

诊疗经验

慢性髓系白血病合并 HIV 感染 1 例报告并文献复习*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 董培源 邓理南 孙汉英 孟凡凯*, 武汉 430030

关键词 慢性髓系白血病; HIV 感染

中图分类号 R512.91; R733.72

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180127

慢性髓系白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 细胞遗传学特点是 Ph 染色体即染色体 9 和 22 长臂的相互易位, 染色体核型分析为 $t(9;22)(q34;q11)$, 由此产生 BCR-ABL1 融合基因^[1], 导致持续性激活的酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TK)。伊马替尼作为第一代酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 彻底改变了 CML 的治疗和预后。1975 年, 全球 CML 患者的 5 年相对生存率是 34.2%, 随着伊马替尼的使用, 10 年整体生存率升至 84%^[2]。CML 患者的临床反应与血浆伊马替尼的浓度有关, 分子学反应通过检测 RQ-PCR BCR-ABL 定量评估, 早期分子学缓解预示着较长的生存期^[2,3], 故早期评估、坚持服用 TKIs 类药物、定期监测和及时干预将有助于获得较好的疗效。现报告 1 例 CML 经伊马替尼治疗后持续粒细胞减少患者的临床特点, 并复习相关文献, 以提高临床医师对 CML 患者合并 HIV 感染的认识。

病例资料

患者男, 53 岁。因“确诊慢性髓系白血病 3 年, 乏力、低热 2 个月”于 2017 年 4 月 16 日入院。患者 3 年前因头晕、乏力在当地医院体检发现脾脏肿大 (左侧肋缘下 9 cm), WBC $35 \times 10^9/L$, Hb 101 g/L, PLT $98 \times 10^9/L$, 到我院行骨髓细胞学: 骨髓增生极度活跃, 粒系 92%, 红系 4.7%, 淋巴细胞 3.3%, JAK2 基因阴性, BCR/ABL p210 阳性, 染色体核型分析: 46, XY, $t(9;22)(q34;q11)[10]/46, XY[10]$, 诊断为慢性髓系白血病慢性期, Sokal 评分系统^[4]为中危组, 口服格尼可 (400 mg/d), 9 d 后白细胞下降至 $0.96 \times 10^9/L$, 改服格尼可 200 mg/d, 后 WBC 一直在 $1.3 \times 10^9/L \sim 2 \times 10^9/L$ 之间, 患者服药期间未按医嘱来院复查 BCR/ABL 定量, 在 2016 年 10 月查 BCR/ABL 定量 46% (IS 值 0.38), BCR/

ABL p210 未见突变耐药, 2017 年 2 月 BCR/ABL 定量 13.82%, 维持口服格尼可 200 mg/d。近 2 个月患者乏力加重, 伴气喘、咳嗽、咳痰, 痰为黄色脓痰, 低热, 2017 年 4 月 15 日在当地医院就诊, 查血常规: WBC $0.91 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $0.38 \times 10^9/L$, Hb 57 g/L, PLT $102 \times 10^9/L$, 患者为求进一步诊治, 遂来我院, 门诊以“慢性髓系白血病并肺部感染”收入院。

入院查体: T 37℃, P 108 次/min, R 22 次/min, BP 105/80 mmHg, 神志清楚, 精神差, 消瘦, 查体合作。全身皮肤巩膜无黄染及出血点。浅表淋巴结未及明显肿大。颈软, 气管居中, 甲状腺不大。咽无充血, 双侧扁桃体无肿大。胸廓对称无畸形, 胸骨无压痛。双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音。心率 108 次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, Murphy 征(-), 肾区无叩击痛, 肠鸣音正常, 双下肢无水肿, 肌力、肌张力及感觉正常, 病理征(-)。个人史问出冶游史。

辅助检查: 血常规: WBC $0.66 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $0.42 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $0.19 \times 10^9/L$, Hb 53.0 g/L, PLT $117.0 \times 10^9/L$ 。凝血酶原时间 14.8 s, 纤维蛋白原 6.91 g/L, 活化部分凝血活酶时间 50.0 s, D-D 二聚体定量 1.17 $\mu g/mL$ 。乳酸脱氢酶 361 U/L, 超敏 C 反应蛋白 187.3 mg/L, 降钙素原 0.24 ng/mL。AST 42 U/L, TP 72.2 g/L, ALB 35.3 g/L, GLO 36.7 g/L, TBil 18.8 $\mu mol/L$, DBil 7.8 $\mu mol/L$, AKP 340 U/L, γ -GT 181 U/L, Na^+ 133.5 mmol/L, Cl^- 94.4 mmol/L, 余未见明显异常。EB 病毒 DNA (外周血单个核细胞) < 500 拷贝/mL, 巨细胞病毒 (DNA) < 最低检测限。伊马替尼浓度 < 20 ng/mL。传染病学检查: HIV 抗体筛查试验 (酶联免疫吸附试验) 阳性和 HIV 确认试验 (免疫印迹试验) 阳性, 乙肝表面抗原、丙肝抗体和梅毒螺旋体抗体均阴性。免疫全套: 正常。风湿全套: 阴性。G

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (No: 81570110)

* 通信作者: 孟凡凯, E-mail: doctormeng@163.com

及 GM 实验:阴性。外周血淋巴细胞分类:总 T 淋巴细胞($CD3^+CD19^-$)(#)96 个/ μL ,总 B 淋巴细胞($CD3-CD19^+$)(#)17 个/ μL ,T 辅助/诱导性 T 淋巴细胞($CD3+CD4^+$)0.45%,抑制/细胞毒性 T 淋巴细胞($CD3+CD8^+$)57.67%。胸部 CT:双肺弥漫性磨玻璃样改变,考虑感染性病变,建议复查;右肺散在微小、小结节;左肺散在条索灶;纵隔淋巴结增多增大;少量心包积液;肝右叶点状致密影,肝内钙化灶后肝内胆管结石可能;左侧肾上腺结合部增粗。骨髓细胞学:骨髓增生重度减低, $G=49\%$, $E=8\%$, $G/E=6.13:1$;粒系比例大致正常,中性粒细胞各阶段比例正常或偏高,形态未见明显异常。红系比例偏低,以晚幼红细胞为主,形态未见明显异常,成熟红细胞形态大小未见明显异常。淋巴细胞比例偏高,均为成熟淋巴细胞。全片未见巨核细胞,血小板散在,聚集易见。意见:三系增生减低骨髓象,请结合活检考虑。骨髓细胞活检:骨髓增生略减低(40%),粒红比增大,粒系以中幼以下阶段细胞为主,红系少见,全片未找到巨核细胞,淋巴细胞少见。意见:红系、巨核系统增生减低,请结合临床考虑。流式: $CD34+CD117+HLADR$ +髓系原始细胞占全部有核细胞 0.78%,比例不高,中性粒细胞比例偏低,以早中阶段粒细胞为主,其他阶段粒细胞少见。嗜酸性粒细胞占全部有核细胞 11.55%,比例明显偏高,B 淋巴细胞以成熟阶段 B 淋巴细胞为主,未见明显异常幼稚 B 淋巴细胞。有核红细胞比例明显偏高。BCR/ABL 定量 23.54%。

综合上述临床特点,该患者诊断为:①CML 分子学未缓解期并间质性肺炎;②艾滋病。住院期间给予患者去甲万古霉素、伏立康唑、比阿培南抗感染,并用甲泼尼龙治疗间质性肺炎,奥司他韦抗病毒等治疗,同时予以输血、粒细胞集落刺激因子等对症支持治疗,患者体温波动在 $36\sim 37^{\circ}\text{C}$ 。1 周后患者及其家属坚持要求出院。出院时血常规:WBC $0.58\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $0.39\times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞 $0.17\times 10^9/\text{L}$,Hb 60 g/L,PLT $121\times 10^9/\text{L}$ 。出院后 9d 死于间质性肺炎、呼吸衰竭。

讨 论

CML 是一种骨髓增殖性疾病,根据临床表现,可分为慢性期、加速期和急变期。CML 慢性期(CML-chronic phase,CML-CP)患者多有乏力、低热、多汗、体重减轻等代谢亢进症状,常以脾大为最显著体征。白细胞计数明显升高,常超过 $20\times 10^9/\text{L}$,可

达 $100\times 10^9/\text{L}$ 以上,血片中性粒细胞显著增多。2001 年开始的一项著名国际干扰素和 STI571 随机(international randomized study of interferon and STI571,IRIS)研究证实了伊马替尼相对于干扰素和阿糖胞苷治疗 CML-CP 的有效性,完全分子生物学反应(complete cytogenetic response,CCyR)与血浆伊马替尼低谷浓度 $>1\,000\text{ ng/mL}$ 有关,此外,高浓度的伊马替尼可以提高主要分子生物学反应(major molecular response,MMR)和无事件生存(event-free survival,EFS)^[3]。IRIS 研究 8 年随访结果表明伊马替尼组 EFS 率为 81%,无进展生存率为 92%,MMR 率为 86%^[5]。自此研究之后,CML-CP 首选治疗为 TKI,推荐首选伊马替尼 400 mg,1 次/d^[6]。

TKI 的不良反应主要有骨髓抑制、皮疹、头痛、关节痛和水肿等^[7],认为 TKI 在抑制 BCR-ABL1 的同时,也抑制了其他酪氨酸激酶,但是这种解释在实际应用中很难确定^[8]。35%~45% 的患者在慢性期使用伊马替尼治疗会出现中性粒细胞减少^[9,10],这预示着较低的 CCyR 及较高的疾病进展,故早期评估、坚持服用 TKIs 类药物、定期监测和及时干预将有助于获得较好的疗效。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)^[11]指出对于该类严重中性粒细胞减少的患者暂停使用伊马替尼,直到中性粒细胞计数 $>1.5\times 10^9/\text{L}$ 。

相对于健康个体,初诊 CML 患者的髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)显著增多,使用伊马替尼后,MDSCs 可降至正常水平^[12]。MDSCs 具有免疫抑制功能,可以抑制 T 细胞的增殖和活动^[13]。CML 患者在初诊时 $CD4+T$ 淋巴细胞较低,而 $CD8+T$ 淋巴细胞未见明显减少,随着伊马替尼的使用, $CD4+T$ 淋巴细胞依然较低,但 $CD8+T$ 淋巴细胞则明显下降^[14]。Legros 等^[15]报告,尽管随着伊马替尼的使用,CML 患者的淋巴细胞数目减少,但 $CD4/CD8$ 的比值相对稳定。

艾滋病是获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome,AIDS)的简称,系由人类免疫缺陷病毒(human immune deficiency virus,HIV)引起的慢性传染病。本病主要经性接触、血液及母婴传播。根据感染后临床表现及症状严重程度,将 HIV 感染的全过程分为急性期、无症状期和艾滋病期。 $CD4+T$ 淋巴细胞是 HIV 感染最主要的靶细胞。HIV 感染人体后,出现 $CD4+T$ 淋巴细胞进行性减少, $CD4+/CD8+T$ 淋巴细胞比值倒置现象,这与本例患者淋巴细胞亚群分析结果较一致。

AIDS 患者的细胞免疫功能受损,易并发各种严重机会性感染和肿瘤,最常见的机会性感染是肺孢子菌肺炎,临床表现为呼吸困难逐渐加重,伴有发热、干咳、胸闷,胸部 X 线检查可见双肺从肺门开始的弥漫性网状结节样间质浸润,肺部 CT 显示双肺毛玻璃状改变^[16],这与该患者的临床表现较一致。绝大多数在中性粒细胞缺乏期间出现发热的患者,感染部位不明显或难以发现,常常也无病原学阳性的培养结果^[17]。本例重视了真菌病的防治,未进行动脉血气分析和病原学检查,如痰液或支气管肺泡灌洗/肺活组织检查等筛查肺孢子菌的包囊或滋养体,未试用复方磺胺异噁唑治疗肺孢子菌肺炎,实属遗憾。此外,AIDS 患者的血液系统也有较为显著的改变,一方面由于 HIV 感染后并发的各种机会性感染或恶性肿瘤,另一方面则是药物的副作用^[18]。在 HIV 阳性的患者中,63.2% 有一系或多系血细胞减少,贫血、血小板减少和中性粒细胞减少分别占 59.6%、12.1% 和 21.6%^[18]。

该病例初诊为 CML,且 BCR/ABL 阳性,治疗首选伊马替尼(400 mg/d)。仅开始治疗 5~10 d 后白细胞显著下降,故伊马替尼改为 200 mg/d。患者服药期间未按正规方法监测,未能明确体内伊马替尼浓度及疾病进展情况,这为治疗带来了一定的困难。患者本次入院表现为中性粒细胞减少,推测可能由于伊马替尼对骨髓系统的抑制,也不能排除由 HIV 感染所致或二者的联合作用。

虽然 CML 和 AIDS 患者均会出现 T 淋巴细胞的减少,然而 AIDS 患者的 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值倒置,这与本例患者淋巴细胞亚群分析结果较一致。患者无风湿病临床症状和体征,风湿病相关检测均阴性,故可排除风湿病。而患者此次入院出现的低至中等程度热、喘息及双肺弥漫性磨玻璃样改变及 HIV 抗体筛查试验阳性和 HIV 补充试验阳性均符合 AIDS 患者的临床表现。

AIDS 患者由于细胞免疫功能受损,易并发各种严重机会性感染和恶性肿瘤。曾有文献报道在 HIV 阳性患者长期抗逆转录病毒治疗过程中出现非 HIV 相关性血液系统恶性肿瘤,例如 CML,联合使用伊马替尼和抗逆转录病毒治疗可以控制病情并延长患者的寿命^[19]。CML 合并 AIDS 则十分罕见,患者所表现出的中性粒细胞减少极易单纯考虑为药物治疗的副作用。若仅按照粒细胞缺乏的治疗原则进行预防性抗感染治疗,不仅很难阻止感染的进展,同时也延误了 AIDS 的治疗,所以及时诊断并早期干预至

关重要。结合该病例,CML 患者治疗过程中出现不能用药物副作用解释的临床表现时应考虑合并其他疾病可能。如果出现中性粒细胞减少同时合并有艾滋病,应在抗感染治疗的同时,联合使用伊马替尼和抗逆转录病毒药物治疗基础疾病。若中性粒细胞严重减少,应暂停使用伊马替尼,直到中性粒细胞计数 $>1.5 \times 10^9/L$ ^[11]。若出现重症肺炎导致呼吸衰竭时,可以采用无创通气治疗,改善患者的血气分析指标和生活质量^[20]。

参考文献

- 1 Cayssials E, Guilhot F. Chronic myeloid leukemia: immunobiology and novel immunotherapeutic approaches [J]. *BioDrugs*, 2017, 31 (3): 143-149.
- 2 Shanmuganathan N, Hiwase DK, Ross DM. Treatment of chronic myeloid leukemia: assessing risk, monitoring response, and optimizing outcome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58 (12): 2799-2810.
- 3 Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study [J]. *Blood*, 2008, 111 (8): 4022-4028.
- 4 Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia [J]. *Blood*, 1984, 63 (4): 789-799.
- 5 Deininger M, S. G. O'Brien, F. Guilhot, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib [J]. *Blood*, 2009, 114 (22): 1126.
- 6 O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (11): 994-1004.
- 7 Patel AB, Wilds BW, Deininger MW. Treating the chronic-phase chronic myeloid leukemia patient: which TKI, when to switch and when to stop? [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10 (7): 659-674.
- 8 Deininger MW, Manley P. What do kinase inhibition profiles tell us about tyrosine kinase inhibitors used for the treatment of CML [J]? *Leuk Res*, 2012, 36 (3): 253-261.
- 9 Nagai T, Takeuchi J, Dobashi N, et al. Imatinib for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results of a prospective study in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2010, 92 (1): 111-117.
- 10 Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (9): 645-652.
- 11 Zhao Y, Tan Y, Wu G, et al. Berbamine overcomes imatinib-induced neutropenia and permits cytogenetic responses in Chinese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2011, 94 (2): 156-162.
- 12 Giallongo C, Parrinello N, Brundo MV, et al. Myeloid derived suppressor cells in chronic myeloid leukemia [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 107.

(下转第 88 页)

- related to hepatitis b virus[J]. Korean J Hepatol,2008,14(3):381-386.
- 4 韩伟,刘宇琼,孙雷.阿德福韦酯引起肾功能损害一例[J]. Chin Hepatol,2005,10(4):290-290.
- 5 Mateo Lourdes, Holgado Susana, Mari oso Maria Luisa, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients[J]. Clin Rheumatol,2016,35(5):1271-1279.
- 6 Viganò Mauro, Massironi Sara, Lampertico Pietro, et al. Transient elastography assessment of the liver stiffness dynamics during acute hepatitis B. Eur [J]. Gastroenterol Hepatol,2010,22(2):180-184.
- 7 Bleasby Kelly, Hall Laura A, Perry Jennifer L, et al. Functional consequences of single nucleotide polymorphisms in the human organic anion transporter hOAT1 (SLC22A6) [J]. Pharmacol Exp Ther,2005,314(2):923-931.
- 8 张楠,黄爱,汪丽娟,等.阿德福韦酯肾病误诊为原发性骨质疏松症 1 例[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2012,5(4):316-319.
- 9 樊伟,丁峰.阿德福韦酯治疗导致 Fanconi 综合征 1 例及文献复习[J]. 上海医药,2013,34(1):15-17.
- 10 Wu C,Zhang H,Qian Y,et al. Hypophosphatemic osteomalacia and renal fanconi syndrome induced by low-dose adefovir dipivoxil:a case report and literature review suggesting ethnic predisposition [J]. J Clin Pharm Ther,2013,38(4):321-326.
- 11 Hiroyuki Eguchi, Munehisa Tsuruta, Junichi Tani, et al, Hypophosphatemic osteomalacia due to drug-induced fanconi syndrome associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B [J]. Intern Med,2014,53(3):233-237.
- (2017-06-03 收稿 2017-09-25 修回)

(上接第 84 页)

- 13 Youn JI, Gabrilovich DI. The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity[J]. Eur J Immunol,2010,40(11):2969-2975.
- 14 Thiant S,Moutuou MM,Laflamme P,et al. Imatinib mesylate inhibits STAT5 phosphorylation in response to IL-7 and promotes T cell lymphopenia in chronic myelogenous leukemia patients[J]. Blood Cancer J,2017,7(4):e551.
- 15 Legros L,Ebran N,Stebe E,et al. Imatinib sensitizes T-cell lymphocytes from chronic myeloid leukemia patients to fasl-induced cell death: a brief communication[J]. J Immunother,2012,35(2):154-158.
- 16 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(第三版)[J]. 中华传染病杂志,2015,33(10):577-593.
- 17 中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[J]. 中华血液学杂志,2012,33(8):693-696.
- 18 Vaughan JL,Wiggill TM,Alli N,et al. The prevalence of HIV seropositivity and associated cytopenias in full blood counts processed at an academic laboratory in soweto, south africa [J]. S Afr Med J,2017,107(3):264-269.
- 19 Schlager R,Fisher JG,Flamm MJ,et al. Chronic myeloid leukemia and HIV-infection[J]. Leuk Lymphoma,2009,49(6):1155-1160.
- 20 刘强. 无创呼吸机辅助呼吸在重症肺炎致呼吸衰竭抢救中的应用[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(03):240-241.
- (2017-07-18 收稿 2017-10-20 修回)

通 知

尊敬的作者和读者:

本刊从 2018 年 1 月 1 日起,所有稿件,收到审稿费后才视为投稿成功。审稿费未交的稿件均视为投稿未完成,不能进行送审。请大家投稿后尽快邮寄审稿费,以免耽误送审时间。

非常感谢您对本编辑部的支持!

汇款地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮 编:430030

本刊编辑部