

2例儿童急性淋巴细胞白血病合并肺孢子肺炎并文献复习

陈虹馨, 叶富基, 吴学东*

南方医科大学南方医院儿科, 广东 广州

收稿日期: 2021年12月11日; 录用日期: 2022年1月11日; 发布日期: 2022年1月21日

摘要

目的: 探讨儿童急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)合并肺孢子肺炎(*Pneumocystis pneumonia*, PCP)与艾滋病(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)合并PCP在临床症状、影像学及治疗方面的不同。方法: 回顾性分析我院2015年至今经病原学确诊为PCP的ALL患儿, 与从CNKI数据库、万方资源数据库、PubMed数据库、Science Online数据库中以“艾滋病/AIDS”、“肺孢子肺炎/*Pneumocystis pneumonia*”为关键词检索AIDS合并PCP的相关文献, 比较两类患者的临床症状、影像学表现及治疗。结果: 我院2例确诊为ALL合并PCP, 余疑似病例在经验性用药后均治愈。2例病例起病时均有发热伴干咳、气促, 双肺可闻及少量湿啰音, 血氧饱和度下降, 使用无创辅助通气治疗可维持正常, 乳酸脱氢酶(LDH)无明显上升, HRCT均呈斑片状密度增高影, 1例出现实变影, 另1例出现散在结节状致密影。2例均行纤维支气管镜肺泡灌洗, 高通量检查确诊为PCP, 予卡泊芬净、TMP-SMZ、糖皮质激素治疗后好转。结论: ALL合并PCP与AIDS合并PCP的临床症状、影像学表现及治疗基本一致, 但ALL合并PCP起病时LDH无明显上升, 肺部阳性体征较AIDS合并PCP更为常见。

关键词

儿童血液病, 急性淋巴细胞白血病, 肺孢子肺炎, 复方磺胺甲噁唑

Two Cases of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Combined with *Pneumocystis Pneumonia* and Literature Review

Hongxin Chen, Fuji Ye, Xuedong Wu*

Department of Pediatrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou Guangdong

*通讯作者。

文章引用: 陈虹馨, 叶富基, 吴学东. 2例儿童急性淋巴细胞白血病合并肺孢子肺炎并文献复习[J]. 亚洲儿科病例研究, 2021, 9(2): 9-17. DOI: 10.12677/acrp.2021.92002

Abstract

Objective: The objective is to explore the differences in clinical symptoms, imaging and treatment between childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) combined with *Pneumocystis pneumonia* (PCP) and AIDS combined with PCP. **Methods:** A retrospective analysis of childhood ALL diagnosed with PCP in our hospital from 2015 to the present, was compared with literature searched by “艾滋病/AIDS” and “卡氏肺孢子虫肺炎/*Pneumocystis pneumonia*” as keywords from CNKI database, Wanfang Resource database, PubMed database and Science Online database, to find out the differences in clinical symptoms, imaging manifestations and treatment of the two types of patients. **Results:** Two patients in our hospital were diagnosed with ALL combined with PCP, and the remaining suspected patients were cured after empirical treatment. Both patients had fever with dry cough and shortness of breath of onset, a few moist rales over lung fields and oxygen saturation decreased. Both could maintain the normal arterial oxygen with the help of non-invasive ventilation. Lactate dehydrogenase (LDH) didn't increase significantly. Both HRCT showed patchy opacities, one case had consolidation, and the other had scattered nodules. Patients underwent fiberoptic bronchoscopies and bronchoalveolar lavage, high-throughput examination confirmed the diagnosis of PCP, and both improved after the treatment with caspofungin, TMP-SMZ, and glucocorticoids. **Conclusion:** The clinical symptoms, imaging manifestations and treatment of ALL combined with PCP and AIDS combined with PCP are similar, but LDH does not increase significantly at the onset of ALL combined with PCP, and positive lung signs are more common than AIDS combined with PCP.

Keywords

Childhood Hematology, Acute Lymphocytic Leukemia, *Pneumocystis Pneumonia*, Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肺孢子肺炎(PCP)是一种间质性浆细胞性肺炎,其病原体肺孢子菌是一种真菌且广泛存在于哺乳动物肺组织内[1]。临床上 PCP 常见于使用大量免疫抑制剂、化疗药物及免疫缺陷病的患者中,尤其是艾滋病(AIDS)患者,PCP 为该类患者的主要致死病因。目前临床上常用磺胺甲噁唑与甲氧苄啶的复合制剂,即复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)治疗 PCP。在急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿化疗过程中,由于化疗药的细胞毒性作用,患儿长期处于骨髓抑制状态,此时亦容易出现肺孢子菌机会性感染。有文献报道,未予 TMP-SMZ 进行预防治疗的 ALL 患儿,PCP 的患病率可达 15%~20% [2],而在合并感染肺炎致死的 ALL 患儿中,病原体为肺孢子菌的占 12%~28% [3]。因此在儿童 ALL 化疗方案中,均建议常规予 TMP-SMZ 进行预防。但仍有少数 ALL 患儿会感染 PCP。在此报道 2 例经过肺泡灌洗液高通量检查后明确为肺孢子菌感染的 ALL 病例,同时复习相关文献,为该类疾病的临床诊断、相关治疗提供一定的参考。

2. 临床资料

病例 1: 患儿,男,16 岁,2018-11 因发热就诊,血常规见两系减少,骨髓穿刺确诊为急性淋巴细胞

白血病。2018-11 开始予 CCCG-ALL-2015 方案治疗, 治疗期间患儿自行减量服用 TMP-SMZ, 至 2020-02 患儿已进入中危晚期维持治疗。2020-05 患儿出现发热 2 天, 热峰 39℃。胸片(如图 1 所示): 双肺纹理增粗、增多, 见散在分布斑片斑点状密度增高影, 双下肺病灶部分呈片状高密度, 内见“支气管充气征”, 病灶以双侧肺门对称分布。胸部 CT (如图 2 所示): 双肺透亮度减低, 内见弥漫多发斑片状及片状密度增高影, 边界模糊, 部分实变。住院期间患儿仍间断发热, 伴间断单声干咳, 呼吸 33~64 次/分, 双肺可闻及散在湿啰音, LDH 波动于 237~326 U/L, 血气分析: PaO₂ 48 mmHg, PaCO₂ 35 mmHg, BE 1.8 mmol/L, K⁺ 3 mmol/L, Na⁺ 137 mmol/L, LA 1.5 mmol/L, Hct 31%。予高通量辅助通气后血氧饱和度仅维持于 92%~95%。经家属同意后进行气管插管术予有创呼吸机辅助通气, 同时进行纤维支气管镜检查, 肺泡灌洗液送检高通量, 确诊为耶氏肺孢子菌、细环病毒感染。予卡泊芬净 50 mg/m² qd、复方磺胺甲噁唑 0.96 g q6h、地塞米松 5 mg bid 抗感染治疗 13 天后患儿好转, 复查胸部 CT (如图 3 所示): 1) 原双肺多发炎症较前已基本吸收, 现双肺下叶后基底段少许慢性炎症; 2) 右肺上叶尖段、前段结节, 考虑炎性结节。

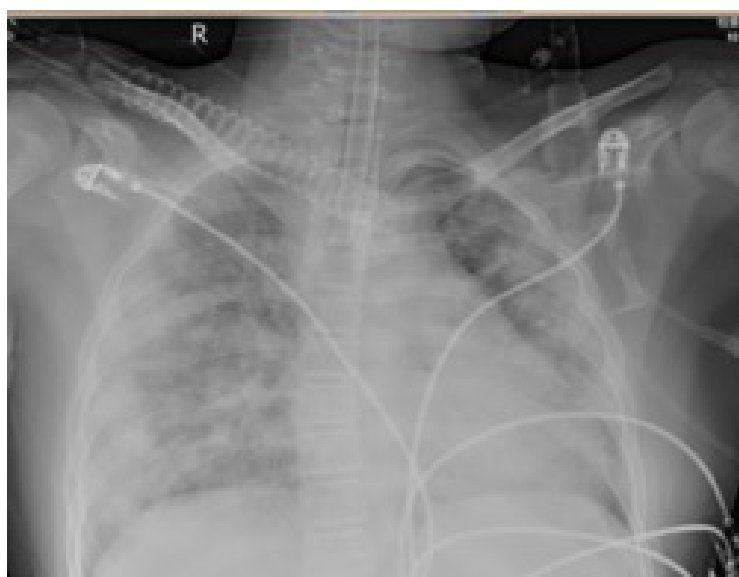
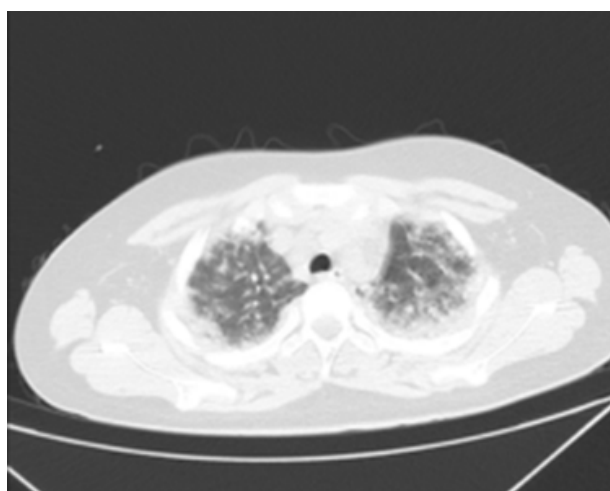
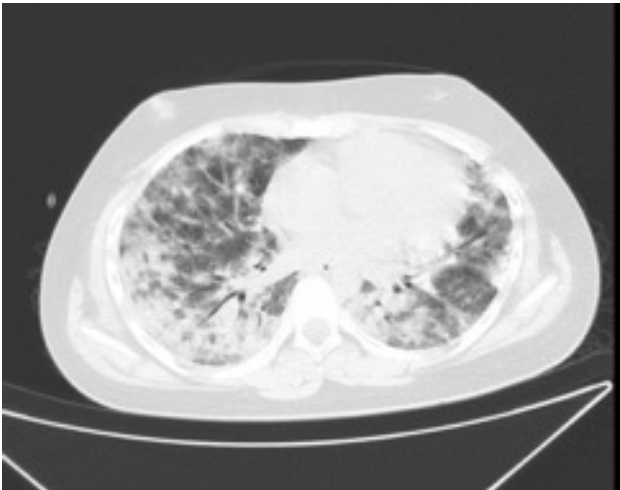


Figure 1. The chest radiograph before treatment of case 1

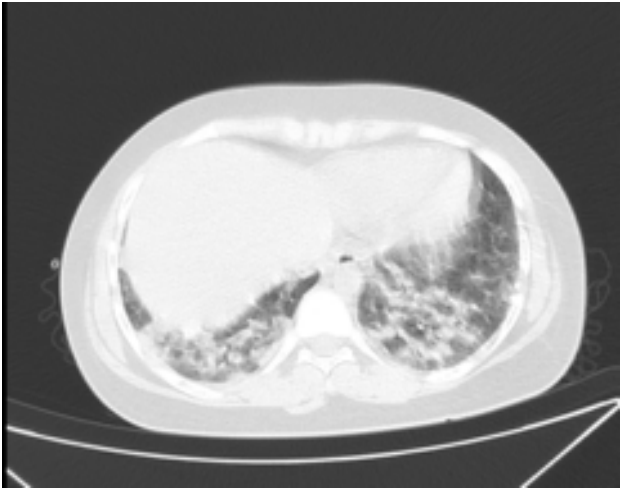
图 1. 病例 1 治疗前胸片



(a)

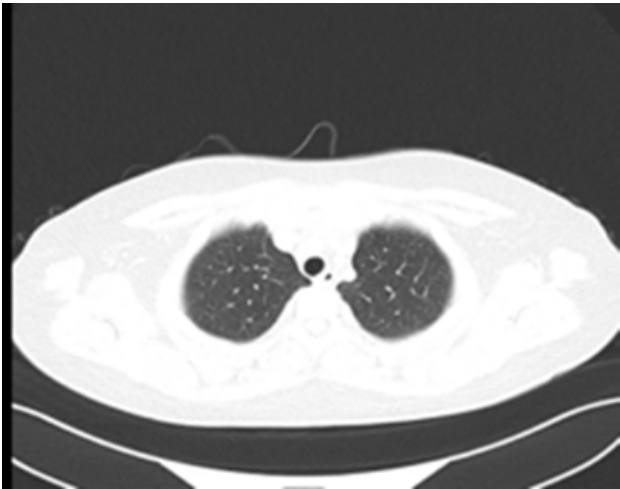


(b)



(c)

Figure 2. The chest CT before treatment
图 2. 治疗前 CT 图像



(a)

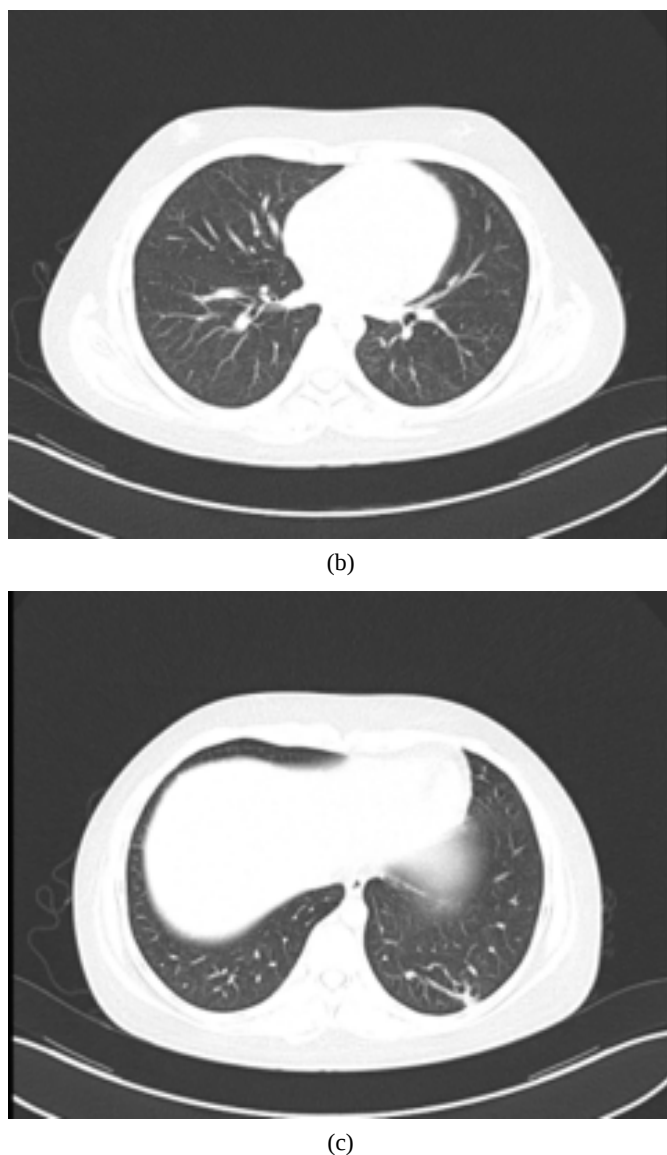
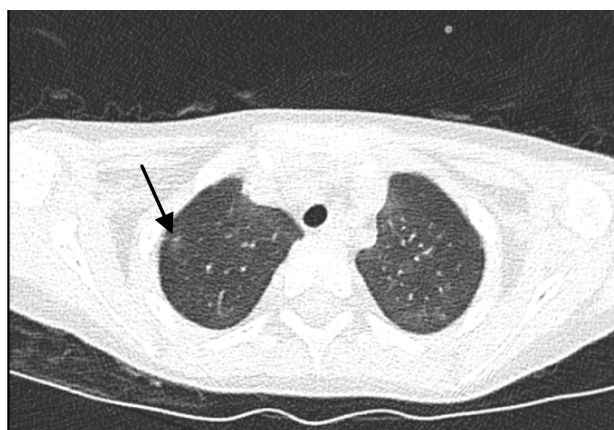
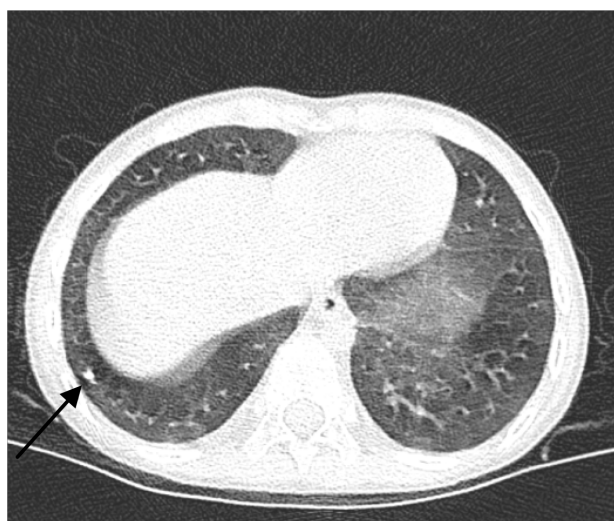


Figure 3. The chest CT after 13 days' treatment
图 3. 治疗 13 天后 CT 图像

病例 2: 患儿, 男, 6 岁, 2020-06 发现左侧颈部一蚕豆大小肿物及全身针尖样出血点, 骨髓穿刺确诊为急性淋巴细胞白血病。2020-07 开始予 CCCG-ALL-2020 方案治疗。因患儿存在 G-6-PD 缺乏症, 使用磺胺药存在溶血风险, 化疗期间未予 TMP-SMZ 服用。患儿 CAT 治疗结束 5 天后出现发热伴咳嗽, 热峰 38℃。胸部 CT (如图 4 所示): 双肺散在多发结节状、斑片状密度增高影, 边缘模糊, 以双下肺较明显; 右肺下叶外基底段见一小结节状致密影。住院期间患儿出现干咳、气促, 三凹征明显, 听诊双肺呼吸音粗, 右下肺可闻及少许湿性啰音, LDH 波动于 298~405 U/L, 血氧饱和度一过性下降至 88%, 低流量给氧后呼吸频率仍波动于 30~60 次/min, 后调整为高流量无创通气给氧。经家属同意后行纤维支气管镜检查, 肺泡灌洗液送检高通量, 确诊为卡氏肺囊虫感染。予卡泊芬净 50 mg/m² qd、复方磺胺甲噁唑 25 mg/kg q6h、甲泼尼龙 1 mg/kg 抗感染治疗, 患儿未出现明显溶血情况。治疗 5 天后患儿好转, 复查胸部 CT (如图 5 所示): 原双肺散在多发炎症较前吸收; 右肺下叶外基底段小钙化灶。



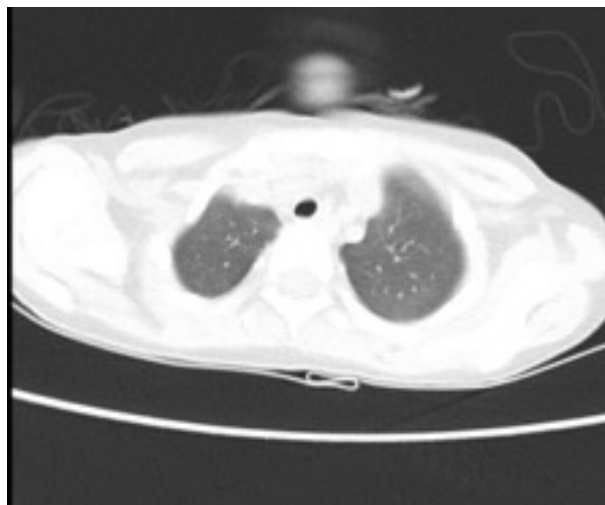
(a)



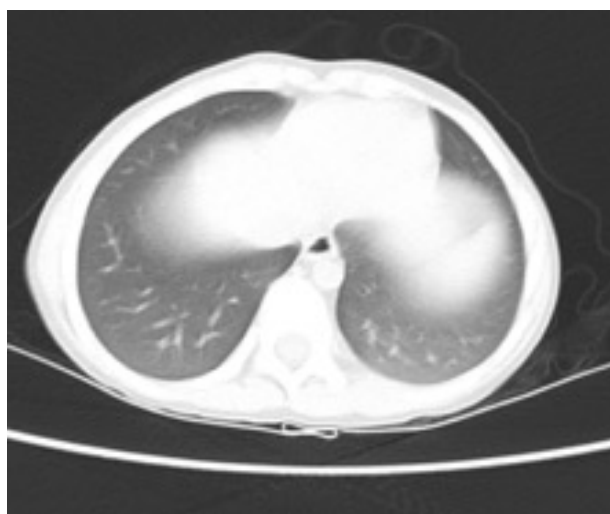
(b)

Figure 4. The chest CT before treatment (the black arrow indicates nodular shadows of increased density)

图 4. 治疗前 CT 图像(黑色箭头指示结节状密度增高影)



(a)



(b)

Figure 5. The chest CT after 8 days' treatment**图 5.** 治疗 8 天后 CT 图像

3. 讨论及相关文献复习

PCP 是由肺孢子虫引起的一种间质性肺炎, 由于肺孢子虫在肺组织内扩散, 致肺内细胞广泛受损、肺泡毛细血管通透性增加、乳酸脱氢酶(LDH)显著升高, 而形成间质性浆细胞性肺炎。肺孢子虫在正常人群中为隐匿性感染, 而在艾滋病患者中, 尤其是当 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数 $< 50/uL$ 时, PCP 为最常见的机会性感染[4]。同时 PCP 也是艾滋病患者最主要的死亡病因[5], 当肺孢子虫在肺泡内大量繁殖, 引起肺毛细血管阻滞并降低肺泡表面活性物质含量时, 患者最终出现呼吸衰竭而致死亡。艾滋病合并 PCP 以发热、进行性呼吸困难、干咳、发绀为主要临床表现, 伴 LDH 升高, 肺部阳性体征少, 胸部 X 线多呈双肺弥漫性病变、弥漫性毛玻璃样改变[6] [7] [8] [9]。胸部 CT 相较胸片更敏感, 在 AIDS 合并 PCP 的胸部 CT 特点的相关文献分析中, 肺部病变以中央部或肺门对称性分布常见, 多为肺纹理增粗的间质性肺炎改变, 少数可有肺部实变影、结节状影[10], 根据 CT 的表现还可将 PCP 细分为膜玻璃型、间质型(网织结节型)、肺气肿型和斑片-大片型这几种类型[11]。确诊 PCP 的金标准以肺泡灌洗液、诱导痰、肺组织活检染色检出病原体为准, 但总体检出率低, 目前主要依靠临床诊断为主。对于诊断明确的 AIDS 患者, 若 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数 $< 200/uL$, 可予 TMP-SMZ 预防性用药; 合并 PCP 的患者, 应该及早使用 TMP-SMZ (100 mg/kg/d, 分四次口服)对其进行治疗, 并辅以吸氧、糖皮质激素等对症治疗[7]。

在本文 2 例 ALL 合并 PCP 的病例中, 患儿起病时均是呈发热伴干咳、气促, 双肺可闻及少量湿啰音, 血氧饱和度均出现下降, 后使用高通量给氧维持正常氧分压。两例病例中, 胸部 CT 都呈斑片状密度增高影, 其中由于病例 1 的肺部炎症更为严重, CT 呈实变影, 治疗时间也较病例 2 长; 而病例 2 则出现散在结节状致密影; 这些均与 PCP 的发病表现基本一致。而两例病例中 LDH 均未出现明显上升, 考虑到两例病例均存在 ALL 基础疾病及化疗相关副作用, 且病例数较少, 因此 LDH 是否能作为判断 ALL 病人合并 PCP 发生的指标需进一步研究。查阅文献发现, 血清(1,3)- β -D 葡聚糖(BDG)是一种存在于大多数真菌(包括念珠菌属、曲霉菌属、卡氏肺孢子菌)细胞壁的多糖成分, 可作为敏感度较高的阴性排除指标[12] [13], 因此临床上还可考虑将 BDG 纳入以排查 PCP 感染。Taylor Eddens 等人报道了 1 例儿童 21-三体综合征合并 ALL 的患儿, 在全程口服 TMP-SMZ 预防的情况下, 依然感染了严重的 PCP, 且分子诊断并未发现有关 TMP-SMZ 的耐药突变[14]。该病例说明在免疫力低下且需要呼吸支持治疗的患者中, 需要

考虑到肺孢子感染的可能。本文两例病例均及时进行支气管镜检,送检肺泡灌洗液高通量后确诊为 PCP,予卡泊芬净、TMP-SMZ、糖皮质激素治疗后迅速出现好转,因此临床上怀疑 ALL 患者合并 PCP 感染时,应及早行病原学检查,同时调整药物,可达到预期治疗效果。另有研究证实,即使在 ALL 化疗的维持期停止用 TMP-SMZ 预防性治疗,患儿感染 PCP 的风险仍会增加,高危组甚至可有 70% 的感染风险[15]。同时有研究发现 TMP-SMZ 不仅可有效预防 PCP,还可能具有抗白血病作用[16]。因此推荐,对所有 ALL 患儿,在整个化疗阶段至化疗结束后 6 周至 6 个月,都需要预防性口服 TMP-SMZ,以减少 PCP 的感染风险[17] [18]。对 TMP-SMZ 不耐受、TMP-SMZ 导致骨髓抑制及其他副反应的患者,如本文的病例 2,化疗初期可尝试予小剂量 TMP-SMZ 预防性治疗,同时监测患儿尿常规、肝功等指标,待患儿耐受后再逐渐加量,还可考虑选择喷他脒、氨苯砜和阿托伐醌静脉注射和雾化[19] [20] [21] [22],以减少化疗过程中 PCP 的感染风险。对于 TMP-SMZ 的预防剂量,世卫组织及我国艾滋病诊疗指南上均建议 AIDS 病人每天服用进行预防(TMP 0.16 g 和 SMZ 0.8 g, bid)。而对于儿童 ALL 患者,国外推荐每日或每周 3 d 服用预防剂量(TMP/SMZ 150/750 mg/m²/d) [18]。国外学者研究发现每周 2d 服用预防剂量,与每日或每周 3 d 服用预防剂量相比,可达到同样的预防 PCP 感染效果[23]。甚至有研究发现,每周 1 d 服用大剂量的 TMP-SMZ (TMP/SMZ 300/2500 mg/m²/d)和每周 2/3 d 服用 TMP-SMZ 一样有效[24]。我国相关指南建议儿童 ALL 每周连续 3 d 口服预防剂量(24 mg/kg/d, 分 2 次)。有研究发现,外周血淋巴细胞 < 1.2*10⁹/L 时,予每周 3 d 口服 TMP-SMZ (25 mg/kg/d, 分 2 次)预防,直至淋巴细胞上升至 > 1.2*10⁹/L 后 1 周停用,与每周 3 d 服用预防剂量具有同等的预防治疗效果,且患儿依从性更强[25]。因此对于服药依从性较差的 ALL 患儿,也可考虑以外周血淋巴细胞计数作为预防性治疗指征。

致 谢

该病例报道已获得患方的知情同意,感谢患方提供的宝贵临床资料。

参考文献

- [1] Edman, J.C., Kovacs, J.A., Masur, H., et al. (1988) Ribosomal RNA Sequence Shows *Pneumocystis carinii* to Be a Member of the Fungi. *Nature*, **334**, 519-522. <https://doi.org/10.1038/334519a0>
- [2] Shankar, S.M. and Nania, J.J. (2007) Management of *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia in Children Receiving Chemotherapy. *Pediatric Drugs*, **9**, 301-309. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709050-00003>
- [3] 林媛媛, 梁昌达, 范晓菊, 等. 小儿白血病化疗后并发卡氏肺囊虫肺炎 3 例[J]. 江西医药, 2013, 48(8): 724-726.
- [4] Phair, J., Muñoz, A., Detels, R., et al. (1990) The Risk of *Pneumocystis carinii* Pneumonia among Men Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *New England Journal of Medicine*, **322**, 161-165. <https://doi.org/10.1056/NEJM199001183220304>
- [5] Markowitz, G.S., Concepcion, L., Factor, S.M., et al. (1996) Autopsy Patterns of Disease among Subgroups of an Inner-City Bronx AIDS Population. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, **13**, 48-54. <https://doi.org/10.1097/00042560-199609000-00008>
- [6] 郭秀莲. 128 例艾滋病合并卡氏肺孢子虫肺炎的临床特点[J]. 大家健康(学术版), 2016, 10(9): 186.
- [7] 姚正钢, 邓秋月. 58 例艾滋病合并卡氏肺孢子虫肺炎的临床特点[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(9): 1692-1693.
- [8] 彭平, 唐小平, 胡中伟, 等. 艾滋病合并卡氏肺孢子虫肺炎 107 例[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(4): 637-639.
- [9] Delorenzo, L.J., Huang, C.T., Maguire, G.P., et al. (1987) Roentgenographic Patterns of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in 104 Patients with AIDS. *Chest*, **91**, 323-327. <https://doi.org/10.1378/chest.91.3.323>
- [10] 岳炫彤, 郭颖华, 王涛, 等. 艾滋病合并卡氏肺孢子虫肺炎与其合并肺结核的 CT 诊断[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(10): 696-698+703.
- [11] 史恒瑞, 赵建民, 江铭. 艾滋病合并卡氏肺孢子虫肺炎分型影像学特点及鉴别诊断[J]. 临床医学, 2013, 33(9): 62-64.
- [12] Morjaria, S., Frame, J., Franco-Garcia, A., et al. (2018) Clinical Performance of (1,3) Beta-D Glucan for the Diagnosis

- of *Pneumocystis* Pneumonia (PCP) in Cancer Patients Tested With PCP Polymerase Chain Reaction. *Clinical Infectious Diseases*, **69**, 1303-1309. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1072>
- [13] Atalay, M.A., Koc, A.N., Kaynar, L.G., et al. (2014) Usefulness of (1→3)β-D Glucan in Early Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: A Case Report. *Le Infezioni in Medicina*, **22**, 57-61.
- [14] Eddens, T., Song, E., Ardura, M.I., et al. (2016) A Protracted Course of *Pneumocystis* Pneumonia in the Setting of an Immunosuppressed Child with GMS-Negative Bronchoalveolar Lavage. *Medical Mycology Case Reports*, **11**, 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2016.04.004>
- [15] Poulsen, A., Demeny, A.K., Bang Plum, C., et al. (2001) *Pneumocystis carinii* Pneumonia during Maintenance Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Medical and Pediatric Oncology*, **37**, 20-23. <https://doi.org/10.1002/mpo.1157>
- [16] Levinsen, M., Shabaneh, D., Bohnstedt, C., et al. (2012) *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Prophylaxis during Maintenance Therapy Influences Methotrexate/6-Mercaptopurine Dosing but Not Event-Free Survival for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *European Journal of Haematology*, **88**, 78-86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01695.x>
- [17] Kim, H.A., Jang, H.M., Kim, Y.K., et al. (2018) Characteristic Features of *Pneumocystis* Pneumonia in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Pediatric Hematology-Oncology*, **25**, 154-161. <https://doi.org/10.15264/cpho.2018.25.2.154>
- [18] Maertens, J., Cesaro, S., Maschmeyer, G., et al. (2016) ECIL Guidelines for Preventing *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients with Haematological Malignancies and Stem Cell Transplant Recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **71**, 2397-2404. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw157>
- [19] Mantadakis, E. (2020) *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Children with Hematological Malignancies: Diagnosis and Approaches to Management. *Journal of Fungi*, **6**, Article No. 331. <https://doi.org/10.3390/jof6040331>
- [20] Kruizinga, M.D., Bresters, D., Smiers, F.J., et al. (2017) The Use of Intravenous Pentamidine for the Prophylaxis of *Pneumocystis* Pneumonia in Pediatric Patients. *Pediatric Blood & Cancer*, **64**, e26453. <https://doi.org/10.1002/pbc.26453>
- [21] Madden, R.M., Pui, C.H., Hughes, W.T., et al. (2007) Prophylaxis of *Pneumocystis carinii* Pneumonia with Atovaquone in Children with Leukemia. *Cancer*, **109**, 1654-1658. <https://doi.org/10.1002/cncr.22562>
- [22] Nazir, H.F., Elshinawy, M., Alrawas, A., et al. (2017) Efficacy and Safety of Dapsone versus Trimethoprim/Sulfamethoxazole for *Pneumocystis Jirovecii* Prophylaxis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia with a Background of Ethnic Neutropenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **39**, 203-208. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000804>
- [23] Agrawal, A.K., Chang, P.P. and Feusner, J. (2011) Twice Weekly *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Prophylaxis with Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **33**, e1-e4. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181fd6fca>
- [24] Caselli, D., Petris, M.G., Rondelli, R., et al. (2014) Single-Day Trimethoprim/Sulfamethoxazole Prophylaxis for *Pneumocystis* Pneumonia in Children with Cancer. *The Journal of Pediatrics*, **164**, 389-392.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.021>
- [25] 赖长城, 李艳红, 曾宪铭, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病合并肺孢子菌肺炎预防治疗[J]. 江西医药, 2018, 53(2): 110-112+115.