

肾移植术后带状疱疹的特征及诊治

朱耿隆 王长希 陈立中 费继光 邓素雄 邱江 李军 陈国栋

【摘要】 **目的** 探讨肾移植患者术后带状疱疹的诊治特点。**方法** 回顾性分析我院1991年1月至2007年1月30例肾移植术后并发带状疱疹患者的临床资料。**结果** 肾移植患者术后带状疱疹的发病率为1.5% (30/2037), 低于早期国外的报道。发病时间从术后2个月到90个月不等, 平均为19.5个月, 66.7% (20/30)发生于术后1~2年。18例表现为寻常型, 12例为特殊型。5例合并局部细菌感染, 6例合并全身性感染。常规予抗病毒、应用丙种球蛋白及局部治疗; 表现较重者适当调整免疫抑制方案, 合并其他感染者采取相应抗感染治疗。所有患者皮肤带状疱疹恢复良好, 3例因同时伴有其他严重感染死亡, 表现较重者调整免疫抑制方案后迅速恢复。1例合并角膜疱疹者恢复较慢, 恢复后视力未受影响。5例合并慢性移植肾病者治疗期间应用超过10 d的静脉抗病毒治疗后血清肌酐值上升12~25 $\mu\text{mol/L}$, 停药或改用口服用药后恢复。1例调整免疫抑制方案后发生急性排斥, 经应用甲泼尼松冲击治疗后恢复。**结论** 肾移植术后易并发带状疱疹, 其病情常较重, 病程也较长。发生的带状疱疹易累及非典型部位或合并其他感染。治疗时需要进行综合治疗, 并需密切观察病情, 必要时调整免疫抑制治疗方案。

【关键词】 肾移植; 带状疱疹; 治疗

Clinical diagnosis and treatment features of herpes zoster in renal transplantation recipients ZHU Geng-long, WANG Chang-xi, CHEN Li-zhong, FEI Ji-guang, DENG Su-xiong, QIU Jiang, LI Jun, CHEN Guo-dong. Department of Organ Transplantation, the First Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: WANG Chang-xi, Email: zhugenglong@hotmail.com

【Abstract】 Objective To study the clinical diagnosis and treatment features of herpes zoster in renal transplant recipients. **Methods** The clinical data of 30 cases of herpes zoster in renal transplant recipients in our hospital from January 1991 to January 2007 were analyzed, retrospectively. **Results** The morbidity of herpes zoster in renal transplantation recipients was 1.5% (30/2037) and lower than that in the early foreign report. The time of onset was 2 to 90 months after kidney transplantation and the median time was 19.5 months. Twenty cases (66.7%) occurred in 1 to 2 years

作者单位: 510080 广州市, 中山大学附属第一医院器官移植科
通讯作者: 王长希 Email: zhugenglong@hotmail.com

after renal transplantation. Five cases had a local complicated bacterial infection and 6 cases had a systemic complicated infection in the course of disease. Antiviral treatment (aciclovir or ganciclovir) and intravenous γ -immunoglobulin with local treatment were applied in the cases of common clinical type. In the group of severe clinical type, the immunosuppressants were adjusted at the same time, and antibiotics were applied to control the complicated infection. The dermatologic herpes zoster of all cases recovered well, while 3 cases died because of other complicated severe infection. The patients with severe clinical type recovered quickly after the adjustment of immunosuppressants. One case complicated with corneal herpes recovered slowly while the eyesight was normal in the end. Five cases with chronic allograft nephropathy had an increase in serum creatinine level with the range of 12 to 25 $\mu\text{mol/L}$ after a long-time (>10 days) intravenous antiviral treatment, and all recovered after changing to oral medicine or stopping treatment. One case had acute rejection after immunosuppressants adjustment and recovered after treatment with methylprednisolone. **Conclusions** Renal transplant recipients were prone to be infected by varicella zoster virus. The symptom is variant in different patients, however, it is often severe and protracted. The herpes zoster will spread to atypical positions or go with other pathogenic infection such as cytomegalovirus infection without timely treatment. Immunosuppressants adjustment was necessary in some severe cases. The outcome was ideal after active systemic treatment.

【Key words】 Kidney transplantation; Herpes zoster; Therapeutics

肾移植术后由于使用免疫抑制剂,致机体抵抗力下降,可诱发潜伏的水痘-带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)复活或重新感染引起带状疱疹(herpes zoster, HZ)。为提高诊治效果,对我院自1991年1月至2007年1月收治的30例肾移植术后并发带状疱疹患者的临床资料进行总结分析,报告如下。

资料和方法

一、一般资料

我院1991年1月至2007年1月共施行肾移植术2037例,发生带状疱疹30例,其中男19例,女11例,年龄20~78岁,中位年龄42岁。

二、回顾性分析

回顾性分析我院1991年1月至2007年1月30例肾移植术后并发带状疱疹患者的临床资料。

结 果

一、发病时间

1例术前曾发作过带状疱疹。发生带状疱疹的时间平均为术后19.5月(2~

90个月),以术后1~2年多见,占66.7%(20/30例)。

二、肾移植术后免疫抑制方案

1997年前免疫抑制方案主要为环孢素A(cyclosporin A, CsA)、泼尼松(prednisone, Pred)二联用药, CsA、硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)和Pred三联用药,以及抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocytic globulin, ALG)、抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)、CsA、Aza和Pred四联用药;1997~2000年主要为ALG、CsA、霉酚酸酯(mycophenolate, MMF)和Pred四联用药;2001年后主要采用赛尼哌、CsA、MMF、Pred四联用药,部分患者用他克莫司(tacrolimus, FK506)代替CsA,发生急性排斥反应时,用甲泼尼龙(methylprednisolone, MP)500 mg冲击3 d,或加用ALG、ATG、抗-CD3单克隆抗体(anti-CD3 monoclonal antibody, OKT3)治疗。CsA浓度一般术后6个月内维持于150~200 μg/L(单抗法),6~12个月内维持于150 μg/L左右,长期维持于50~150 μg/L。FK506浓度一般6个月内维持于6~12 ng/ml,6~12个月内维持于6~8 ng/ml,长期维持于3~6 ng/ml。

三、临床特点

1. 诱发因素:5例于肺部感染应用广谱抗生素治疗后发生;6例于白细胞及淋巴细胞计数降低后发生;3例于应用MP、OKT3抗急性排斥治疗后发生;CsA浓度较高者6例;6例于出现慢性移植物肾病调整免疫抑制方案后发生,部分患者合并存在多种诱发因素,总体上占66.7%(20/30例)。无明显诱发因素者占33.3%(10/30例)。

2. 前驱症状:16例出疱疹前无发热,其中9例在出疱疹前1~14 d自感病变部位有不同程度针刺样或烧灼样疼痛,2例于出疱疹前觉局部不适或麻木感,5例于疼痛同时出疹。余14例中12例出疱疹前仅表现疲倦无力、全身不适及低、中度发热,体温37.3~38.3℃(12/14例),2例(2/14例)合并细菌性肺炎者体温达38.5~39.2℃。

3. 皮疹分布部位及类型:30例中27例皮疹分布于一侧躯体,其中胸肋部8例,上肢及肩颈部6例,腰腹部4例,臀部与下肢5例,额面部4例(1例合并角膜疱疹)。其余3例皮疹累及双侧躯体,其中2例累及双侧臀部及下肢,1例除累及头面部外,双侧躯干及四肢也有散在水疱。30例中18例为寻常型,皮疹表现为群集性水疱;其余12例中5例为大疱型,4例为出血型,2例为泛发型,1例表现为Ramsay-Hunt综合征(耳痛、耳部疱疹、同侧周围性面瘫三联征)。30例中27例病程中局部有不同程度疼痛,恢复后均有局部瘙痒。

4. 合并感染:30例中25例未合并局部皮肤感染;5例合并局部皮肤细菌感染(表皮葡萄球菌感染4例,铜绿假单胞菌1例),表现为脓液渗出或痂下积脓。30例中6例合并有全身感染,其中合并中枢神经系统感染1例,肺部真菌及结核感染1例,肺部巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)及真菌、细菌感染1例,肺部CMV感染1例,肺部CMV及真菌感染2例。

四、治疗方案

1. 抗病毒治疗:2002年前的16例多采用阿昔洛韦(11/16例,68.8%)5~15 mg·kg·d,分2~3次静滴5~10 d,少数病情较重或治疗10 d效果不佳者,应用更昔洛韦(5/16例,31.2%)10 mg·kg·d,分2次静滴;2002年后14例多直接采用更昔洛韦(12/14例,85.7%)10 mg·kg·d,分2次静滴5~14 d,2例(2/14,14.3%)病情较轻者仍采用阿昔洛韦治疗。疱疹基本消退后,均改口服抗病毒治疗,2002年前16例均采用阿昔洛韦0.6~1.6 g/d,分3~4次口服;2002年后14例中12例采用更昔洛韦1.5~3.0 g/d,分3次口服,2例采用伐昔洛韦0.6~0.9/d,分2~3次口服。具体疗程根据病情变化及有无合并CMV感染等情况而定。

2. 局部治疗:以清洁干燥、消炎为主。疱疹未破时外搽炉甘石洗剂,每日数次,或阿昔洛韦软膏外搽。若疱疹已破溃,酌情以3%硼酸溶液湿敷,或用氧化锌软膏外搽。合并细菌感染者,酌情使用百多邦外搽或皮维碘外搽。渗出严重者局部加用He-Ne激光照射1~2次/d。1例皮损严重者感染控制后采用植皮手术治疗。1例伴角膜疱疹者应用阿昔洛韦眼药水及氯霉素眼药水滴眼。

3. 支持治疗:酌情使用丙种球蛋白5~10 g/d,静脉点滴。合并感染者根据病原体情况加用抗感染治疗。3例慢性移植物肾病已停用免疫抑制剂恢复血透者,或严重感染危及生命者,加用聚肌胞或胸腺素 α 1治疗。

4. 调整免疫抑制治疗方案:根据血药浓度,调整CsA/FK506的用量;或采用停AZA、将MMF减量等方法。

5. 对症治疗:伴神经痛者16例,采用止痛、神经封闭、营养神经等综合治疗。

五、治疗效果

经积极治疗,多在3~10 d后体温恢复正常,皮损不再增多,干燥结痂,10~14 d后痊愈,遗留色素沉着。局部合并细菌感染者恢复时间延长,多为14 d以上。角膜疱疹恢复迟缓,本组1例于21 d后方改善,28 d后痊愈,视力无影响。13例病情较重者调整免疫抑制方案后病情恢复迅速,多在3~5 d内好转。16例(16/30例,53.3%)愈合后发作阵发性神经痛,对症治疗后改善。死亡3例,均死于合并的其他病原体的严重感染,1例为合并中枢神经系统感染,头颅CT检查及脑脊液穿刺考虑为可疑性结核菌感染,1例为合并肺部真菌及结核感染,1例为合并肺部CMV及真菌、细菌感染,此3例死亡时疱疹均已治愈。5例应用阿昔洛韦10 d效果不佳,改用更昔洛韦后显效。发作及治疗期间所有患者肝功能正常,血小板无明显降低,5例合并慢性移植物肾病者应用较长时间(>10 d)静脉抗病毒治疗后血肌酐轻度升高,幅度为12~25 μ mol/L,其中3例为应用阿昔洛韦,2例应用更昔洛韦,停药或改口服给药后恢复。1例调整免疫抑制方案后,发生急性排斥反应,予MP治疗后逆转。30例经随访12~204个月(平均98个月),无1例复发。

讨 论

带状疱疹(HZ)是由VZV感染引起的病毒性皮肤病,而VZV具有高度传染性,初次感染后可引起局部皮肤出现水痘,也可在后根神经节中潜伏,当机体免疫力降低时重新活化,引发沿神经分布的带状疱疹。VZV通常的潜伏期为10~21d,但在免疫力低下的人群中,其潜伏期可能缩短^[1]。肾移植患者术后应用免疫抑制治疗,机体免疫力下降,容易感染VZV或使原来潜伏的病毒恢复活动而致发病^[2]。对于免疫力低下的儿童、器官移植受者等高危人群,感染VZV可能引起病毒性肺炎、脑炎以及细菌重叠感染等严重的并发症,甚至会出现皮肤和/或内脏的播散性疱疹,导致死亡^[2-5]。国外早期报道的肾移植术后带状疱疹发病率高达7.4%,其危险因素包括抗体诱导治疗及除预防性抗CMV治疗外并未采用其他抗病毒治疗^[6]。本组病例发病率1.5%(30/2037),远低于国外报道,且发病时间与国外报道相比较为延后^[6],可能与肾移植术后维持治疗中CsA或FK506维持浓度较低有关,也可能与术后早期应用较充足的抗病毒治疗有关。本组病例发病时间不一,但发病时或CsA/FK506浓度较高,或因慢性移植肾肾病而应用较大剂量的MMF或改用雷帕霉素,或因急性排斥加强抗排斥治疗,或因应用广谱抗生素,或因白细胞及淋巴细胞计数降低,导致机体免疫功能减弱,从而使疱疹病毒乘机复制引起带状疱疹,严重者可经血流播散,到达非典型的部位发病,甚至出现内脏播散性疱疹^[4,5,7]。

典型带状疱疹多不难诊断。但肾移植术后多长期服用激素等药物,且部分患者存在年龄大、合并其他感染等因素,其表现常为特殊型,或不很典型^[7]。本组病例中40%(12/30例)的患者皮疹表现为特殊型,20%(6/30例)合并其他全身性感染,且大部分患者在病程中发热均为中、低度发热(37.3~38.3℃),仅在合并其他全身性感染时方表现为高热,提示肾移植术后带状疱疹感染较为特殊,可能因长期使用免疫抑制使其表现不很典型,且易并发其他感染。此外,本组中3例死亡患者均死于合并其他病原体严重感染,提示合并其他病原体感染者治疗难度及风险增加,治疗时应同时积极防治其他合并感染。

针对带状疱疹的抗病毒治疗,早期以阿昔洛韦为首选,但因该药如单独应用1周以上病情仍无好转或反而加重者,应考虑耐药问题^[7],此时常延缓了治疗;另有研究指出:更昔洛韦较阿昔洛韦有更好的抗病毒效应^[8],活化速度快,作用迅速,对耐阿昔洛韦的病毒株作用显著^[7],而其副作用并没有明显增加,且其防治CMV感染的效果明显优于阿昔洛韦,同时该药早期治疗可有效降低Epstein-Barr病毒的感染和器官移植后淋巴增殖紊乱的发生^[9],因此2002年后主要选择更昔洛韦做为治疗带状疱疹病毒感染的首选药物,其可在病毒感染的细胞内将由病毒编码的胸苷激酶或鸟苷激酶磷酸化为更昔洛韦磷酸酯,从而竞争性抑制病毒DNA多聚酶,或直接掺入病毒DNA中终止其延长,达到抑制病毒复制的目的^[10],本组治疗结果发现患者恢复理想,且副作用小,提示该药物是治疗带状疱疹的有效药物。应用抗病毒治疗时,应注意监测肾功能的变化,特别是对于合并慢性移

植物肾病的患者, 静脉应用较长时间后可出现肌酐上升, 尽管上升幅度不大且停药或改口服后有所恢复, 但因此时药物在体内代谢时间延长, 仍应引起注意。

丙种球蛋白含广谱的抗病毒抗体, 可中和病毒, 与抗病毒药物合用, 可从不同水平及角度抑制 VZV 病毒的合成与复制, 能明显缩短病程, 疗效也优于单独应用抗病毒者^[11]。也有应用抗 VZV 病毒免疫球蛋白治疗者, 于暴露于 VZV 后的短时间内(96 h 内)应用, 可有效避免或减轻水痘进展^[12,13], 并减轻带状疱疹引发的神经痛^[14]。

正确的局部治疗可促进愈合、缩短病程及减少后遗症。治疗应以清洁干燥、消炎为主, 并可应用抗病毒软膏外用治疗, 同时密切防治合并细菌感染。皮肤损害严重者可于感染控制后应用外科手术治疗。后遗神经痛可给予镇痛、封闭、营养神经、针灸、理疗等方法^[7]。

重症患者的免疫抑制剂的调整也极为重要。调整时应根据肝、肾功能、CsA/FK506 浓度等指标进行调整, 避免过度调整致诱发排斥^[7]。

鉴于肾移植术后带状疱疹感染病情多较重, 术前的预防及早期诊断显得非常重要, 必要时可于术前进行有关血清学检测, 可为指导肾移植术后免疫抑制方案的应用等提供帮助。

参 考 文 献

- 1 王敏力, 沈琦. 水痘-带状疱疹免疫球蛋白研究进展. 中国生物制品学杂志, 2007, 20: 701-704.
- 2 Fehr T, Bossart W, Wahl C, et al. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: four cases and a review of the literature. *Transplantation*, 2002, 73: 608-611.
- 3 Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18: 70-80.
- 4 Grant RM, Weitzman SS, Sheman CG, et al. Fulminant disseminated varicella zoster virus infection without skin involvement. *J Clin Virol*, 2002, 24: 7-12.
- 5 Stratman E. Visceral zoster as the presenting feature of disseminated herpes zoster. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46: 771-774.
- 6 Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, et al. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant*, 2004, 4: 108-115.
- 7 宋宁宏, 宋宁静, 张炜, 等. 肾移植术后带状疱疹的诊治. 中华器官移植杂志, 2006, 27: 8-10.
- 8 贾冬梅, 苏海辉, 张颖, 等. 更昔洛韦治疗带状疱疹多中心开放研究. 中国皮肤性病杂志, 2006, 20: 538-539.
- 9 Darenkov IA, Marcarelli MA, Basadonna GP, et al. Reduced incidence of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder using preemptive antiviral therapy. *Transplantation*, 1997, 64: 848-852.
- 10 Alrabiah FA, Sacks SL. New antiherpovirus agents. Their targets and therapeutic potential. *Drugs*, 1996, 52: 17-32.
- 11 祁怀山. 阿昔洛韦联合人丙种球蛋白治疗 Kaposi 水痘样疹 21 例疗效观察. 中国皮肤性病杂志, 2006, 20: 32-33.
- 12 Koren G, Money D, Boucher M, et al. Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42: 267-274.
- 13 Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2: 695-703.
- 14 Hugler P, Siebrecht P, Hoffmann K, et al. Prevention of postherpetic neuralgia with varicella-zoster hyperimmune globulin. *Eur J Pain*, 2002, 6: 435-445.

(收稿日期: 2008-04-05)

(本文编辑: 王丹静)

朱耿隆, 王长希, 陈立中, 等. 肾移植术后带状疱疹的特征及诊治[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008, 2(3): 186-191.