

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.025

临床经验

儿童急性白血病化疗后中性粒细胞缺乏性肠炎的临床分析

范璟¹ 熊昊¹ 李晖¹ 张耀东² 李建新¹ 陈开澜¹

(1. 武汉市儿童医院, 湖北 武汉 430016; 2. 郑州市儿童医院, 河南 郑州 450053)

借助于多药联合化疗及划分危险度的个体化治疗, 儿童急性白血病 (acute leukemia, AL) 的治疗效果逐年改善, 特别是儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 的5年长期生存希望超过80%^[1]。但是化疗相关毒副作用仍然威胁白血病患儿的生存, 例如化疗后骨髓抑制期发生较为少见的中性粒细胞缺乏性肠炎 (neutropenic enterocolitis, NE)。NE既往也称为盲肠炎、坏死性肠病、回盲部综合症等, 其病变可涉及全肠道, 主要表现为非特异性发热、腹痛、腹胀、腹泻的临床综合征^[2]。儿童白血病患者化疗后病检结果显示NE的发生率可高达26%^[3]。由于NE的临床症状非特异性, 因此目前尚无明确的诊断标准, B超、CT等腹部影像学检查可发现局限性或者弥漫性肠壁增厚等症状具有一定特异性^[4]。NE临床进展迅速, 可具有潜在致死性, 因此一旦疑诊NE即需要给予强力抗感染、严格肠道休息、全静脉营养并密切监测病情变化, 必要时接受手

术治疗^[5]。本研究回顾性分析了8例AL患儿接受化疗后出现NE的临床症状体征、实验室及影像学检查、治疗及转归的特点, 发现NE患儿在后续治疗中仍然容易反复发作, 并对完成后续化疗产生较大影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2007年1月至2012年12月期间有8例在武汉市儿童医院血液内科确诊并接受治疗的AL患儿于不同阶段的化疗后发生NE, 其中男5例, 女3例。确诊AL时中位年龄为2.6岁 (1.5~7.67岁)。8例患儿中1例为急性髓细胞白血病 (AML, M4c型), 1例为T系ALL, 其余均为B系ALL。其中2例为高危, 3例为中危, 3例为标危。8例患儿的一般临床资料见表1。

表1 患儿一般情况

病例	性别	年龄 (岁)	分型	危险度	NE前接受的化疗方案	初诊至NE发生时间	NE前接受化疗阶段	接受手术	是否复发	NE后续化疗	预后
1	男	6.25	ALL-B	标危	VDLP	29 d	诱导	否	否	继续	生存
2	女	3	ALL-B	高危	VDLP	22 d	诱导	否	否	继续	生存
3	男	1.75	ALL-B	中危	HD-MTX+6-TG	3个月	诱导	否	复发2次	减量1/3	生存
4	男	2.25	ALL-T	高危	VDLP	7 d	诱导	是*	复发3次	减量1/3	死亡
5	男	1.5	ALL-B	标危	VP-16+Ara-C	6个月	早期强化	否	复发1次	减量1/3	死亡
6	女	1.67	ALL-B	中危	VP	14个月	维持治疗	否	否	继续	生存
7	男	7.67	AML-M4c	中危	IDA+Ara-C	10 d	诱导	否	复发1次	继续	死亡
8	女	3.25	ALL-B	标危	VDLP	15 d	诱导	否	复发1次	继续	生存

注: VDLP (长春新碱+柔红霉素+门冬酰胺酶+泼尼松); HD-MTX+6-TG (大剂量甲氨蝶呤+6-巯基嘌呤); VP-16+Ara-C (依托泊甙+阿糖胞苷); VP (长春新碱+泼尼松); IDA+Ara-C (伊达比星+阿糖胞苷)。* 第1次复发后手术切除坏死小肠。

[收稿日期] 2013-06-16; [修回日期] 2013-07-25

[基金项目] 国家自然科学基金 (青年项目, No. 81100357); 湖北省自然科学基金 (面上项目, No. 2012FFB05302); 武汉市卫生与计划生育委员会临床科研基金 (WX13B19)。

[作者简介] 范璟, 女, 大学, 主管护师。

2 结果

2.1 NE 发生率

2007 年 1 月至 2012 年 12 月期间共有 195 例患儿诊断为 AL 并接受治疗, 其中 8 例患儿发生 NE (4.1%)。6 例患儿发生于诱导缓解化疗期间, 另 2 例分别发生于早期强化和维持治疗期间。化疗开始至发生 NE 中位时间为 8.5 d (7~29 d)。

2.2 临床表现

8 例患儿均不同程度表现出发热、纳差、腹胀、腹痛、恶心/呕吐、腹泻/便秘、血便。体检均发现全腹胀伴有腹肌紧张、拒按明显。

2.3 实验室及影像学检查

8 例患儿诊断 NE 时平均中性粒细胞计数 (NEU) 为 $0.05 \times 10^9/L$ ($0 \sim 0.17 \times 10^9/L$)。CRP 测量值最高限平均值为 184 mg/L (98~338 mg/L)。血电解质均提示显著低钾, 可伴有低钠、低钙。肝肾功能未见特异性改变。1 例患儿血培养及粪培养均为屎肠球菌阳性, 1 例血培养为大肠埃希菌 (ESBLs⁺), 1 例粪培养为假丝酵母菌生长, 1 例粪便检测出轮状病毒阳性。8 例患儿腹部 B 超、腹部立位平片和/或腹部 CT/MRI 检查提示, 全腹肠腔扩张, 肠壁增厚、肠管蠕动缓慢、腹腔及盆腔可有积液。8 例患儿实验室及影像学检查结果见表 2。

表 2 患儿实验室及影像学检查结果

病例	实验室检查					腹部影像学检查		
	诊断时 NEU 计数 ($\times 10^9/L$)	NEU 恢复时间 (d)	CRP 峰值 (mg/L)	血/粪培养	电解质	B 超	腹部立位 X 线	CT/MRI
1	0.05	16	135	阴性	低钾, 低钠, 低钙	全腹肠腔扩张, 肠腔内积液、积气; 腹腔积液	腹部未见明显游离气体, 腹部肠气偏少, 肠管呈“漂浮”征, 可见数个短小液平	—
2	0.04	12	98	阴性	低钾, 低钠	全腹肠腔扩张, 肠腔内积液、积气; 腹腔积液	—	—
3	0.05	12	—	粪 HRV-Ag (+)	低钾, 低钙	全腹肠管扩张, 肠腔内及肠间积液	中上腹见 3~4 个小液平面	腹腔肠管明显扩张积液, 部分可见气液平面, 右腹肠壁增厚
4	0	16	143	均为屎肠球菌	低钾, 低钙	全腹肠腔扩张, 肠腔内积液、积气; 腹腔积液	腹腔内部分肠管扩张积气; 胃壁及乙状结肠、直肠壁增厚水肿, 腹腔积液;	胃壁增厚、水肿, 腹部肠管肠间隙模糊, 周边见液性渗出, 部分肠管管壁增厚、水肿, 结肠及直肠内出血
5	0.04	8	199	阴性	低钾, 低钠, 低钙	—	中上腹多个大小不等的阶梯状液平面, 腹腔积液	—
6	0.03	15	338	阴性	低钾, 低钙	—	中腹部肠管局限性积气, 可见短小液平面	—
7	0.17	21	196	(血) 大肠埃希菌 (ESBLs ⁺)	低钾	全腹肠腔扩张, 肠腔内积液、积气; 腹腔积液	—	—
8	0.07	17	188	大便培养: 假丝酵母菌	正常	右侧腹腔肠间多发肠系膜淋巴结, 腹腔积液	腹膜腔见少许积液征象	—

注: “—” 表示未做此项目检查。

2.4 治疗方法

2.4.1 一般治疗 所有患儿一经拟诊 NE 即置于洁净层流床内或独立隔离单人房内, 禁食并给予留置胃管持续胃肠减压, 直至胃液引流清亮、肠蠕动恢复; 必要时加用肛管排气。均给予全静脉营养。

2.4.2 抗感染治疗 8 例患儿拟诊 NE 时外周血 NEU 计数均极低, 给予强力抗生素 (万古霉素 / 替考拉林 / 利奈唑胺抗 G^+ 菌、碳氢酶烯类抗生素抗 G^- 菌) 治疗。治疗 3~5 d 后由于患儿发热无明显缓解, 或 G 实验 / GM 实验结果提示不排除真菌感染, 均加用伏立康唑 / 卡泊芬净抗真菌治疗。

2.4.3 支持治疗 所有 8 例患儿每隔一天检测外周血细胞计数, 根据外周血细胞计数输注浓缩红细胞, 维持血红蛋白 ≥ 90 g/L; 输注单采血小板, 维持血小板计数 $\geq 20 \times 10^9$ /L; 输注粒细胞集落刺激因子提升中性粒细胞计数。其中病例 4 和病例 8 给予连续 3 d 输注单采粒细胞悬液治疗。所有 8 例患儿每周至少检测两次凝血功能, 必要时输注新鲜血浆和 / 或凝血因子复合物 [人凝血因子 VIII 浓缩物 (康斯平), 人凝血因子 II / VII / IX / X 复合物 (康舒宁)] 维持正常凝血功能。感染可能危及生命时输注人血丙种球蛋白 (400 mg/kg·d, 连续 5 d) 支持治疗。

2.4.4 手术治疗 病例 4 在第二次 NE 时经腹部影像学检查考虑节段性坏死性小肠梗阻, 立即给予外科手术治疗切除坏死肠段。

2.5 转归

8 例患儿经内科治疗后中性粒细胞逐渐回升, 体温下降, 腹胀及腹痛缓解, 体征改善。中性粒细胞恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L 的中位时间为 15.5 d (8~21 d)。3 例患儿 (病例 4、5、8) 在中性粒细胞计数恢复、临床症状改善添加流质饮食后又立即出现 NE 症状, 并伴有肠道大量出血表现。其中病例 4 在接受保守治疗 10 d 后临床症状改善不明显, 且出现肠梗阻表现后接受手术治疗。术中发现空肠约有 10 cm 肠道已经发黑坏死, 予以切除坏死肠道并行吻合术治疗。术后 20 d 肠道功能恢复, 逐渐添加流质饮食, 并坚持流质饮食约 3 个月。病例 5 经保守支持治疗约 7 d 后肠道功能仍未恢复, 合并脓毒症 / 感染性休克而死亡。病例 8 再次继续禁食并内科支持治疗约 16 d 后肠道功能逐渐改善。

3 例患儿 (病例 3、4、7) 在后续化疗治疗过程中, 如接受强化化疗方案 (如 HD-MTX+6-TG、VP-16/Ara-C、VDLP 等) 复发 NE。病例 3 接受减低 1/3 强度化疗治疗后复发 2 次, 但症状较首次 NE 时轻,

给予内科支持对症治疗好转。病例 4 在手术后的后续治疗过程中接受减低 1/3 强度的化疗, 1 年内 NE 复发 2 次, 并于再次接受 VP-16/Ara-C 方案化疗后骨髓抑制期发生 NE 合并肺部真菌感染而死亡。病例 7 在接受 VP-16/Ara-C 化疗后再次发生 NE 合并脓毒症 / 感染性休克而死亡。4 例患儿 (病例 1、2、6、8) 在后续化疗中未再发生 NE, 化疗剂量未减量, 目前仍生存。

3 讨论

NE 在成人恶性血液病化疗后发生率约为 5.3%^[6], McCarville 等^[7] 总结收治的 3 171 例肿瘤患儿有 83 例发生 NE, 其发生率为 2.6%, 本研究在 5 年间确诊 NE 8 例, 占同期初诊初治白血病患儿的 4.1%, 和国内 Li 等^[8] 报道相近。

NE 发生机制可能与白血病细胞髓外浸润、化疗药物对肠道黏膜的损害、血小板减少导致肠腔内出血有关^[9]。而本研究中 8 例患儿有 6 例 (75%) 发生于诱导化疗期, 提示治疗初期较大负荷肿瘤细胞溶解后释放多量毒素也有可能介导肠壁黏膜损伤, 而这是否也为肿瘤溶解综合症的一种特殊表现目前尚不明确。

NE 病变涉及部位可能包括空肠、回肠、结肠, 甚至全消化道; 临床症状主要为发热、腹痛、腹胀、腹泻、便血、呕吐等非特异性症状; 成人化疗后临床出现发热、腹痛、腹泻三联症即应考虑 NE 诊断的可能^[2]。而本研究病例年龄均较小, 尚无法充分表述如腹痛等主观不适。但本研究发现所有患儿均表现出明显全腹胀, 伴有腹肌紧张、拒按明显、肠鸣音减弱或者消失, 这可能为肠麻痹 / 肠梗阻等肠道功能严重损害的体征。同时也有研究发现腹胀的出现可能与腹膜炎的发病率增加相关, 提示更差的预后^[10]。因此建议年幼白血病患者化疗后出现发热、粒细胞计数减少并有腹胀、拒按明显、肠鸣音减弱或者消失等表现即应警惕 NE 的可能。

即使仍然缺乏诊断 NE 的金标准, 一些研究均肯定了腹部影像学在诊断 NE 时的重要作用。Gorschluter 等^[2] 回顾性分析成人 NE 病例, 认为 CT 或者 B 超发现肠壁厚度超过 4 mm 并有发热、腹痛、腹泻时需考虑 NE; Aksoy 等^[4] 提出腹部超声及增强 CT 扫描发现肠壁厚度超过 3~5 mm 以及肠积气具有诊断价值; 而 McCarville^[7] 和 Gomez 等^[5] 则认为腹部影像学发现麻痹性肠梗阻并有临床症状即应考虑 NE。本研究所有病例在出现疑似 NE 症状后即接受腹部影像学检查, 包括床边彩超、

床边/立位X线平片、CT/MRI等。结果显示多有全腹肠腔扩张、肠腔内积液、积气，部分病例可显示不同肠壁增厚，与先前报道一致，因此较早即给予腹部影像学检查有助于早期诊断和对症治疗。

早期研究发现NE患者可迅速进展至全结肠肠壁增厚，随即出血、坏死、穿孔（特别是盲肠段），即使给予积极外科手术治疗，仍然病死率极高，因此认为NE可能为白血病患者终末期并发症^[3,11]。随着支持治疗的逐渐改善，较早即给予禁食、胃肠道休养、全静脉营养，及时成分输血（浓缩红细胞、单采血小板以及必要时单采粒细胞），并给予强力广谱抗生素治疗已经明显改善NE的预后^[12-13]，特别是早期广谱抗真菌药物的积极使用^[14-15]。但本研究8例患儿中有3例死亡，其病死率达37.5%，仍然提示年幼AL患儿对强化疗的耐受较差，为目前治疗的难点。

本研究中3例患儿在中性粒细胞及血小板计数恢复正常、NE临床及腹部影像学症状均明显改善、尝试恢复流质饮食后迅速再次出现NE症状，并伴有肠道大量出血，这种情况目前罕有报道。其中1例（病例8）接受手术治疗后所切除组织病检提示，即使经积极治疗后NE临床症状改善，病变肠道的组织结构仍然远未恢复，可能需要更长时间的禁食及营养支持治疗。而陆道培等^[16]认为可能由于黏膜出血所积聚的纤维蛋白溶解物启动凝血系统，消耗大量凝血因子，表现为肠腔内大量积血和黏膜下出血，可命名为“肠道大出血综合征”。

综上所述，NE是一种儿童AL接受强化疗治疗后发生的较为罕见的严重并发症，可表现为发热、腹胀/腹部不适，并有外周血中性粒细胞缺乏等三联征，早期腹部影像学检查可有特异性肠壁增厚等改变。一旦疑诊，需给予持续禁食、积极支持并强有力抗感染治疗。并且NE可能会反复发作，对接下来的化疗以及生存造成较大影响，需引起临床足够重视。

[参 考 文 献]

- [1] Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?[J]. *Blood*, 2012, 120(6): 1165-1174.
- [2] Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Ingo GH, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality[J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75(1): 1-13.
- [3] Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH JR, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review[J]. *Cancer*, 1990, 65(4): 1041-1047.
- [4] Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(1): 183-189.
- [5] Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases[J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(4): 695-699.
- [6] Gorschl JB Meddings. Intestinal mucosal dysfunction and infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukaemia[J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75(7): 1-13.
- [7] McCarville MB, Adelman CS, Li C, Xiong X, Furman WL, Razzouk BI, et al. Typhlitis in childhood cancer[J]. *Cancer*, 2005, 104(2): 380-387.
- [8] Li K, Zheng S, Dong K, Gao Y, Wang H, Liu G, et al. Diagnosis and outcome of neutropenic enterocolitis: experience in a single tertiary pediatric surgical center in China[J]. *Pediatr Surg Int*, 2011, 27(11):1191-1195.
- [9] Urbach DR, Rotsstein OD. Typhlitis [J]. *Can J Surg*, 1999, 42(6): 415-419.
- [10] Rizzatti M, Brandalise SR, de Azevedo AC, Pinheiro VR, Aguiar Sdos S. Neutropenic enterocolitis in children and young adults with cancer: prognostic value of clinical and image findings[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 27(6): 462-470.
- [11] Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience[J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(3): 484-490.
- [12] Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(6): 730-751.
- [13] Nesher L, Rolston KVI. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(5): 711-717.
- [14] 赵醴, 汤静燕, 王莹, 周云芳, 陈静, 李璧如, 等. 血浆β-葡聚糖检测儿童侵袭性真菌感染早期诊断价值探讨[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(12): 905-908.
- [15] 常莉, 石华, 周伟, 胡正强, 母丽媛, 苏敏, 等. 儿童侵袭性真菌感染的临床特征及病原菌分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(12): 933-937.
- [16] 陆道培, 童春容. 白血病治疗原则[M]// 陆道培. 白血病治疗学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2012:15-30.

(本文编辑: 邓芳明)

[1] Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute