 T 淋巴细胞白血病高危组。

1.3 治疗过程 2020 年 2 月 28 日开始 VDLP 方案诱导化学治疗(化疗), 化疗后出现严重骨髓抑制。2020 年 3 月 10 日出现头痛、鼻塞, 逐渐波及左侧颜面部及左眼。3 月 12 日左眼周肿胀加重, 球结膜脱出结膜囊, 左眼光反射消失, 视力消失, 治疗过程中面部变化见图 1。3 月 17 日副鼻窦 CT 示全组副鼻窦炎, 见图 2a。头颅 MRI 示左侧眼眶蜂窝织炎(眶前、眶后均受累), 左侧多根眼肌肿胀, 额部、鼻部、双侧眶周软组织肿胀, 见图 2b。本拟行鼻内镜下鼻窦开放术, 但因患者血小板低于 $20 \times 10^9/L$, 无手术条件, 故手术暂缓, 给予美罗培南、利奈唑胺抗感染。

2020 年 3 月 24 日鼻腔冲洗物真菌培养及鉴定显示根霉属, 加用 AmBL(起始剂量 0.1 mg/kg, 逐日递增至维持剂量 1 mg/kg, 静脉滴注) 抗感染治疗。2020 年 4 月 3 日复查副鼻窦横断位 CT, 检查结果基本同 3 月 17 日, 见图 2c。4 月 7 日复查血小

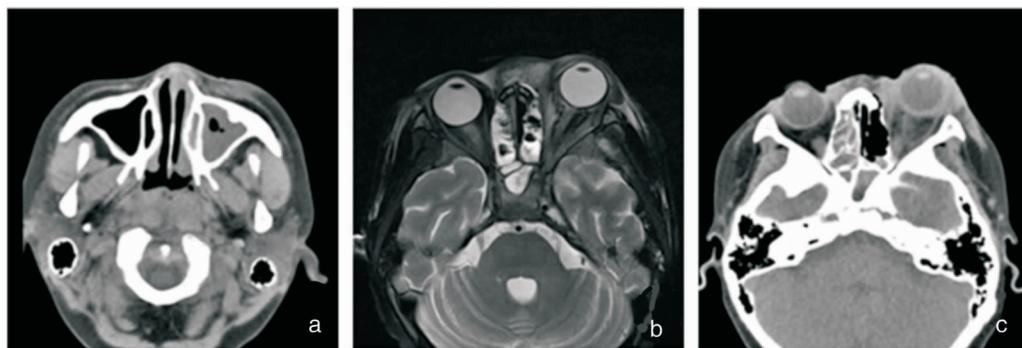
板总数 $181 \times 10^9/L$, 复查骨髓象未见原始淋巴细胞和幼稚淋巴细胞, 经过 AmBL 抗真菌治疗效果欠佳, 血象已恢复, 骨髓象提示完全血液学缓解。眼底银光造影等检查评估左眼无功能。4 月 13 日在全麻下行鼻内镜下鼻腔鼻窦中隔病损切除、鼻窦开放引流 + 左眼球摘除 + 睑缘缝合术。术后鼻腔坏死物病理诊断:(鼻腔鼻中隔)真菌感染, 符合毛霉菌, 见图 3a; 病理诊断:(左)眼球急、慢性炎伴脓肿形成及真菌感染, 见图 3b; 故明确诊断为鼻-眼-脑型毛霉菌感染, 于 4 月 15 日加用泊沙康唑混悬液(200 mg qid, 口服)继续联合 AmBL(1 mg/kg/d, 静脉滴注)抗感染治疗。4 月 22 日头颅 MRI(平扫 + 增强)示双侧额叶、左侧颞叶感染性病变(脑炎)并脓肿形成, 见图 4a、4b。拟予 AmBL 鞘内注射抢救性治疗脑毛霉菌感染, 但属于超说明书使用, 临床疗效尚未确定, 充分知情告知后, 甘露醇(25 g bid, 静脉滴注)脱水降低颅内压, AmBL(单次剂量 0.5 mg)联合地塞米松(单次剂量 5 mg)鞘内注射, 2 次/周, 鞘内注射后无下肢麻木、尿潴留等不适。



a: 3 月 14 日, 患者左眼无光感, 左眼光反射消失, 鼻侧眼睑约 $1 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm}$ 类矩形皮肤呈黑色、无渗液, 睑缘见无色黏性分泌物覆着, 下方球结膜充血、水肿, 脱出结膜囊; b: 4 月 5 日, 患者左眼无光感, 左眼睑肿胀较前加重, 睑内眦部约 $1.5 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm}$ 皮肤缺损、破溃, 侵及肌层, 黄白色脓性分泌物覆着, 球结膜充血、水肿, 脱出结膜囊, 无法还纳; c: 4 月 13 日, 患者左眼脸红肿, 球结膜高度水肿、充血, 余同前; d: 4 月 18 日, 患者眼球摘除术后, 左眼睑内眦部皮肤缺损较前扩大, 形状不规则, 波及上下内眦部睑缘, 缺损皮肤周边部苍白, 侵及肌层, 见黑白色脓性分泌物覆着; e: 4 月 26 日, 患者眼球摘除术后 1 周, 左眼睑内眦部皮肤呈“月牙形”缺损, 大小约 $4 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$, 部分已结痂发黑; f: 6 月 12 日, 患者左眼眶扩创 + 带蒂皮瓣转移修复 + 筋膜瓣成形修复术后, 左眼睑内眦部皮瓣肤色无异常, 眼睑闭合不全, 部分暴露于结膜囊外, 结膜囊未见明显渗血、渗液。

图 1 患者治疗过程中面部变化照片

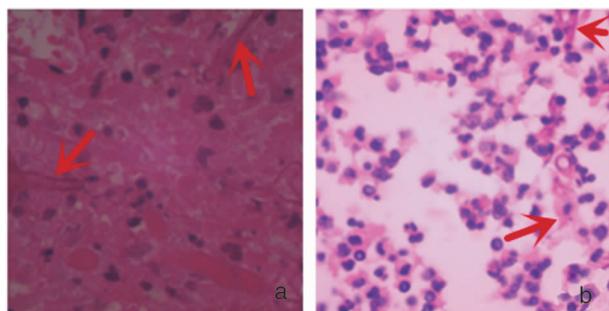
Figure 1 Photos of patient's face changes during treatment process



a:3月17日,CT结果显示上颌窦炎,左侧鼻腔堵塞;b:3月17日,MRI结果显示左侧眼眶蜂窝织炎(眶前、眶后均受累),左侧多根眼肌肿胀;c:4月3日,CT结果显示左侧眼眶蜂窝织炎,左侧多根眼肌肿胀,额部、鼻部、双侧眶周软组织肿胀。

图2 患者副鼻窦横断位CT及头颅MRI结果

Figure 2 Patient's axial CT scan of paranasal sinuses and cranial MRI

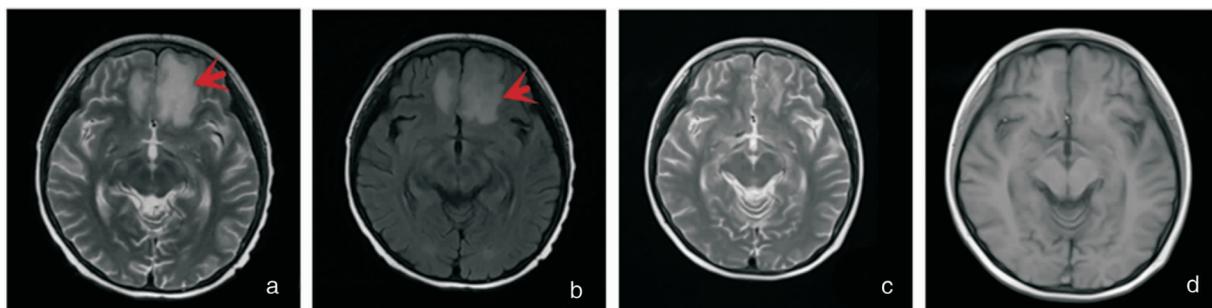


a:鼻腔坏死物 HE 染色见大量毛霉菌菌丝(红箭头所指)×400;b:左侧眼球 HE 染色见毛霉菌菌丝(红箭头所指)×400。

图3 患者鼻腔坏死物及左侧眼球 HE 染色结果

Figure 3 HE staining of patient's nasal necrotic material and left eyeball

4月23日脑脊液白蛋白960 g/L,常规示白细胞明显升高,考虑毛霉菌颅内感染所致。经 AmBL 鞘内注射4次后,5月7日复查脑脊液脑蛋白降至500 g/L。5月22日复查头颅MRI示双侧额叶、左侧颞叶感染性病变并脓肿形成,较前吸收,见图4c、4d。AmBL(1 mg/kg/d)共使用8周,期间反复出现顽固性低钾,予静脉及口服补钾治疗。5月23日复查骨髓象仍提示完全缓解,左眼内眦处见局部软组织发黑,经换药及内科治疗效果欠佳,排除手术禁忌后于2020年6月1日在全麻下行“鼻内镜下全组鼻窦病损(坏死组织)清除术+左眼眶扩创+带蒂皮瓣转移修复+筋膜瓣成形修复术”,术后皮瓣顺利植活,见图1f。继续给予泊沙康唑混悬液治疗,目前随访2个月,患者仍生存。



a~b:4月22日,患者头颅MRI结果示双侧额叶、左侧颞叶感染性病变并脓肿形成;c~d:5月22日,患者头颅MRI结果示双侧额叶、左侧颞叶感染性病变,与4月22日比较,病变范围明显缩小。

图4 4月22日及5月22日患者头颅MRI结果

Figure 4 Patient's cranial MRI results on April 22 and May 22

2 文献复习

毛霉菌病是一种致死性侵袭性真菌病,糖尿病、恶性血液病及造血干细胞移植患者是感染毛霉菌病的高危人群,临床表现缺乏特异性,最常见的类型为鼻-眼-脑型毛霉菌病,其早期症状类似于鼻窦炎,

逐渐出现眼部、头面部肿胀及疼痛,类似眶蜂窝织炎、眶尖综合征表现,临床误诊率较高,治疗毛霉菌病的策略包括早期诊断、系统性抗真菌治疗、控制基础疾病以及适当的手术清创治疗,若累及中枢神经系统,病死率极高。文献报道的鼻-眼-脑型毛霉菌病例的临床表现及治疗效果见表 1。

表 1 鼻-眼-脑型毛霉菌病的临床表现及治疗效果

Table 1 Clinical manifestations and treatment efficacy of rhino-orbital-cerebral mucormycosis

作者	例数	年龄(岁)	基础疾病	临床表现	是否累及中枢	抗真菌药物及使用时间	手术	结局
Gupta 等 ^[3]	3	54	1 型糖尿病	鼻窦炎、视力下降、头疼	是	两性霉素(3 周)	鼻窦清创术	死亡
		45	2 型糖尿病	鼻窦炎、眶周肿胀、失明	是	两性霉素 B 脂质体(6 周)	鼻窦清创术 + 眼球摘除术	死亡
		43	1 型糖尿病	眼尖综合征、失明	否	两性霉素 B 脂质体(8 周)	眼球摘除术	存活
Karadeniz 等 ^[4]	1	60	2 型糖尿病	鼻窦炎、失明	否	两性霉素 B 脂质体(8 周)	眼球摘除术	死亡
齐瑶等 ^[5]	1	19	急性白血病	鼻塞、视力下降、眶周肿胀	否	两性霉素 B 脂质体 + 泊沙康唑(9 周)	鼻窦清创术	存活

3 讨论

毛霉菌病是由毛霉菌目真菌感染所致,病死率高达 80% 以上。毛霉菌多为机会性感染,高危人群包括糖尿病、恶性血液病,接受化疗、免疫抑制剂、糖皮质激素以及造血干细胞移植、实体器官移植等患者^[6]。最常见的类型为鼻-眼-脑型毛霉菌病,其早期症状类似于鼻窦炎,逐渐出现眼部、头面部肿胀及疼痛,类似眶蜂窝织炎、眶尖综合征表现,临床误诊率较高^[7-8]。毛霉菌病病理的特点是广泛导致血管血栓形成和组织的血管浸润坏死^[9]。鼻-眼-脑型毛霉菌病早期临床症状不典型,真菌培养及组织活体检查是确诊毛霉菌病的金标准,但毛霉菌培养阳性率低,组织病理检查多为有创性操作,无法及时得出正确诊断,甚至出现误诊,故临床医生必须足够重视^[10]。本例患者基础疾病为急性白血病,化疗后骨髓抑制期,出现鼻塞、鼻窦炎逐渐波及左侧眼眶、眼部及颅内,受累坏死组织成黑色结痂。笔者认为,恶性血液病患者一旦出现鼻窦炎症状及眶尖综合征时需警惕毛霉菌感染可能,及时寻找病原学依据以免漏诊和贻误最佳治疗时机,导致患者感染进一步加重,累及眼部、脑部,甚至危及生命。欧洲医学真菌学联盟(ECMM)的毛霉菌病的诊断与管理指南强调,治疗毛霉菌病策略包括早期诊断、系统性

抗真菌治疗、控制基础疾病以及适当的手术清创治疗^[11]。一线药物治疗首选两性霉素 B,不能耐受者选择 AmBL,建议剂量为 5 mg/kg/d,中枢神经系统感染者最高剂量为 10 mg/kg/d,但需注意顽固性低钾、肾损伤和过敏反应,临床实际应用剂量需根据患者具体病情而定。欧洲白血病感染会议(ECIL-6)建议使用泊沙康唑作为挽救或维持疗法^[12],而欧洲临床微生物与感染病学学会(ESCMID)/ECMM 指南则建议以一定剂量(200 mg q6h,口服)将其用作一线治疗;鼻脑型和皮肤软组织病变建议手术治疗。在治疗毛霉菌病中,潜在危险因素的逆转至关重要,如血糖控制、粒细胞缺乏恢复,糖皮质激素、免疫抑制剂减量或减停等^[13]。鞘内注射 AmBL 治疗脑毛霉菌感染的文献较少,鞘内注射 AmBL 治疗隐球菌脑膜炎有不错疗效,需注意鞘内注射常见的相关并发症^[14-15],如尿潴留和下肢运动感觉障碍等。研究^[16-19]表明,通过与地塞米松混合注射、用自身脑脊液稀释药物、缓慢注射并多次回抽、脱水治疗使脑脊液压力降至 180 mmH₂O 以下,再进行注射以及控制单次 AmBL 剂量在 0.5 mg 以下,是减少发生 AmBL 鞘内注射不良反应的方法。

本例患者鼻腔分泌物真菌培养见根霉菌生长,经手术获取病变组织,病理结果提示毛霉菌感染,且有鼻窦炎、眶周感染、眼球受累、颅内脓肿等表现,诊断为鼻-眼-脑型毛霉菌感染。治疗予泊沙康唑联

合 AmBL 系统抗真菌治疗,同时积极手术清除坏死组织。由于 AmBL 透过血脑屏障的能力较差,在脑脊液中很难达到较高的药物浓度,为抢救治疗脑毛霉菌感染,首先给予甘露醇脱水后,再给予 AmBL (单次剂量 0.5 mg) 联合地塞米松 (单次剂量 5 mg) 鞘内注射 2 次/周,治疗 4 周后复查头颅 MRI 提示双侧额叶感染性病变更明显缩小。左眼睑内眦部坏死组织结痂,后续经再次鼻窦清创 + 左眼眶扩创 + 带蒂皮瓣转移修复 + 筋膜瓣成形修复术,院外继续泊沙康唑治疗,随访 2 个月患者仍存活。鼻 - 眼 - 脑型毛霉菌感染病情凶险,进展迅速,早发现、早诊断是提高治愈率的关键。手术清创联合泊沙康唑及 AmBL 是有效的治疗方案,鞘内注射 AmBL 需警惕其不良反应。

[参考文献]

[1] Gazzoni AF, Capilla J, Mayayo E, et al. Efficacy of intrathecal administration of liposomal amphotericin B combined with voriconazole in a murine model of cryptococcal meningitis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(3): 223 - 227.

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

[3] Gupta S, Goyal R, Kaore NM. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: battle with the deadly enemy[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 72(1): 104 - 111.

[4] Karadeniz Ugurlu S, Selim S, Kopar A, et al. Rhino-orbital mucormycosis: clinical findings and treatment outcomes of four cases[J]. *Turk J Ophthalmol*, 2015, 45(4): 169 - 174.

[5] 齐瑶, 赵明峰, 邓琦, 等. 血液病合并毛霉菌病七例报道并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(11): 943 - 947.

[6] 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.

[7] Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, et al. Breaking the mold: a review of mucormycosis and current pharmacological treatment options[J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(9): 747 - 757.

[8] Palejwala SK, Zangeneh TT, Goldstein SA, et al. An aggressive multidisciplinary approach reduces mortality in rhinocerebral mucormycosis[J]. *Surg Neurol Int*, 2016, 7: 61.

[9] Prabhu S, Alqahtani M, Al Shehabi M. A fatal case of rhinocerebral mucormycosis of the jaw after dental extractions and review of literature[J]. *J Infect Public Health*, 2018, 11(3): 301 - 303.

[10] 李孟达, 叶俊杰. 鼻 - 眼 - 脑型毛霉菌病的研究现状[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(8): 629 - 633.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis [J]. *Med Mycol*, 2018, 56(Suppl 1): 93 - 101.

[14] Xie HT, Luo P, Li ZL, et al. Continuous intrathecal administration of liposomal amphotericin B for treatment of refractory *Cryptococcus neoformans* encephalitis: a case report[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 780 - 784.

[15] Alvarez-Uria G, Midde M, Battula J, et al. Safety and tolerability of intrathecal liposomal amphotericin B (AmBisome) for cryptococcal meningitis: a retrospective study in HIV-infected patients[J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2018, 5(5): 77 - 81.

[16] 王明华, 颜明明, 孙佩男, 等. 两性霉素 B 脂质体联合鞘内注射两性霉素 B 治疗隐球菌脑炎 1 例[J]. *上海医药*, 2015, 36(23): 39 - 41.

[17] 张昕, 涂波, 范荣, 等. 鞘内注射两性霉素 B 治疗隐球菌脑膜炎的 META 分析 [J]. *中国真菌学杂志*, 2012, 7(3): 136 - 141.

[18] 王立忠, 刘洪泉. 毛霉菌致颅内感染一例[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(4): 274.

[19] 段晓光, 张晓娟, 王岩, 等. 颅内毛霉菌感染的诊治[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(7): 893 - 895.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:高陆,彭志元,冯永怀,等. 泊沙康唑联合两性霉素 B 脂质体治疗鼻 - 眼 - 脑型毛霉菌病 1 例并文献复习[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(7): 663 - 667. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20217900.

Cite this article as: GAO Lu, PENG Zhi-yuan, FENG Yong-huai, et al. Posaconazole combined with amphotericin B liposome for the treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis: a case report and literature review[J]. *Chin J Infect Control*, 2021, 20(7): 663 - 667. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20217900.