

儿童期急性白血病合并水痘的特点 及其高危预后因素的临床分析

曾慧慧¹ 程澄² 陈志海² 李兴旺²

【摘要】目的 分析儿童期急性淋巴细胞白血病(ALL)合并水痘的临床特点,探讨与预后相关的高危临床因素。**方法** 对2008年1月1日~2014年12月31日首都医科大学附属北京地坛医院感染中心收治的儿童期ALL合并水痘的患儿及同期随机普通水痘患儿的临床资料进行回顾性对照分析。**结果** 仅5例(31.25%)儿童期ALL患儿合并水痘有明确水痘接触史。13例(81.25%)儿童期ALL患儿合并水痘临床表现为高热,较普通水痘患儿热程长,为(7.38 ± 3.32) d ($t = 5.575, P < 0.05$);皮疹结痂时间较长,为(10.92 ± 2.50) d ($t = 4.928, P < 0.05$)。100%患儿出现骨髓抑制,其中10例(62.50%)患儿出现粒细胞缺乏,7例(43.75%)出现血小板减少;8例(50.00%)患儿肝功能异常。儿童期ALL患儿合并水痘经抗病毒、对症支持等治疗,临床治愈11例,自动出院4例,死亡1例。儿童期ALL患儿合并水痘临床表现危重和最终死亡者,具有应用静脉药物化疗方案治疗、化疗中或完成静脉化疗1周内罹患水痘、所有病例均出现骨髓抑制粒细胞缺乏且持续较长时间[(10.08 ± 2.77) d]等特点。**结论** 儿童期ALL患儿合并水痘具有临床症状持续时间长、并发骨髓抑制粒细胞减少等特点,经积极抗病毒及对症支持治疗后预后良好。应用静脉药物化疗中或完成化疗1周内罹患水痘、持续性粒细胞缺乏是与儿童期ALL患儿并发水痘预后不良的临床相关因素。

【关键词】 儿童; 急性淋巴细胞白血病; 水痘; 预后; 高危因素

Clinical features of chickenpox and high risk factors of prognosis in childhood cases with acute lymphocytic leukemia Zeng Huihui¹, Cheng Cheng², Chen Zhihai², Li Xingwang². ¹Beijing Maternal and Children Health Care Hospital, Capital Medical University Teaching Hospital, Beijing 100010, China; ²Beijing Ditan Hospital, Peking University Teaching Hospital, Beijing 100015, China
Corresponding author: Chen Zhihai, Email: chenzhihai0001@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical features of chickenpox and the high risk factors of the prognosis in childhood patients with acute lymphocytic leukemia (ALL). **Methods** The clinical characteristics of chickenpox in childhood ALL patients hospitalized in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, from January 1st, 2008 to December 31st, 2014 were studied, retrospectively, and the features of random ordinary children onset chickenpox were compared. **Results** There were 5 (31.25%) childhood patients with ALL had varicella virus exposure. Except one patient's temperature was normal, the other 13 (81.25%) cases patients had higher fever and fever duration lasted for (7.38 ± 3.32) days, which significantly longer than ordinary chickenpox patients ($t = 5.575, P < 0.05$). Skin rash scabby time were (10.92 ± 2.50) days, which significantly longer than normal patients ($t = 4.928, P < 0.05$). All the patients (16 cases) had bone marrow suppression including agranulocytosis 10 (62.5%) cases and thrombocytopenia 7 (43.75%) cases. Patients with abnormal liver function were 8 (50.00%) cases, Skin infections in ALL patients were less than in ordinary patients. After antiviral treatment and active support treatment just like immunoglobulin, 11 patients cured, 4 cases were critically ill and discharged without and one case were died. The features of critically ill or dead cases were taking intravenous chemotherapy, onsets chickenpox during chemotherapy or just finish chemotherapy within a weeks. Granulocyte deficiency and granulocyte deficiency lasted for longer time than mild cases (10.08 ± 2.77 days). **Conclusions** Longer duration of symptoms as high fever

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.025

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No. 2011-3-079)

作者单位: 100010 北京, 首都医科大学附属北京妇产医院新生儿科¹; 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染中心²

通讯作者: 陈志海, Email: chenzhihai0001@126.com

or rash and higher complication ratio of bone marrow suppression manifested granulocytopenia were the features of chickenpox in childhood cases with ALL. Good prognosis were achieved in childhood ALL patients when proper antiviral treatment and support treatment were implemented. Taking intravenous chemotherapy, onseting chickenpox during chemotherapy or just finish chemotherapy within a weeks and persistent granulocyte deficiency were associated with adverse clinical prognosis in childhood cases with ALL.

【Key words】 Children; Acute lymphocytic leukemia; Chickenpox; Prognosis; Risk factor

水痘是经呼吸道传播的乙类法定传染病，好发于儿童及免疫功能低下的人群。急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)是儿童期最常见的恶性肿瘤。由于ALL患儿机体抵抗力低下，化疗周期长，容易并发包括水痘在内的各种严重感染。儿童期ALL合并水痘是需要儿童血液肿瘤内科及感染内科联合处理的交叉学科临床病例，预后复杂。既往报道恶性肿瘤和白血病患者以及正在应用免疫抑制剂治疗的患者，感染水痘病毒后病死率很高^[1]。本文通过回顾性研究既往不同临床结局的儿童期ALL合并水痘的患儿临床资料，初步总结儿童期ALL合并水痘的临床特点，探讨与预后不良相关的因素，为感染性疾病专科及儿童血液肿瘤专科的临床处置提供参考信息。

资料与方法

一、研究对象

2008年1月1日~2014年12月31日首都医科大学附属北京地坛医院感染中心收治水痘患者共616例，研究对象为其中的儿童期水痘患儿56例，包括观察组，即ALL合并水痘患儿16例，平均年龄

(7.65 ± 4.38)岁，男10例，女6例；对照组，即无基础疾病的随机普通水痘患儿40例，平均年龄(6.23 ± 2.58)岁，男27例，女13例。急性非淋巴细胞性白血病临床诊断标准及诊疗方案参照全国小儿白血病诊疗方案进行诊疗^[2]；水痘诊断均按《实用儿科学》中诊断标准进行^[3]，所有确认水痘的患儿均经血清学确认水痘病毒-IgM阳性，并有皮疹和(或)发热等临床症状。

除被观察因素ALL外，两组患儿均无先天遗传代谢疾病，患儿出现水痘感染前无其他并发症、无多脏器功能不全。观察组及对照组临床资料及对比较况参见表1。观察组及对照组病例的年龄、性别等基础情况差异均无统计学意义(P > 0.05)。

二、研究方法

分析观察组ALL合并水痘患儿及对照组普通水痘患儿的临床资料，比较患儿临床特征，包括水痘接触史、热程、皮疹结痂时间、并发症及临床结局，分析不同临床结局ALL合并水痘病例的差异。

三、统计学处理

采用SPSS 20.0软件对进行统计学分析。患者的年龄、热程、皮肤结痂时间为计量资料，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本t检验或秩和检验。

表1 儿童期 ALL 合并水痘组和对照组患儿临床特征比较

组别	例数	热程(d, $\bar{x} \pm s$)	高热[例(%)]	皮肤结痂时间(d, $\bar{x} \pm s$)	皮肤感染[例(%)]	骨髓抑制[例(%)]
ALL 合并水痘组	16	7.38 ± 3.32	13 (81.25)	10.92 ± 2.50	3 (18.71)	16 (100.00)
危重及死亡患儿	5	8.8 ± 2.59	5 (100.00)	12.5 ± 2.38	1 (20.00)	5 (100.00)
其他患儿	11	6.73 ± 3.52	7 (63.64)	10.13 ± 2.30	2 (18.18)	11 (100.00)
对照组	40	3.28 ± 2.08	21 (52.50)	6.94 ± 2.38	23 (57.50)	4 (10.00)
统计量 ^a		<i>t</i> = 5.575	$\chi^2 = 3.960$	<i>t</i> = 4.928	$\chi^2 = 6.899$	$\chi^2 = 40.320$
<i>P</i> ^a		0.000	0.047	0.000	0.016	0.000
统计量 ^b		<i>t</i> = 1.170	$\chi^2 = 2.424$	<i>t</i> = 2.010	$\chi^2 = 5.605$	—
<i>P</i> ^b		0.261	0.425	0.064	0.036	—

组别	例数	粒细胞缺乏[例(%)]	血小板减少[例(%)]	肝功能异常[例(%)]	心肌酶异常[例(%)]
ALL 合并水痘组	16	10 (62.50)	7 (43.75)	8 (50.00)	2 (12.50)
危重及死亡患儿	5	5 (100.00)	4 (80.00)	5 (31.25)	0 (0.00)
其他患儿	11	5 (45.45)	3 (27.27)	3 (18.75)	2 (12.50)
对照组	40	0 (0.00)	3 (7.50)	9 (22.50)	7 (17.50)
统计量 ^a		$\chi^2 = 30.435$	$\chi^2 = 8.945$	$\chi^2 = 4.088$	$\chi^2 = 1.309$
<i>P</i> ^a		0.000	0.003	0.043	0.958
统计量 ^b		$\chi^2 = 4.364$	$\chi^2 = 2.036$	$\chi^2 = 1.875$	$\chi^2 = 1.309$
<i>P</i> ^b		0.037	0.106	0.505	1.000

注：^aALL 合并水痘组与对照组比较；^b为 ALL 合并水痘组的危重及死亡患儿和其他患儿比较；“—”：表示无相关数据

其余观察项目为计数资料,以率表示,统计分析采用 χ^2 检验、Fisher确切概率检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、儿童期ALL合并水痘患儿的一般情况

ALL合并水痘组病例与普通水痘病例的性别年龄等一般情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。11例(11/16 68.75%)ALL患儿无明确水痘接触史。ALL合并水痘病例均因化疗诱导缓解,处于巩固治疗期及或维持治疗期。其中,在进行化疗或结束完成化疗1周内的患儿7例(7/16, 43.75%),处于化疗后休疗期患儿9例(9/16, 56.25%)。应用静脉强化疗方案化疗的患儿共计10例(10/16, 62.5%)。

二、儿童期ALL患儿合并水痘的临床特点

儿童期ALL合并水痘的患儿较普通水痘患儿多见高热,有更长的热程,平均为(7.38 ± 3.32)d,观察到无发热患儿1例;皮疹结痂时间相对较长,在病程约(10.92 ± 2.50)d;100%的ALL病例出现骨髓抑制,其中10例(62.5%)患儿出现粒细胞缺乏,7例(43.75%)患儿出现血小板减少;8例(50%)患儿出现肝功能异常;皮肤感染者3例(18.71%),少于普通水痘患儿($\chi^2 = 6.899, P < 0.05$)。经积极抗病毒、丙种免疫球蛋白及其他对症支持治疗,儿童期ALL合并水痘的患儿治愈11例,死亡1例,危重放弃治疗自动出院4例,详见表1。

三、儿童期ALL患儿并发水痘预后不良的临床相关因素

儿童期ALL合并水痘的危重患儿或死亡的患儿具有应用静脉化疗方案治疗、化疗中或完成静脉化疗1周内罹患水痘、所有的病例均骨髓抑制粒细胞缺乏且持续时间较长[(10.08 ± 2.77)d]等特点。同时,儿童期ALL合并水痘的危重患儿高热5例(100%),多于普通水痘患儿7例(63.64%),平

均热程8.8 d,长于普通水痘患儿(6.73 d),详见表2。

讨 论

水痘为法定乙类传染病,由水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染引起的流行性急性发热出疹性疾病,好发于儿童。VZV活动性感染会导致人体免疫力下降^[4]。人体在感染水痘带状疱疹病毒或者接种水痘减毒活疫苗后,会产生特异性抗-VZV,这种保护能力在机体内能够存在较长的时间。

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童时期最常见的恶性肿瘤之一。强化疗方案的应用使得儿童期ALL患儿获得高于90%以上的缓解率及较高的5年无病生存率,但长周期的强化疗导致ALL儿童长期体液免疫异常,容易并发各种包括水痘在内的严重感染^[5]。既往研究显示,ALL患者在经历骨髓移植后,原有的抗-VZV会出现丧失,导致ALL儿童出现对VAZ再感染的易感性^[6]。有研究对化疗前后ALL患儿血清中抗-VZV水平进行了报道,发现在化疗结束后12个月以内,35%患儿原有的抗-VZV水平会出现降低或者消失呈低于检测下限,机体针对VZV的特异性体液免疫力下降或者丢失,不足以产生保护能力,使得ALL患儿对外界环境中的VZV敏感。这种情况出现在年幼儿童,ALL患儿较AML患儿多见^[7]。

在整个儿童期人群中,ALL同时并发VZV感染的患病率较低。美国有报道在既往接受过水痘疫苗接种的172 163儿童中,ALL并发VZV感染发病率仅为0.7%^[8]。血清抗-VZV低于检测下限的ALL患儿更易感染水痘。在我国,水痘疫苗是非常规必须接种的疫苗,所以并非所有的儿童都接种过水痘疫苗。有文献报道,在研究者所在医院10年期间的640例水痘患者中,同时罹患白血病有15例(2.34%)^[9],本院作为北京市传染病专科定点收治医院,在2008至2014年收治水痘患者616例,其中儿童期ALL合并

表2 不同临床结局儿童期急性白血病合并水痘的高危预后因素比较

项目	危重及死亡患儿组(5例)	其他患儿(11例)	统计量	P
实施静脉化疗方案[例(%)]	5(100.00)	5(45.45)	$\chi^2 = 4.436$	0.037
化疗中或完成化疗1周内罹患水痘[例(%)]	5(100.00)	2(18.18)	$\chi^2 = 9.351$	0.005
热程(d, $\bar{x} \pm s$)	8.8 ± 2.59	6.73 ± 3.52	$t = 1.170$	0.261
高热[例(%)]	5(100.00)	7(63.64)	$\chi^2 = 2.424$	0.425
粒细胞缺乏[例(%)]	5(100.00)	5(45.45)	$\chi^2 = 4.364$	0.037
粒细胞恢复时间(d, $\bar{x} \pm s$)	10.08 ± 2.77	5.63 ± 1.50	$t = 4.904$	0.000

水痘患儿16例(2.59%)。虽然ALL患儿合并VZV感染的总体发病率并不高,但对于ALL患者及免疫异常的群体而言,发病率却并不低。文献报道在血液肿瘤中心进行骨髓移植的人群中,合并感染VZV的比率高达15%~30%,还有报道VZV会影响到高达50%的患者^[10-11]。尽管水痘在健康儿童是一个自限性的疾病,但对于免疫功能不全的个体来说,合并水痘可能是致死性的,儿童期ALL患儿合并VZV感染是临床危急重症之一。ALL患儿在原发骨髓再生机制异常的状况下,化疗后骨髓会出现不同程度的再生抑制状态,水痘病毒感染会对机体细胞及体液免疫造成进一步的抑制,机体面临多重打击,极易出现危及生命的危重状态。既往报道显示,恶性肿瘤和白血病患者以及正在应用免疫抑制剂治疗的患者,感染水痘病毒后病死率很高^[1];有报道白血病患者罹患水痘时常发生内脏扩散,病死率7%~25%^[12];文献报道16例白血病患者中有2例并发出血性水痘,因肺出血、ARDS、I型呼吸衰竭、DIC死亡,病死率达20%^[13]。本研究观察对象16例中,出现死亡1例,病死率为6.25%。对儿童期ALL患儿合并水痘的病例临床特点进行研究,总结与不良预后相关的高危因素,是一个需要持续关注并定期积累的重要课题。

本组观察对象显示未询问及明确水痘接触史的儿童占68.75%。建议尽量避免儿童期ALL患儿这一高危易感人群和水痘患者或携带者的接触。接种水痘减毒活疫苗后人体能产生的特异性的抗-VZV-IgG,被认为能降低ALL患儿感染水痘的机率。故建议加强对水痘接触史的及疫苗接种的调查,对无水痘抗体的个体需要考虑化疗前进行水痘减毒疫苗的接种^[14]。多项研究针对感染后疫苗接种的安全性、抗体生成的有效性、早期免疫接种优化方案等进行了探讨^[15-18],目前,在ALL患儿化疗期间使用减毒活疫苗的使用尚受争议,最近研究认为新型的水痘带状疱疹病毒可能疫苗被认为是一个新的选择^[19]。

本研究结果显示,儿童期ALL合并水痘的患儿较普通水痘患儿有更长的热程,大部分病例出现高热,但也观察到1例无发热的患儿;既往文献报道1例正在应用高剂量地塞米松化疗方案的ALL患儿,合并致死性水痘病毒感染,出现暴发性肝炎及播散性凝血障碍,3 d后死亡。该病例仅有发热,实验室检验显示,水痘病毒-IgM阳性,患儿死亡后其外周血和肝脏标本可测出VZV DNA和抗原^[20]。而本例儿童既无水痘接触史,也无皮损表现。建议临床工作中,注意无皮损的ALL病例出现发热或肝功能

异常,存在水痘病毒感染的可能,尽量减少误诊。ALL病例总体皮疹结痂时间长于普通患儿。儿童期ALL合并水痘的常见并发症为骨髓抑制、肝功能异常、皮肤感染和心肌酶异常。较之单纯水痘病毒感染,儿童ALL病例更多见骨髓抑制,以粒细胞减少为主要表现。但在抗感染治疗下,总体的皮肤感染的机率不高于普通水痘患儿,提示儿童ALL经积极抗感染及丙种免疫球蛋白对症支持,继发皮肤细菌感染治疗有效。既往文献显示,骨髓移植的患儿合并水痘多见疱疹后神经痛,角膜溃疡、病毒扩散、继发细菌感染等并发症^[21],骨髓移植合并水痘的并发症与本组ALL合并水痘患儿并不同,可能是由于进行骨髓移植的患儿,经历过强化疗骨髓治疗,机体处于极低免疫状态,VZV扩散,对多脏器造成损伤。同样,本研究也发现,在观察对象中,死亡和病情危重的病例,均在强化疗进行过程中或者强化疗方案后1周以内罹患水痘。患儿临床表现为持续高热及持续粒细胞缺乏等特点,有这些特点的ALL患儿会出现更多的继发感染及后续危重并发症,预后不佳。而在口服化疗药物方案中的ALL患儿,或者处于化疗休疗期后期的ALL患儿,骨髓抑制情况较轻或者骨髓抑制已经基本恢复,合并水痘后预后良好。本组患儿中有9例处于化疗休疗期,经阿昔洛韦抗病毒治疗,及人免疫球蛋白对症支持等治疗临床均治愈。这和既往报道一致^[14-15,22]。

综上所述,儿童期ALL合并水痘的病例,具有不同于普通单纯水痘的临床特点。对于强化疗方案中发病、持续性粒细胞缺乏及临床特征不典型的患儿,需在积极抗感染的基础上,及时进行动态评估后进行治疗干预,尽最大努力减少死亡病例。由于儿童期ALL合并水痘的患儿例数有限,本文尚不能做到分层数据支持,需在进一步的临床研究工作中进行总结分析,获得进一步的结论。

参 考 文 献

- 1 Cakir FB, Timur C, Yoruk A, et al. Seroconversion status after single dose and double doses of varicella vaccination in children with leukemia[J]. *Pediatr Hematol Oncol*,2012,29(2):191-194.
- 2 顾龙君,孙桂香,卢新天. 小儿急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第二次修订草案)[J]. *中华儿科杂志*,1999,37(5):305-307.
- 3 吴瑞萍,胡亚美,江载芳,等. *实用儿科学*[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2002:738.
- 4 Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, 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 Bochennek K, Allwinn R, Langer R, et al. Differential loss of humoral immunity against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in children treated for cancer[J].

- Vaccine,2014,32(27):3357-3361.
- 6 Oka M, Kunisada M, Oba Y, et al. Prolonged Varicella-zoster virus reinfection in an adult after unrelated cord blood transplantation[J]. *Indian J Dermatol*,2012,57(5):399-400.
 - 7 Patel SR, Bate J, Maple PA, et al. Varicella zoster immune status in children treated for acute leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2014,61(11):2077-2079.
 - 8 Tseng HF, Smith N, Marcy SM, et al. Incidence of herpes zoster among children vaccinated with varicella vaccine in a prepaid health care plan in the United States, 2002-2008[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2009,28(12):1069-1072.
 - 9 谷芬, 罗如平, 肖政辉, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病合并水痘-带状疱疹15例临床分析[J]. *医学临床研究*,2013,30(12):2472-2472.
 - 10 Rogers JE, Cumpston A, Newton M, et al. Onset and complications of varicella zoster reactivation in the autologous hematopoietic cell transplant population[J]. *Transpl Infect Dis*,2011,13(5):480-484.
 - 11 Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, et al. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir[J]. *Bone Marrow Transplant*,2000,25(6):657-664
 - 12 周先志, 王凝芳. 小儿白血病水痘及水痘罕见并发症的救治[J]. *传染病信息*,1998,11(2):94.
 - 13 陈雪夏. 急性淋巴细胞白血病并发出血性水痘死亡2例报告[J]. *浙江临床医学*,2013,15(10):1555-1557.
 - 14 Sørensen GV, Helgestad J, Rosthøj S. Varicella-associated morbidity in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia *Ugeskr Laeger*[J]. *Ugeskr Laeger*,2009,171(46):3354-3359.
 - 15 Manley S, Mallinson H, Caswell M, et al. Chickenpox in varicella IgG positive patients: experience of a regional paediatric oncology centre[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2008,51(4):540-542.
 - 16 Leung AY, Chow HC, Kwok JS, et al. Safety of vaccinating sibling donors with live-attenuated varicella zoster vaccine before hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplantation*,2007,39(11):661-665.
 - 17 Manley S, Mallinson H, Caswell M, et al. Chickenpox in varicella IgG positive patients: experience of a regional paediatric oncology centre[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2008,51(4):540-542.
 - 18 Cakir FB, Timur C, Yoruk A, et al. Seroconversion status after single dose and double doses of varicella vaccination in children with leukemia[J]. *Pediatr Hematol Oncol*,2012,29(2):191-194.
 - 19 Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients[J]. *Blood*,2014,124(19):2921-2929.
 - 20 Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al. Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Hematol Oncol*,2008,25(3):237-242.
 - 21 Leung AY, Yuen KY, Cheng VC, et al. Clinical characteristics of and risk factors for herpes zoster after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Haematologica*,2002,87(4):444-446.
 - 22 Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Clinical reinfection with varicella-zoster virus[J]. *J Infect Dis*,1984,149(2):137-142.

(收稿日期: 2015-04-20)

(本文编辑: 孙荣华)

曾慧慧, 程澄, 陈志海, 等. 儿童期急性白血病合并水痘的特点及其高危预后因素临床分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2015, 9(4): 536-540.

中华医学学会