

·病例报告·

儿童白血病化疗后粒细胞缺乏
合并新型冠状病毒肺炎(COVID-19)一例

陈智 熊昊 李建新 李晖 陶芳 杨雨婷 吴彬 唐威 滕菊仙 付强 杨李

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院血液肿瘤科,武汉 430016

通信作者:熊昊,Email:22587481@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0004

COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report

Chen Zhi, Xiong Hao, Li Jianxin, Li Hui, Tao Fang, Yang Yuting, Wu Bin, Tang Wei, Teng Juxian, Fu Qiang, Yang Li

Department of Hematology and Oncology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China

Corresponding author: Xiong Hao, Email:22587481@qq.com

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是感染2019新型冠状病毒(2019-nCoV)后,以肺部病变为主的一种发病迅速、传染性强、病程变化快的传染病^[1]。自1月20日首例儿童确诊病例在深圳被报道以来,儿童COVID-19的病例也越来越多。目前普遍认为各个年龄组均可感染COVID-19。儿童恶性血液系统疾病接受化疗后骨髓抑制期合并COVID-19目前尚未见报道,现对本院收治并确诊的1例高危儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)化疗后粒细胞缺乏期合并COVID-19患儿报道如下。

病例资料

患儿,男,8岁,湖北武汉人,长期居住于本地。2018年8月因“发现颈部淋巴结肿大10d”就诊于我院,血常规:WBC $35.14 \times 10^9/L$,HGB 134 g/L,PLT $330 \times 10^9/L$;骨髓象:骨髓增生极度活跃,幼稚淋巴细胞占0.635;免疫分型示异常细胞约占有核细胞的53.5%,主要表达CD2、CD3(dim)、CD5、CD7、CD58、cCD3、TdT。常见白血病融合基因及预后相关基因筛查阴性。染色体核型:46,XY。诊断为ALL(T系,中危)。按照《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》^[2]方案化疗。第8天外周血幼稚细胞 $6.81 \times 10^9/L$ ($> 1 \times 10^9/L$),提示泼尼松诱导反应欠佳,故升级为高危组化疗方案。第15天骨髓幼稚细胞9.5%(部分缓解),第33天评估骨髓残留白血病细胞 $< 10^{-4}$,提示达到完全缓解。后按序化疗至2019年8月进入维持治疗,期间复查骨髓细胞学提示完全缓解,骨髓MRD阴性。2020年1月19日患儿按计划接受高危组维持阶段化疗(环磷酰胺 $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ +阿糖胞苷 $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)。结束化疗6d后血常规:WBC $0.75 \times 10^9/L$,ANC $0.35 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞计数绝对值(ALC) $0.18 \times 10^9/L$ 、HGB 67 g/L、PLT $14 \times 10^9/L$,输注浓缩红细胞及单采血小板支持治疗,当时无发热及咳嗽等不适。1月27日患儿开始发

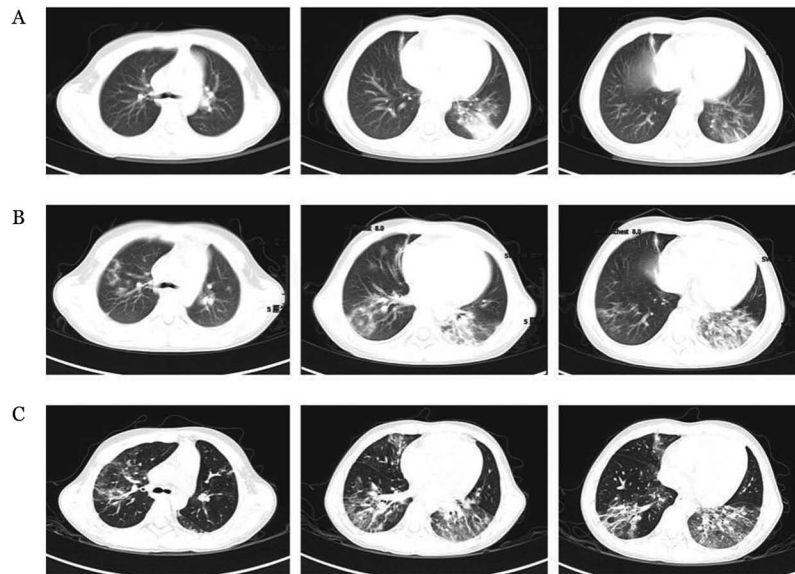
热,体温 37.8°C ,同时伴有阵发性咳嗽。查体可见咽充血,双侧扁桃腺 I 度肿大,肺部听诊无特殊。复查血常规:WBC $0.5 \times 10^9/L$ 、ANC $0.05 \times 10^9/L$ 、ALC $0.19 \times 10^9/L$ 、HGB 72 g/L、PLT $10 \times 10^9/L$,超敏C反应蛋白 6.48 mg/L。予头孢哌酮/舒巴坦+万古霉素抗感染治疗3d,每天仍频繁发热(最高 38.6°C),无明显寒战畏寒,间断阵发性干咳。1月31日肺部CT示右肺中叶肺炎,左肺下叶肺炎部分实变,右肺局部胸膜增厚(图1A)。考虑抗感染效果不佳,升级为美罗培南+利奈唑胺。复查超敏C反应蛋白 3.43 mg/L。G试验 $< 50 \text{ ng/L}$ (正常参考值: $< 100 \text{ ng/L}$)。肺炎支原体抗体、结核感染T细胞斑点试验(T-spot试验)及多次血培养结果均为阴性。细胞因子:IL-6 36.46 ng/L (正常参考值: $0 \sim 20.9 \text{ ng/L}$)、IL-10 11.59 ng/L (正常参考值: $0 \sim 5.9 \text{ ng/L}$)、IL-12、IL-4、TNF- α 、IFN- γ 均正常。血常规:WBC $1.26 \times 10^9/L$,ANC $0.08 \times 10^9/L$ 。血气分析(指尖末梢血):pH 7.44 (正常参考值: 7.40 ± 0.05)、二氧化碳分压(PCO₂) 37 mmHg (正常参考值: $35 \sim 45 \text{ mmHg}$) ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)、动脉氧分压(PO₂) 61 mmHg (正常参考值: $80 \sim 100 \text{ mmHg}$)、氧饱和度(SaO₂) 92% (正常参考值: $95\% \sim 98\%$)、碱剩余(BE) 1 mmol/L (正常参考值: $-3.0 \sim 3.0 \text{ mmol/L}$)、HCO₃⁻ 25 mmol/L (正常参考值: $22 \sim 27 \text{ mmol/L}$)。2月1日加用卡泊芬净抢先抗真菌治疗,并辅助两种球蛋白($0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$)支持治疗。加做呼吸道病毒七项、G/GM试验、T-spot试验及多次血培养检查。2月2日呼吸道病毒七项结果回报提示甲型流感病毒阳性,立即加用奥司他韦口服。患儿每天仍有2~3次发热,热峰可达 39.0°C ,同时伴有寒战,药物退热后可降至正常体温,偶有干咳。发热病程第10天(2020年2月5日)肺部CT示:双肺片状絮状密度增高影,夹杂周围磨玻璃影改变,肺炎并局部实变,较前明显进展,双侧少量胸腔积液(图1B)。予心电图监护,持续经皮血氧饱和度监测,波动于 $96\% \sim 99\%$ 。结

合影像学特征和近期武汉地区暴发流行的新型病毒感染疫情,2月7日行2019-nCoV核酸检测,结果回报2019-nCoV核酸检测阳性,立即转往隔离病房。加用利巴韦林静脉输注(每次5 mg/kg,每日2次)+重组干扰素 α -1b雾化吸入(每次10万U,每日2次)+阿比多尔口服(每次100 mg,每日3次),考虑患儿肺部实变病灶明显伴有胸腔积液,予甲泼尼龙 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗。2月11日患儿仍有反复发热,伴有阵咳,活动后稍气促,但无呼吸困难表现,此时经皮血氧饱和度较前稍有下降,波动于95%左右。复查2019-nCoV核酸仍为阳性,美罗培南治疗1周,体温无好转趋势,考虑抗感染治疗无效,调整美罗培南为丁胺卡那抗感染。2月13日复查肺部CT提示双肺片状絮状密度增高影及磨玻璃影,小叶间壁增厚,范围较前进展,原双侧胸腔积液已吸收(图1C)。甲泼尼龙加量至 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,阿比多尔加量至每次200 mg,每日2次,同时予丙种球蛋白(5 g/d)输注及鼻导管吸氧支持治疗。2月14日复查血常规示WBC $1.24\times 10^9/\text{L}$ 、ANC $0.62\times 10^9/\text{L}$ 、

HGB 94 g/L,PLT $119\times 10^9/\text{L}$,超敏C反应蛋白正常,提示骨髓抑制已经处于恢复中;2019-nCoV核酸阴性;发热间隔延长至16~18 h,热峰不超过 38.5°C ,伴有咳白色黏液样痰;间断吸氧状态下,经皮血氧饱和度能维持在96%以上,呼吸 $22\sim 25$ 次/min,心率、血压波动于正常范围。继续利巴韦林输注、重组干扰素 α -1b雾化吸入等抗病毒及间断氧疗等对症支持。2月17日2019-nCoV核酸再次阳性。2月18日晚因患儿吸氧状态下,动脉血气示动脉SaO₂仅86%,PCO₂50 mmHg,PO₂50 mmHg,转入我院重症监护室呼吸支持治疗。患儿COVID-19病程感染相关指标及细胞因子水平变化见表1。

讨论及文献复习

武汉儿童医院为儿童 COVID-19 定点救治医院,截至2020年2月19日24时已收治确诊 COVID-19 患儿122例,多为轻症患者。本例为我国首例白血病儿童确诊的 COVID-19



A:发热第5天;B:发热第10天;C:发热第18天

图1 急性淋巴细胞白血病化疗后粒细胞缺乏期合并新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患儿病程中肺部CT表现

表1 急性淋巴细胞白血病化疗后粒细胞缺乏期合并新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患儿病程中感染相关指标及细胞免疫水平变化

日期	感染相关指标							细胞因子水平(ng/L)					
	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	ANC ($\times 10^9/\text{L}$)	ALC ($\times 10^9/\text{L}$)	单核细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	CRP (mg/L)	降钙素原 (mg/L)	SF ($\mu\text{g/L}$)	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF- α	IFN- γ
1月28日	0.88	0.01	0.54	0.08	6.48	0.25	未测	1.53	2.97	36.46	11.59	1.36	3.37
2月6日	1.65	0.78	0.69	0.17	2.98	0.11	15 758	1.52	2.54	15.00	7.62	1.04	4.48
2月14日	1.24	0.62	0.39	0.22	1.63	0.18	8 725	1.25	2.71	7.79	6.10	2.73	4.52
2月17日	2.55	1.98	0.36	0.21	1.38	0.16	7 295	1.27	2.30	18.28	7.02	0.90	5.80
2月19日	1.98	1.66	0.15	0.17	8.84	0.20	6 417	1.53	1.44	16.14	5.65	1.24	5.38
正常参考值	5.50~12.20	1.08~3.90	1.15~6.00	0.26~2.40	0~3.00	0~0.05	22~322	0~11.4	0~12.9	0~20.9	0~5.9	0~5.5	0~17.3

注:ANC:中性粒细胞绝对计数;ALC:淋巴细胞绝对计数;CRP:超敏C反应蛋白;SF:血清铁蛋白

病例,目前暂无类似病例的报道,依据国家卫健委相关诊疗建议^[1,3],对于COVID-19确诊患儿,如果在积极治疗后仍持续发热,可在强力广覆盖抗感染的前提下,适时适量使用激素并联合连续小剂量丙种球蛋白输注支持治疗,以抑制免疫损伤导致继发细胞因子风暴/多脏器器官功能衰竭的发生,遏制病情向危重发展。儿童COVID-19临床表现以发热和咳嗽较为常见,也可有乏力、肌痛、恶心、呕吐或腹泻等。早期肺部CT呈多发小斑片影及间质改变,以肺外带明显,进而发展为双肺多发磨玻璃影或浸润影,严重者可出现肺实变,胸腔积液少见,轻症病例可以无明显病变^[4]。而恶性血液病患儿化疗后粒缺合并发热病情复杂,治疗难度大于一般COVID-19患者。

本例患儿平时基本居家生活,1月13日乘坐武汉市内公共交通来院化疗,截止到1月19日化疗结束均在病房层流床内。住院期间除陪护家长外,未与其他患儿或家属亲密接触。期间陪护家长也无发热、咳嗽等不适。患儿在接受化疗后10 d出现发热,但其父母以及住院时同病房人群均无COVID-19相关接触史,也无发热、咳嗽等临床症状,COVID-19核酸检测结果均阴性。且患儿的相关实验室检查均未见异常,仅肺部CT提示右中叶肺部实变,我们首先考虑为化疗后粒缺合并发热,并按照相关临床诊疗指南予对应治疗^[5]。此后甲型流感病毒检测阳性,但口服奥司他韦并无明显改善,再次复查肺部CT发现肺部病灶进展,并结合目前疫情,加做2019-nCoV核酸检测最终明确诊断。由于该患儿无明确流行病学接触史,我们推测该患儿可能就医途中感染。

本例患儿发热第11天2019-nCoV核酸阳性,但发热第5天肺部CT已可观察到病灶,提示影像学结合病原学检查的重要性。患儿于发热第16天(2月12日)、第18天(2月14日)、第21天(2月17日)2019-nCoV核酸结果分别为阳性、阴性、阳性,提示对于白血病患者化疗后骨髓抑制期感染2019-nCoV,若临床好转不明显(比如仍有持续发热、咳嗽症状加重等),有必要动态监测核酸以评估2019-nCoV病毒负荷,同时咽拭子核酸检测存在假阴性可能,一次转阴并不能代表病毒得到控制。本例患儿发病至今将近3周时间,2019-nCoV核酸仍未转阴,比邓慧玲等^[6]报道的一般患儿转阴时间长,可能是ALL患儿合并COVID-19的特征。此外该例患儿发病初期铁蛋白即异常升高,是否与患儿体温控制不佳,临床疗效不好有关值得关注。

既往SARS冠状病毒(SARS-CoV)感染中,细胞因子风暴是重要的致死原因^[7]。陈蕾等^[8]分析29例成人COVID-19患者细胞因子水平,危重患者IL-2R与IL-6水平明显升高。而本例患儿的细胞因子水平仅仅IL-6有轻度升高,IL-2始终

稳定在正常范围内。因此COVID-19患儿糖皮质激素的使用时机和用量应有别于成人病例。

COVID-19疫情期间避免血液肿瘤疾病患儿发生院内感染^[9],尤其是避免化疗后粒缺患儿的院内感染尤为重要。结合本病例的诊治经验,我们建议:(1)对于已获得完全缓解的白血病患者,尽可能避免强化疗,可以口服硫嘌呤/甲氨蝶呤维持治疗,以降低感染风险。(2)为避免病区内感染暴发,儿童血液肿瘤病房必须严格落实医院感染管理制度和消毒隔离制度,严格执行预检分诊、有序预约入院化疗并控制陪护家长。对于疑似COVID-19感染的血液肿瘤患儿应立即按照相关防治指南进行分级诊断和分层管理。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-02-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfef1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [2] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9):641-644.
- [3] 赵东赤, 金润铭, 刘智胜, 等. 湖北省儿童新型冠状病毒感染诊疗建议(试行第一版)[J]. 中国当代儿科杂志, 2020:1-4.
- [4] 蔡洁皓, 王相诗, 葛艳玲. 上海首例儿童新型冠状病毒感染[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(2):85-86. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.002.
- [5] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5):353-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.001.
- [6] 邓慧玲, 张玉凤, 王义, 等. 儿童新型冠状病毒感染二例报告[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27:E001-E001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2020.0001.
- [7] Younan P, Iampietro M, Nishida A, et al. Ebola virus binding to tim-1 on T lymphocytes induces a cytokine storm [J]. mBio, 2017, 8(5). pii: e00845-17. DOI: 10.1128/mBio.00845-17.
- [8] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019新型冠状病毒肺炎29例临床特征分析[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2020-02-06). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180104.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
- [9] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus- Infected Pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

(收稿日期:2020-02-19)

(本文编辑:刘爽)