

· 病例报告 ·

内脏型带状疱疹致胆汁淤积性肝炎一例

乔飞 邵铭 徐祥涛

【摘要】目的 为提高临床对内脏型带状疱疹诊治水平。方法 报道以严重持续性上腹痛伴进行性黄疸为主要表现的1例72岁男性内脏型带状疱疹患者临床诊治过程。结果 患者经抗病毒治疗后疱疹皮损痊愈但病情反复, 肝组织活检显示肝细胞内仍可见病毒包涵体和胆汁淤积。免疫组织化学染色结果显示带状疱疹病毒染色阳性。经长时间抗病毒治疗后患者内脏型带状疱疹痊愈。结论 内脏型带状疱疹抗病毒治疗应延长疗程。

【关键词】带状疱疹; 胆汁淤积; 抗病毒治疗

A case of cholestatic hepatitis caused by visceral herpes zoster Qiao Fei, Shao Ming, Xu Xiangtao.

Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Shao Ming, Email: jszy@163.com

【Abstract】Objective To improve the level of clinical diagnosis and treatment of visceral herpes zoster. Methods A case of 72 years old male patients, with visceral herpes zoster complicated with severe persistent upper abdominal pain and progressive jaundice was reported. Results After antiviral treatment, the herpes skin lesions healed but the condition repeated. Liver biopsy showed that virus inclusion bodies were still found in the liver cells and cholestasis was observed. Immunohistochemistry showed positive staining for herpes zoster virus. Visceral herpes zoster was healed after long-term antiviral treatment. Conclusion The antiviral treatment of visceral herpes zoster should be extended.

【Key words】Varicella zoster virus; Cholestatic jaundice; Antiviral therapy

水痘-带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)初次感染并痊愈后, 病毒常潜伏于感觉神经节。当宿主免疫力低下时, 病毒再次被激活, 沿神经轴突传导到所支配的局部皮肤, 导致局部皮肤出现疱疹样损伤。典型的带状疱疹皮肤损害一般局限于人体中轴一侧, 局部疼痛明显。而内脏型带状疱疹临床罕见, 病死率高。带状疱疹导致胆汁淤积性肝炎国内未见报道, 现报道1例如下。

一、病例资料

患者, 男性, 72岁。2016年9月11日进食后出现上腹部隐痛, 伴恶心、呕吐、腹泻。呕吐物为胃内容物, 腹泻6次, 自服蒙脱石散后腹泻好转。但腹痛间断出现, 并逐渐加重。9月14日于江苏省中医院急诊就诊。腹部平片显示肠腔积气, 轻度扩张。血常规: C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)为196 mg/L。血小板(platelet, PLT)为 $60 \times 10^9/L$ 。中性粒细胞百分比(neutrophilic granulocyte, NE)为91%。查体: 腹部平软, 腹部右侧旁正中切口。无

腹壁静脉曲张。上腹部压痛, 轻度反跳痛。无肌卫, 肝脾肋下未及, 墨菲征(Murphy's sign)阴性。肝肾区无叩痛。肠鸣音活跃, 振水音阴性, 移动性浊音(一)。给予抗感染, 抑制胃酸, 止痛等对症治疗。病情无明显缓解, 腹痛较前明显, 呈持续性, 阵发性加重。急诊以腹痛待查, 胆囊炎? 肠梗阻? 收入普外科病房。患者20年前曾行肠梗阻手术(小肠扭转, 切除部分肠管)。否认其他慢性病史。吸烟50年, 20支/d。少量饮酒。

入院后给予禁食, 抗感染, 肠外营养支持治疗。9月18日查肝功能: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT): 146 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 189 U/L, 白蛋白(albumin, ALB): 24.4 g/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP): 525 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(γ -Glutamyl transpeptidase, GGT): 328 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil): 88.5 $\mu\text{mol/L}$, DBil: 71.2 $\mu\text{mol/L}$, 凝血酶原时间(prothrombin time, PT): 13.6 s, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTa)为98%, 国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为1.11, D-二聚体

(D-dimer, D-D)为1.19, 白细胞(white blood cell, WBC): $3.5 \times 10^9/L$, NE: 49.6%, 血红蛋白(hemoglobin, Hb): 111 g/L, PLT: $74 \times 10^9/L$, 尿常规检查: 隐血(+), 大便隐血(+). 血清抗-HAV、HBV表面标志物、抗-HCV、抗-HDV、抗-HEV以及抗-HIV均阴性。腹部CT显示: 胆囊炎, 肝右叶小囊肿, 前列腺增生, 双肾囊肿。部分肠管轻度增厚、强化, 提示可能存在炎症。盆腔少量积液。双侧胸腔少量积液。

9月28日患者出现皮肤巩膜黄染进行性加重, 腹痛时作。查体: 全腹有压痛, 无反跳痛。查肝功能: ALT: 304 U/L, AST: 282 U/L, ALB: 34.7 g/L, AKP: 875 U/L, GGT: 775 U/L, TBil: 224.1 $\mu\text{mol/L}$, DBil: 135 $\mu\text{mol/L}$, WBC: $6.86 \times 10^9/L$, NE: 69.9%, HB: 111 g/L, PLT: $183 \times 10^9/L$, PT: 13.9 s, PTA: 93%, INR: 1.04, D-D: 0.91。尿常规: 隐血(+), 大便隐血(+). MRI显示: 急性胆囊炎, 肝肾小囊肿, 脾周及右侧胸腔少量积液, 磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)未见胆道梗阻。为进一步排除胆道梗阻, 行急诊经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术。术后第3天查肝功能: ALT: 213 U/L, AST: 138 U/L, ALB: 32.5 g/L, AKP: 733 U/L, GGT: 951 U/L, TBil: 413 $\mu\text{mol/L}$, DBil: 240 $\mu\text{mol/L}$, WBC: $6.4 \times 10^9/L$, NE: 71.5%, Hb: 104 g/L, PLT: $188 \times 10^9/L$ 。尿常规: 隐血(3+), EBV-CA IgG(+), EBV-CA IgA(+), EBV-EA IgG(+), EBNA-1 IgG(+), EBV-CA IgM(-)。抗ANA谱(-)。

9月30日因发现左侧第9肋间从背部中线至剑突下带状疱疹转入感染科。考虑带状疱疹导致的肝功能损伤。给予更昔洛韦抗病毒治疗, 同时给予哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗, 芬太尼止痛治疗, 予丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积, 复方甘草酸苷抑制炎症。

经2周治疗后, 10月14日患者带状疱疹皮肤损伤已结痂。但仍腰背部疼痛时作, 夜间明显。以左上腹为甚, 饮水后加重, 伴全腹部绞痛。疼痛时全身冷汗。给予654-2肌肉注射后可有所缓解。查肝功能: ALT: 249 U/L, AST: 200 U/L, ALB: 38.6 g/L, AKP: 492 U/L, GGT: 532 U/L, TBil: 420 $\mu\text{mol/L}$, DBil: 301 $\mu\text{mol/L}$, PT: 14.5 s, PTA: 84%, INR: 1.21, AFP: 3.0 $\mu\text{g/L}$, WBC: $4.56 \times 10^9/L$, NE: 60.9%, Hb: 80 g/L, PLT: $164 \times 10^9/L$ 。因带状疱疹皮损已痊愈, 高胆红素考虑胆汁淤积所致, 故停用更昔洛韦, 给予甲强龙40 mg/d。带状疱疹所致的疼痛采用中医三棱针针刺血治疗。

10月22日, 患者疼痛较前明显缓解, 已能进流质饮食。查肝功能: ALT: 217 U/L, AST: 175 U/L, ALB: 37.2 g/L, AKP: 435 U/L, GGT: 587 U/L, TBil: 378 $\mu\text{mol/L}$, DBil: 293 $\mu\text{mol/L}$, PT: 13.7 S, PTA: 96%, INR: 1.12, D-D:

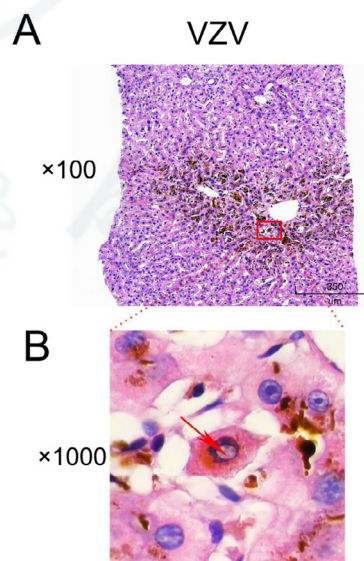
0.57 mg/L, WBC: $6.53 \times 10^9/L$, NE: 77%, Hb: 85 g/L, PLT: $118 \times 10^9/L$, CRP: 2 mg/L。另外, 患者黄疸程度下降。

10月27日查肝功能(表1), 患者黄疸再次升高, 考虑是否激素使用量不足, 给予甲强龙80 mg/d。

10月31日复查肝功能(表1), 患者黄疸无减退, 临床考虑VZV因使用激素再次激活。快速减停甲强龙, 停用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(思美泰), 再次加用更昔洛韦。11月4日, 患者黄疸下降。复查肝功能: ALT: 134 U/L, AST: 64 U/L, ALB: 33.8 g/L, AKP: 332 U/L, GGT: 680 U/L, TBil: 362 $\mu\text{mol/L}$, DBil: 263 $\mu\text{mol/L}$, PT: 12.5 S, PTA: 123%, INR: 1.0, D-D: 0.34 mg/L, WBC: $6.17 \times 10^9/L$, NE: 76.9%, Hb: 100 g/L, PLT: $113 \times 10^9/L$, CRP: 3 mg/L。

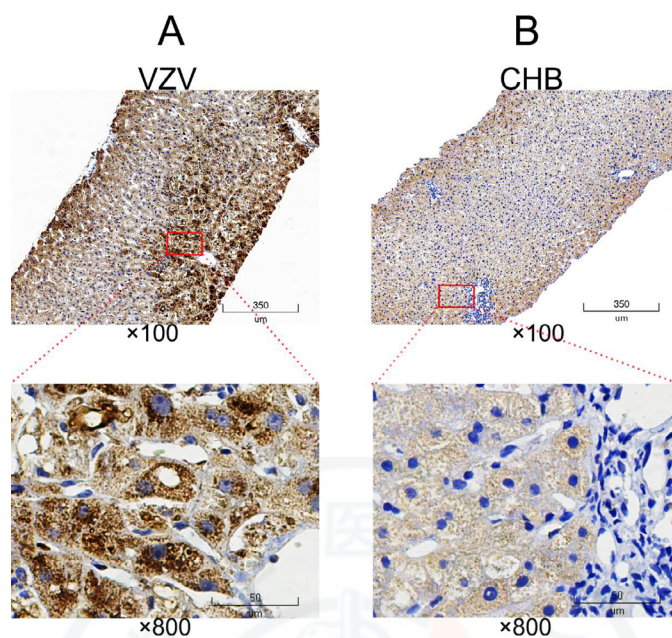
11月10日复查肝功能(表1), 并行肝脏组织活检。病理提示: 肝细胞呈毛玻璃样, 点状坏死, 可见包涵体, 胆小管明显减少。免疫组织化学染色提示肝内VZV阳性(图1~2)。

11月21日功能, ALT: 52 U/L, AST: 46 U/L, ALB: 27.4 g/L, AKP: 361 U/L, GGT: 407 U/L, TBil: 233 $\mu\text{mol/L}$, DBil: 178 $\mu\text{mol/L}$ 。停用更昔洛韦, 改为阿昔洛韦口服。12月30日, 患者无明显腹痛, 复查肝功能: ALT: 83 U/L, AST: 58 U/L, ALB: 29.5 g/L, AKP: 330 U/L, GGT: 510 U/L, TBil: 93 $\mu\text{mol/L}$, DBil: 74 $\mu\text{mol/L}$ 。其后持续给予阿昔洛韦抗病毒治疗至少半年。随访患者正常生存, 详见表1。



注: A: 肝小叶机构存在, 肝细胞排列尚规则, 肝细胞轻度浊肿, 可见核内包涵体, 中央静脉周围肝细胞瘀胆, 肝血窦扩张, 瘀胆。可点状坏死, 中央静脉周围偶见增生扩张的小胆管。汇管区纤维组织轻度增生, 极少量淋巴细胞浸润, 未见明确增生小胆管。B: 核内包涵体

图1 患者肝组织活检HE染色



注：A：本例VZV患者；B：慢性乙型肝炎患者（对照）

图2 患者肝组织活检免疫组织化学染色

表 1 患者治疗过程及生物化学指标变化

临床资料	9月18日	9月28日	9月30日	10月14日	10月22日	10月27日	10月31日	11月10日	11月21日	12月9日	12月30日
病程 (d)	5	17	20	36	42	47	50	54	61	89	110
用药											
甲强龙				√	√	√	×				
更昔洛韦			√	×			√	√	√	×	
阿昔洛韦										√	√
实验室指标											
Hb (g/dl)	11.1	10.4	10.4	8.0	8.5	8.1	9.0	10.0	10.1	9.6	10.3
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	3.5	6.86	6.4	4.56	6.53	5.67	7.0	6.17	6.07	3.48	4.16
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	60	183	188	164	118	108	94	113	103	144	157
ALT (U/L)	146	304	213	249	217	187	190	134	107	73	83
AST (U/L)	189	282	138	200	175	131	103	64	53	79	58
AKP (U/L)	525	875	733	492	435	355	391	332	305	556	330
GGT (U/L)	328	775	915	535	587	662	723	680	613	555	510
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	88.5	224.1	413	420	378	401	430	362	303	171	93
DBil ($\mu\text{mol/L}$)	71.2	135	240	301	392	307	288	263	221	123	74
ALB (g/L)	24.4	34.7	30	38.6	37.2	35.6	33.2	33.8	32.5	27.4	29.5
球蛋白 (g/L)	25.6	25.7	32.5	30.3	19.4	20.1	20.1	23.3	22	24.4	22.8
CRP (mg/L)	196	137	ND	ND	2	3	ND	3	6	4	1
PT (S)	13.6	13.9	ND	14.5	13.7	13.8	ND	12.5	13.2	13.6	12.4
INR	1.11	1.04	ND	1.21	1.12	1.13	ND	1.0	1.0	1.04	0.92
D二聚体 (mg/L)	1.19	1.91	ND	0.71	0.57	0.4	ND	0.34	0.26	0.1	0.42
粪便隐血	+	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
尿隐血	+++	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

注：√：开始使用，×：停止使用，ND：未检测

讨论 VZV属于疱疹病毒科III型疱疹病毒,感染人体后可潜伏在感觉神经节。当再次被激活时,VZV则通常沿神经轴突传导至局部皮肤,产生特异性免疫应答,临床表现为严重的神经痛及单侧节段性皮疹^[1-2]。

内脏型VZV感染通常发生于免疫功能低下人群,如长期使用糖皮质激素治疗、器官移植和骨髓干细胞移植等患者,也可见于严重疾病并伴代偿性抗炎反应综合征患者^[3-5]。本例患者无上述免疫损伤因素,高龄可能是本例患者发生内脏型VZV的唯一风险因素。文献报道显示带状疱疹年发病率约为1.5%~3.0%。高龄是带状疱疹的主要危险因素,75岁以上人群中带状疱疹的年发病率超过10%^[1]。

因内脏型VZV感染早期表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻,临床表现无特异性,亦无皮损出现;部分患者可无上述表现^[6-8],内脏VZV感染早期诊断较为困难。随着病情的进展,患者常出现麻痹性肠梗阻,实验室检查可发现肝功能异常,血清淀粉酶、D-D升高和粪便潜血阳性^[9-14]。Leena等^[16]总结骨髓移植患者发生内脏型VZV感染的特点,结果显示患者从腹痛到皮肤损伤出现的间隔时间通常为1~10 d,早期给予患者特异性抗病毒治疗常被延误。本例患者腹痛至皮肤损伤出现间隔超过2周。可能因患者无特严重的免疫功能低下因素存在,且其免疫血清球蛋白正常,特异性免疫可延迟病毒从感觉神经节传递到皮肤过程。

文献报道,VZV感染并发肝炎患者主要以ALT水平升高为主^[15,17]。主要肝脏病理表现为肝细胞局灶性或融合性坏死,炎细胞浸润少,肝细胞内可见包涵体^[17-18];本例患者肝脏病理表现与文献报道相符,肝脏仅有局灶状坏死,炎细胞浸润轻微,核内包涵体可见。本例患者特殊表现为胆小管明显减少,整条活检肝组织中仅见1个胆小管,患者临床表现为胆汁淤积,而凝血酶原时间未显著延长,提示肝脏合成功能未受明显影响。

经2周抗病毒治疗,本例患者局部皮损明显好转,但黄疸无明显下降。在进一步使用激素治疗肝内胆汁淤积时,患者黄疸表现为先下降后再次反跳。这些临床表现可能是激素的应用降低了免疫功能从而导致VZV再次活跃。目前,文献推荐带状疱疹抗病毒治疗疗程通常为10 d^[19-20],尚无内脏型VZV感染诊疗指南指导抗病毒治疗的疗程。根据阿昔洛韦药品说明书,一般带状疱疹的抗病毒治疗应持续2周。而本例患者的肝组织学免疫组织化学结果表明,经2周抗病毒治疗后患者虽皮肤损伤明显好转,而肝细胞中仍然存在大量VZV。因此,2周抗病毒治疗可能仅适用于治疗普通的VZV皮肤损伤,尚不足治疗内脏型VZV感染。

综上所述,内脏型带状疱疹罕见,表现形式多样。典型的内脏型VZV感染早期表现为腹痛和麻痹性肠梗阻,而VZV感染

所致皮肤损伤无助于早期确诊。内脏型VZV抗病毒治疗应持续2周以上,即使皮损恢复,也不应立即停止抗病毒治疗。

参 考 文 献

- [1] Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster[J]. N Engl J Med, 2002, 347(5): 340-346.
- [2] Milligan KL, Jain AK, Jeremy S, et al. Gastric ulcers due to varicella-zoster reactivation[J]. Pediatrics, 2012, 130(5): e1377-e1380.
- [3] Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, et al. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression[J]. Nat Med, 2009, 15(5): 496-497.
- [4] Frazier WK, Hall MW. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness[J]. Pediatr Clin North Am, 2008, 55(3): 647-668.
- [5] 陈启慧, 徐宏贵, 薛红漫. 儿童再生障碍性贫血造血干细胞移植后并发播散型带状疱疹3例报告并文献复习[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(11): 861-864.
- [6] Nikkels AF, Simonart T, Kentos A, et al. Atypical recurrent varicella in 4 patients with hemopathies[J]. J Am Acad Dermatol, 2003, 48(3): 442-447.
- [7] Rothwell WS, Gloor JM, Morgenstern BZ, et al. Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil[J]. Transplantation, 1999, 68(1): 158-161.
- [8] 张凯. 伴急性尿潴留的内脏带状疱疹11例临床分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(5): 310-311.
- [9] 王海霞, 马福玲, 阴其玲. 右上腹痛伴肝功能异常的带状疱疹[J]. 中华传染病, 2009, 27(8): 467.
- [10] 杨翠, 赵十妹. 以肠梗阻为首发症状的带状疱疹1例[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(9): 1051.
- [11] Han CS, Miller W, Haake R, et al. Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications[J]. Bone Marrow Transplant, 1994, 13(3): 277-283.
- [12] Stemmer SM, Kinsman K, Telschow S, et al. Fatal noncutaneous visceral infection with varicella-zoster virus in a patient with lymphoma after autologous bone marrow transplantation[J]. Clin Infect Dis, 1993, 16(4): 497-499.
- [13] Nomdedeu JF, Nomdedeu J, Martino R, et al. Ogilvie's syndrome from disseminated varicella-zoster infection and infarcted celiac ganglia[J]. J Clin Gastroenterol, 1995, 20(2): 157-159.
- [14] Rogers SY, Irving W, Harris A, et al. Visceral varicella zoster infection after bone marrow transplantation without skin involvement and the use of PCR diagnosis[J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(5): 805-807.
- [15] David DS, Tegtmeyer BR, O'Donnell MR, et al. Visceral varicella-zoster after bone marrow transplantation: Report of a case series and review of the literature[J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(5): 810-813.
- [16] Leena M, Ville V, Veli-Jukka A, et al. Visceral varicella zoster virus infection after stem cell transplantation: a possible cause of severe abdominal pain[J]. Scand J Gastroenterol, 2006, 41(2): 242-244.
- [17] 李平, 于乐成, 何长伦, 等. 水痘继发肝炎的临床和病理学表现[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2): 152-153.
- [18] Geller SA, Petrovic LM. Biopsy interpretation of the liver[M]. 2 edition, 2009. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [19] 赵阳, 王兴旺, 杨慧兰. 带状疱疹诊疗热点问题及进展[J]. 中国医学文摘·皮肤科学, 2017, 34(1): 39-44.
- [20] 高胜利, 史卫红, 查翔远, 等. 更昔洛韦与阿昔洛韦对水痘患者抗水痘-带状疱疹病毒临床疗效的Meta分析[J]. 抗感染药, 2017, 14(5): 925-929.

(收稿日期: 2018-02-02)

(本文编辑: 孙荣华)