

疫苗接种与疾病预防专题

换血治疗婴儿重症百日咳合并高白细胞血症 1 例报道

魏雪梅¹ 杨慧² 雷旻¹ 邓继岩¹

(深圳市儿童医院 1. 感染科; 2. 新生儿重症监护室, 广东 深圳 518038)

百日咳是由百日咳鲍特菌感染引起的急性呼吸道传染病。其典型的临床表现为无热痉挛性咳嗽, 大部分预后良好, 少部分并发重症肺炎、百日咳脑病、高白细胞血症、肺动脉高压, 预后不良, 甚至死亡。有研究者认为出现以上严重并发症, 需要入住重症监护室(NICU/PICU)治疗的病例即为重症百日咳病例^[1]。目前, 对于具有明显高白细胞血症的重症百日咳患儿, 较为推荐的降白细胞措施即为换血治疗, 但国内相关报道较少。2018年11月上海儿童医学中心首次报道采用换血治疗1例6月龄的重症百日咳女婴, 但该患儿在接受换血术前已存在多器官功能衰竭, 最终死亡^[2]。我院NICU收治1例30日龄的百日咳男性患儿, 合并明显的高白细胞血症, 经换血治疗, 白细胞明显下降, 效果理想, 患儿好转出院。结合国内外已有百日咳合并高白细胞血症及换血治疗的相关文献, 将本病例报告如下, 以期加深儿科医师对换血疗法的认识, 为伴发高白细胞血症的重症百日咳患儿的救治提供思路。

1 病例资料

患儿, 男, 30 d, 因“咳嗽5 d, 气促2 d”入院。咳嗽伴有面红及发绀, 无发热, 曾在外院诊断肺炎, 予以头孢唑肟抗感染, 病情进展转至我院。患儿系第三胎第一产, 因胎膜早破于34⁺⁵周早产, 出生体重2.5 kg。患儿父亲、表哥(6月龄)同期均有咳嗽(与患儿有密切接触)。入院体查: T 36.9℃, P 174次/min, R 67次/min, 体重2.86 kg。精神萎靡, 前囟平软, 无鼻煽及点头呼吸, 三凹征阴性, 肺部呼吸音粗, 闻及湿啰音,

心腹体查无特殊。入院诊断: 急性支气管肺炎。辅助检查: 血常规: WBC $35.91 \times 10^9/L$ (参考值: $5 \sim 12 \times 10^9/L$), N 26.3% (参考值: 50%~70%), L 59.1% (参考值: 20%~40%), Hb 106 g/L (参考值: 110~160 g/L), PLT $547 \times 10^9/L$ (参考值: $100 \sim 300 \times 10^9/L$); CRP 正常; 肝肾功能、心肌酶、电解质基本正常; 咽拭子结果示肺炎支原体DNA、沙眼衣原体DNA、解脲支原体DNA阴性; 痰培养及血培养阴性; 心脏彩超未见异常。予以头孢他啶、红霉素静脉滴注。患儿入院后有一过性低热, 频发呼吸暂停, 于入院第2天予以呼吸机辅助通气。入院第3天出现低血糖、休克, 复查血常规: WBC $69.26 \times 10^9/L$, N 43.2%, L 40.1%, Hb 94 g/L, PLT $607 \times 10^9/L$; CRP 31.2 mg/L (参考值: 0~10 mg/L); 血糖 2.2 mmol/L (参考值: 2.6~7 mmol/L); 完善脑脊液检测, 结果回报脑脊液压力 190 mm H₂O (参考值: 80~110 mm H₂O), 常规未见异常, 生化: 蛋白 3541.4 mg/L (参考值: 200~1700 mg/L), 余基本正常; 鼻咽拭子结果示百日咳鲍特菌培养阴性, 但百日咳DNA阳性。确诊重症百日咳合并高白细胞血症, 改予美罗培南静脉滴注, 阿奇霉素鼻饲, 呋塞米降颅压, 静脉输注葡萄糖以纠正低血糖, 扩容及血管活性药物抗休克。入院第4天患儿出现抽搐, 表现为四肢抖动、眨眼、吮吸动作, 伴有血氧饱和度一过性下降, 予以止惊治疗; 患儿白细胞明显升高(与第3天水平基本相同), 病情恶化, 采取换血治疗以降低白细胞水平。换血量 450 mL (2倍血容量), 其中红细胞悬液 320 mL, 血浆 130 mL, 换血时间 130 min, 过程顺利, 换血后密切监测血常规。换血后第1天血常

[收稿日期] 2019-01-14; [接受日期] 2019-02-03
[作者简介] 魏雪梅, 女, 硕士研究生, 副主任医师。

规: WBC $14.13 \times 10^9/L$, N 62.3%, L 34.4%, Hb 106 g/L, PLT $547 \times 10^9/L$; 其后白细胞水平逐渐上升, 第5天升至最高, 血常规: WBC $32.65 \times 10^9/L$, N 50.2%, L 25.3%, Hb 94 g/L, PLT $478 \times 10^9/L$, 随后白细胞水平下降。入院第7天患儿体温、循环稳定, 无抽搐, 咳嗽减轻, 予以撤除呼吸机, 抗生素改为头孢他啶。入院第14天患儿一般情况可, 咳嗽时偶发绀, 可自行缓解, 停用抗生素,

予以雾化吸痰对症治疗。患儿共住院23天, 出院时偶有咳嗽, 无发绀, 体重增长至3.06 kg, 血常规: WBC $16.82 \times 10^9/L$, N 36.4%, L 40.8%, Hb 105 g/L, PLT $443 \times 10^9/L$ 。出院诊断: (1)重症百日咳; (2)高白细胞血症; (3)重症肺炎; (4)呼吸衰竭; (5)百日咳脑病; (6)低血糖; (7)感染性休克; (8)早产儿适于胎龄儿。患儿住院期间重要检查及治疗见图1。

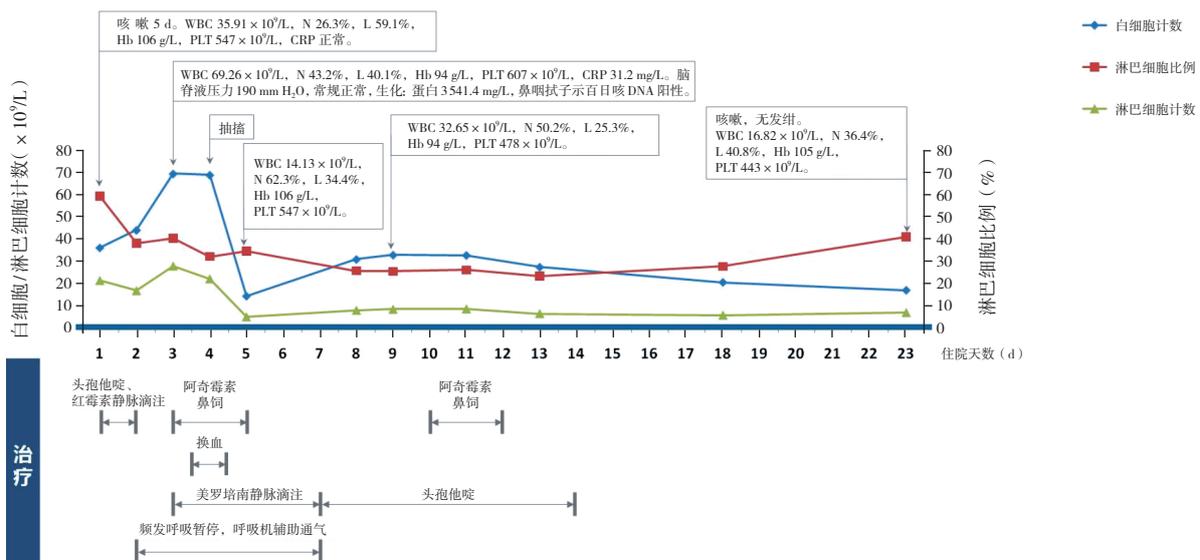


图1 住院期间重要检查及治疗

2 讨论

重症百日咳患儿多为未接种过百日咳疫苗的低龄婴儿, 因临床症状不典型易被误诊, 其病情往往危重、进展快, 预后差, 病死率高。国外相关研究总结了这类患儿的临床特点, 包括年龄 <6个月, 白细胞及淋巴细胞异常增高, 病程早期即出现呼吸困难或呼吸衰竭, 持续心动过速, 常伴有神经系统症状^[3]。百日咳合并高白细胞血症是指百日咳患儿外周血白细胞计数明显升高, 尤其以淋巴细胞升高为主, 因此又可称为高淋巴细胞血症。高白细胞血症对百日咳的诊断及病情评估均具有重要的临床价值。我国2007年版的百日咳诊断标准指出对于有百日咳临床表现的患儿, 如外周血白细胞计数及淋巴细胞明显增高, 即可临床诊断百日咳^[4]。但百日咳高白细胞血症仅见于低龄婴儿, 青少年及成年人少见, 该标准未涉及患者年龄, 此外对何为白细胞、淋巴细胞明显升高未给出

明确定义。2011年全球百日咳计划(GPI)圆桌会议拟定了新的百日咳诊断建议, 该建议指出对于0~3月龄的小婴儿, 临床疑似百日咳, 病程早期(咳嗽<3周)血常规白细胞计数 $\geq 20000/mm^3$, 淋巴细胞 $\geq 10000/mm^3$, 即可临床诊断百日咳^[5]。此外, 动态监测白细胞有助于判断病情及预后。研究表明, 百日咳合并高白细胞血症与机械通气、肺动脉高压及死亡相关, 而肺动脉高压是重症百日咳死亡的独立危险因素^[3]。美国一项病例对照研究发现百日咳患儿, 特别是低出生体重者, 如外周血白细胞 $>70 \times 10^9/L$, 极可能死亡^[6]。国外多篇文献指出百日咳患儿如果外周血白细胞 $>100 \times 10^9/L$, 仅予以常规治疗, 未予降白细胞措施, 其结局均为死亡^[7-8]。

本例患儿新生儿期发病, 入院时30日龄, 其病程短、无明显卡他期、发绀及呼吸暂停表现突出, 符合新生儿百日咳的临床特点^[9]。该患儿入院时WBC $35.91 \times 10^9/L$, L $21.22 \times 10^9/L$, 已达到高白

细胞血症、高淋巴细胞血症的诊断标准，入院后44 h WBC $69.26 \times 10^9/L$ ，上升近1倍。值得注意的是白细胞急剧上升的同时中性粒细胞与淋巴细胞比例倒转，由0.45升至1.1，同期患儿病情明显加重，出现低血糖、休克、高颅压、抽搐。这与目前研究报道的重症百日咳合并高白细胞血症患儿的粒细胞与淋巴细胞比例发生倒转提示病情危重这一特点相符^[10]。有文献分析其原因为百日咳继发了其他细菌感染，如并发了细菌性肺炎，或在ICU病房发生了护理相关的院内感染^[11]。本例患儿实验室检查虽未发现其他致病菌，但重症肺炎诊断明确，考虑合并感染可能性大，因而予以了联合抗生素治疗。出院前患儿血常规中性粒细胞比例下降至36.4%，淋巴细胞比例恢复至40.8%。

重症百日咳出现高白细胞血症的机制尚未完全阐明，目前比较公认的机制是百日咳毒素（PT）具有促淋巴细胞生长的作用，从而引起了白细胞增多。动物模型研究表明组织及淋巴器官的淋巴细胞入血导致了外周血淋巴细胞增高，而非新细胞的产生，这与白血病所致的高白细胞血症有着本质的区别，也为换血治疗提供了依据。

高白细胞血症是如何引起患儿病情恶化甚至死亡的呢？目前相关的研究并不多。国外有报道对15例年龄小于4个月因百日咳死亡的婴儿肺组织进行病理检查，结果显示肺部小动脉、静脉及淋巴管中均聚集了大量的白细胞，肺泡内出血、纤维索性水肿、细支气管出现坏死性病变^[12]。其后又有多篇文献指出白细胞异常增高且聚集在肺部所致的局部微循环阻塞可引起肺动脉高压，而肺动脉高压又可导致心衰及缺氧的发生^[13-15]。国内外研究均显示肺动脉高压是百日咳重症和死亡的高危因素。国外关于百日咳合并肺动脉高压的报道较多，而国内相关报道较少，其原因尚不明确，但对该并发症认识不足，未将心脏彩超列为重症百日咳合并高白细胞血症的常规检查可能是导致国内外差异显著的原因之一。

近年来降白细胞治疗的重要性越来越得到认可，降白细胞治疗可降低血液黏滞度，减少白细胞所致的肺小血管阻塞，同时大大降低循环中的百日咳毒素水平，进而阻止肺动脉高压的产生或进展，有助于维持血流动力学稳定。但目前有效的降白细胞措施仍显贫乏，其中换血及白细胞单

采术是可选的治疗方法。由于白细胞单采术需要相应的单采设备及训练有素的专业人员，实施过程中可能出现严重的不良反应^[16]，在国内外PICU中均未普及，因而可操作性较低。换血疗法是指利用适合配型的红细胞或血浆，部分或全部替换受血者红细胞或血浆的一种治疗方法，常用于新生儿高胆红素血症^[17]。该疗法操作简便，ICU普遍开展，特别是NICU换血操作成熟，经验丰富。对接受换血治疗的重症百日咳患儿存活率的报道有一定的差异，有文献报道低于50%，但其样本量较小^[16]。Tian等^[18]也总结了2004~2017年国外公开报道的56例换血治疗的重症百日咳合并高白细胞血症患儿，其患儿存活率为68%（38/56），提示换血治疗有利于提高其生存率。近年Cherry等^[19]提出了 ≤ 60 d患儿的换血治疗建议，包括换血指征、需要密切监测的项目及二次换血指征。本患儿入院第2天白细胞 $43.82 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞 $16.65 \times 10^9/L$ ，第3天白细胞 $69.26 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞数 $27.75 \times 10^9/L$ ，24 h内白细胞及淋巴细胞均升高50%以上，符合第4条换血指征。入院第四天该患儿接受了换血治疗，换血后患儿白细胞急剧下降至正常，虽其后出现一定波动，但总体下降趋势明显。动态监测患儿心脏彩超未发现肺动脉高压。除并发高白细胞血症外，本例患儿还并发了重症肺炎、呼吸衰竭、百日咳脑病、低血糖、休克，经积极对症处理，恢复良好，患儿治疗顺利考虑与换血治疗对稳定其肺循环的积极作用有关。总结本例患儿救治成功的经验主要在于及时采取了换血治疗，快速降低了白细胞，为其他并发症的治疗赢得了时间。

综上所述，高白细胞血症是重症百日咳的重要并发症，也是其不良预后的危险因素。应用换血治疗降低白细胞以提高重症患儿生存率是安全有效的。随着国内儿科医务工作者对换血治疗重症百日咳认识的深入，必将有更多的相关报道，这也有助于提高国内重症百日咳的治疗水平，改善重症百日咳患儿的预后。

[参 考 文 献]

- [1] 徐勇胜. 百日咳临床特征研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(9): 712-714.
- [2] 项龙, 曹清, 奚悦玲, 等. 白细胞去除术治疗婴儿高白细胞

- 合并肺动脉高压百日咳三例并文献复习[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(11): 801-806.
- [3] Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(4): 356-365.
- [4] 中华人民共和国卫生部. WS 274-2007 百日咳诊断标准[EB/OL]. (2007-04-17). <http://www.moh.gov.cn/zwgkzt/s9491/201410/52040bc16d3b4eeca56ec28b3358666.shtml>.
- [5] 姚开虎, 邓继岗, 热夏提·达吾提. 百日咳诊断: 现行标准的局限性和 GPI 建议[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 891-896.
- [6] Winter K, Zipprich J, Harriman K, et al. Risk factors associated with infant deaths from pertussis: a case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(7): 1099-1106.
- [7] Grzeszczak MJ, Churchwell KB, Edwards KM, et al. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and pulmonary failure[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2006, 7(6): 580-582.
- [8] Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): e816-e827.
- [9] 邓继岗, 王红梅, 田树凤. 儿童百日咳的临床特点及实验室诊断[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(22): 1692-1695.
- [10] Ganeshalingham A, McSharry B, Anderson B, et al. Identifying children at risk of malignant bordetella pertussis infection[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(1): e42-e47.
- [11] Kazantzi MS, Prezerakou A, Kalamitsou SN, et al. Characteristics of Bordetella pertussis infection among infants and children admitted to paediatric intensive care units in Greece: a multicentre, 11-year study[J]. *J Paediatr Child Health*, 2017, 53(3): 257-262.
- [12] Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella pertussis infection in infants[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(3): 328-338.
- [13] Assy J, Seguela PE, Guillet E, et al. Severe neonatal pertussis treated by leukodepletion and early extra corporeal membrane oxygenation[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(9): 1029-1030.
- [14] Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, et al. Fulminant pertussis: a multi-center study with new insights into the clinch-pathological mechanisms[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44(10): 970-980.
- [15] Oñoro G, Salido AG, Martinez IM, et al. Leukoreduction in patients with severe pertussis with hyperleukocytosis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(8): 873-876.
- [16] Kuperman A, Hoffmann Y, Glikman D, et al. Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange?[J]. *Transfusion*, 2014, 54(6): 1630-1633.
- [17] 陈世旺. 不同球浆比组分血换血治疗新生儿高胆红素血症的疗效比较[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(12): 1143-1146.
- [18] Tian SF, Wang HM, Deng JK. Fatal malignant pertussis with hyperleukocytosis in a Chinese infant[J]. *Medicine*, 2018, 97(17): e0549.
- [19] Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, et al. An observational study of severe pertussis in 100 infants \leq 120 days of age[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(3): 202-205.

(本文编辑: 万静)