维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)06-0897-03

肾移植术后带状疱疹的诊断与治疗

梁思敏,唐 伟,刘 航

(重庆医科大学附属第一医院肾移植中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨肾移植术后并发带状疱疹的诊治方法。方法:回顾性分析 23 例肾移植术后并发水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染患者的临床资料。结果:肾移植患者并发 VZV 感染多发生在术后 1~2 年,根据患者临床表现及体征即可诊断带状疱疹,23 例患者在发生 VZV 感染后均根据血环孢素 A(CsA)浓度谷值和峰值适当减少 CsA 用量,或调整免疫抑制剂联合用药方案。15 例采用阿昔洛韦 1200 mg/d 口服 10~14 天,治疗有效;另 8 例阿昔洛韦治疗效果不明显,改用更昔洛韦,剂量为 500mg/d 静脉滴注 7~14 天,治疗有效。所有患者在抗 VZV 感染的同时均使用抗生素,以防止合并细菌感染,并给予止痛、神经封闭等综合治疗。本组治疗总有效率为 100% (23/23)。结论:肾移植术后 VZV 感染多发,诊断并不困难,治疗上合理用药非常重要,并相应调整免疫抑制治疗方案,阿昔洛韦和更昔洛韦对 VZV 感染有较好的疗效。

【关键词】肾移植;带状疱疹;诊断;治疗

【中国图书分类法分类号】R699.2;R752.12 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-08-30

Diagnosis and treatment of herpes zuster in renal transplant recipients

LIANG Simin, et al

(*Renal Transplantation Center, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To evaluate the methods of diagnosis and treatment of Herpes Zoster(HZ)in renal transplant recipients. ***Methods***: Diagnosis and treatment of 23 cases of varicella-zoster virus (VZV) infaction in renal transplant recipients were reviewed. ***Results***: Herpes Zoster usually occurred1~2 years after renal transplantation.It could be diagnosed by symptom and physical examination.The dose of CsA and other immunosuppressants were adjusted according to the concentration of CsA after diagnosis. It was effective to use acyclovir (1200mg/d) in 15 patients and to use ganciclovir (500 mg/d)in other 8 patients. Antibiotics were used in all patients to avoid bacterial infection.The total effective rate 100% (23/23). ***Conclusion***: VZV was a common disease after renal was transplantation.Early diagnosis, prompt treatment and rational adjustment of the immunosuppressant were essentia1.Both acyclovir and ganciclovir are effective for the treatment of HZ.

【Key words】Renal transplantation; Herpes zoster; Diagnosis; Treatment

肾移植术后由于免疫抑制剂的长期、大量应用,造成患者术后机体抵抗力下降,发生感染的机会明显增加,可以诱发潜伏在体内的水痘-带状疱疹病毒(VZV)复活或重新感染并由脊髓后根神经节侵入引起带状疱疹。临床出现皮疹之前常常难以确诊从而延误治疗。为提高带状疱疹的诊治,我们对 23 例肾移植术后并发带状疱疹感染患者临床资料进行总结,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2002 年 1 月~2006 年 2 月,我院施行 157 例同种异体肾移植患者,其中 23 例(14.6%,23/157)并发带状疱疹感染,男性 17 例,女性 6 例,年龄 22~65 岁,平均 32±8 岁。全部为首次肾移植。发生 VZV 感染的时间为术后 3~39 个月,平均 15.4±4.6 个月,以术后 1~2 年最为多见,占 78.3%(18/23)。术后定期检测肝、肾功能,血常规、尿常规,并检测 CMV-PP65 抗原,阳性患者采用膦甲酸钠 2.5g/d,静脉滴注 7~14 天,CMV-PP65 抗原转阴后停药。

1.2 术后免疫抑制治疗方案

术后采用环孢素 A(CsA)、硫唑嘌呤(或霉酚酸酯)和泼尼松(Pred)预防急性排斥反应。具体用法为:术中静脉滴注甲泼尼龙(MP)500mg,术后第 1~3 天给予 MP 500mg/d,第 4 天起,Pred 用量为 30mg/d,以后逐渐减至 10~15mg/d 维持。待血肌酐降至 400 μmol/L 以下时开始用 CsA,其起始剂量为 5mg/(kg·d),维持量为 1~3 mg/(kg·d)。术后第 3 天起给予硫唑嘌呤 (Aza),用量为 100mg/d,或霉酚酸酯(MMF)

作者介绍:梁思敏(1968-),男,主治医师,主要研究方向:泌尿外科肾移植。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1000mg/d。定期检测血 CsA 浓度。一般术后 6 个月维持浓度谷值在 200~250ng/ml,6 个月 ~1 年为 150~200ng/ml,1~2 年为 100~150ng/ml,2 年后为 50~100ng/ml。本组有 15 例发生 VZV 感染时血 CsA 浓度谷值为 247~678ng/ml (平均 347 ± 124 ng/ml),另 8 例 CsA 浓度谷值为 79~178ng/ml (平均 113 ± 49ng/ml)。

1.3 VZV 感染的诊断

出疹前 1~7 天,20 例病变部位有轻微的烧灼感或针刺感,3 例病变部位疼痛剧烈。继而局部皮肤出现红斑及成簇的针尖、粟粒至绿豆大丘疹、水疱,触痛明显。皮疹分布部位:三叉神经区 2 例,颈部 3 例,胸腰部 15 例,坐骨神经区 3 例;皮疹类型:18 例寻常型,特殊类型 5 例,其中大疱型 4 例、出血型 1 例。伴随症状:7 例患者伴局部引流区域淋巴结肿大。2 例有不同程度发热,体温 37.7~40.3℃ 。

1.4 治疗方案

1.4.1 抗病毒治疗 23 例均给予阿昔洛韦 1200mg/d,分 2 次口服。其中 8 例治疗 7 天无效,改用更昔洛韦 500mg/d,分 2 次静脉滴注。严重者加用静脉滴注丙种球蛋白 2.5g/d 治疗。皮损局部给予 2%炉甘石洗剂外用,每天 3 次。

1.4.2 调整免疫抑制剂用量 根据血 CsA 浓度谷值,适当减少 CsA 用量,或调整免疫抑制剂联合用药方案。

1.4.3 防止细菌感染 抗病毒同时给予头孢类抗生素,以防止合并细菌感染。

1.4.4 对症治疗 带状疱疹发病时可有明显神经痛,有些有后遗神经痛(PHN),可给予止痛剂、神经营养剂(TTFD)等综合治疗。

2 结 果

经综合治疗 10~14 天,患者的体温正常,皮损不再增多,水疱干涸,2 周后痊愈,皮损表面有不同程度色素沉着。15 例阿昔洛韦治疗有效,另 8 例阿昔洛韦治疗无效者改用更昔洛韦治愈,总有效率为 100%(23/23)。发病及治疗期间患者的肝肾功能正常。随访 5~50 个月(平均 32 ± 11 个月),无 1 例带状疱疹复发。

3 讨 论

带状疱疹(HZ)是由水痘 - 带状疱疹病毒(VZV)感染引起的病毒性皮肤病,该病毒感染人体后可长期潜伏于脊神经后根神经节的神经元内,当人体免疫力低下时,病毒恢复活动,激发本病。肾移植术后易发生 VZV 感染,一般认为是由于大量应用免疫抑制剂而导致机体抵抗力下降,潜伏的病毒被激活、复制所致[1]。此外,Hogewoning[2]报道 VZV 还可通过输血或移植肾进入体内,引起感染。文献[3,4]报道肾移植术后 HZ 发病率为 9.7%~34%,本组资料为 14.6%(23/157)。一组资料[5]表明,终末期肾病(ESRD)患者约有 82%存在无并发症的 VZV 感染。本组 18 例(78.3%)发病时间在移植术后 1~2 年,此时免疫抑制剂用量较大,患者血 CsA 谷值浓度接近或超过治疗窗,导致机体细胞免疫和体液免疫功能同时减弱,降低了机体对病毒的抵抗力,使疱疹病毒乘机复制,这是诱发肾移植术后 VZV 感染的主要原因。根据簇集水疱排列成带状单侧分布、皮疹分布部位和类型以及明显神经痛等特点,带状疱疹的临床诊断并不困难。但要明确诊断,应取水疱液检查。病毒实验室检查常有补体凝结法、免疫荧光法、病毒抗原测定、病毒分离培养,但检查周期较长,无法满足临床需要。陈昊[3]报道一组 38 例患者,有 10.5%(4/38)发生急性排斥反应。本组 7 例患者局部引流区域淋巴结肿大,2 例有发热,未观察到急性排斥反应发生,可能与病例数较少有关,有待于在今后的研究中进一步观察。

目前治疗 VZV 感染多以阿昔洛韦类为首选。该药是一种抗核酸生物合成的抗病毒药,具有特效、低毒、选择性强的特点。VZV 可在受感染的细胞内产生一种特异的胸腺嘧啶激酶,而阿昔洛韦易被遭受 VZV 感染的细胞所吸收,依靠胸腺嘧啶激酶的作用,最后形成无环鸟苷三磷酸盐,可竞争性抑制鸟嘌呤三磷酸盐,终止 DNA 链延长,对 VZV 的 DNA 多聚酶产生强大抑制作用,从而阻止 VZV 的 DNA 复制[6]。对治疗 1 周以上病情仍无明显好转或加重者,应考虑耐药问题。更昔洛韦的化学结构与阿昔洛韦相似,但其羧基侧链不同,是阿昔洛韦的升级产品,抗病毒作用是阿昔洛韦的 50~60 倍,在体内活化的速度快于阿昔洛韦 5 倍以上,对耐阿昔洛韦的病毒株作用显著[7]。本组 8 例对阿昔洛韦治疗无效者改用或加用更昔洛韦后,结果全部痊愈。更昔洛韦的不良反应是引起白细胞和血小板减少,本组使用更昔洛韦治疗者无 1 例发生此类情况,提示短期使用对患者的白细胞和血小板数量无明显影响。阿昔洛韦及更昔洛韦均为治疗带状疱疹的安全、有效的药物,由于更昔洛韦作用迅速,疗效显著,不易耐药,现已成为治疗器官移植术后带状疱疹病毒及巨细胞病毒感染的一线药物。近年研究[8]表明,对抗 VZV 抗体滴度≥500 mAU/mL 患者,采用 VZV 疫

维普资讯 http://www.cqvip.com

苗治疗,有效率为 66.6%,且未引起急性排斥反应发生。免疫抑制剂的调整在治疗 VZV 感染过程中也极其重要,治疗期间监测 CsA/FK506 浓度,调整免疫抑制方案(减少或停用某种免疫抑制药物)[9]。减少免疫抑制剂的用量有助于 VZV 感染的治疗,但若因此引发移植肾排斥反应,则会使治疗更为困难。因此,免疫抑制剂的调整必须根据肝、肾功能,血常规,血 CsA 浓度等指标来调整,保证移植肾既不被排斥,也不出现过度免疫抑制。对重症患者还应给予支持治疗和预防其它病原体感染的治疗。带状疱疹除可引起急性疼痛外,还可引起带状疱疹后遗神经痛,临床上可给予止痛及局部神经阻滞等综合治疗。

肾移植术后 VZV 感染多发,应及时诊断,合理用药综合治疗非常重要,可相应调整免疫抑制治疗方案,阿昔洛韦和更昔洛韦治疗 VZV 感染有较好的疗效。

参 考 文 献

[1] Karakayali H, Emiroglu R, Arslan G, et al. Major infectious complications after kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2001; 33(1-2): 1816-1817.

[2] Hogewoning AA, Goettsch W, Van Loveren H, et al. Skin infections in renal transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2001; 15(1): 32-38.

[3] 陈 昊, 聂海波, 胡卫列, 等. 肾移植术后带状疱疹的诊治体会[J]. 广东医学, 2006; 27(3): 307.

[4] Fehr T, Bossart W, Wahl C, et al. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: four cases and a review of the literature [J]. Transplantation, 2002; 73(4): 608-611.

[5] Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice [J]. N Engl J Med, 2001; 344 (13): 955-960.

[6] Whitley RJ, Gnann JW. Acyclovir: a decade later [J]. N Engl J Med, 1992; 327(11):782-789.

[7] 冯新顺, 王 彬, 薛武军, 等. 更昔洛韦治疗肾移植术后带状疱疹疗效的观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2002; 16(5): 318-319.

[8] Chaves Tdo S, Lopes MH, de Souza VA, et al. Seroprevalence of antibodies against varicella-zoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients [J]. Pediatr Transplantation, 2005; 9 (2): 192-196.

[9] Lauzurica R, Bayes B, Frias C, et al. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients : role of mycophenoate mofetil[J].Transplant Proc, 2003; 35(5): 1758-1759.

(上接第 893 页)

为主要表现,但追问病史患儿有不愿活动 1 年余;1 例表现为心悸、胸闷。

PPH 的诊断依据为肺动脉平均压安静时 >25 mmHg,运动时 >30 mmHg,且肺毛细血管楔压正常;并排除了其他循环系统、呼吸系统、结缔组织疾病和慢性血栓栓塞性疾病[1]。PPH 的确诊是建立在排除了所有其他继发因素后的诊断。由于心导管检查能准确测量肺动脉压力及肺毛细血管楔压,并可通过肺小动脉楔入造影,以评估肺血管病变性质,所以结合心血管造影检查可以排除由其他先天性心脏病所至的肺动脉高压,故而心导管检查和心血管造影术对 PPH 的诊断至关重要。本组病例中所有患儿就诊时均有明显心功能不全和右心室增大,心导管检查均发现肺动脉压中到重度增高,部分病例在当地医院多次诊治无效来院,发现较晚。

目前,对于 PPH 的治疗仍处于探索中。大多数 PPH 患者在出现症状后 2~3 年内死于右心衰竭。随着对肺动脉高压发病机制的深入了解。目前已经从过去单纯扩张血管,过渡到调整体内血管舒张和收缩物质的平衡,逆转血管增生和减轻肺血管肥厚以及血管重构的治疗[5]。

参 考 文 献

[1] Gaine SP, Rubin L. Primary pulmonary hypertension [J]. Lancet, 1998, 352: 719-725.

[2] 朱月钮, 周爱卿. 原发性肺动脉高压 13 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2004; 12: 800-801.

[3] Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis[J]. Cleve Clin J Med, 2003; 70(Suppl 1): S2-8.

[4] Rubin L J. Primary pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 1997; 336(2): 111-117.

[5] Jeffery TK, Wanstall JC. Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension [J]. Pharmacol Ther, 2001; 92(1): 1-20.