

• 病例报告 •

肝移植术后巨细胞病毒感染相关性噬血细胞综合征一例

王峪 刘懿禾 沈中阳

1 病例报告

患者男,62岁,退伍军人,主因原位肝移植术后进行性黄疸2个月伴尿量减少1周入院。患者于入院前2个月因“慢性乙型肝炎(重型)、亚急性肝功能衰竭”在外院接受经典非转流原位肝移植手术治疗。术后第7天血清总胆红素急剧升高至 $500\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,直接胆红素 $350\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,肝穿病理诊断为肝脏缺血再灌注损伤。予保肝利胆治疗后病情无缓解,1个月后再接受肝穿,病理诊断:胆汁淤积性损害。腹部超声未见异常。胆汁引流液培养结果为粪肠球菌,当地医生给予其调整免疫抑制剂剂量、抗感染及其他支持治疗,患者病情无改善。近一周以来出现尿量减少(24h尿量400~700ml),血肌酐进行性升高至 $350\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,为求进一步诊治转到天津市第一中心医院移植中心治疗。入院体检:T:36.6℃,P:82次/min,R:17次/min,BP:119/76mmHg, SaO_2 98%,导管吸氧 $4\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。患者神志清楚,全身皮肤、巩膜重度黄染,未见皮疹及出血点,浅表淋巴结未触及肿大;双肺呼吸音清楚,未闻及干湿啰音;心界不大,心音有力,律齐;腹部饱满,上腹可见“人”字型切口瘢痕及“T”型引流管一枚,全腹未触及压痛、反跳痛及肌紧张,肝脏于肋缘下未触及,脾脏肋缘下可及,肠鸣音5次/min,双脚踝指凹性水肿。入院实验室检查:外周血白细胞计数 $10.1\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,血红蛋白 $98\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,血小板 $108\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$;出血时间13s,国际标准化比值1.01,凝血酶原活动度98%,纤维蛋白原 $3.25\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;血生化:尿素氮 $67.5\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,肌酐 $529.9\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,总胆红素 $538.09\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,直接胆红素 $312.04\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,血清白蛋白 $30.4\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。巨细胞病毒抗原CMV-PP65强阳性,CMV-DNA 9.58×10^4 拷贝。胆汁培养结果为表皮葡萄球菌、粪肠球菌;痰培养结果为肺炎克雷伯杆菌。X线胸片示双肺纹理增粗紊乱,腹部CT及MRI肝血管未见异常。腹部超声检查显示移植肝回声增强。入院诊断:(1)慢性重型乙型肝炎;(2)亚急性肝功能衰竭;(3)原位肝移植术后;(4)移植肝功能不全;(5)急性肾功能衰竭;(6)巨细胞病毒感染。

治疗经过:入院后给予抗感染、抗排斥、利胆支持治疗。暂时停用糖皮质激素和骁悉,维持普乐可复(tacrolimus)1mg,

2次/d。根据细菌培养结果应用舒普深(cefoperazone sulpac-pam)1g静脉滴注,每日3次抗感染治疗;更昔洛韦250mg静脉滴注,每日1次抗巨细胞病毒感染治疗。治疗后3d患者外周血白细胞计数明显下降至 $1.2\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,给予粒细胞集落刺激因子150~300 $\mu\text{g}/\text{d}$,皮下注射,疗程7d后,复查患者外周血白细胞计数增加至 $3.7\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 停药;同时复查CMV-PP65阳性,CMV-DNA 7.1×10^3 拷贝,考虑更昔洛韦的骨髓抑制及肾损害的副作用改为150mg/d。在此期间患者尿量有所增加,但是血肌酐最高升至 $784\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,因考虑肾功能不全与普乐可复有关,停药改为新山的明(cyclosporine)100mg,2次/d;其后患者尿量明显增加至2880~5200 $\text{ml}\cdot\text{d}^{-1}$,血肌酐降至 $246\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。经过利胆、适当的免疫抑制剂及抗巨细胞病毒感染治疗后,患者血清总胆红素逐渐下降至 $389/211\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在入院后3周患者开始出现发热不伴寒战,轻微的咳嗽、咳痰,外周血白细胞计数降至 $0.4\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,HGB $70\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,PLT $27\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 。再次复查CMV-PP65弱阳性,CMV-DNA 5.29×10^3 拷贝,胆汁培养结果为粪肠球菌、表皮葡萄球菌,痰培养为肺炎克雷伯杆菌。调整抗生素,停用舒普深,改为美平(meropenem)0.5g静脉滴注,4次/d,大扶康0.2g静脉滴注,2次/d;再次加用粒细胞集落刺激因子300 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。与此同时对患者施予骨髓穿刺,结果显示:粒系、红系比例降低,巨核细胞减少,淋巴细胞增多,组织细胞明显增多,有粒细胞样、单核细胞样、并有大量吞噬细胞,内见吞噬色素颗粒、红细胞和粒细胞现象。考虑诊断为巨细胞病毒感染相关性噬血细胞综合征。继续给予抗感染、抗排斥及全身支持治疗,但患者在入院36d后死于感染性多脏器功能衰竭。

2 讨论

肝移植目前仍然是治疗各种终末期肝病的唯一有效手段。尽管手术技术在不断进步,免疫抑制剂在不断推陈出新,医生对感染与排斥的认识在不断提高,但是由于受到肝移植受术术前状态、移植肝功能恢复不良以及术后免疫抑制剂的使用等多种因素的影响,术后感染仍然是导致肝移植患者预后不良的主要原因。巨细胞病毒感染是术后常见的感染,临床分为两种类型:巨细胞病毒感染及巨细胞包涵体病,反复感染会导致移植物慢排、移植物功能衰竭,甚至危及生命^[1]。巨细胞病毒感染还可以导致病毒相关性噬血症候群,临床表现为全血细胞减少,罕见继发严重感染,甚至导致患者死亡^[2,3]。

收稿日期:2006-03-31

作者单位:300192 天津市,天津市第一中心医院,东方器官移植中心

作者简介:王峪,女,1970年6月生,天津市人,医学学士,主治医师。

Tel:13920821821, E-mail: wangmoyul@yahoo. com. cn

(下转第309页)

烦躁,癫痫样发作,生活不能自理;(3)感染过程多变,随时波动,期间一段时间好转,后感染加重,伴丹毒、皮疹;(4)细菌学检查:4月20日痰培养发现真菌,给予抗真菌治疗,5月3日痰培养再次发现真菌,5月12日抗真菌治疗,5月3日痰培养发现革兰阳性球菌给予泰能、利复星治疗,血培养发现一次凝固酶阴性葡萄球菌,5月14日痰培养报告发现金葡菌,5月16日痰培养发现肺炎克雷伯菌;(5)胸片:入院后肺部感染治疗好转,感染加重后最后两张胸片未显示出严重肺部感染征象,无明显胸腔积液,多种抗生素使用无法挽救生命。入院治疗措施正确,痰培养结果证明治疗好转,后期治疗积极,关键环节把握待需提高:(1)老年肺部感染患者多与脑血管意外、心衰有关,很难控制,感染的多变、难治与复杂是其特征。(2)抗生素应用:应有规律,老年人一旦发现真菌感染,很难控

制,非常顽固,死亡率很高,一般治疗周期不能少于2周,很容易复发。(3)尸检病理报告征象考虑金葡菌感染,金葡菌治疗时间也不能过短,至少10~15d。经验:通过尸检报告可以看出,患者临床征象与胸片检查结果不完全一致,临床医师应以综合判断为主,辅助检查为支持手段;抗生素治疗应有策略,剂量要足够,疗程要足够;治疗过程中应综合治疗,注意保护器官功能,改善内环境,营养支持;老年肺部感染患者,护理很关键,应及时翻身、叩背,保证痰液及时引流和气道通畅。

(参加讨论医师:朱梅、李佳月、吴兴利、晏沐阳、石怀银、邢玉斌、卢才义、赵玉生)
(肖铁卉 整理)

(上接第302页)

噬血细胞综合征临床分为两大类,一类为原发性或家族性,另一类为继发性,后者可由感染及肿瘤所致^[3]。原发性噬血细胞综合征,或称家族性噬血细胞综合征,为常染色体隐性遗传病,常在儿童时期发病,其发病和病情加剧常与感染有关。继发性噬血细胞综合征分为感染相关性噬血细胞综合征和肿瘤相关性噬血细胞综合征。Risda11等^[4]于1979年首先报道19例疱疹病毒感染患者并发噬血细胞综合征。13例是肾移植患者。除具有噬血细胞综合征的共同特征外,病毒检查阳性;在疾病过程中可以发现病毒性皮疹。对症处理预后良好。感染相关性噬血细胞综合征是由于严重感染引起的强烈免疫反应,淋巴组织细胞增生伴吞噬血细胞现象,本病常发生于免疫缺陷者,如接受器官移植、感染艾滋病及长期接受激素治疗的患者。由病毒感染所致者称病毒相关性噬血细胞综合征,但其它微生物感染,如细菌、真菌、立克次体、原虫等感染也可引起噬血细胞综合征。其临床表现除有噬血细胞综合征的共同表现(发热、肝脾肿大)外,有的有皮疹、淋巴结肿大和神经症状。肺部的症状多为肺部淋巴细胞及巨噬细胞浸润所致,但难与感染相鉴别。骨髓检查在疾病早期的表现为中等度的增生性骨髓象,噬血现象不明显,常表现为反应性组织细胞增生,无恶性细胞浸润,应连续多次检查骨髓,以便发现吞噬现象。该病的极期除组织细胞增多外,有多少不等的吞噬性组织细胞,主要吞噬红细胞,也可吞噬血小板及有核细胞。晚期骨髓增生度降低,这很难与细胞毒性药物所致的骨髓抑制相鉴别。有的病例

其骨髓可见大的颗粒状淋巴细胞,胞体延长如马尾或松粒状,这可能是噬血细胞综合征的一种特殊类型的淋巴细胞。半数病例病情进展急剧,预后不良,缺乏特效治疗;重症病例早期异基因骨髓移植优于常规化疗或免疫抑制治疗。由于噬血细胞综合征临床和细胞形态学、组织学与恶性组织细胞增生症十分相似,尚缺乏特异鉴别标记。噬血细胞综合征比恶性组织细胞增生症多见,部分病例被误诊为恶性组织细胞增生症。本文的报道在于提醒移植工作者加强对噬血细胞综合征的认知,了解肝移植术后相关知识。

参考文献

- 1 Curtis DH, Drew JW. Infection after liver transplantation. In: Ronald WB, Goran KK, eds. Transplantation of the liver. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2005. 978-980.
- 2 Ina S, Tani M, Takifuji K, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome and hemorrhagic jejunal ulcer caused by cytomegalovirus infection in a non-compromised host: a case report of unusual entity. Hepatogastroenterology, 2004, 51:491-493.
- 3 王学文. 噬血细胞综合征研究进展. 医学研究生学报, 2000, 13:181-184.
- 4 Risda11 RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome, a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer, 1979, 44:993-1002.