

[30] 陆新华,马赞涛,刘一兵,等.以意识障碍及癫痫持续状态起病的隐球菌性脑膜炎 1 例并文献复习[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(2):68-71.

[31] TUGUME L, FIEBERG A, SSEBAMBULIDDE K, et al. Association of hyponatremia on mortality in cryptococcal meningitis: a prospective cohort[J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(7): ofac301.

[32] LEHMAN A, NALINTYA E, WELE A, et al. Hyponatremia as a predictor of cryptococcal meningitis and death among asymptomatic persons with HIV and cryptococcal antigenemia[J]. Open Forum Infect Dis, 2023, 10(3): ofad156.

(收稿日期:2025-03-31 修回日期:2025-09-13)

• 病例报告 •

儿童白血病继发播散型毛霉病死亡病例 1 例并文献复习

梁素桃, 吴秋蓉, 闫梦真, 吕莹, 李素萍[△]
(中山大学附属第一医院儿科 ICU, 广东 广州 510080)

[摘要] 回顾性分析该院收治的 1 例儿童白血病继发播散型毛霉病死亡病例的临床资料,并结合近年来国内外相关文献进行复习。儿童播散型毛霉病较为罕见,临床表现不明显,多起病于免疫力低下的患儿,由呼吸道吸入或伤口定植毛霉菌而染病,可通过组织活检和细胞学检查确诊,主要治疗方案为抗真菌药物治疗和手术治疗,病情进展迅速,病死率高。儿童播散型毛霉病起病隐匿,容易漏、误诊,应在临床工作中加强对该病的认识,进行早期诊治,以改善患儿预后。

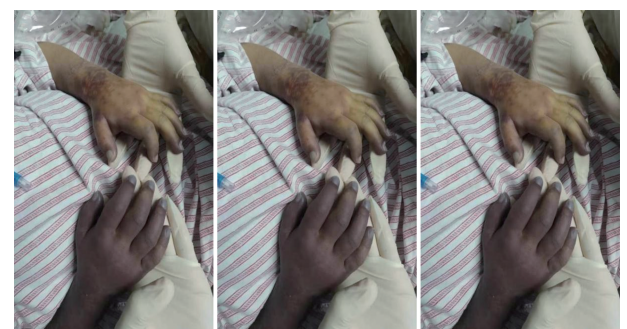
[关键词] 儿童;白血病;播散型毛霉病;病例报告
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.01.043
文章编号:1009-5519(2026)01-0223-04
中图法分类号:R733.7
文献标识码:B

毛霉病是指由毛霉目真菌引发的感染性疾病^[1-2],其死亡率根据基础疾病和感染部位的不同,介于 40%~80%之间。其中血液系统恶性肿瘤合并感染毛霉病患者预后较差^[3],而播散型毛霉病患者死亡率常高于 80%^[4]。现回顾性分析本院收治的 1 例儿童白血病继发播散型毛霉病最终导致脓毒性休克死亡病例的临床资料,并复习了近年来国内外相关文献报道。

1 临床资料

患儿,男,汉族,4 岁 7 个月。因确诊为急性淋巴细胞白血病 1 周返院化疗。起病以来间中有双膝、双踝关节疼痛,近 3 d 加重,不愿独走。出生史、家族史、生长发育史无特殊。体格检查未见异常。2022 年 2 月于本院行胸骨、髂骨两部位骨髓穿刺术,结果提示胸骨骨髓片见 18%原始细胞,髂骨骨髓片见 26%原始细胞,外周血片白细胞数降低,分类以淋巴细胞为主,见 1%原始细胞。骨髓流式检查提示异常幼稚 B 淋巴细胞比例约为 41.4%,抗原表达为 HLA-DR、CD34、CD10、CD19、CD20、CD22、CD79a、CD38(+),sIgM、cyu(-),免疫表型符合急性淋巴细胞白血病。化疗方案依据国家卫生健康委员会发布的《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范(2018 年版)》标准,采用长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶联合地塞米松(VDLD)化疗方案。2022 年 2 月 22 日返院予行泼尼

松试验,结果敏感。泼尼松 7 d 试验期间合并心功能不全、重症肺炎、急性重症胰腺炎、毛细血管渗漏综合征,经治疗后好转。泼尼松试验后第 8 天骨髓涂片结果提示原始淋巴细胞(4.5%)+幼淋巴细胞(18.5%)=23%。骨髓流式共检测 56 107 个细胞,表型异常的幼稚 B 淋巴细胞比例约为 13.53%,MRD 阳性,提示白血病未缓解。考虑患儿合并感染和骨髓抑制,一般情况差,不能耐受 VDLD 化疗方案,于 2022 年 3 月 11~13 日每天给予依托泊苷 140 mg 静脉输注,过渡化疗。2022 年 3 月 15 日患儿因气促转入儿科重症监护病房,动脉血气分析提示动脉血二氧化碳分压 64 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),给予气管插管接呼吸机辅助通气。全身可见散在紫黑色瘀斑,以四肢为甚,呈进展性。见图 1。



注:A. 2022 年 3 月 18 日;B、C. 2022 年 3 月 25 日。

图 1 患儿双手表现

[△] 通信作者, E-mail: lsping3398@163.com。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251208.1825.012\(2025-12-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251208.1825.012(2025-12-09))

床旁超声检查提示右侧胸腔积液(中量)。2022 年 3 月 16 日出现发热反复,热峰 39.5 ℃,间隔 5~6 h,给予替考拉宁、舒普深、左氧氟沙星、卡泊芬净(科赛斯)联合泊沙康唑抗感染治疗。于纤支镜下行肺泡灌洗,并进行血液、肺泡灌洗液免疫荧光检测和高通量检查,结果均提示根毛霉菌感染。2022 年 3 月 17 日床旁超声检查提示右侧胸腔积液较前增多,予右胸腔穿刺引流,进行胸水高通量检查,结果提示根毛霉菌感染。2022 年 3 月 18 日床旁超声检查提示腹腔积液较多,予腹腔穿刺引流。2022 年 3 月 22 日予两性霉素 B 脂质体静脉输注,2022 年 3 月 23 日予两性霉素雾化吸入治疗,滴注期间患儿血压下降(78~86/45~50 mm Hg),乳酸升高(8.6~10.9 mmol/L),不排除过敏性休克,予减慢液速,但肝功能恶化,谷丙转氨酶 106 U/L,谷草转氨酶 178 U/L,循环仍不稳定,2022 年 3 月 25 日停用两性霉素和泊沙康唑,改用艾莎康唑抗真菌治疗。2022 年 3 月 15 日患儿白细胞介素-6 811.3 pg/mL,2022 年 3 月 22 日急剧升至 1 966.29 pg/mL,考虑合并细胞因子释放综合征,导致患儿急性肾损伤 3 期,少尿,予床边连续性肾脏替代治疗。病程中患儿反复出现顽固性低血压,考虑为脓毒性休克和细胞因子释放综合征所致,予液体复苏,多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素等对症治疗。2022 年 3 月 24 日因患儿合并重度骨髓抑制、多器官功能衰竭和弥漫性血管内凝血,予升白细胞药物、补充新鲜冰冻血浆、红细胞悬液、机采血小板、纤维蛋白原、凝血酶原复合物、人血白蛋白等治疗,效果不佳。2022 年 3 月 27 日 21:10 患儿出现心率、血压持续下降,立即予胸外心脏按压、多次静脉注射肾上腺素无好转,于 21:33 宣布临床死亡。死亡诊断:(1)急性淋巴细胞白血病;(2)脓毒性休克;(3)播散型毛霉菌;(4)多器官功能不全综合征;(5)过敏性休克(两性霉素 B 脂质体可能);(6)细胞因子释放综合征;(7)急性重症胰腺炎;(8)不

完全性肠梗阻(低位);(9)化疗后骨髓抑制(VI 期);(10)腹腔间隙综合征;(11)多浆膜腔积液;(12)电解质紊乱;(13)肾上腺皮质功能不全。

2 讨 论

毛霉菌是一种急性真菌侵袭性疾病,好发于糖尿病、恶性肿瘤(尤其是血液系统恶性肿瘤)、器官或骨髓移植术后、使用皮质类固醇治疗等机体免疫功能低下者^[5-8],少部分发于创伤、手术、烧伤等患者^[9-10],感染途径多为呼吸道吸入真菌孢子或伤口皮肤真菌定植^[11]。其诊断主要依赖于组织活检和细胞学检查^[12],常见方法有真菌镜检或培养、组织病理检查、血清学检测^[13-14]、实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术^[13]、宏基因组测序^[15]、体外药敏试验、影像学检查^[14]等。播散型毛霉菌的诊断定义为 2 个或多个不连续部位的毛霉菌感染^[6,16]。

临床工作中由于毛霉菌感染后缺乏特异性临床表现,真菌培养灵敏度低^[15],血液病患儿留取组织进行活检的可行性不高,容易导致漏诊或误诊。本例患儿在病程中曾 4 次采血培养、2 次痰培养送检均未测出毛霉菌生长,曾 3 次送检肺泡灌洗液培养,其中 2 次检出丝状真菌,疑似毛霉菌感染。最后通过对患儿血液、肺泡灌洗液、胸水进行高通量基因测序检查均提示根毛霉菌感染,而被确诊为播散型毛霉菌。本例患儿患有急性淋巴细胞白血病,进行泼尼松试验和依托泊苷化疗后骨髓抑制严重,机体抵抗力下降,成为感染诱因。此外,患儿全身皮肤受累,以四肢为甚,进展性地呈紫黑色坏死状,考虑为毛霉菌血行播散导致的皮肤毛霉菌^[17]。

近年来儿童播散型毛霉菌在国内郑州^[15]、武汉^[18]各报道过 1 例,均存活。国外报道 13 例,其中个案报道 2 例^[19-20],存活 1 例,死亡 1 例;其余 11 例为多中心研究病例^[21],存活 5 例,死亡 6 例,死亡多发生在诊断后 6 周内,中位 11 d。见表 1。

表 1 15 例儿童播散型毛霉菌患者临床资料

编号	文献来源	地区	性别	年龄 (岁)	原发病	临床表现	确诊方式	治疗方式	预后
1	孙华颖等 ^[15] (2022 年)	郑州	男	4	急性淋巴细胞白血病	咳嗽、发热	宏基因组测序	两性霉素 B 联合泊沙康唑、皮肤创面封闭式负压引流	存活
2	习必鑫等 ^[18] (2022 年)	武汉	男	17	急性髓系白血病	咳嗽、咳痰、发热、食欲减退、头痛	病原微生物二代高通量测序、颅内组织活检	颅内病灶清除术、两性霉素 B 脂质体联合泊沙康唑	存活
3	MCCRORY 等 ^[19] (2014 年)	国外	女	16	1 型糖尿病	言语不清,低热	肺泡灌洗液培养、尸检	两性霉素 B 脂质体联合伏立康唑	家属放弃治疗,死亡
4	POMORSKA 等 ^[20] (2019 年)	国外	女	7	急性淋巴细胞白血病	发热	组织活检、实时荧光定量 PCR 技术	手术清创、伊沙康唑联合两性霉素 B 脂质复合物	存活

续表 1 15 例儿童播散型毛霉病患者临床资料

编号	文献来源	地区	性别	年龄 (岁)	原发病	临床表现	确诊方式	治疗方式	预后
5	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	女	10	肝移植术后	发热	组织活检、实时荧光定量 PCR 技术	手术清创,以及大扶康、两性霉素 B 脂质体联合泊沙康唑	存活
6	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	男	8.9	急性淋巴细胞白血病	发热	组织活检、实时荧光定量 PCR 技术	手术清创、两性霉素 B 脂质体联合两性霉素 B	死亡
7	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	女	16.5	急性髓系白血病	发热、惊厥	组织活检、实时荧光定量 PCR 技术	伊曲康唑、两性霉素 B 脂质体联合两性霉素 B	死亡
8	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	女	16	急性淋巴细胞白血病	惊厥	组织活检、细胞培养	大扶康联合两性霉素 B 脂质体	死亡
9	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	男	11.5	急性淋巴细胞白血病	发热、腹痛	尸检	伊曲康唑联合两性霉素 B	死亡
10	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	男	11.2	神经母细胞瘤	发热、腹痛	组织活检、细胞培养、实时荧光定量 PCR 技术	手术切除肿瘤,以及大扶康、两性霉素 B 脂质体联合泊沙康唑	存活
11	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	女	13.4	急性淋巴细胞白血病	发热、腹膜刺激征阳性	组织活检、细胞培养、实时荧光定量 PCR 技术	伊曲康唑、两性霉素 B 脂质体联合伊沙康唑	存活
12	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	女	15	急性髓系白血病	急性肾功能衰竭	尸检	大扶康联合两性霉素 B 脂质体	死亡
13	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	女	10	伯基特白血病	发热、腹痛	组织活检、细胞培养	阿尼芬净联合两性霉素 B 脂质体	死亡
14	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	女	14.5	急性髓系白血病	发热、腹痛	组织活检、细胞培养、实时荧光定量 PCR 技术	手术切除局部感染组织,以及伊曲康唑、两性霉素 B 脂质体联合泊沙康唑	存活
15	ELITZUR 等 ^[21] (2021 年)	国外	男	13.5	急性髓系白血病	坏死性皮肤病变	组织活检、细胞培养、实时荧光定量 PCR 技术	皮肤清创、两性霉素 B 脂质体	存活

目前,国内外对毛霉病患者治疗手段主要为抗真菌药物治疗和手术治疗。抗真菌药物优先选择两性霉素 B 脂质体,其次为泊沙康唑和艾沙康唑^[5,22],病变部位广泛、病情发展迅速或全身情况较差者可考虑两性霉素 B 脂质体联合艾沙康唑或泊沙康唑治疗^[23-24]。手术治疗则主要适用于局部组织感染者^[25],如鼻-眼-脑型毛霉病、局部皮肤型毛霉病等。

本例患儿因播散型毛霉病的感染进展快,全身情况差,而选择使用泊沙康唑、两性霉素 B 脂质体联合治疗,但鉴于用药期间肝功能恶化,疑似出现过敏性休克,且用药后患儿出现少尿并发展至急性肾损伤 3 期,将两性霉素 B 脂质体输注速度减缓,用量减少后均无改善,不能排除两性霉素 B 脂质体肾毒性的可能^[26],于是停用两性霉素 B 脂质体,将泊沙康唑换成肝毒性较小的艾沙康唑^[27-28]进行治疗。另外,由于患儿脓毒性休克合并细胞因子释放综合征导致血压恶性下降,需用去甲肾上腺素维持血压,然而,升压药的使用对合并弥漫性血管内凝血和皮肤毛霉病的患儿而言,肢端循环负荷增加,会导致血栓形成和皮肤坏

死程度加重,需要在 使用升压药时做好评估或可考虑联合使用前列环素改善微循环。但遗憾的是,由于患儿播散型毛霉病进展迅速,全身感染严重,并发脓毒性休克、多器官功能衰竭,导致严重弥漫性血管内凝血,最终抢救无效死亡。

综上所述,播散型毛霉病患者病死率高,但由于该病较为罕见,且起病隐匿,临床特征不明显,常易被漏、误诊。这就要求医务人员一方面加强对易感高危患者的健康宣教工作,如做好个人防护和卫生,因毛霉菌易产生在腐烂的有机物中,因此,要保持生活环境的清洁,尽量不去工地、垃圾场、菜市场等容易滋生毛霉菌的地方;另一方面也要增强对该病的认识,对疑似患病的高危风险患儿尽快进行组织学检查,对难以确诊或不便于取组织样本送检的患儿尽早进行高通量基因测序,做到早期诊断、早期干预,以期最大限度地改善患儿预后。

参考文献

[1] HIBBETT D S, BINDER M, BISCHOFF J F, et al. A

- higher-level phylogenetic classification of the Fungi[J]. *Mycol Res*, 2007, 111(Pt 5): 509-547.
- [2] KWON-CHUNG K J. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(Suppl 1): S8-S15.
- [3] RODEN M M, ZAOUTIS T E, BUCHANAN W L, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5): 634-653.
- [4] LEGRAND M, GITS-MUSELLI M, BOUTIN L, et al. Detection of circulating mucorales DNA in critically ill burn patients: preliminary report of a screening strategy for early diagnosis and treatment[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(10): 1312-1317.
- [5] CORNELLY O A, 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.
- [6] WEI L W, ZHU P Q, CHEN X Q, et al. Mucormycosis in mainland China: a systematic review of case reports[J]. *Mycopathologia(1938)*, 2022, 187(1): 1-14.
- [7] AHMADIKIA K, HASHEMI S J, KHODAVAISY S, et al. The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: a case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis[J]. *Mycoses*, 2021, 64(8): 798-808.
- [8] SPELLBERG B, KONTOYIANNIS D P, FREDRICKS D, et al. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis[J]. *Med Mycol*, 2012, 50(6): 611-618.
- [9] SINGLA K, SAMRA T, BHATIA N. Primary cutaneous mucormycosis in a trauma patient with Morel-Lavallée lesion[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 22(5): 375-377.
- [10] RODRIGUEZ C J, TRIBBLE D R, MALONE D L, et al. Treatment of suspected invasive fungal infection in war wounds[J]. *Mil Med*, 2018, 183(Suppl 2): S142-S146.
- [11] REID G, LYNCH J 3, FISHBEIN M C, et al. Mucormycosis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(1): 99-114.
- [12] 赵静宇, 方伟, 潘炜华, 等. 毛霉病的防治策略与研究进展[J]. *微生物与感染*, 2021, 16(5): 291-297.
- [13] 阎香言, 王志贤, 张傲, 等. 毛霉病现状分析及 PCR 技术在其诊断中的应用[J]. *中国真菌学杂志*, 2022, 17(6): 517-521.
- [14] 梁官钊, 刘维达. 2019 年欧洲毛霉病诊疗指南解读[J]. *中国真菌学杂志*, 2021, 16(2): 116-120.
- [15] 孙华颖, 李白, 刘莹, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病合并毛霉菌病 3 例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(1): 56-61.
- [16] JEONG W, KEIGHLEY C, WOLFE R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(1): 26-34.
- [17] SKIADA A, DROGARI-APIRANTHITOU M, PAVLEAS I, et al. Global cutaneous mucormycosis: a systematic review[J]. *J Fungi(Basel)*, 2022, 8(2): 194.
- [18] 习必鑫, 刘爱国, 张义成, 等. 异基因造血干细胞移植后播散型毛霉菌病 1 例[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(6): 598-599.
- [19] MCCRORY M C, MOORE B A, NAKAGAWA T A, et al. Disseminated mucormycosis in an adolescent with newly diagnosed diabetes mellitus[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(10): 1094-1096.
- [20] POMORSKA A, MALECKA A, JAWORSKI R, et al. Isavuconazole in a successful combination treatment of disseminated mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukaemia and generalized haemochromatosis: a case report and review of the literature[J]. *Mycopathologia(1938)*, 2019, 184(1): 81-88.
- [21] ELITZUR S, FISCHER S, ARAD-COHEN N, et al. Disseminated mucormycosis in immunocompromised children: are new antifungal agents making a difference? A multicenter retrospective study[J]. *J Fungi(Basel)*, 2021, 7(3): 165.
- [22] JEONG W, KEIGHLEY C, WOLFE R, et al. Contemporary management and clinical outcomes of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53(5): 589-597.
- [23] GREENBERG R N, MULLANE K, VAN BURIK J A H, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(1): 126-133.
- [24] VEHRERESCHILD J J, BIRTEL A, VEHRERESCHILD M J G T, et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2013, 39(3): 310-324.
- [25] 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.
- [26] LARKIN J A, MONTERO J A. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis[J]. *Infect Med*, 2003, 20: 201-206.
- [27] ABUODEH R O, GALGIANI J N, SCALARONE G M. Molecular approaches to the study of *Coccidioides immitis*[J]. *Int J Med Microbiol*, 2002, 292(5/6): 373-380.
- [28] MARTY F M, OSTROSKY-ZEICHNER L, CORNELLY O A, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 828-837.