

综合病例研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.12.015

维奈克拉联合阿扎胞苷治疗伴播散性镰刀菌感染的 AML 一例

郭军 危佩 童雅君 陈婷

【摘要】 急性髓系白血病 (AML) 是起源于造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病。化学治疗是其主要的治疗方法, 若部分初治患者应用标准方案治疗 2 个疗程仍无效, 即为难治性 AML。该文报道 1 例经维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的伴播散性镰刀菌感染的难治性 AML 患者, 其被诊断为 AML(M5a), 存在 DNMT3A、IDH2、BCOR 基因突变, 中危组。经标准剂量 IA 方案 (去甲氧柔红霉素 + 阿糖胞苷) 治疗无效, 追加高三尖杉酯碱再次诱导治疗仍无效。其后改用维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗, 患者疾病缓解, 并再次用原方案巩固治疗 3 次, 达完全缓解。患者第 1 次化学治疗后出现反复发热, 四肢紫红色硬结伴中央坏死, 皮下可见液性包块, 活组织病理学检查等提示镰刀菌感染, 针对镰刀菌感染采用两性霉素 B 联合伏立康唑抗真菌治疗, 经治疗后患者播散性镰刀菌感染得到控制。该例提示, 维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗难治性 AML 缓解率高, 播散性镰刀菌感染是 AML 化学治疗后少见的致死性并发症, 早期明确诊断并给予有效的抗真菌治疗是提高患者生存率的有效手段。

【关键词】 急性髓系白血病, 难治性; 维奈克拉; 阿扎胞苷; 播散性镰刀菌感染

Combined use of venetoclax and azacitidine in treatment of acute myeloid leukemia complicated with disseminated *Fusarium* infection: a case report Guo Jun, Wei Pei, Tong Yajun, Chen Ting. Changxing Branch, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Changxing 313100, China

Corresponding author, Guo Jun, E-mail: cxrmyygi3000@163.com

【Abstract】 Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant clonal disease originating from hematopoietic stem/progenitor cells. Chemotherapy is the main treatment. If not effectively treated after 2 courses of standard treatment, these patients can be diagnosed with refractory AML. In this article, a case of refractory AML complicated with disseminated *Fusarium* infection receiving combined treatment of venetoclax and azacitidine was reported. The patient was diagnosed with AML (M5a) with DNMT3A, IDH2 and BCOR mutations, classified in the moderate group. Standard dose of IA regimen (deoxydaunorubicin + cytarabine) was ineffective, and additional homoharringtonine induction therapy remained ineffective. Subsequently, combined use of venetoclax and azacitidine was adopted and the severity of disease was alleviated. Complete remission was achieved after three cycles of venetoclax combined with azacitidine consolidation therapy. After the first chemotherapy, the patient presented with recurrent fever, purple induration with central necrosis in the upper and lower limbs, and visible subcutaneous liquid mass. Pathological examination suggested *Fusarium* infection. After amphotericin B combined with voriconazole as antifungal therapy, disseminated *Fusarium* infection was effectively controlled. This case prompts that combined use of venetoclax and azacitidine yields high remission rate in the treatment of refractory AML. Disseminated *Fusarium* infection is a rare fatal complication in AML patients after chemotherapy. Early diagnosis and effective antifungal treatment are effective interventions to improve the survival rate of patients.

【Key words】 Acute myeloid leukemia, refractory; Venetoclax; Azacitidine; Disseminated *Fusarium* infection

急性髓系白血病 (AML) 患者预后不佳, 长期存活率低, 加上化学治疗后骨髓抑制、免疫力低下, 易合并严重感染, 病死率极高, 尤其对于不适合强烈化学治疗的患者, 传统化学治疗难以满足临床需求。近年来, 靶向药物和去甲基化药

物的应用为这部分患者提供了一种较好的治疗手段, 为后续桥接异基因造血干细胞移植提供了可能。本文报道了 1 例接受维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的伴播散性镰刀菌感染的难治性 AML 患者, 分析其临床疗效, 并提高临床医师对免疫低下患

者合并镰刀菌的认识水平,从而提高对该病的防治能力。

病例资料

一、主诉及病史

患者女,48岁,因“确诊AML(M5a)1月余,出现发热且全身多发硬结伴疼痛10余日”于2021年12月27日入本院血液病区住院治疗。患者1月余前因“咽喉部肿物伴吞咽困难”到当地医院就诊,血常规提示全血细胞减少(白细胞 $0.31 \times 10^9/L$,红细胞 $1.96 \times 10^{12}/L$,血红蛋白60 g/L,血小板 $82 \times 10^9/L$),考虑恶性血液病可能。为求进一步治疗就诊于上级医院,经骨髓活组织检查(活检)诊断为AML(M5a),DNMT3A、IDH2、BCOR基因突变。于2021年11月23日排除禁忌证后予患者1A方案(去甲氧柔红霉素15.6 mg/d、第1~3日,阿糖胞苷78 mg/12 h、第1~7日)化学治疗。化学治疗1周后再行骨髓活检显示效果不佳,于11月29日追加高三尖杉酯碱方案(3.2 mg/d、第1~5日)化学治疗。12月13日骨髓活检示原始单核细胞89.5%,微小残留病灶(MRD)90.13%。于12月17日排除禁忌证后改用VA方案(阿扎胞苷114 mg/d、第1~5日;维奈克拉100 mg、第1日,200 mg、第2日,400 mg、第3~28日)化学治疗,在此期间出现化学治疗后骨髓抑制伴反复发热,全身多发硬结伴疼痛,考虑患者接受化学治疗后出现粒细胞缺乏,免疫功能低下,存在条件致病菌感染的可能,先后予美罗培南、万古霉素、替加环素、伏立康唑、米卡芬净抗感染及止痛等对症治疗,但效果不佳。全身多发硬结不排除髓外浸润的可能,因患者一般情况差,不能耐受进一步治疗,预后不良,故经家属商量后于12月27日自动出院,转入本院血液病区住院治疗。

二、诊治经过

患者入院后持续发热,体温最高 40.1°C ,多次血常规提示白细胞均为 $0.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞均为0,多次痰培养及血培养均提示阴性,先后予头孢哌酮舒巴坦钠、美罗培南、替加环素抗感染治疗,并予酚磺乙胺止血,予盐酸曲马多止痛、重组人粒细胞刺激因子注射液(瑞白)升高白细胞水平、输血、营养支持等对症治疗,同时考虑三唑类抗真菌药物与维奈克拉的相互作用,予米

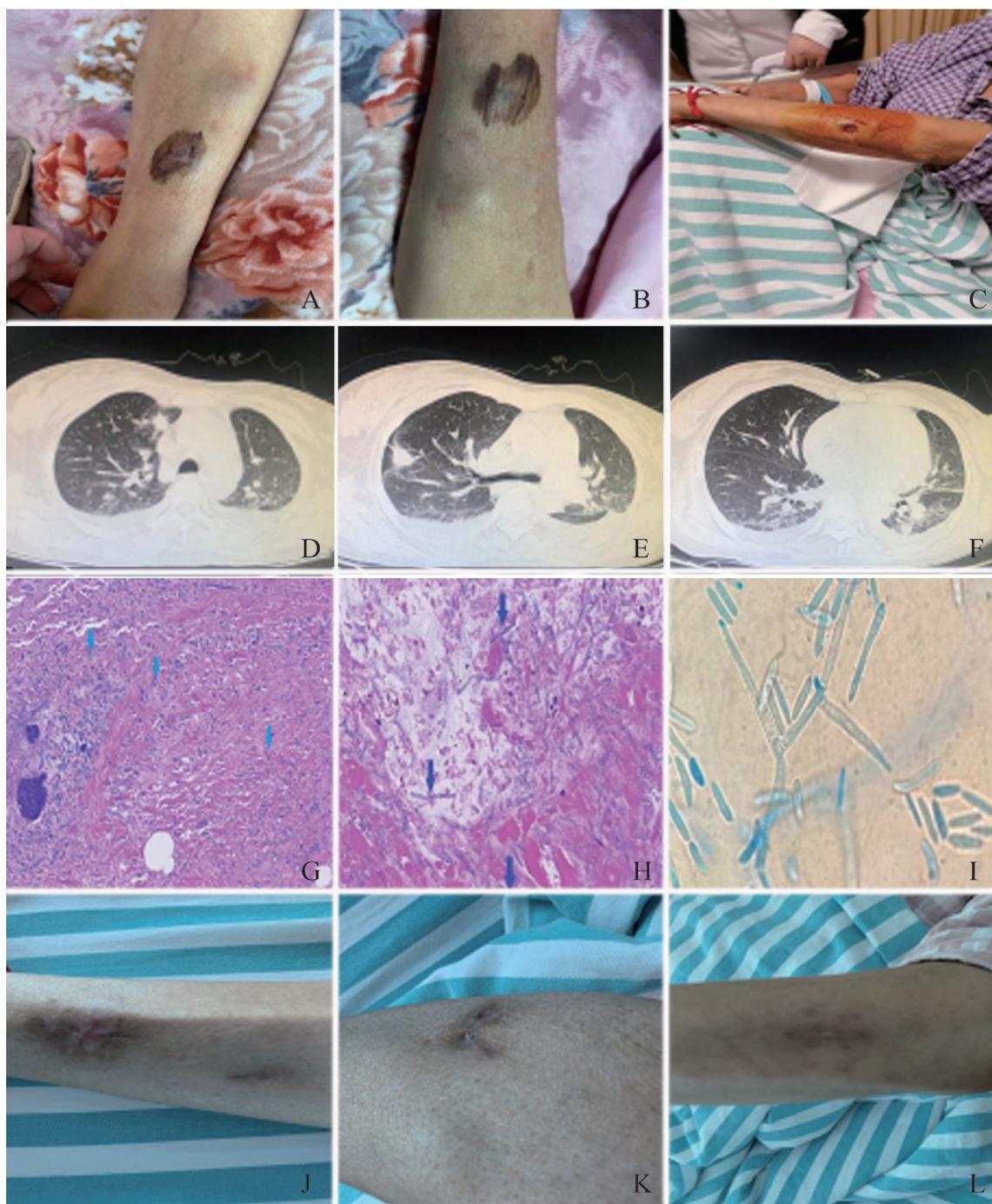
卡芬净100 mg/d抗真菌治疗。经治疗后患者发热症状未见好转,四肢可见紫红色硬结伴中央坏死,并可见皮下液性包块(图1A~C),遂建议行骨髓、皮肤活检及脓性包块切开引流培养,患者家属考虑患者身体条件差,故要求仅用药物治疗。

2022年1月3日患者胸部CT示双肺散在结节状影,考虑为感染灶可能性大,双侧胸腔少量积液,余未见明显异常(图1D~F)。全腹平扫示脾脏内散在片状低密度影,余未见明显异常。1月4日痰培养发现鲍曼不动杆菌。因抗感染治疗效果不佳,建议行支气管镜检查,行肺泡灌洗液定量宏基因组检测(NGS)明确病原菌,但患者家属仅同意行痰及外周血NGS。1月6日患者发热症状改善,考虑可能为疾病得到暂时缓解,拟次日复查血常规,并建议行骨髓穿刺进一步评估病情。患者双下肢可触及散在性皮下结节,部分表面发红糜烂,结节个数较前增多。1月7日血常规提示白细胞水平较前升高。痰培养发现嗜麦芽窄食单胞菌。痰培养结果提示目前所用药物为敏感药物,故继续前述的抗感染治疗。1月8日送检外周血残留灶示未见白血病相关表型细胞(MRD 0.00%),考虑疾病暂时得到缓解。1月9日血常规示白细胞及粒细胞水平正常。1月10日痰NGS检出嗜麦芽窄食单胞菌、肺炎克雷伯菌、茄病镰刀菌、人疱疹病毒1型、人疱疹病毒4型(EB病毒);血NGS检出茄病镰刀菌。复查胸部CT示双肺散在感染灶,双侧胸腔少量积液,余未见明显异常(图1E~F)。当日患者出现进行性吞咽困难,请耳鼻喉科医师会诊,行电子喉镜检查,可见一肿物,建议手术治疗。1月11日患者恶心后自行吐出咽喉部肿物,送病理检测示纤维组织及坏死物内可见大量真菌菌丝(图1G、H),结合痰NGS及血NGS结果考虑茄病镰刀菌感染。1月12日患者左前臂皮下结节自行脱离,将周围组织送一般细菌培养后考虑茄病镰刀菌感染(图1I)。

根据上述检查结果,结合腹部CT结果考虑不排除脾脏镰刀菌感染,欲将抗感染治疗调整为伏立康唑联合两性霉素B,但考虑AML预后不良,目前疾病缓解,建议患者及家属尽早行人类白细胞抗原(HLA)配型,为后续的异基因造血干细胞移植做准备,患者家属要求出院转入上级医院继续治疗。其后追踪随访显示,2022年1月22日患者在全身麻醉下接受全身多发性脓肿切开清创术,脓液涂片见真菌菌丝,培养提示镰刀菌,药物敏

感性试验结果提示对伏立康唑、两性霉素 B 敏感，患者病情稳定后再次转回本院，持续予两性霉素 B 联合伏立康唑抗真菌治疗，排除禁忌证后于 1

月 28 日、3 月 1 日、4 月 7 日予 VA 方案（阿扎胞苷 100 mg/d、第 1~7 日，维奈克拉 200 mg/d、第 1~14 日）化学治疗，在此期间骨髓活检未见白血



注：A~C 为患者左下肢外观；A 为左下肢出现红色硬结伴中央坏死，可见皮下液性包块；B 为左下肢的硬结突出表面；C 为左前臂皮下结节自行脱落。D~F 为患者胸部 CT 结果；D 为右肺上叶前端可见结节片状影，双侧胸腔内见弧状水密度影；E 为右肺上叶后段可见结节片状影，双侧胸腔内见弧状水密度影；F 为左肺下叶基底段可见结节片状影，双侧胸腔内见弧状水密度影。G~H 为患者咽喉部肿物活检结果（HE 染色）；G 为病灶内淋巴细胞、纤维组织细胞浸润，可见真菌菌丝（ $\times 40$ ）；H 为病灶内可见大量真菌菌丝（ $\times 100$ ）。I 为患者左前臂皮下结节一般细菌培养结果，显微镜下可见菌丝状透明物，有隔，直径 3~8 μm ， $\times 1000$ ）。J~L 为与 A~C 对应基本痊愈的部位皮肤损害。

图 1 一例伴播散性镰刀菌感染 AML 患者的相关检查图

病相关表型细胞 (MRD 0.00%), 考虑疾病缓解。目前患者四肢皮肤症状改善 (图 1J~L)。患者接受 VA 方案化学治疗 4 次后获得完全缓解, 患者及家属前往上级医院进行 HLA 配型, 准备接受异基因造血干细胞移植, 随访至 2022 年 5 月 9 日, 患者为异基因造血干细胞移植做准备, 在此期间再次接受 VA 方案化学治疗, 疾病处于完全缓解状态。

讨 论

AML 是一种髓系干细胞前体增殖失控的恶性肿瘤, 由遗传变异导致肿瘤变化和克隆性增殖。化学治疗是 AML 的主要治疗方法, 若初治患者应用标准方案治疗 2 个疗程无效则被定义为难治性 AML^[1]。本例患者确诊为 AML, 经标准剂量 IA 方案治疗无效, 追加高三尖杉酯碱再次诱导治疗仍无效, 属于难治性 AML。此类患者采用传统化学治疗方案再诱导治疗完全缓解率低, 因此寻找高效且低毒的治疗方案以尽快获得完全缓解并尽早桥接异基因造血干细胞移植是临床一大挑战。近几年靶向 AML 新药陆续上市, 直接刺激肿瘤细胞线粒体凋亡途径是一种治疗新策略。该通路受 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 基因蛋白家族调控, 其过表达可以使肿瘤细胞逃避凋亡并对多种抗肿瘤药物产生耐药性。维奈克拉是一种选择性口服 Bcl-2 生物可利用的小分子抑制剂, 通过改变线粒体膜通透性参与调控细胞凋亡^[2]。维奈克拉首先被发现在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 中具有显著活性, 最初被批准作为 17p 缺失的复发和难治性疾病患者的单药治疗。在 AML 中, Bcl-2 在白血病干细胞 (LSC) 的生存中发挥重要作用, 抑制 Bcl-2 已被证明可以根除静止的 LSC^[3]。阿扎胞苷即 5-氮杂胞苷, 是一种去甲基化药物 (HMA), 可明显降低抗凋亡蛋白 MCL-1 水平^[45]。维奈克拉也可以提高 AML 细胞对阿扎胞苷的敏感性, 两者之间的相互作用可能是提高疗效的理论基础。有研究显示, 维奈克拉联合低剂量阿糖胞苷治疗的完全缓解 / 伴骨髓恢复不完全的完全缓解率为 62%, 联合 HMA 治疗则可达 73%, 平均缓解持续时间约为 1 年, 可见维奈克拉联合 HMA 效果更佳^[67]。DiNardo 等^[8]回顾性分析了联合维奈克拉挽救治疗方案治疗 43 例复发难治髓系肿瘤患者的疗效, 结果显示维奈克拉联合 HMA 在具有二倍体 / 中危细胞遗传学异常、RUNX1 和 (或) IDH1/2 突变的患者中疗效显

著。本例患者合并 DNMT3A、IDH2、BCOR 基因突变, 这些突变均被认为是与髓系血液疾病相关的致病性改变。其中 BCOR、DNMT3A 基因突变在 AML 患者中均提示预后不良, IDH2-R172 突变在核型正常的 AML 患者中提示预后不良。本例患者预后分组属于中危组, 予维奈克拉联合阿扎胞苷方案化学治疗 4 次后获得完全缓解, 为后续异基因造血干细胞移植创造了机会。

本例患者确诊 AML (M5a), 属于恶性血液系统疾病, 化学治疗后免疫功能低下, 有广谱抗菌药物应用史, 存在条件致病菌感染的可能。镰刀菌菌株普遍存在于环境中, 是一种条件致病菌, 可导致人类和植物感染。在人类中, 感染始于吸入镰刀菌分生孢子或直接接触被镰刀菌分生孢子污染的物质, 其后分生孢子萌发并形成细丝, 在适宜的环境下侵入周围组织, 具有很高的病死率。在免疫力严重低下的人群中, 特别是恶性血液病的患者中, 镰刀菌常可引起全身播散性感染。早期确诊需要通过直接显微镜检查或微生物培养从感染部位 (皮肤、血液等) 分离镰刀菌。但由于镰刀菌血培养阳性率极低, 故常常未能及时发现与治疗。对于播散性镰刀菌感染的治疗, 该菌对抗真菌药物表现出较高的最低抑制浓度, 少部分患者药物敏感性试验指导治疗有效。本例患者化学治疗后持续性高热, 予多种药物抗感染治疗后效果不佳, 多次血培养结果均为阴性, 主要是由于尚没有鉴别镰刀菌感染的稳定的血清学方法, 早期诊断难度较大, 预后较差。因此, 本例患者的诊治可给同行们提供新思路, 可以通过行血及痰 NGS 进一步辅助诊断镰刀菌感染。本例患者根据药物敏感性试验结果一直予伏立康唑联合两性霉素 B 抗真菌治疗后感染得到控制。

综上所述, 难治性 AML 预后较差, 本例患者接受 Bcl-2 抑制剂联合 HMA 治疗后获得了完全缓解, 为异基因造血干细胞移植提供了可能。AML 化学治疗后的患者免疫功能低下, 感染是主要的死亡原因, 而镰刀菌是一种条件致病菌, 因较少见而易被忽视, 因此需对此类感染给予足够的重视, 保证早期诊断、有效治疗。

参 考 文 献

- [1] 罗培暄, 杨艳玲, 龙冰, 等. Static 影响急性髓系白血病细胞 DNA 损伤修复与凋亡. 新医学, 2019, 50 (6): 412-418.

- [2] 范晨阳, 许鑫欣, 孙维龙, 等. 维奈克拉联合用药治疗急性髓细胞白血病作用机制的研究现状. 国际输血及血液学杂志, 2021, 44 (5): 376-382.
- [3] Lagadinou E D, Sach A, Callahan K, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell*, 2013, 12 (3): 329-341.
- [4] Bose P, Gandhi V, Konopleva M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58 (9): 2026-2039.
- [5] Teh T C, Nguyen N Y, Moujalled D M, et al. Enhancing venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1. *Leukemia*, 2018, 32 (2): 303-312.
- [6] Wei A, Strickland S A, Roboz G J, et al. Phase 1/2 study of venetoclax with low-dose cytarabine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy: 1-year outcomes. *Blood*, 2017, 130 (Suppl 1): 890.
- [7] DiNardo C D, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2019, 133 (1): 7-17.
- [8] DiNardo C D, Rausch C R, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol*, 2018, 93 (3): 401-407.

(收稿日期: 2022-06-14)

(本文编辑: 洪悦民)

