

儿童急性白血病合并水痘10例临床分析

李海燕 徐志伟 陈益平 董琳

(温州医学院附属育英儿童医院,浙江 温州 325027)

[中图分类号] R733.71;725.1 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2012)06-0462-02

水痘是一种传染性极强的出疹性疾病,和带状疱疹为同一病毒引起的两种不同表现的临床病症。其临床特点为皮肤黏膜相继出现和同时存在斑疹、丘疹、疱疹和结痂,呈向心性分布。人群普遍易感,主要见于儿童。白血病是我国最常见的小儿恶性肿瘤。白血病患者自身免疫力低下,糖皮质激素、免疫抑制剂及细胞毒性药物等的应用,使其更易感染水痘带状疱疹病毒。为提高临床医师对白血病患者合并水痘的防治意识及诊疗水平,现就我院诊治的10例儿童急性白血病合并水痘病例作一回顾性分析,报告如下。

1 临床资料

1.1 研究对象

以2000~2011年我院确诊的10例急性白血病合并水痘患儿为研究对象。10例患儿中,男7例,女3例;年龄4~14岁,平均年龄7.6岁,其中<6岁4例,≥6岁6例。既往均无水痘病史,无水痘疫苗接种史。2例有明确的水痘患者接触史,1例曾密切接触患带状疱疹的祖父,5例无明确接触史;2例在医院化疗期间出现水痘,分别发生在住院第22天及第59天,考虑为院内感染。9例水痘发生在白血病维持化疗阶段,1例在白血病初次化疗时。

1.2 原发病及水痘并发症

10例患儿通过血象、骨髓象及免疫组化确诊为急性白血病,其中9例为急性淋巴细胞白血病(ALL),1例为急性早幼粒细胞白血病(ANLL-M3)。9例ALL患儿中,ALL-L1 3例,ALL-L2 6例。2例ALL患儿发生出血性水痘,其中1例并发脑炎、肺出血及多脏器功能衰竭;1例发生弥散性血管内凝血、多浆膜腔积液(心包积液、腹腔积液及胸腔积液)。2例院内感染水痘的患儿中,1例在维持化疗期间发

生,并且出院后4个月出现带状疱疹;另1例为ANLL患儿,院内感染发生在第一次住院化疗期间。10例患儿中,无一例发生水痘合并皮肤感染。

1.3 临床特点及辅助检查

患儿水痘发生主要集中在每年10月至次年4月,仅1例发生在6月。10例急性白血病患者合并水痘期间均有发热,呈稽留热,体温均高于39℃,其中大于40℃3例,最高40.5℃(耳温),热程5~8 d。全身疲乏10例,纳差10例,皮肤瘙痒10例,咽痛6例,呕吐3例,头痛2例,腹痛1例,惊厥1例,肝肿大8例(最大者肋下6 cm),脾大6例(最大者肋下4 cm)。淋巴结肿大6例,其中颈部及腋下淋巴结肿大5例,腹部淋巴结肿大1例。

皮疹多首发于头面部和躯干,随后蔓延至四肢,其中8例为典型的斑疹、丘疹、水疱及结痂疹,向心性分布,出疹后平均第4天开始结痂,平均第9天完全结痂;其中3例口腔见疱疹;2例为出血性疱疹,首发于腹部,主要集中在躯干,未见结痂。

1例出血性水痘患儿发生肺出血,胸片提示广泛弥漫性渗出改变;另1例B超检查提示心包、胸腔及腹腔积液。

所有患儿行血常规检查,7例血小板下降,2例出血性水痘患儿外周血血小板计数呈进行性下降,最低降至 $19 \times 10^9/L$;2例白细胞总数降低,最低 $1.7 \times 10^9/L$,1例升高,为 $45.8 \times 10^9/L$,余7例在正常范围。4例行血培养,均为阴性,3例行咽拭子培养,1例检出白假丝酵母菌。7例行C反应蛋白检查,2例升高,最高为127 mg/L。

2 治疗及预后

9例应用静脉注射丙种球蛋白(IVIG)治疗,用法为:400 mg/d × 5 d(6例)或1 g/d × 2 d(3例);

10 例均行抗病毒治疗,其中 9 例应用更昔洛韦针剂,1 例应用阿昔洛韦针剂;应用 IVIG 及抗病毒治疗的同时均行炉甘石洗剂外用,加强皮肤的护理。经过对症支持治疗后 8 例患儿水痘治愈出院,在儿童感染科平均住院时间为 9 d;另 2 例为出血性水痘患儿,治疗无效死亡,自出现皮疹到发生多脏器功能衰竭仅 4 d。

3 讨论

水痘-带状疱疹病毒的原发感染在健康儿童多症状轻微,预后良好,但在某些特殊人群如免疫功能缺陷或应用免疫抑制剂治疗的患儿则可能会发生重症水痘,表现为持续高热和全身中毒症状,皮疹多,且易融合成大疱性或呈出血性,可继发感染或伴血小板减少而发生暴发性紫癜。本资料显示白血病患者感染水痘后病情较重,高热持续时间长;皮疹结痂迟且缓慢;10 例急性白血病患者 2 例发生致死性出血性水痘,病情进展快,死亡率高,与国外相关报道一致^[1]。白血病患者应用糖皮质激素、免疫抑制剂及细胞毒性药物后增加了对病毒的易感性。如应用化疗药硼替佐米后,水痘-带状疱疹病毒感染的发生率明显增加^[2]。

本资料中急性白血病患者合并水痘发病集中在秋末至初春,考虑和水痘流行特点有关。水痘患者为本病的传染源,易感人群接触带状疱疹患者,也可发生感染。本组资料中 1 例患儿密切接触带状疱疹祖父后发生水痘。水痘-带状疱疹病毒感染后获终生免疫,一般很少发生第二次水痘,但病毒能在宿主的脊髓感觉神经节潜伏,经再次激活后表现为带状疱疹。本组资料中,1 例患水痘后仅 4 个月即发生带状疱疹,与马燕^[3]报道的两例白血病患者发生反复水痘带状疱疹病毒感染相似,考虑和白血病化疗后免疫抑制有关。该 10 例患儿发生水痘-带状疱疹病毒感染的时间主要在维持化疗阶段,与 Katsimpardi 等^[4]报道一致。

近年来随着计划免疫的不断完善及扩大免疫规划的实施,疫苗控制的传染病较少发病,目前我国尚未计划接种水痘病毒疫苗,以致水痘成为危害儿童身心健康的主要传染病之一。故应积极提倡水痘疫苗的接种,尤其是免疫抑制的高危人群。白血病患者病期应禁止到公共场所,加强营养,增强抵抗力,加用提高免疫力的药物,与水痘患者接触后立即隔离,肌注干扰素或 IVIG 防止发病。有学者建议对于

化疗后获得完全缓解至少 12 个月且血清水痘病毒抗体阴性的白血病患者,要在免疫抑制治疗结束后至少 9 个月且外周血淋巴细胞计数大于 $1.5 \times 10^9/L$ 时予注射水痘疫苗^[5]。自从 2005 年美国开始对 12 个月至 12 岁的儿童进行麻疹-腮腺炎-风疹-水痘四联疫苗(MMRV)接种以来,MMRV 的接种在欧洲各国及其他许多国家也获得了许可。Meta 分析认为 MMRV 疫苗安全、有效^[6]。加拿大及美国的一项研究发现经过水痘疫苗接种的白血病患者日后出现带状疱疹的发生率比自然感染的患儿要少^[7]。对于存在免疫抑制的儿童,出现皮疹 72 h 内常规应用阿昔洛韦针剂抗病毒治疗,推荐用法为每日 1500 mg/m² 分 3 次静脉滴注;若错过了特异性免疫球蛋白应用的最佳时机,推荐大剂量阿昔洛韦联合水痘带状疱疹免疫球蛋白或单独应用^[8]。另外白血病患者住院化疗期间需要警惕水痘-带状疱疹病毒的院内感染。本资料 10 例患儿无一例发生皮肤感染,考虑和治疗及时及重视皮肤护理有关。

综上所述,急性白血病患者免疫功能受抑制,易发生水痘-带状疱疹病毒感染,感染常发生在化疗的维持阶段,临床表现较重。抗病毒药物联合 IVIG 等综合治疗效果较好。建议未曾患过水痘的白血病患者积极接种水痘疫苗预防感染。

[参 考 文 献]

[1] Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Kusuhara K, Hara T, Ogata R. Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatric Hematol Oncol*, 2008, 25(3): 237-242.

[2] Tong Y, Qian J, Li Y, Meng H, Jin J. The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients[J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(5): 403-404.

[3] 马燕. 儿童白血病反复水痘-带状疱疹病毒感染 2 例[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2007, 12(6): 275.

[4] Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, Parcharidou A, Panagiotou JP, Soutis M, et al. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment[J]. *Support Care Cancer*, 2006, 14(3): 277-284.

[5] Schrauder A, Henke-Gendo C, Seidemann K, Sasse M, Cario G, Moericke A, et al. Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 2007, 369(9568): 1232.

[6] 吴艳梅,李革,赵文龙. 麻疹-腮腺炎-风疹-水痘四联疫苗免疫原性和安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(7): 862-868.

[7] LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada[J]. *J Infect Dis*, 1996, 174 (Suppl 3): S320-S323.

[8] Heininger U, Seward J. Varicella[J]. *Lancet*, 2006, 368(9544): 1365-1376.

(本文编辑:邓芳明)