

儿童急性淋巴细胞白血病合并颅内静脉窦血栓3例报告并文献复习

林洪萍¹, 邵晓军², 孙妍¹, 赵艳霞¹, 王玲珍¹, 杨静^{1*}

¹青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年9月23日; 录用日期: 2025年10月16日; 发布日期: 2025年10月24日

摘要

目的: 探讨儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)并发颅内静脉窦血栓(CVST)的危险因素、诊断、治疗及预后。方法: 回顾性分析青岛大学附属医院2022年9月至2024年12月3例儿童ALL合并CVST患儿的临床资料并对相关文献进行复习。结果: 3例患儿均为中高危ALL, CVST均发生在化疗的诱导缓解期, CTV、MRV对CVST诊断具有很好的敏感性, 应用低分子肝素及利伐沙班序贯抗凝治疗均预后良好。结论: ALL合并CVST患儿早期诊断并给予正确有效的抗凝治疗对改善预后至关重要。

关键词

颅内静脉窦血栓, 急性淋巴细胞白血病, 儿童

Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Report of 3 Cases and Literature Review

Hongping Lin¹, Xiaojun Shao², Yan Sun¹, Yanxia Zhao¹, Lingzhen Wang¹, Jing Yang^{1*}

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: September 23, 2025; accepted: October 16, 2025; published: October 24, 2025

*通讯作者。

文章引用: 林洪萍, 邵晓军, 孙妍, 赵艳霞, 王玲珍, 杨静. 儿童急性淋巴细胞白血病合并颅内静脉窦血栓3例报告并文献复习[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2333-2338. DOI: 10.12677/acm.2025.15103017

Abstract

Purpose: To investigate the risk factors, diagnosis, treatment, and prognosis of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 3 children with ALL complicated by CVST at the Affiliated Hospital of Qingdao University between September 2022 and December 2024, along with a review of relevant literature. **Results:** All three children were classified as having intermediate- or high-risk ALL. CVST occurred during the induction remission phase of chemotherapy. Computed tomography venography (CTV) and magnetic resonance venography (MRV) showed high sensitivity in diagnosing CVST. All patients achieved a favorable prognosis following sequential anticoagulant therapy with low molecular weight heparin and rivaroxaban. **Conclusion:** Early diagnosis and appropriate effective anticoagulant therapy are crucial for improving the prognosis of children with ALL complicated by CVST.

Keywords

Cerebral Venous Sinus Thrombosis, Acute Lymphoblastic Leukemia, Pediatric

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

颅内静脉窦血栓(CVST)是儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)少见且严重的并发症。约四分之一的患者会出现急性慢性并发症,大部分患者预后良好[1]。

2. 临床资料

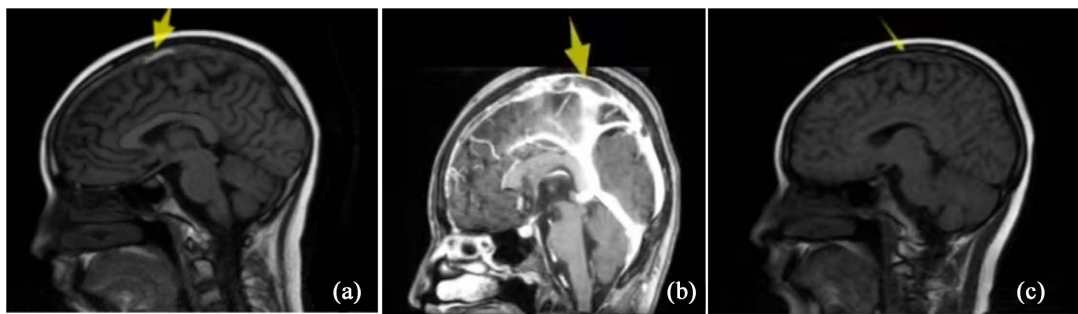
2.1. 病例 1

患者,女,12岁,因“咳嗽10天伴活动后呼吸困难”入院。依据骨髓MICM结果诊为急性淋巴细胞白血病(T系,中危)。入院颅脑MR未见异常,按CCCG-ALL-2020方案予VDLD诱导缓解治疗。治疗期间多次查血凝常规示FIB最低0.74 g/L(正常值范围2.38~4.98 g/L),AT-III最低71%(正常值范围83%~128%),输注人纤维蛋白原2次。治疗第33天,患儿出现反复全身性抽搐3次,颅脑CT平扫、电解质、血常规未见异常。血凝常规:PT 13.7 s(正常值范围9.4~12.5 s),APTT 35.7 s(正常值范围25.1~38.4 s),FIB 1.09 g/L,AT-III 73%,DD 390 ng/mL(正常范围0~500 ng/mL)。颅脑MR:右额叶、右枕部皮层见斑片状长T1长T2信号影,FLAIR高信号影(如图1(a))。脑CT静脉血管成像(CTV):上矢状窦、直窦管腔内见条状、斑片状充盈缺损(如图1(b))。上肢血管彩超:右上肢贵要静脉段管周血栓形成。予低分子肝素治疗35天,复查脑MR好转,改为利伐沙班序贯治疗。后期再次应用培门冬酶(PEG-Asp),未再有血栓形成,抗凝治疗3月复查颅脑MR示上矢状窦信号轻度不均匀升高、较前减轻(如图1(c)),抗凝治疗期间动态监测血凝正常。

2.2. 病例 2

患者,男,10岁,因“发热4天”入院。依据骨髓MICM结果诊为急性淋巴细胞白血病(B系,中

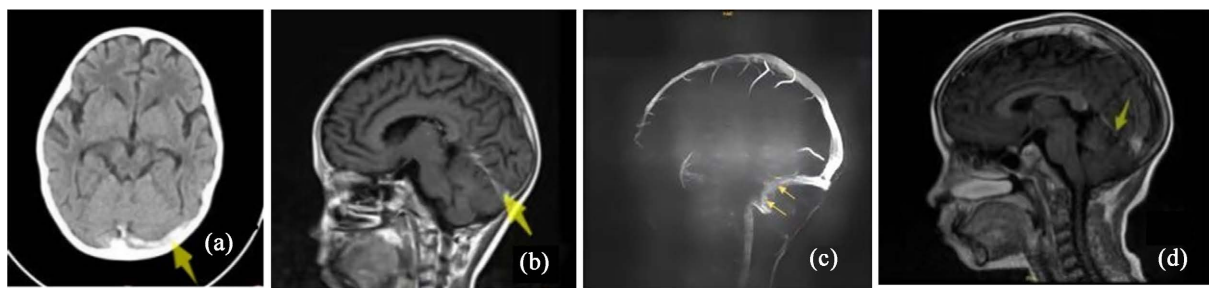
危)。入院时颅脑 MR 未见异常, 血凝常规无异常, 按 CCCG-ALL2020 方案予 VDLD 诱导缓解治疗。治疗第 33 天, 患儿诉头痛, 行颅脑 CT 示双侧横窦、直窦、双侧大脑大静脉、大脑内静脉密度增高(如图 2(a))。脑增强 MR 示左乙状窦、左横窦、直窦静脉血栓形成(如图 2(b))。脑静脉 MR 血管成像(MRV): 左乙状窦、左横窦、直窦显影浅淡(如图 2(c))。血常规正常, 血凝常规: PT 13 s, APTT 34.6 s, FIB 0.44 g/L, AT-III 63%, DD 870 ng/mL。予低分子肝素抗凝治疗 17 天, 后换用利伐沙班口服, 抗凝治疗 3 月复查颅脑增强 MR 示左侧横窦充盈缺损不明显(如图 2(d))。患儿后续使用 PEG-Asp 方案化疗 5 次均未再有血栓形成。动态复查颅脑 MR 至抗凝治疗 10 月, 血栓未反复, 停用利伐沙班。



(a) 治疗前脑 MR; (b) 治疗前脑 CTV; (c) 治疗 3 月后脑 MR。

Figure 1. Comparative cranial imaging of case 1: Pre-treatment vs post-treatment

图 1. 病例 1 治疗前后颅脑影像变化



(a) 治疗前脑 CT; (b) 治疗前脑增强 MR; (c) 治疗前脑 MRV; (d) 治疗 3 月后脑增强 MR。

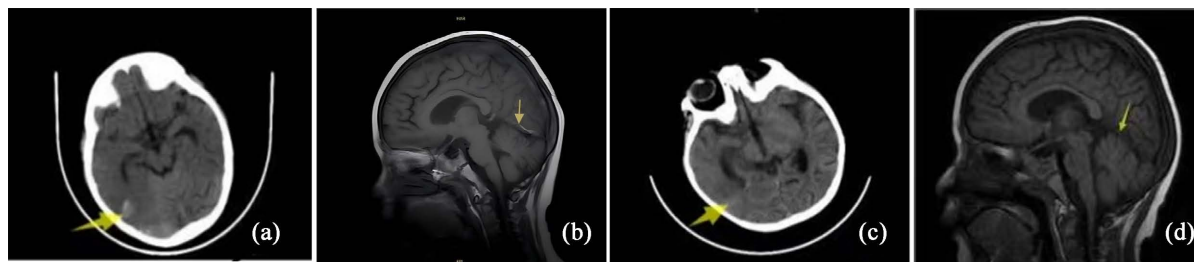
Figure 2. Comparative cranial imaging of case 2: Pre-treatment vs post-treatment

图 2. 病例 2 治疗前后颅脑影像变化

2.3. 病例 3

患者, 女, 3 岁。因“发热伴血象异常 1 月余”入院。依据骨髓 MICM 结果诊为急性淋巴细胞白血病(B 系, 中危)。入院时患儿颅脑 MR 未见异常, 血凝常规正常。按照 CCCG-ALL-2020 方案给予 VDLD 诱导缓解治疗。治疗期间多次血凝常规示 FIB 最低 0.51 g/L, AT-III 最低 55.8%, 余未见异常, 予输注人纤维蛋白原后 FIB 正常。治疗第 33 天患儿出现抽搐, 表现为全身抽搐继发右侧肢体局部抽搐, 血常规、电解质检测无异常, 血凝常规: PT 14.6 s, APTT 36.3 s, FIB 1.43 g/L, AT-III 50%, DD 260 ng/mL。颅脑 CT 示右额顶叶交界区、右颞枕叶交界区血肿破入蛛网膜下腔可能性大(如图 3(a))。脑 MR 示右横窦、乙状窦血栓及右顶叶、颞叶皮层区出血可能(如图 3(b))。予输注冷沉淀及对症治疗, 抽搐发作第 4 天加用低分子肝素钠抗凝, 治疗 1 周复查颅脑 CT 示脑出血吸收(如图 3(c)); 脑 MRV 示上矢状窦、双侧大脑大静脉、内静脉、右侧横窦、乙状窦、颈内静脉管腔显影差。低分子肝素钠治疗 45 天后改为利伐沙班口服 2 月。后续均未再应用 PEG-Asp。抗凝治疗 3 个半月复查颅脑 MR 较前好转(如图 3(d)), 停用利伐沙班。

抗凝治疗期间动态监测血凝正常。



(a) 治疗前脑 CT; (b) 治疗前脑 MR; (c) 治疗后脑 CT; (d) 治疗 3.5 月后脑 MR。

Figure 3. Comparative cranial imaging of case 3: Pre-treatment vs post-treatment

图 3. 病例 3 治疗前后颅脑影像变化

3. 讨论

在目前联合化疗条件下,儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的 5 年总生存率已超过 90%,但治疗相关并发症仍是影响 ALL 预后及生存质量的重要因素。颅内静脉窦血栓(CVST)是一种少见且严重的并发症,大约在 1.1%~2.9%的 ALL 患儿中有报道[1],致死率可达 9%~15% [2]。

CVST 的发生存在单一或多种危险因素[3],其中培门冬酶的使用为最主要的危险因素。据国外大样本本研究统计,大约 2.4%~5%的 ALL 患者发生与培门冬酶相关的血栓栓塞,其中 CVST 约占 1.1%~1.3% [4]。本研究同期于本院接受 CCCG-ALL-2020 方案的 ALL 患儿 61 人,其中凝血异常发生率 49.18%, CVST 发病率 4.92%。同时文献报道 CVST 多发生在第二剂培门冬酶应用后的三周内[5],与本研究 3 例患儿发生时间一致。另外中高危患儿、年长儿(≥ 10 岁)、感染、治疗期间 AT-III 减低、中心静脉置管以及糖皮质激素的应用也会显著提高 CVST 的发生率[6] [7]。本研究中 3 例患儿均为中危,2 例年龄 > 10 岁,且均给予 PICC 置管以及糖皮质激素应用,其中 2 例患儿在治疗期间存在 AT-III 减低,因此对年长中高危 ALL 儿童使用培门冬酶及糖皮质激素时需更加关注血栓形成。

CVST 的临床表现缺乏特异性,最常见的症状为头痛,癫痫,轻瘫和精神状态的变化,严重者可导致脑疝、昏迷和死亡[3]。临床表现多与血栓位置相关,22%~50%会合并神经系统后遗症[4]。颅脑 CT 和 MRI 是目前最常用的检查手段,急性期 CVST 颅脑 CT 多表现为静脉窦及皮质静脉高密度影, MRI 对血栓形成后的评估更为敏感。相较于 CT 及 MRI,CTV、MRV 对 CVST 的早期诊断具有很好的敏感性[2]。本研究中 3 例患儿主要表现为抽搐和头痛,其中 2 例在诊断初期颅脑 CT 并未提示血栓形成,因此对于临床高度怀疑 CVST 而颅脑 CT 或 MRI 阴性患儿应及早行 CTV 及 MRV 等检查。目前 3 例患儿均预后良好,随访至今未出现神经系统后遗症。

CVST 的治疗主要为抗凝治疗。ASH 指南建议在没有出血的 CSVT 患儿中使用抗凝治疗(强烈建议);对于有出血的 CSVT 患儿,指南仍推荐使用抗凝治疗(条件性推荐) [8]。目前低分子肝素(LMWH)仍是抗凝药物的首选,LMWH 较普通肝素(UFH)具有药代动力学容易预测、实验室监测和皮下给药方便等优势 [8]。关于肿瘤相关的血栓抗凝治疗疗程,美国儿童血栓相关治疗指南推荐为 3 个月,若血栓未消失则需继续治疗 6 个月[9]。但是面对至少 3 个月的抗凝治疗期,制定儿童依从性高的后续或者院外抗凝方案就成了临床迫切需要解决的问题。

利伐沙班作为 Xa 因子抑制剂,是一种安全有效的口服抗凝剂。在美国临床肿瘤协会(ASCO)、ISTH 和 NCCN 相关指南中推荐在肿瘤患者中使用[10]-[12],具有治疗窗宽、使用期间无需监测血凝以及儿童治疗依从性高的优点,目前已广泛应用于儿童的易栓症、静脉血栓栓塞以及心血管异常的治疗[8] [13]。

多项随机对照研究结果显示,利伐沙班已为传统抗凝治疗疗效欠佳以及不能耐受皮下注射的患儿,提供了可能的替代治疗选择。有研究表明利伐沙班可有效降低儿童静脉血栓栓塞症的血栓负荷,安全性和有效性与标准抗凝治疗相似[14]。有研究报道,利伐沙班的主要不良反应为出血,其他常见不良反应包括转氨酶升高、 γ -谷酰胺转氨酶升高和恶心[15]-[17]。利伐沙班相关出血管理,与其他抗凝药物相比,月经过多在利伐沙班治疗中更为常见[8][18]。

本研究中3例患儿血栓事件发生后均给予低分子肝素和利伐沙班序贯抗凝治疗,截至目前治疗疗程分别为3个月、10月和3.5个月,后期复查CTV及MRV均示血栓好转,再次应用培门冬酶化疗均未出现血栓。因此提示低分子肝素和利伐沙班序贯抗凝治疗方案安全、有效,与文献报道一致。在颅脑影像学好转,密切监测血凝及必要的抗凝治疗同时,可以再次给予培门冬酶化疗,以防影响ALL预后。

综上所述,ALL患儿应用培门冬酶诱导化疗期间应密切监测血凝变化,对于不能用其他原因解释的头痛、头晕以及抽搐等症状,需警惕CVST的发生,应及早进行颅脑影像学检查。早期诊断、及时足疗程地应用抗凝药物可显著改善患儿预后。

局限性:尽管本研究为儿童ALL合并CVST的诊治提供了一些有价值的临床证据,但也存在以下几个固有的局限性。主要包括:案例数量有限,可能影响研究结果的普遍性和可靠性,无法全面反映复杂情况;单中心回顾性研究,存在地域、医疗资源、人群特征等方面的偏倚及无法完全排除未知混杂因素的干扰,影响研究结论在不同地区和人群中的适用性。这些局限性提示我们的发现尚需在前瞻性、多中心的大样本研究中得到进一步证实。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Garg, A., Kashyap, R., Lal, H. and Mishra, P. (2020) Cerebral Sinus Venous Thrombosis in Indian Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, **41**, 523-529. https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_206_19
- [2] Tore, B.E., Weigold, J., Aiwuyo, H.O., et al. (2023) Diagnostic and Therapeutic Challenges of Concurrent Intracranial Hemorrhage and Cerebral Venous Thrombosis in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, **15**, e37482.
- [3] Capecci, M., Abbattista, M. and Martinelli, I. (2018) Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 1918-1931. <https://doi.org/10.1111/jth.14210>
- [4] Johnson-Bishop, L., Karakas, C., Kralik, S.F., Cohen, C.T., Zobeck, M., Park, N., et al. (2024) Cerebral Sinus Venous Thrombosis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Incidence, Clinical Characteristics, and Long-Term Neurologic Outcomes. *Journal of Child Neurology*, **39**, 494-499. <https://doi.org/10.1177/08830738241282910>
- [5] Musgrave, K.M., van Delft, F.W., Avery, P.J., Clack, R.M., Chalmers, E.A., Qureshi, A., et al. (2017) Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia—A Cohort Study from the United Kingdom. *British Journal of Haematology*, **179**, 667-669. <https://doi.org/10.1111/bjh.14231>
- [6] Ghanem, K.M., Dhayni, R.M., Al-Aridi, C., Tarek, N., Tamim, H., Chan, A.K.C., et al. (2017) Cerebral Sinus Venous Thrombosis during Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy: Risk Factors and Management. *Pediatric Blood & Cancer*, **64**, e26694. <https://doi.org/10.1002/pbc.26694>
- [7] Koganesawa, M., Matsuno, R., Sugishita, Y., Kaneko, R., Kawabata, N., Fujita, S., et al. (2021) Anticoagulation Treatment and Prophylactic Edoxaban for Cerebral Sinus Venous Thrombosis in an Adolescent with Acute Lymphoblastic Leukemia. *SAGE Open Medical Case Reports*, **9**, 1-4. <https://doi.org/10.1177/2050313x211013225>
- [8] Monagle, P., Cuello, C.A., Augustine, C., Bonduel, M., Brandão, L.R., Capman, T., et al. (2018) American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Blood Advances*, **2**, 3292-3316. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024786>
- [9] Saposnik, G., Bushnell, C., Coutinho, J.M., Field, T.S., Furie, K.L., Galadanci, N., et al. (2024) Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Stroke*, **55**, e1-e14.

- <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000456>.
- [10] NCCN (2018) Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease Version 2.
- [11] Khorana, A.A., Noble, S., Lee, A.Y.Y., Soff, G., Meyer, G., O'Connell, C., *et al.* (2018) Role of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 1891-1894. <https://doi.org/10.1111/jth.14219>
- [12] Key, N.S., Khorana, A.A., Kuderer, N.M., *et al.* (2019) Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1-27.
- [13] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019 版) [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(13): 653-660.
- [14] 张祖森, 陈一, 王勇志, 等. 利伐沙班治疗儿童静脉血栓栓塞症安全性和有效性的 Meta 分析[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2023, 15(3): 249-252.
- [15] Bauersachs, R., Berkowitz, S.D., Brenner, B., *et al.* (2010) Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 2499-2510.
- [16] Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., Pan, G., Singer, D.E., Hacke, W., *et al.* (2011) Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, **365**, 883-891. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009638>
- [17] Bayer, A.G. (2020) Xarelto (Rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.Pdf
- [18] Monagle, P., Chan, A.K., Goldenberg, N.A., *et al.* (2012) Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, **141**, e737S-e801S.