

急性淋巴细胞白血病合并复发性单纯疱疹病毒性脑炎 患儿 1 例报告并文献复习

程晓玉¹ 泥永安¹ 王玲珍¹ 赵艳霞¹ 张颖² 李学荣¹

(青岛大学附属医院, 山东 青岛 266003 1 儿童血液肿瘤科; 2 儿童神经内科)

[摘要] 目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)合并单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex virus encephalitis, HSE)的临床特点及诊疗方案。方法 收集我院收治的 1 例 ALL 合并复发性 HSE 患儿的临床资料,并结合文献进行复习。结果 患儿,男,9 岁,在 ALL(中危)诱导缓解治疗期间出现发热、嗅觉异常、意识及认知障碍、近期记忆力减退、性格改变等表现;脑脊液常规检查示白细胞轻度增多(以单个核细胞为主),脑脊液生化检查示蛋白轻度升高,颅脑 MR 检查示双侧颞岛叶和右侧额叶后部见片状长 T₁ 长 T₂ 信号影,脑脊液病原微生物高通量测序示单纯疱疹病毒 1 型阳性;给予阿昔洛韦抗病毒、甲泼尼龙抗炎及丙种球蛋白免疫支持治疗后患儿症状逐渐消失,脑脊液常规及生化检查恢复正常。抗病毒治疗停止 5 个月后,患儿再诱导化疗期间 HSE 复发,再次给予阿昔洛韦治疗后临床症状好转。结论 儿童 ALL 并发 HSE 在临床上较为少见,高强度化疗可能诱发 HSE,其临床表现或不典型,早期发现、及早治疗有助于改善预后。

[关键词] 前体细胞淋巴瘤母细胞白血病淋巴瘤;脑炎,单纯疱疹;儿童;病例报告

[中图分类号] R733.711;R725.123

[文献标志码] A

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH RECURRENT HERPES SIMPLEX ENCEPHALITIS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW CHENG Xiaoyu, NI Yongan, WANG Lingzhen, ZHAO Yanxia, ZHANG Ying, LI Xuerong (Department of Pediatric Hematology and Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical features of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and herpes simplex encephalitis (HSE) and related diagnosis and treatment regimens. **Methods** Related clinical data were collected from a child with ALL and recurrent HSE who were admitted to our hospital, and a literature review was performed. **Results** A boy, aged 9 years, developed the manifestations of pyrexia, abnormal olfactory function, disturbance of consciousness and cognitive impairment, memory loss, and personality changes during remission induction therapy for ALL (intermediate-risk). Routine cerebrospinal fluid examination showed mild leukocytosis (mainly mononuclear cells); biochemical examination of cerebrospinal fluid showed a mild increase in protein; cranial MR showed patchy long T₁ and long T₂ signal shadows in the bilateral temporal insula and the right posterior frontal lobe; high-throughput sequencing of pathogenic microorganism in cerebrospinal fluid showed positive herpes simplex virus type 1. The symptoms gradually disappeared after antiviral therapy with acyclovir, anti-inflammatory therapy with methylprednisolone, and immune supportive therapy with gamma-globulin, with normal results of routine cerebrospinal fluid examination and biochemical examination. At 5 months after the cessation of antiviral therapy, the child had the recurrence of HSE during induction chemotherapy, and his clinical symptoms were improved after acyclovir treatment. **Conclusion** ALL comorbid with HSE is rare in children, and high-intensity chemotherapy may induce HSE. Due to a lack of typical clinical manifestations, early identification and treatment may help to improve prognosis.

[KEY WORDS] Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; Encephalitis, herpes simplex; Child; Case reports

单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex virus encephalitis, HSE)是指由单纯疱疹病毒(HSV)引起的急性中枢神经系统感染性疾病,是西方国家最常见的急性局灶性散发性脑炎^[1-2]。该病具有起病急、症状重、预后差等特点,临床表现主要为发热、意识障碍以及精神症状,病死率高,易留有神经系统后遗症^[3]。急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患儿化疗期间因骨髓抑制及免疫损

伤,易合并各种病原菌感染,但 ALL 合并 HSE 的文献报道较少,分别以“ALL”和“HSE”为检索词在中国知网、万方及 PubMed 检索,共可检索到 3 篇符合条件的文章^[4-6]。本文报道了我院 2021 年收治的 1 例 ALL 合并 HSE 患儿的临床资料,并复习相关文献,旨在探讨该类疾病的临床特点及诊疗方案,以提高临床医师对该病的认识,从而改善患者预后。

1 临床资料

患儿,男,9 岁,因“发现皮肤黏膜出血点 2 月余,间断发热 5 d”于 2021 年 2 月 10 日首次就诊我

[收稿日期] 2023-05-05; **[修订日期]** 2023-07-20

[基金项目] 山东省青岛市医疗卫生优秀人才培养项目(J14LL-

06)

[通讯作者] 李学荣, Email:lxr0060@163.com

院。入院后骨髓细胞形态学检查示原始+幼稚淋巴细胞比例为 69.0%，免疫分型为原始 T 淋巴细胞表型，白血病融合基因筛查及染色体核型分析未见异常，诊断为 ALL T 细胞系(中危型)。按中国儿童肿瘤协作组 CCG-ALL-2020 方案(中危)中的要求进行诱导缓解治疗，化疗第 19 天行骨髓穿刺检查示微小残留病灶(MRD)为阴性。化疗第 21 天(HSE 病程第 1 天)患儿出现发热，热峰达 38.5℃，口腔内舌尖及左侧颊黏膜可见溃疡，考虑化疗后骨髓抑制期合并感染，予抗感染及丙种球蛋白治疗。HSE 病程第 3 天患儿再次出现发热，热峰升至 38.9℃，发热初期曾有嗅觉异常，伴非喷射性呕吐，精神差，意识模糊，颈稍抵抗，右侧 Babinski 征弱阳性；行腰椎穿刺术示脑脊液压力正常，脑脊液常规检查示白细胞轻度升高(单个核细胞为主)，未见红细胞，脑脊液生化检查示葡萄糖及蛋白正常。病程第 5 天患儿出现记忆力减退，性格改变，脑脊液生化检查示葡萄糖及蛋白轻度升高，外周血病原微生物高通量测序示单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)阳性，给予阿昔洛韦静脉滴注(10 mg/kg，每 8 h 一次)抗感染治疗 24 d(病程第 6~29 天)，同时甲泼尼龙静脉滴注(1 mg/kg，每 12 h 一次)抗炎治疗(病程第 6~11 天)和丙种球蛋白(病程第 1 天 10 g，第 3 天 15 g，第 6 天 20 g)免疫支持治疗。病程第 8 天患儿 HSV-1 IgG 抗体升高，病程第 10 天起未再出现发热，精神以及记忆力好转。病程第 11 天时颅脑 MR 检查发现异常(图 1A、B)，考虑 HSE 可能性大；复查腰椎穿刺示脑脊液压力正常，白细胞继续升高(单个核细胞为主)，未见红细胞，蛋白较前升高，脑脊液病原高通量测序示 HSV-1 阳性。病程第 14 天行 3 h 视频脑电图检查未见异常，病程第 23 天复查脑脊液示白细胞及蛋白降至正常。病程第 27 天及 2 个月时复查颅脑 MR 示病变范围较前减小(图 1C~F)，患儿并发 HSE 期间，诱导缓解期(1~4 周)第 4 次长春新碱化疗延后 17 d，环磷酰胺+阿糖胞苷+巯嘌呤方案延迟 1 周，此后继续按方案规律化疗，后续无发热，无神经及精神系统异常表现，仅病初相关记忆丧失。

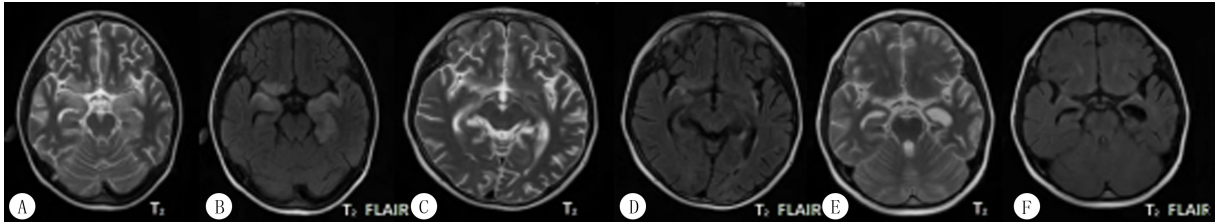
2021 年 10 月 26 日患儿为行再诱导方案化疗入院，化疗第 22 天出现发热，热峰达 38.5℃，无神经精神系统症状，神经系统查体未见异常，白细胞计数 $24.39 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 $21.80 \times 10^9/L$ ，C 反应蛋白正常，先后给予患儿头孢哌酮舒巴坦钠、美罗培南联合万古霉素治疗无效，患儿的热峰升至 39.2℃。化疗第 25 天行腰穿示脑脊液压力正常，

白细胞轻度升高(单个核细胞为主)，未见红细胞。颅脑 MR 检查示异常信号影较首次 HSE 病程 2 个月时范围明显增大(图 2A、B)，脑脊液高通量测序示 HSV-1 阳性，符合复发性 HSE 诊断，给予阿昔洛韦抗病毒治疗 18 d，甲泼尼龙抗炎治疗 9 d，患儿体温逐渐恢复正常。患儿化疗第 29、36 天时脑脊液常规及生化检查未见异常，脑脊液 HSV-1 聚合酶链反应(PCR)定量为 0，颅脑 MR 检查结果较前变化不大(图 2C、D)，HSE 复发期间查淋巴细胞亚群示活化 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞及 NK 细胞均降低。再诱导化疗第 44 天时患儿体温正常，无神经、精神系统异常表现，且抗病毒疗程已足，考虑 HSE 临床痊愈。患儿化疗至第 80 周时复查骨髓细胞形态学示 ALL 完全缓解，MRD 持续阴性，精神可，未遗留神经功能障碍或神经精神问题。

2 讨 论

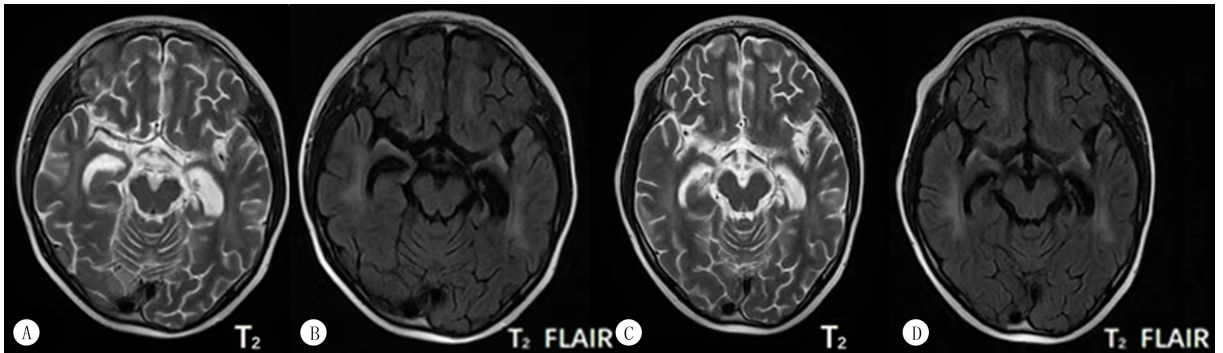
HSE 主要由 HSV-1 引起，目前认为 HSE 可由 HSV 初次感染时沿嗅神经、三叉神经直接侵入脑组织引起，亦可能由内源性 HSV 再激活引起^[7-8]。正因为 HSV 具有感染-潜伏-再激活的特性，病毒基因组可持久性表现出较低的基因表达，从而逃避宿主对病毒的裂解反应。从潜伏期开始，HSV 可以在高热、免疫抑制等触发因素下重新激活^[6]。白血病患者由于自身疾病及长期化疗的影响，尤其强化疗期间及化疗后易出现骨髓抑制期，其免疫功能下降，易出现 HSV 感染或再激活，而 HSV 感染通常与皮肤黏膜感染相关，其肝炎、肺炎、脑炎等临床表现并不常见^[9-10]。本例患儿两次 HSE 均发生于强化疗后，应该是与患儿免疫功能差，对病毒的免疫压制下降有关。

免疫功能正常的儿童 HSE 多为急性起病、进展快，临床表现多种多样，主要表现为高热、意识障碍、人格改变、记忆丧失、局部性或全身性癫痫发作、偏瘫、偏盲、失语、共济失调、多动以及脑膜刺激征等^[11-12]。由于 HSV 最常累及大脑颞叶、额叶及边缘系统，所以 HSE 多在早期出现精神症状^[8,11,13]。HSE 患者的脑脊液常规及生化检查通常以淋巴细胞增多为主，可伴有蛋白升高和红细胞的出现^[14]。MR 平扫或增强扫描是其首选检查，大约 90% 的患儿在病程第 2~3 天可出现颅脑 MR 异常^[15-16]。HSE 患儿多伴有癫痫发作，脑电图可早期出现异常，表现为受累区域内棘波、慢波活动和周期性的偏侧性癫痫样放电^[14,17]。通过 PCR 检测到脑脊液中



A、B:病程第 11 天,双侧颞岛叶和右额叶后部可见片状长 T₁长 T₂信号影,T₂FLAIR 呈高信号影;C、D:病程第 27 天,双侧颞岛叶和右额叶后部较第 11 天肿胀明显减轻,异常信号范围明显缩小;E、F:病程 2 个月时,双侧颞岛叶和右侧额叶后部肿胀范围较第 27 天略减小,局部脑沟增宽,左侧脑室下角扩大

图 1 初次 HSE 时患者颅脑 MR 检查结果



A、B:再诱导化疗第 25 天,双侧额颞顶见片状长 T₁长 T₂信号影,T₂FLAIR 呈高信号影,左侧颞叶见 DWI 高信号影,较初次 HSE 病程 2 个月时范围明显增大,局部脑沟增宽,脑室扩大,左侧脑室下角为著;C、D:再诱导化疗第 36 天,双侧额颞顶病变较第 25 天变化不大

图 2 HSE 复发时患者颅脑 MR 检查结果

有 HSV DNA 是确诊 HSE 的金标准。

白血病患合并 HSE 的报道少见,LAUTEN 等^[5]曾报道了 1 例 ALL 化疗后 1 月余合并 HSE 的患儿,该患儿表现为右臂局灶性癫痫发作和瞳孔不等大,脑脊液常规检查显示白细胞增多、乳酸升高,脑脊液 PCR 检测 HSV 呈阳性,颅脑 MR 检查显示左侧颞叶脑炎,经阿昔洛韦治疗 21 d 后好转。本例患儿以发热起病,临床表现不典型,发病前曾有口腔黏膜炎,早期曾出现嗅觉异常,意识障碍、记忆力减退及性格改变等症状出现相对较晚,无癫痫发作,脑脊液白细胞计数符合免疫功能正常儿童 HSE 特点,但一直未见红细胞,颅脑 MR 异常约 1 周后才出现,表现为颞岛叶额叶等广泛多部位受累,脑电图未见异常,考虑与化疗后骨髓抑制及免疫抑制导致免疫性损伤较轻,不能引起足够免疫反应有关,且免疫损伤致血管壁坏死程度可能较轻,因此脑脊液中未见红细胞。该患儿 HSE 复发时仅以发热为临床表现,伴有颅脑 MR 的改变及脑脊液 HSV-1 阳性,而无精神症状。两次 HSE 表现均较免疫功能正常患儿有所不同,可能与患儿处于强化化疗期,自身免疫功能低下、神经免疫性损伤较轻以及 HSE 诊断及时有关。

HSE 早期积极抗病毒治疗可有效避免患儿死

亡,并减轻其脑炎后慢性行为以及认知损害的严重程度^[18]。若不予治疗,则病死率可达 70%,存活者也会多会遗留严重的神经功能障碍,或明显的神经精神问题及神经行为问题^[19]。即使经有效的抗病毒治疗,仍有约三分之一的 HSE 患儿可并发自身免疫性脑炎,这可能与 HSV 感染神经元后,神经元裂解释放抗原所引起的免疫反应有关^[20-22]。因此临床怀疑 HSE 时应积极给予足量阿昔洛韦抗病毒治疗,疗程为 14~21 d。而免疫缺陷患儿应静脉注射阿昔洛韦至少 21 d,并重复评估脑脊液 HSV 结果,直至 HSV 转阴停止阿昔洛韦,且不建议常规给予糖皮质激素治疗^[16]。但一项回顾性研究显示,6 例 HSE 患儿中,3 例接受了糖皮质激素治疗的患儿在认知能力、运动功能和癫痫控制方面均得到了更好的改善^[23],目前但该观点仍需进一步证据支持。本例患儿早期给予足疗程阿昔洛韦抗病毒治疗,并予短疗程激素抗炎、丙种球蛋白免疫支持治疗,其发热及精神症状逐渐好转,初次 HSE 治疗后颅脑 MR 检查显示相关部位损伤明显好转,HSE 复发时颅脑 MR 检查虽未提示病灶明显减轻,但两次 HSE 后患儿均未遗留神经系统功能障碍,随访近 1 年未出现自身免疫性脑炎。同时,HSE 对 ALL 患儿原发病的影响亦不容忽视,其可能会导致化疗延迟,白血病

复发,因此,在白血病患者化疗后合并感染时,要时刻警惕 HSE 的发生,早期识别、积极治疗不仅有助于改善 HSE 预后,同样有益于原发病的治疗。

总之,HSE 是一种毁灭性的中枢神经系统感染,可导致严重后遗症及患儿死亡等后果。急性白血病、免疫功能低下或免疫缺陷儿童合并 HSE 临床表现及影像学表现不典型,当白血病患者出现常规治疗不能控制的发热、神经精神症状、嗅觉异常及口唇疱疹等症状对 HSE 的诊断有提示性意义;另外,及早进行颅脑 MR 及脑脊液和外周血的病原学高通量测序检测也有助于早期确诊。早期、积极、足量、长疗程的阿昔洛韦抗病毒治疗,辅以短疗程糖皮质激素抗炎及丙种球蛋白免疫支持治疗,可预防死亡及减轻神经系统功能障碍,明显改善患者的预后。

作者声明:程晓玉、泥永安、王玲珍参与了研究设计;程晓玉、赵艳霞、张颖、李学荣参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] ERIKSSON C E, STUDAHL M, BERGSTRÖM T. Acute and prolonged complement activation in the central nervous system during herpes simplex encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2016,295-296;130-138.

[2] PÉREZ DE DIEGO R, MULVEY C, CRAWFORD M, et al. The proteome of Toll-like receptor 3-stimulated human immortalized fibroblasts: Implications for susceptibility to herpes simplex virus encephalitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4):1157-1166.

[3] 陈爱华,周辉. 儿童单纯疱疹病毒性脑炎临床特点与预后分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015,18(4):49-50.

[4] KÁLMÁNCHÉY R, KARDOS G, SOMLÓI P, et al. Recovery from herpes simplex encephalitis of a child with acute lymphoid leukemia[J]. *Orv Hetil*, 1988,129(31):1651-1654.

[5] LAUTEN M, GÜTTEL C, HÄRTEL C, et al. Herpes simplex virus reactivation and disease during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Klin Padiatr*, 2014,226 (3):188-189.

[6] KAPADIA T, SAHU A, GUPTA A, et al. Atypical imaging presentation of herpes simplex virus encephalitis in paediatric immunocompromised oncology patients[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2022,66(5):609-617.

[7] ZHU S Y, VIEJO-BORBOLLA A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus[J]. *Virulence*, 2021, 12(1):2670-2702.

[8] 林蕴. 12 例儿童单纯疱疹病毒性脑炎临床分析[J]. *临床儿科*

杂志, 2006,24(2):133-134.

[9] STYCZYNSKI J, REUSSER P, EINSELE H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009,43(10):757-770.

[10] 张凝. 急性白血病患者合并单纯疱疹病毒感染治疗体会[J]. *海南医学*, 2015,26(11):1659-1660.

[11] 申桂芝,王丽燕. 儿童单纯疱疹病毒性脑炎的诊疗进展[J]. *中国医药指南*, 2014,12(26):80-82.

[12] 魏桂荣,张敏,梅元武. 单纯疱疹病毒性脑炎研究进展[J]. *国外医学(内科学分册)*, 2004,31(9):399-402.

[13] 张蔚. 单纯疱疹病毒性脑炎 36 例的临床分析[J]. *湘南学院学报(医学版)*, 2012,14(1):40-42.

[14] WHITLEY R J, KIMBERLIN D W. Herpes simplex: Encephalitis children and adolescents[J]. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2005,16(1):17-23.

[15] MISRA U K, KALITA J, PHADKE R V, et al. Usefulness of various MRI sequences in the diagnosis of viral encephalitis [J]. *Acta Trop*, 2010,116(3):206-211.

[16] KNEEN R, MICHAEL B D, MENSON E, et al. Management of suspected viral encephalitis in children-Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines[J]. *J Infect*, 2012,64(5): 449-477.

[17] PIRET J, BOIVIN G. Immunomodulatory strategies in herpes simplex virus encephalitis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33 (2):e00105-e00119.

[18] HART R P, KWENTUS J A, FRAZIER R B, et al. Natural history of Klüver-Bucy syndrome after treated herpes encephalitis[J]. *South Med J*, 1986,79(11):1376-1378.

[19] ARCINIEGAS D B, ANDERSON C A. Viral encephalitis: Neuropsychiatric and neurobehavioral aspects[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2004,6(5):372-379.

[20] 迟博闻,王佳伟. 单纯疱疹病毒感染后自身免疫性脑炎的研究进展[J]. *首都医科大学学报*, 2021,42(3):341-346.

[21] ARMANGUE T, SPATOLA M, VLAGEA A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: A prospective observational study and retrospective analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2018,17(9):760-772.

[22] TITULAR M J, MCCRACKEN L, GABILONDO I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013,12(2):157-165.

[23] MARAŞ GENÇ H, UYUR YALÇIN E, SAYAN M, ET AL. Clinical outcomes in children with herpes simplex encephalitis receiving steroid therapy[J]. *J Clin Virol*, 2016,80:87-92.

(本文编辑 范睿心 厉建强)