

·病例报告·

获得性免疫缺陷综合征合并急性髓系白血病一例
并文献复习陈红¹ 陈竹² 张玲¹ 冉启惠¹ 蒋红梅¹ 曾明全¹

【摘要】目的 探讨获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并急性髓系白血病(AML)的临床特征、诊断及治疗措施。**方法** 分析成都市公共卫生临床医疗中心2018年10月3日收治的1例AIDS合并M5型AML的诊疗过程,并复习相关文献。**结果** 该患者以发热、出血、淋巴结及肝脏肿大为主要表现,外周血白细胞、单核及淋巴细胞计数增高,继而迅速下降,骨髓活检示为AML-M5。经抗感染、纠正凝血、脏器功能支持等治疗无效,16 d后死亡。**结论** AIDS合并AML较少见,确诊需骨髓活检,治疗方法包括抗逆转录病毒联合化疗和干细胞移植等。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征;急性髓系白血病;诊断;治疗

Reports and literature review of a case of acquired immunodeficiency syndrome complicated with acute myeloid leukemia Chen Hong¹, Chen Zhu², Zhang Ling¹, Ran Qihui¹, Jiang Hongmei¹, Zeng Mingquan¹.
¹Department of Critical Care Medicine, ²Institutional Office of Good Clinical Practice, Public Health Clinical Center of Chengdu, Sichuan 610066, China

Corresponding author: Chen Zhu, Email: 277796360@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical features, diagnosis and treatment of a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) complicated with acute myelogenous leukemia (AML). **Methods** The diagnosis and treatment process of an AIDS patient complicated with M5-AML in Public Health Clinical Center of Chengdu in October 3rd 2018 were analyzed, and related literature were reviewed. **Results** The main manifestations of this case were fever, hemorrhage, lymph node and liver enlargement. Peripheral blood white blood cell, mononuclear and lymphocyte counts increased and then rapidly decreased, and bone marrow biopsy showed AML-M5. After the treatment of anti-infection, correction of coagulation, and organ function support, the patient died 16 days later. **Conclusions** AIDS patients with AML were rare, and bone marrow biopsy was required for diagnosis. Treatment methods included antiretroviral combined chemotherapy and stem cell transplantation.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Acute myelogenous leukemia; Diagnosis; Treatment

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者和获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者可能罹患多种恶性肿瘤,尤以卡波西肉瘤和恶性淋巴瘤最为常见^[1]。HIV病感染导致多种骨髓功能异常时有报道,但关于AIDS并发急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)的报道较少。为提高临床工作者对AIDS并发AML的认识、及早诊断及治疗,本文总结成都市公共卫生临床医疗中心2018年10月3日收治的1例AIDS并发M5亚型AML患者的临床资料,现报道如下。

一、病例资料

1. 一般资料:患者,男性,44岁,汉族。因“发热、乏力、纳差、消瘦半月”于2018年10月3日入院。既往有静脉吸毒史。外院HIV初筛阳性,未行高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)。查体:T:36.5℃,皮肤散在瘀斑、瘀点,穿刺部位见瘀斑。浅表淋巴结未扪及肿大。双侧眼眶瘀斑、结膜出血。心肺无明显阳性体征。腹部饱满;肝脏肋下约10 cm,质偏中,压痛明显;脾脏未满意扪及。入院后给予抗感染、止血、反复输注血细胞、人免疫球蛋白及甲泼尼龙琥珀酸钠等治疗,患者间断发热,反复黑便,外周血粒细胞系、红细胞系和巨核细胞系比例进行性下降,2018年10月8日转入重症医学科。

2. 辅助检查:

(1) 实验室检查: HIV RNA: 2.29×10^4 IU/ml ($1.31 \times$

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.01.015

基金项目:四川省医学科研青年创新课题(No. Q16013)

作者单位:610061 成都市,成都市公共卫生临床医疗中心重症医学科¹、GCP办公室²

通信作者:陈竹, Email: 277796360@qq.com

10^4 拷贝/ml)；自身免疫功能相关指标均低于检测下限，见表1。

(2) 心电图：窦性心动过速，ST改变（II、III、AVF、V2~6下移0.05~0.1 mv）。

(3) 彩色多普勒超声：查见双侧颈部及左侧腋窝、双侧腹股沟淋巴结；肝脏体积增大，右叶最大斜径约17.2 cm，形态欠规则，实质回声增粗，增强，密集，未见占位；心脏结构无明显异常。

(4) 患者胸部CT及胸片影像见图1~2。

(5) 骨髓穿刺活检：粒系、红系增生降低，可见中、晚、杆状核粒细胞及少量晚幼红细胞，形态未见明显异常，成熟红细胞大小不一；巨核细胞未见，血小板少见；单核细胞比例明显增加约占76%，以原始、幼稚单核细胞为主（见图3）。骨髓培养示屎肠球菌，对万古霉素、利奈

唑胺敏感。

二、诊疗过程及病情演变

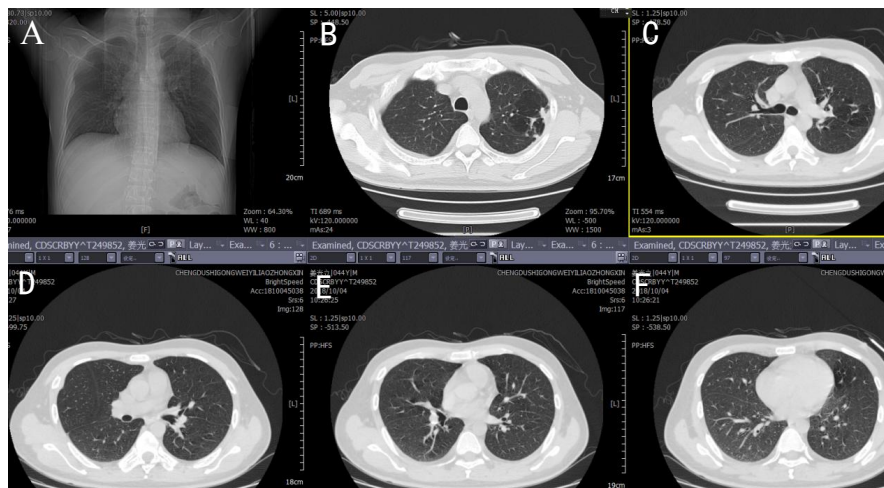
重症医学科诊断：①脓毒症；②弥漫性血管内凝血（diffuse intravascular coagulation, DIC）；③AIDS；④重症肺炎；⑤消化道出血；⑥急性肾功能损伤；⑦血小板降低；⑧中度贫血。

继续抗感染、纠正DIC、保护脏器功能等治疗，患者感染有所控制。10月11日，患者出现阵发快速心房纤颤，心累、气紧，进行性加重，血流动力学监测提示高排低阻改变，经纠正心律、强心、液体管理及无创辅助通气，患者恢复窦性心律，仍感心累，感染加重，反复高热、消化道出血及尿血。10月17日，患者出现意识障碍，呼吸减慢、深大，氧合不能维持，予有创呼吸机辅助通气、床旁肾脏替代治疗等效果不佳。10月18日，患者出现循环衰

表1 AIDS 并发 M5 亚型 AML 患者实验室指标动态变化

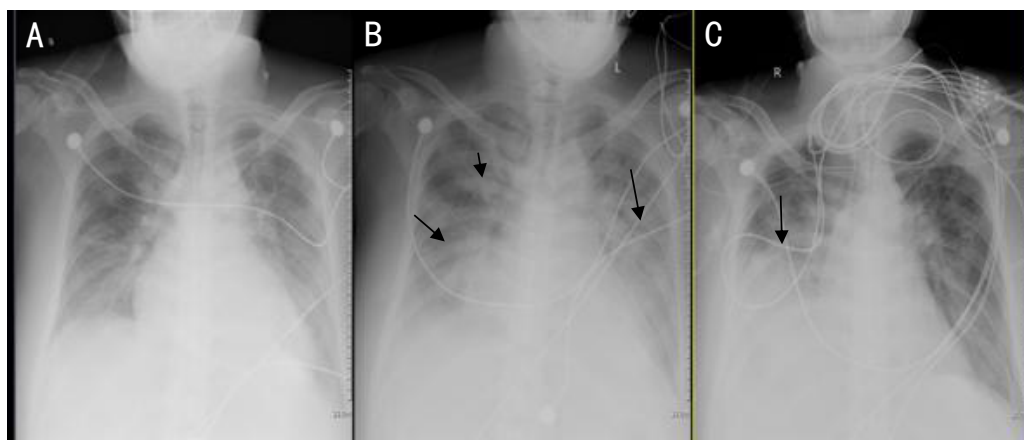
指标	10月1日	10月3日	10月10日	10月13日	10月15日	10月18日
白细胞 ($\times 10^9/L$)	15.40	16.34	5.62	5.80	4.61	2.29
中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	6.90	4.45	0.69	1.23	1.82	0.78
淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)	5.49	8.49	3.54	3.65	2.06	1.08
单核细胞 ($\times 10^9/L$)	2.82	2.52	1.24	0.70	0.50	0.31
红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	4.73	4.09	2.42	1.80	2.48	2.96
血小板 ($\times 10^9/L$)	53	11	8	17	26	31
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	119	112	94	136	84	107
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	433	1 647	—	1 399	1 269	1 252
降钙素原 (ng/ml)	—	0.538	3.932	0.600	0.131	12.486
部分凝血酶原活动时间 (s)	39.1	53.7	37.6	25.0	35.0	43.5
D-二聚体 ($\mu\text{g/ml}$)	—	3.47	2.60	4.92	11.88	13.95
脑钠肽 (pg/ml)	—	—	20 472	9 226	9 206	20 303

注：“—”：无相关数据



注：A~F：患者10月4日胸部CT影像，提示左肺上叶尖后段考虑感染可能，右肺下叶点条状模糊影，双侧少量胸腔积液

图1 患者胸部CT



注：A~C分别为患者10月11日、16日和18日复查胸片影像，可见迅速进展的斑片影

图2 患者胸部X线

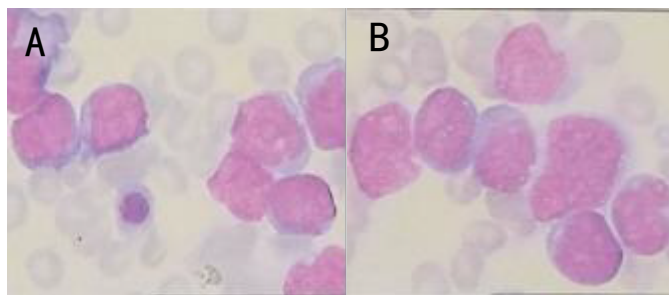


图3 患者骨髓活检(瑞氏染色, 油镜×1 000)

竭,次日死亡。死亡原因考虑为严重感染。

讨论 HIV感染者和AIDS患者由于感染HIV而导致机体不同程度的免疫功能缺陷,未经治疗者在疾病晚期易于并发各种严重机会性感染和恶性肿瘤。因此,AIDS相关肿瘤发病率较普通人群更高,例如卡波西肉瘤、非霍奇金淋巴瘤和侵袭性宫颈癌等。近20年来,随着HAART的应用,AIDS相关恶性肿瘤发病有所下降,而如肺癌、肛门癌、霍奇金淋巴瘤、肝癌、前列腺癌等非AIDS相关的恶性肿瘤发病则逐渐上升^[1]。

HIV/AIDS患者并发的血液系统肿瘤以淋巴瘤为主,淋巴细胞白血病也有报道^[2-3]。HIV可引起髓系发育异常,从而导致AML。Sutton等^[4]回顾分析法国1990至1996年的资料,HIV感染者AML的发病率较普通人群约高2倍;18例患者中有3例M1、6例M2、1例M3、3例M4及5例M5。Aboulafia等^[5]报道了5例、并回顾了42例美国HIV感染者,其中除2例未明确亚型外,M2和M4亚型占64%(29/45)。近年国内文献亦有报道M3、M4b及M6等亚型病例^[6-10]。HIV合并AML主要见于成人,而儿童发病较少^[3,11]。

细胞免疫功能下降是导致AIDS患者发生机会性感染和恶性肿瘤的主要原因,但AIDS合并髓系白血病的机制尚未明确,可能与HIV对造血干细胞影响等多种因素有关^[12]。有

研究发现,在HIV急性单核细胞性白血病患者幼稚细胞RNA中未见HIV表达,推测HIV不能直接导致白血病,发病可能与病毒对骨髓微环境的破坏和造血功能失调有关^[13]。还有研究认为,HIV感染细胞分泌的肿瘤坏死因子、干扰素及白细胞介素等细胞因子,促进了细胞的恶性转化^[14]。有报道称AIDS相关性淋巴瘤患者化疗后,可能会发生与治疗相关的AML,分析原因可能与骨髓增生异常和化疗药物诱导相关^[15]。

本例患者以发热、乏力和消瘦等非特异性症状起病,发病初期的血液学改变呈白细胞、淋巴和单核细胞计数明显增高,后期又迅速下降,伴有血小板和血红蛋白进行性下降、凝血功能障碍,骨髓细菌培养阳性,考虑为严重感染所致的继发性DIC;待骨髓活检明确AML诊断、尚未开展白血病的针对性治疗,患者因病情进展迅猛、继发严重感染而死亡。HIV/AIDS合并AML患者发病常以发热、出血、消瘦等非血液系统症状为主要表现,可伴有淋巴结、肝脏及脾脏肿大,但是由于疾病本身、继发感染或治疗药物等多种因素存在,导致患者的血液系统改变复杂多样。李在村等^[16]报道了325例HIV/AIDS患者的血象变化特点,以贫血、粒细胞减少和血小板减少较多见,其发生率分别为32.6%、26.8%和15.1%。国内多名学者对HIV/AIDS患

者血象及骨髓象进行研究,发现90%以上的患者存在有多系或单系的血细胞减少等;同时骨髓有类血液病的异常改变,例如有核细胞增生活跃,粒细胞系统在晚幼粒阶段成熟障碍,红细胞系统细胞增生现象等,且在AIDS期的骨髓改变尤为严重^[17-19]。单纯血液细胞学改变难以早期识别AML,骨髓细胞形态学及免疫分型等检查不仅有助于明确HIV/AIDS合并AML患者的早期诊断及尽早干预,也是制定治疗策略和预测预后所必需的^[20]。

另外,该患者既往无心脏基础疾病,疾病进展过程中出现反复心律失常、迅速进展的心功能衰竭、呼吸窘迫,检查提示脑钠肽水平显著升高、肺部病灶迅速进展,除考虑与严重感染有关,AML所致的心、肺损害亦不能除外。AML的肺部异常表现可因感染、炎症浸润及白细胞瘀滞所致,表现为心肌炎、心律失常、心衰、急性呼吸窘迫综合征等,AML患者尸检发现心肌和心包浸润可高达35%^[21]。

目前,HIV/AIDS合并AML的治疗方法包括诱导化疗和干细胞移植等,HAART是治疗AML的基础和保障。 $CD4^+$ T淋巴细胞计数 $\leq 200 \times 10^6/L$ 是HIV/AIDS合并AML短期生存的预测因子, $CD4^+$ T淋巴细胞计数 $\leq 200 \times 10^6/L$ 者的中位生存时间显著低于 $CD4^+$ T淋巴细胞计数 $> 200 \times 10^6/L$ 患者,死亡原因与感染等并发症有关^[5, 22-23]。据报道,HIV合并AML患者进行诱导化疗可实现AML病情减轻甚至完全缓解,亦有数篇干细胞移植成功治疗AML的报道^[24-27]。德国1例AIDS合并AML患者,经同种异体的CCR5基因突变干细胞移植,实现AML完全缓解,检测还发现HIV低于检测下限,即实现HIV的临床治愈,此病例开启了HIV感染合并白血病的基因治疗探索之路^[28-30]。靶向治疗是AML治疗的新策略^[31-32],但在合并HIV/AIDS患者中的应用还需要进一步的探索和实践。但该患者在AML明确诊断当日即死亡,尚未开展白血病的针对性治疗。

综上,HIV/AIDS合并AML较为少见,但血液学异常仍需引起临床医生的重视,必要时借助骨髓细胞形态学、免疫分型、细胞遗传学等检查以明确诊断。目前的治疗方法主要是在HAART基础上进行诱导化疗或干细胞移植,靶向治疗可能是未来的探索方向之一。

参 考 文 献

- [1] Reid E, Suneja G, Richard F, et al. Cancer in people living with HIV, version 1, 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw,2018,16(8):986-1017.
- [2] 卢萍,宋容,吴立翔,等. 4例艾滋病血液系统疾病实验室检测分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(20):2538-2542.
- [3] Stefan DC, Dippenaar A, De Bruin G, et al. Challenges to treatment of leukemia in HIV-positive children [J]. J Trop Pediatr,2012,58(6):521-522.
- [4] Sutton L, Guenel P, Tanguy ML, et al. Acute myeloid

- leukemia in human immunodeficiency virus-infected adults: epidemiology, treatment feasibility and outcome [J]. Br J Haematol,2001,112(4):900-908.
- [5] Aboulafia DM, Meneses M, Ginsberg S, et al. Acute myeloid leukemia in patients infected with HIV-1[J]. AIDS,2002,16(6):865-876.
- [6] 孙丙虎,程健,池云,等. 艾滋病合并急性白血病一例[J]. 中华传染病杂志,2018,36(2):112-113.
- [7] 周云,何传俊,吴春龙,等. 人类免疫缺陷病毒感染合并急性早幼粒细胞白血病及慢性粒细胞白血病二例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤,2014,23(1):45-47, 52.
- [8] 殷莉,饶进. 艾滋病并发急性髓系白血病一例并文献复习[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(36):74-75.
- [9] 张继红,王楹秀. 以血液改变为首诊的人类免疫缺陷综合征特点分析[J]. 检验医学,2009,24(4):300-301.
- [10] 张会芬,赵勤,李惠萍. 艾滋病合并急性白血病1例[J]. 皮肤病与性病,2004,26(2):49.
- [11] Milind S, Tullu Nitin B, Date Radha G, et al. Acute myelogenous leukemia in a child with HIV infection[J]. Eur J Pediatr,2010,169(5):629-631.
- [12] 路瑾,黄晓军. 人类免疫缺陷病毒感染与急性髓系白血病[J]. 中华血液学杂志,2006,27(4):287-288.
- [13] Guillemin C, George F, Courcoul M, et al. Monoblastic leukemia in an HIV-infected patient: absence of viral expression in RNA blasts[J]. Am J Hematol,1996,52(1):47-52.
- [14] 李露,罗春香,董超. 艾滋病相关肿瘤的研究进展[J]. 中国临床医生杂志,2018,46(2):140-143.
- [15] Mani D, Dorer RK, Aboulafia DM. Therapy-related acute myeloid leukemia following HIV-associated lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma,2009,9(4):316-319.
- [16] 李在村,董培玲,张可,等. 325例艾滋病患者和人类免疫缺陷病毒感染患者血象变化特点[J]. 临床荟萃,2004,19(14):810-811.
- [17] 郁文燕,王妙婵,钮海莺,等. 30例艾滋病患者的骨髓细胞形态学特点分析[J]. 上海预防医学,2016,28(6):394-395.
- [18] 张庆团,覃善芳,吕青. 艾滋病患者外周血象及骨髓象的临床研究[J]. 中国医学创新,2013,10(14):142-143.
- [19] 李倩. 艾滋病患者外周血象及骨髓象的临床研究[J]. 中外医疗,2013,32(3):30-31.
- [20] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志,2017,38(3):177-182.
- [21] 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学. 14版[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:2371-2388.
- [22] Evans MW, Sung AD, Gojo I, et al. Risk assessment in human immunodeficiency virus-associated acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma,2012,53(4):660-664.
- [23] Kudva GC, Maliekal K, Richart JM, et al. Acute promyelocytic leukemia and HIV-1 infection: case report and review of the literature[J]. Am J Hematol,2004,77(3):287-290.
- [24] Kanellopoulos A, Kaparou M, Xenou E, et al. Graft-versus-leukaemia effect post fludarabine, melphalan and alemtuzumab reduced intensity allogeneic stem cell transplantat in HIV-

- infected patient with acute myeloid leukaemia[J]. Bone Marrow Transplant,2018,53(12):1518-1521.
- [25] Schneidawind D, Dorn C, Faul C, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and HIV infection--case 3/2012[J]. Dtsch Med Wochenschr,2012,137(10):495.
- [26] Sorà F, Antinori A, Piccirillo N, et al. Highly active antiretroviral therapy and allogeneic CD34(+) peripheral blood progenitor cells transplantation in an HIV/HCV coinfectd patient with acute myeloid leukemia[J]. Exp Hematol,2002,30(3):279-284.
- [27] Koelsch KK, Hey-Cunningham WJ, Sasson SC, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in two HIV-1 infected patients shows no detectable HIV-1 RNA or DNA, and a profound reduction in HIV-1 antibodies[J]. Pathology,2015,47(1):2015, S55.
- [28] Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR532/32 stem cell transplantation[J]. Blood,2011,117(10):2791-2799.
- [29] Hütter G, Ganepola S. Eradication of HIV by transplantation of CCR5-deficient hematopoietic stem cells[J]. Scientific World J,2011,11:1068-1076.
- [30] Symons J, Vandekerckhove L, Hütter G, et al. Dependence on the CCR5 coreceptor for viral replication explains the lack of rebound of CXCR4-predicted HIV variants in the berlin patient[J]. Clin Infect Dis,2014,59(4):596-600.
- [31] 金洁. 急性髓系白血病靶向治疗[J]. 临床血液学杂志,2018,31(3):178-180.
- [32] 田晨, 李越洋, 胡冬至. 急性髓系白血病靶向治疗研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(4):1253-1256.
- (收稿日期: 2019-02-27)
(本文编辑: 孙荣华)

陈红, 陈竹, 张玲, 等. 获得性免疫缺陷综合征合并急性髓系白血病一例并文献复习[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(1):83-87.