

获得性免疫缺陷综合征合并急性早幼粒细胞白血病1例



徐丽华, 吕小艳, 周芙玲

武汉大学中南医院血液科 (武汉 430071)

【摘要】急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的一种特殊亚型, 具有特定的分子发病机制及预后, 在获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 个体中较少见。由于其罕见性和复杂性, AIDS 合并 APL 患者通常需要采用个体化、精准化的治疗策略。本文报道了 1 例 AIDS 合并 APL 的患者, 给予拉米夫定、依非韦伦、替诺福韦抗病毒及三氧化二砷 (arsenic trioxide, ATO) $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合口服全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的诱导治疗后, 骨髓提示完全缓解。

【关键词】获得性免疫缺陷综合征; 人类免疫缺陷病毒; 急性早幼粒细胞白血病; 急性髓系白血病; 治疗

Acquired immunodeficiency syndrome complicated with acute promyelocytic leukemia: a case report

XU Lihua, LYU Xiaoyan, ZHOU Fuling

Department of Hematology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: ZHOU Fuling, Email: zhoufuling@whu.edu.cn

【Abstract】 Acute promyelocytic leukemia (APL) is a unique subtype of acute myeloid leukemia (AML) with specific molecular pathogenesis and prognosis, which is rare in individuals with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Due to its rarity and complexity, patients of AIDS complicated with APL usually require individualized and precise treatment strategies. This paper reported a case of AIDS combined with APL. The patient received therapy consisting of lamivudine, efavirenz, tenofovir, and arsenic trioxide (ATO) $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ combined with oral all-trans retinoic acid (ATRA) $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$. After the induction therapy, bone marrow reexamination showed complete response.

【Keywords】 Acquired immunodeficiency syndrome; Human immunodeficiency virus; Acute promyelocytic leukemia; Acute myeloid leukemia; Treatment

人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 攻击 CD4+T 淋巴细胞, 导致宿主免疫力进行性恶化, 可能发展为获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 并伴随恶性肿瘤风险增加^[1]。高效抗逆转录病毒治

疗 (high active antiretroviral therapy, HAART) 显著改善了 HIV 感染患者的结局, 即使在 AIDS 发病后, 患者也能预期长期生存^[2]。急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是一种血液系统恶性肿瘤, 具有特定的分子发病机制及临床表

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202402106

通信作者: 周芙玲, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zhoufuling@whu.edu.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

现。AIDS 合并 APL 在临床上较罕见，由于病例数量有限，目前尚无统一的治疗标准，预后也不明确^[2]。随着 HAART 在 AIDS 患者中取得了显著疗效，AIDS 合并 APL 患者的治疗受到越来越多的关注。本研究报告了 1 例 AIDS 合并 APL 患者的临床资料，以期为 AIDS 合并恶性血液病的基础研究与临床诊疗提供参考。

1 病例报告

患者，男，42 岁，以“肛周脓肿伴发热 1 月余”为主诉于 2019 年 1 月 20 日入住武汉大学中南医院治疗。2018 年 12 月，患者无明显诱因出现肛周脓肿，有触痛，触之有波动感，无破溃出血，伴全身发热，体温最高达 40℃，无头痛、皮肤粘膜瘀点瘀斑、牙龈出血、腹痛、腹泻等，于当地医院就诊，予以全身抗感染及脓肿穿刺引流治疗，住院期间查血小板和白细胞低于极限（具体不详），遂行骨髓穿刺术，结果示 APL。查体：体温 38.8℃，脉搏 80 次/分，呼吸 26 次/分，血压 130/80 mmHg；神清，皮肤巩膜无黄染，无肝掌、蜘蛛痣，浅表淋巴结无肿大，双肺呼吸音清晰，未闻及干湿啰音，心率 80 次/分，律齐，未闻及病理性杂音；腹部软，腹部无压痛及反跳痛，肝脾肋下未及，腹水征阴性，双下肢无水肿；肛周周围未见脓肿。患者于 2006 年被确诊为 AIDS，规律服用抗病毒药物（拉米夫定、依非韦伦、替诺福韦），其余无特殊。2019 年 1 月 8 日行骨髓穿刺，可见异常早幼粒细胞和早幼红细胞，成熟红细胞大小不等，血小板散在可见。荧光原位杂交技术

(fluorescence in situ hybridization, FISH) 分析可见：PML/RARA 易位探针可见融合信号，提示可能存在 t(15; 17)，阳性率 88%，其余检测位点未见异常。血液肿瘤免疫分型报告单示：急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)。患者后续治疗不详。2019 年 1 月 20 日入我院后血常规：白细胞 $4.36 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，红细胞 $1.30 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，血红蛋白 $45.1 g \cdot L^{-1}$ ，血小板 $60 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性粒细胞百分比 90.1%，中性粒细胞绝对值 $3.93 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；凝血功能：凝血酶原时间 13.5 秒，凝血酶原标准化比值 1.23，凝血酶原时间活动度 78%，纤维蛋白原 $-C 687 mg \cdot dL^{-1}$ ，CD4+T 细胞 137 个/μL，降钙素原 $0.34 ng \cdot mL^{-1}$ ；其余生化指标、心电图、超声心动图未见明显异常；胸部 CT：双肺感染灶；骨髓穿刺：异常骨髓早幼粒细胞占 25%，见图 1-A。主要考虑诊断为 APL、AIDS、肺部感染，给予抗感染、抗病毒、输注红细胞、调节免疫等对症治疗，患者于 2019 年 2 月 1 日开始行三氧化二砷 (arsenic trioxide, ATO) $10 mg \cdot d^{-1}$ 联合口服全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) $60 mg \cdot d^{-1}$ 治疗，化疗过程顺利。

2019 年 4 月 12 日，患者复查骨髓穿刺及相关检查，提示完全缓解 (complete response, CR)，治疗后骨髓涂片瑞氏-吉姆染色结果见图 1-B。后陆续完成四个疗程巩固治疗 (ATO 联合口服 ATRA，治疗同前)，同时继续抗病毒治疗 (治疗同前)。患者于 2021 年 5 月 13 日再次入院全面复查，骨髓形态学及骨髓活检仍提示 CR，随访至 2022 年 10 月 1 日，患者病情稳定，后因不明原因失访。

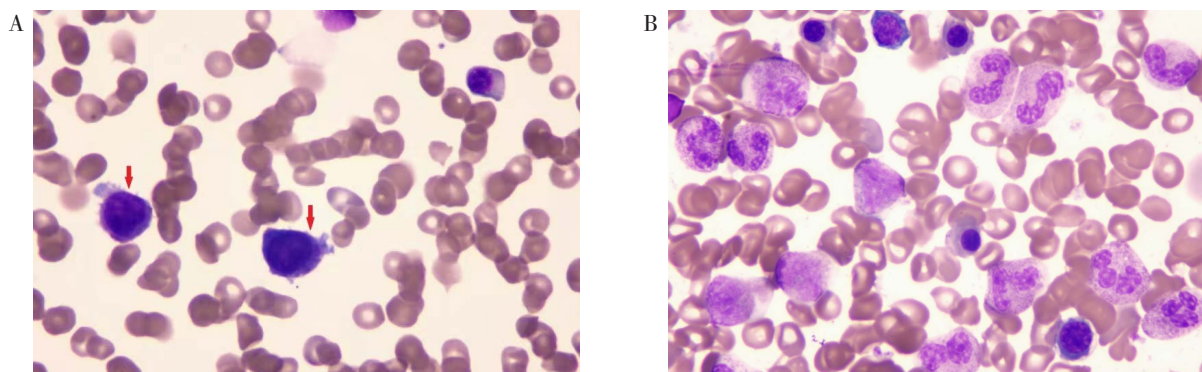


图1 治疗前后骨髓涂片瑞氏-吉姆染色结果 (1 000 ×)

Figure 1. Results of Romanowsky-Giemsa staining of bone marrow smears before and after treatment (1 000 ×)

注：A. 缓解前骨髓涂片，图中箭头所示为异常早幼粒细胞；B. 缓解后骨髓涂片，图中未见异常早幼粒细胞，以各阶段中性粒细胞及幼红细胞为主。

2 讨论

AIDS 合并 APL 在临床较罕见。HIV 可导致骨髓发育及增生异常，继而导致血液系统肿瘤的患病率增加，较常见的是非霍奇金淋巴瘤、淋巴细胞白血病等，髓系肿瘤的发生率较低^[3-5]。有研究表明，HIV 感染不影响非洲 AIDS 患者患白血病的风险^[6-7]。然而，美国一项研究发现，AIDS 患者的白血病发病率相较健康人群增加了 2.5 倍^[8]。日本一项全国范围的流行病学调查显示，HIV 患者白血病（慢性淋巴细胞白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病及 AML）预计年发病率约 17.6/10 万，为普通人群的 2.2 倍，其中 AML 为 8.0/10 万^[9]。有数据显示，在 HIV 感染者中，女性和 AIDS 患者更容易患上 AML，但 HIV 与特定白血病亚型之间的确切关联机制尚未明确^[6, 10]。在 HIV 阳性患者中，AML 的发病与年龄无明显关联，可在任何年龄段出现。既往研究显示，HIV 感染者被诊断为 AML 时的中位年龄约为 40 岁^[4]。鉴于当前的研究现状，有待开展前瞻性研究进一步准确评估 AIDS 患者中 APL 的发病率。

目前关于 AIDS 合并 AML 的致病机制尚未明确，且 HIV 感染本身可能并无直接致突变及致癌变作用，但 HIV 合并其他病毒感染（如 EB 病毒）与非霍奇金淋巴瘤的发生相关。HIV 攻击人体的 CD4+T 细胞，长期免疫抑制可能损害机体对骨髓突变克隆的免疫监视作用，导致基因异常的白血病细胞出现^[11-12]，本例患者 CD4+T 细胞仅 137 个/μL，免疫功能受损较重，与上述研究结论一致。有研究表明，HIV 可感染并潜伏于骨髓造血干细胞中，间接增加 HIV 感染者 AML 的易感性^[13]。首先，在 CD4+T 细胞的急性感染期间，反式激活蛋白 Tat 蛋白在细胞外释放，诱导血管增生和造血干细胞分化，这可能与白血病发生有关。其次，HIV 可破坏骨髓的微环境，通过感染单核细胞和巨噬细胞引发炎症环境，进而激活细胞因子，特别是粒细胞刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子或白介素 6，这些细胞因子可能参与白血病干细胞的发育和生长^[14-15]。此外，HIV 感染与慢性免疫激活和全身炎症有关，同时伴有免疫衰老和 T 细胞衰竭，这可能也与 AML 风险增加有关^[12]。

在 AML 病例中，血象异常改变呈现出显著特点，其中白细胞增多尤为普遍。贫血和血小板

减少症作为血象异常的另一表现形式，在 AML 患者中也相对常见^[4]。由于 HIV 对正常造血系统的破坏，AIDS 患者常出现血象异常改变，如三系细胞减少^[16-17]。在临床上，对于 AIDS 合并 APL 的患者，其表现出的血细胞减少症状容易被误判为单纯由 HIV 病毒引起的骨髓造血功能障碍所致，而并发恶性肿瘤的可能性可能被忽视^[18]。为避免病情延误，对于出现血象改变的 AIDS 患者，进行骨髓穿刺检查以明确诊断尤为必要。早期诊断及尽早干预是制定治疗策略和评估预后的关键，本例患者因血象异常而行骨髓穿刺检查，最终确诊为合并 APL，由于诊治及时，患者在诱导治疗期间即达到了 CR，病情得到了有效控制。

HIV 合并 AML 患者的治疗通常是标准的 AML 诱导和巩固化疗，该方案患者达到 CR 的比例为 73%~83%^[19]。然而，有文献报道 AML 复发率较高，这与难以充分进行强化巩固治疗有关^[4]。APL 约占 AML 病例的 10%，其恶性克隆的特征是形成诱发细胞转化的 *PML-RARA* 融合基因，而 ATRA 联合 ATO 治疗对干扰 *PML-RARA* 基因表达具有特别的敏感性，是分子靶向治疗的典型案例，极大地改变了 APL 的治疗方式^[14, 20]。ATRA 联合 ATO 治疗 APL 的效果也较为显著，已成为 APL 患者的标准一线治疗方案，患者生存率超过 90%^[21]。既往研究发现，ATRA 能够以剂量依赖的方式降低 AIDS 患者 HIV 感染细胞的病毒 DNA 载量，这表明 ATRA 可能是一种既能治疗 APL 又能对抗 HIV 感染的有效药物^[22]。另一项研究表明，ATO 可以下调 CD4+T 细胞上 CC 趋化因子受体 5 的表达，从而降低 HIV 感染的易感性^[12]。此外，Yang 等通过两只感染 HIV 的猕猴实验，发现 ATO 有助于抑制病毒反弹^[23]。有研究表明，HAART 的应用使 AIDS 患者预后得以改善，患者在接受化疗前后需坚持 HAART 治疗^[24-25]。值得注意的是，在选择 HAART 方案时，应考虑药物间的相互作用，避免不良反应及骨髓抑制。本例患者在接受 ATRA 联合 ATO 及 HAART 方案（拉米夫定、依非韦伦、替诺福韦）治疗后，疗效尚可，达到 CR。

综上所述，尽管 AIDS 合并 APL 的病例较为罕见，但血液学异常在 HIV 感染者中仍是一个需要临床医生高度警惕的征象，必要时可予完善骨髓穿刺术检查以明确是否合并血液系统肿瘤。患

者一经确诊后应尽早治疗,在 ATRA 联合 ATO 诱导缓解方案的基础上联合 HAART,可获得较好的疗效,并改善其预后。

参考文献

- Hessol NA, Whittemore H, Vittinghoff E, et al. Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985–2013: a population-based, registry linkage study[J]. *Lancet HIV*, 2018, 5(11): e647–e655. DOI: [10.1016/s2352-3018\(18\)30179-6](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(18)30179-6).
- Li XL, Li M, Wang LZ, et al. Acute promyelocytic leukemia with additional chromosome abnormalities in a patient positive for HIV: a case report and literature review[J]. *Oncol Lett*, 2024, 27(6): 274. DOI: [10.3892/ol.2024.14407](https://doi.org/10.3892/ol.2024.14407).
- Carroll V, Garzino-Demo A. HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape[J]. *Pathog Dis*, 2015, 73(7): ftv044. DOI: [10.1093/femspd/ftv044](https://doi.org/10.1093/femspd/ftv044).
- Naseem S, Murgai P, Varma N, et al. Acute myeloid leukemia presenting in a human immunodeficiency virus-positive patient[J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(1): 297–300. DOI: [10.4103/jert.JCRT_992_19](https://doi.org/10.4103/jert.JCRT_992_19).
- Little RF, Dunleavy K. Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 382–388. DOI: [10.1182/asheducation-2013.1.382](https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.382).
- Kimani SM, Painschab MS, Horner MJ, et al. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV[J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(9): e641–e651. DOI: [10.1016/s2352-3018\(20\)30118-1](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30118-1).
- Stein L, Urban MI, O'Connell D, et al. The spectrum of human immunodeficiency virus-associated cancers in a South African black population: results from a case-control study, 1995–2004[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(10): 2260–2265. DOI: [10.1002/ijc.23391](https://doi.org/10.1002/ijc.23391).
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(10): 728–736. DOI: [10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005).
- Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, et al. Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan[J]. *AIDS*, 2013, 27(2): 279–283. DOI: [10.1097/QAD.0b013e32835a5a7a](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835a5a7a).
- Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study[J]. *Lancet HIV*, 2017, 4(11): e495–e504. DOI: [10.1016/S2352-3018\(17\)30125-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30125-X).
- Kunitomi A, Hasegawa Y, Lmamura J, et al. Acute promyelocytic leukemia and HIV: case reports and a review of the literature[J]. *Intern Med*, 2019, 58(16): 2387–2391. DOI: [10.2169/internalmedicine.1662-18](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1662-18).
- Gavegnano C, Savarino A, Owanikoko T, et al. Crossroads of cancer and HIV-1: pathways to a cure for HIV[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2267. DOI: [10.3389/fimmu.2019.02267](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02267).
- Bick AG, Popadin K, Thorball CW, et al. Increased prevalence of clonal hematopoiesis of indeterminate potential amongst people living with HIV[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 577. DOI: [10.1038/s41598-021-04308-2](https://doi.org/10.1038/s41598-021-04308-2).
- Forghieri F, Nasillo V, Bettelli F, et al. Acute myeloid leukemia in patients living with HIV infection: several questions, fewer answers[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1081. DOI: [10.3390/ijms21031081](https://doi.org/10.3390/ijms21031081).
- Kaner JD, Thibaud S, Jasra S, et al. HIV portends a poor prognosis in myelodysplastic syndromes[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(14): 3529–3535. DOI: [10.1080/10428194.2019.1633631](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1633631).
- Durandt C, Potgieter JC, Mellet J, et al. HIV and haematopoiesis[J]. *S Afr Med J*, 2019, 109(8b): 40–45. DOI: [10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.13829](https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.13829).
- Bisetegn H, Ebrahim H. The prevalence of thrombocytopenia and leucopenia among people living with HIV/AIDS in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0257630. DOI: [10.1371/journal.pone.0257630](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257630).
- 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. DOI: [10.7196/SAMJ.2017.v107i3.11206](https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i3.11206).
- Bijoy S, Bijoy S, Atluri S, et al. Acute myeloid leukemia in a patient with human immunodeficiency virus-related high-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Cureus*, 2022, 14(12): e32409. DOI: [10.7759/cureus.32409](https://doi.org/10.7759/cureus.32409).

- 20 Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2018, 32(6): 1277–1294. DOI: [10.1038/s41375-018-0139-4](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0139-4).
- 21 Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1630–1643. DOI: [10.1182/blood-2019-01-894980](https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-894980).
- 22 Maeda Y, Yamaguchi T, Hijikata Y, et al. All-trans retinoic acid attacks reverse transcriptase resulting in inhibition of HIV-1 replication[J]. *Hematology*, 2007, 12(3): 263–266. DOI: [10.1080/10245330701255130](https://doi.org/10.1080/10245330701255130).
- 23 Yang Q, Feng F, Li P, et al. Arsenic trioxide impacts viral latency and delays viral rebound after termination of ART in chronically SIV-infected macaques[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(13): 1900319. DOI: [10.1002/advs.201900319](https://doi.org/10.1002/advs.201900319).
- 24 Tinajero J, Ngo D, Puing A, et al. Treatment outcomes of acute myeloid leukemia in patients living with human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy: a single-center experience[J]. *Acta Haematol*, 2023, 146(6): 490–495. DOI: [10.1159/000533346](https://doi.org/10.1159/000533346).
- 25 Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 134(17): 1385–1394. DOI: [10.1182/blood-2018-01-791400](https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-791400).

收稿日期: 2024 年 02 月 28 日 修回日期: 2024 年 05 月 05 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 徐丽华, 吕小艳, 周芙玲. 获得性免疫缺陷综合征合并急性早幼粒细胞白血病1例[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(6): 470–474. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202402106](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202402106).
Xu LH, Lyu XY, Zhou FL. Acquired immunodeficiency syndrome complicated with acute promyelocytic leukemia: a case report[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(6): 470–474. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202402106](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202402106).