

心脏血管肉瘤心脏移植后结核分枝杆菌和巨细胞病毒复合感染 1 例并文献复习

邱君克 毛敏杰 沈珏

近年来随着心脏移植手术不断开展,术后免疫抑制剂得到广泛应用,移植术后感染相关并发症逐渐增多。病原体主要以常见的细菌、病毒及真菌多见,结核分枝杆菌较为少见。本文报道 1 例结核分枝杆菌培养和血清学病毒 DNA 检测确诊心脏移植后并发结核分枝杆菌和巨细胞病毒感染的患者,并结合文献进行复习。

患者 男 27 岁。因“胸痛、胸闷 4 月,同种异体心脏移植术后 1 月余,发热 2d”于 2015 年 11 月 30 日至杭州市红十字会医院就诊。患者 4 月前出现胸痛、胸闷至浙江省人民医院就诊,超声心动图提示右心房有一 5.8cm×4.8cm 肿块,考虑“心房黏液瘤”,完善术前准备拟行“肿瘤切除术”,术中发现肿瘤已侵犯右心房、右心室心肌和心脏表面,遂行“肿瘤部分切除术”,术后病理及免疫组化提示“心脏血管肉瘤”,先后予阿霉素和达卡巴嗪以及多柔比星和达卡巴嗪化疗 2 次(具体不详)。1 月余前在上海瑞金医院行“原位心脏移植术”,术后一直口服吗替麦考酚酯(骁悉)1.0g 2 次/d、环孢素早 50mg、晚 25mg 各 1 次、泼尼松龙(强的松龙片)20mg 2 次/d 抗排斥以及阿昔洛韦片 0.4g 3 次/d 预防性抗病毒治疗。定期复查环孢素血药浓度,波动

于 90~140μg/L,期间查胸部 CT 提示“肺部真菌感染”,一直口服“伏立康唑片(威凡)200mg 2 次/d”。2d 前患者出现发热,体温最高达 40.2℃,伴盗汗,至建德市第二人民医院就诊,血常规提示 PLT $6 \times 10^9/L$,遂转至浙江省中医院,予输注血小板治疗,因痰找抗酸杆菌(+)再转至杭州市红十字会医院进一步治疗。

患者既往体健,否认肝炎、结核等传染病病史。入院体格检查:体温 38.0℃,脉搏 94 次/min,呼吸 25 次/min,血压 135/75mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志清,精神软,体型中等,皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结未及肿大。颈软,颈静脉无怒张,胸骨正中可见一长约 20cm 手术瘢痕,两肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心率 94 次/min,律齐,心脏各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹软,无压痛、反跳痛,四肢无明显水肿,躯干部及四肢可见散在出血点。辅助检查:11 月 30 日血常规 WBC $7.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 79.94%,Hb 78g/L,PLT $29 \times 10^9/L$;肝功能:总胆红素 5.4μmol/L,AST 88U/L,ALT 65U/L;12 月 4 日痰结核分枝杆菌培养提示结核分枝杆菌生长,HRES 敏感。患者 12 月 11 日血清 EB 病毒核酸定量 $< 5.0 \times 10^3 IU/ml$,单纯疱疹病毒 + 型 DNA 定性阴性,巨细胞病毒 DNA 定量 $2.41 \times 10^5 IU/ml$ 。2015 年 11 月 28 日外院胸部 CT:右肺上叶见片状密度增高影,部分实变,见空气支气管征象,病灶内见多个大小不等空洞,纵隔淋巴结肿大。入院诊断:(1)继发性肺结核右上(空洞)左上涂(+)初治,(2)同种异体原位心脏移植术后,(3)肺部感染,(4)血小板减少原因待查,(5)肝功能异常。

患者因入院时已出现肝功能轻度异常、血小板明显下降,予加强护肝,丙种球

蛋白免疫治疗,异烟肼片 0.3g,1 次/d、左氧氟沙星(可乐必妥针)0.5g,1 次/d 抗结核,以及吗替麦考酚酯(骁悉)1.0g 2 次/d、环孢素早 50mg、晚 25mg 各 1 次、泼尼松龙(强的松龙片)20mg 2 次/d 抗排斥以及阿昔洛韦片 0.4g 3 次/d 预防性抗病毒治疗。12 月 3 日患者出现胸闷气促,少许咳嗽,以及鼻腔间断出血。痰涂片找抗酸杆菌(4+),PLT 下降至 $9 \times 10^9/L$,予输注血小板、血浆等治疗。12 月 4 日行骨髓穿刺,骨髓常规结果:红系增生明显活跃,巨核细胞功能差。骨髓免疫分型报告:在 CD45/SSC 点图上设门分析,粒细胞在 CD15-CD11b 和 CD16-CD13 点图上表现为分化异常,未见其他明显异常免疫表型的细胞。12 月 7 日患者病情加重,气促明显,有发热,加用亚胺培南西司他丁(泰能)0.5g 4 次/d、卡泊芬净(科赛斯)50mg,1 次/d 抗感染治疗,加用利福平针(维夫欣)0.45g,1 次/d 加强抗结核治疗,12 月 9 日因 II 型呼吸衰竭行气管插管机械通气治疗,继续异烟肼、利福平联合左氧氟沙星针抗结核,亚胺培南西司他丁联合卡泊芬净以及替考拉宁(他格适)0.4g,1 次/d(首日 2 次/d)抗感染治疗,重组人血小板生成素(特比澳)15 000U,1 次/d 促进血小板生成。患者病情仍逐渐恶化,呼吸机参数较高,全身皮肤出血点明显增多,胸腔穿刺可见血性胸腔积液,多次输注血小板、血浆及红细胞悬液,效果不佳,因考虑患者近期及远期预后较差,患者家属商议后于 12 月 14 日自动出院。

讨论 原发性心脏肿瘤临床罕见,发病率为 0.02%,而恶性肿瘤占 25%^[1]。血管肉瘤为最常见的心脏原发性恶性肿瘤,近 90% 发生在右心房^[2]。目前心脏血管肉瘤的最佳治疗方案尚未统一,大多数学者推荐

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.19.2017-730

基金项目:杭州市科学技术委员会重点专病专科项目(20160533B40);浙江省卫计委一般项目(2014KYA182)

作者单位:310003 杭州市红十字会医院结核重症医学科(邱君克、毛敏杰);浙江省肿瘤医院重症医学科(沈珏)

通信作者:邱君克 E-mail:childrenke@163.com

手术切除辅以化疗或放疗的综合治疗方法^[3]。如无远处转移或移植禁忌证的患者,还可考虑行原位心脏移植术^[4]。

感染是心脏移植术后的常见并发症和主要死因之一。研究表明,移植后 1 个月内感染病原体以细菌为主,1 个月以后病毒(尤其是巨细胞病毒)和真菌成为新的主要病原体,而结核分枝杆菌较为少见^[5]。

虽然结核分枝杆菌占实体器官移植受术者术后感染病原菌的比例较小,但是仍不能忽视对移植患者结核病的诊断。赖颖等^[6]回顾性研究中结核分枝杆菌仅占心脏移植后患者感染病原体的 1.2%,Hsu 等^[7]报道的概率是 5%。但结核病疫情在我国仍较严峻,目前年发病人数约为 130 万人^[8]。随着心脏移植总数的不断上升,结核分枝杆菌感染可能在心脏移植术后患者中也会越来越常见。本例患者继发性肺结核诊断明确,患者当时被诊断为肺部真菌感染系为误诊。故移植患者术后仍需对结核病引起重视。

治疗上,移植患者术后感染结核分枝杆菌需同时抗免疫排斥和抗结核治疗,而利福平会诱导肝微粒体酶活性,加快环孢素等免疫抑制药的代谢,故在使用利福平抗结核治疗时,需调整此类药物的剂量,并且密切监测其血药浓度^[9]。本例患者住院期间检测过 2 次环孢素血药浓度,结果显示浓度均较低,原因可能与同时使用利福平有关。

在预后方面 Benito 等^[10]对移植患者与普通人群结核病的预后进行了回顾性配对队列研究,移植患者结核病相关的病死率是 18%,而普通人群的是 6%。Cox 回归分析表明结核病相关病死率唯一预测因子是结核受累器官的数量。故如何预防移植患者术后发生结核病非常重要。目前世界卫生组织针对结核病低负担国家的移植患者的结核病防治指南建议,结核潜伏感染的患者应该接受 9 个月异烟肼治疗,防止结核感染继续进展。

巨细胞病毒是移植 1 个月以后的常见病原体。巨细胞病毒感染可导致骨髓造血功能损害^[11]。本例患者此次起病即出现血小板明显下降和贫血,后期出现白细胞降低,骨髓常规未见吞噬现象,排除了巨细胞病毒或结核分枝杆菌导致的噬血细

胞综合征,同时无其他药物性因素,故首先考虑巨细胞病毒感染导致骨髓衰竭所致。巨细胞病毒肺炎是心脏移植术后最常见且最需要重视的病毒性肺炎,通常好发于移植术后 1~6 个月,临床表现与其他病原体肺炎无明显差别,但在严重程度上较其他病原体肺炎高^[12]。本例患者检测血清巨细胞病毒 DNA 拷贝数明显升高,结合临床表现只能达到临床诊断,临床确诊需支气管肺泡灌洗液或肺组织病理检测出巨细胞病毒^[13]。西班牙移植协会、西班牙移植感染研究组等^[14]建议口服缬更昔洛韦(900mg 2 次/d)或静脉注射更昔洛韦针剂(5mg/kg 2 次/d)治疗移植患者巨细胞病毒感染,疗程至少为抗病毒治疗 2 周后 1 次或连续 2 次病毒载量或抗原阴性和临床症状消失。

随着心脏移植手术不断增多和患者术后存活时间延长,术后感染各种病原体的机会亦不断增加,一旦发生感染可能会明显影响患者预后。术后抗免疫排斥治疗的同时需兼顾预防感染以及发生感染后抗感染策略的选择。结核潜伏感染以及结核病的诊断和治疗在器官移植患者中应该引起重视。对于合并巨细胞病毒感染的患者,建议口服缬更昔洛韦或静脉注射更昔洛韦针剂治疗移植患者巨细胞病毒感染。

参考文献

- [1] Hoffmeier A, Sindermann J R, Scheld H H, et al. Cardiac tumors- diagnosis and surgical treatment [J]. Dtsch Arztebl Int, 2014, 111 (12):205-211. PMID:24717305. doi: 10.3238/arztebl. 2014. 0205.
- [2] Patel S D, Peterson A, Bartczak A, et al. Primary cardiac angiosarcoma-a review [J]. Med Sci Monit, 2014, 20:103-109. PMID: 24452054. doi:10.12659/MSM.889875.
- [3] Mayer F, Aeberth H, Rudert M, et al. Primary malignant sarcomas of the heart and great vessels in adult patients-a single center experience [J]. Oncologist, 2007, 12 (9): 1134-1142. PMID:17914083. doi: 10.1634/theoncologist.12-9-1134.
- [4] Baay P, Karwande S V, Kushner J P, et al. Successful treatment of a cardiac angiosarcoma with combined modality therapy[J]. J Heart Lung Transplant, 1994, 13 (5):

923-925.PMID:7803440.

- [5] Fishman J A, Rubin R H. Infection in organ transplant recipients [J]. N Engl J Med, 1998, 338 (24):1741-1751. PMID:9624195. doi:10.1056/nejm199806113382407.
- [6] 赖颖, 张文平, 陈昊, 等. 心脏移植受术者术后感染特点及防治策略 [J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(8):450-453. doi:10.3760/cma.j.issn. 0254-1785. 2010. 08. 002.
- [7] Hsu R B, Fang C T, Chang S C, et al. Infectious Complications After Heart-Transplantation in Chinese Recipients[J]. Am J Trans-plant, 2005, 5 (8):2011-2016. PMID: 15996253. doi:10.1111/j. 1600- 6143. 2005. 00951.x.
- [8] Zhang H, Huang F, Chen W, et al. Estimates of tuberculosis mortality rates in China using the disease surveillance postal system, 2004-2010. Biomed Environ Sci, 2012, 25 (4):483-488.PMID:23026530. doi:10.3967/0895-3988. 2012. 04. 015.
- [9] Subramanian A K, Morris M I, AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation [J]. Am J Transplant, 2013, 13 (4):68-76. PMID:23465000. doi:10.1111/ajt.12100.
- [10] Benito N, García-Vázquez E, Horcada J P, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21 (7):651-658. PMID:258 82369. doi:10.1016/j.cmi. 2015. 03. 010.
- [11] 张迎春, 刘文君. 巨细胞病毒感染与骨髓衰竭 [J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(7): 423-425. doi:10.3760/j.issn.0578-1310. 2002. 07. 012.
- [12] Schulman L L, Reison D S, Austin J H, et al. Cytomegalovirus pneumonitis after cardiac transplantation [J]. Arch Intern Med, 1991, 151 (6):1118-1124.PMID: 1645949.
- [13] Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34 (8):1094-1097.PMID: 11914998. doi:10.1086/339329.
- [14] Torre-Cisneros J, Aguado J M, Caston J J,

管的患者常见并发症包括肉眼血尿、膀胱刺激征、尿路感染、腰区疼痛、D-J 管引流不畅、移位或脱落等。掌握留置 D-J 管并发症发生的常见原因,做好积极的健康宣教,严密观察尿色、排尿情况、体温变化及腰部症状、体征变化,及时发现并发症,及时采取干预对策,是减少留置 D-J 管发生并发症的关键。

4 参考文献

- [1] Torrecilla O C, Colom F S. Update in the management of ureteral lithiasis: Semirigid and flexible ureterorenoscopy [J]. Arch Esp Urol, 2017, 70 (1): 124-133.
- [2] Zanetti S P, Boeri L, Catellani M, et al. Retrograde intrarenal surgery (RIRS), regular and small sized percutaneous nephro- lithotomy (PC-NL) in daily practice: European Association of Urology Section of Urolithiasis (EULIS) Survey [J]. Arch Ital Urol Androl, 2016, 88(3): 212-216.
- [3] 张慧明. 输尿管软镜激光碎石术治疗上尿路结石的体会[J]. 中国内镜杂志, 2016, 22(4): 104-106.

- [4] 刘红平, 魏家祥, 雷芳, 等. 伴有肉眼血尿的 IgA 肾病患者临床特征分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(10): 881-883.
- [5] 史振雷, 张茨, 郭伟. 输尿管软镜碎石术前预置双 J 管的临床疗效[J]. 广东医学, 2016, 37(24): 3729-3731.
- [6] Sorokin I, Cardona-grau D K, Rehfuss A, et al. Stone volume is best predictor of operative time required in retrograde intrarenal surgery for renal calculi: implications for surgical planning and quality improvement[J]. Urolithiasis, 2016, 44(6): 545-550.
- [7] 杨禄坤, 白雪玲, 朱耿隆, 等. 帕瑞昔布预防全麻后输尿管相关性膀胱刺激征[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(10): 752-755.
- [8] 王效雷, 丁兆霞, 姜瑞, 等. 预防输尿管相关性尿路感染的环节质量控制[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(8): 1000-1003.
- [9] 徐勇, 秦景, 赵志健, 等. 不同大小输尿管软镜对肾内压的影响 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(3): 247-249.
- [10] Atis G, Culpan M, Pelit E S, et al. Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery in Treating 20-40 mm Renal Stones[J]. Urol J, 2017, 14(2): 2995-2999.

(收稿日期 2017-07-23)

(本文编辑 李媚)

(上接第 1706 页)

et al Management of cytomega- lovirus infection in solid organ transplant recipients

SET/GESITRA-SEIMC/REIPI

recommendations [J]. Transplant Rev (Orlando), 2016, 30 (3):119-143.PMID:

27132815.doi10.1016/j.trre.2016.04.001.

(收稿日期 2017-04-03)

(本文编辑 杨丽)

(上接第 1710 页)

3 小结

在动脉静内瘘术后护理中, 根据患者身心状况, 病情的发展规律, 护士可以作出科学性预见, 及时发现并发症先兆, 给予预见性护理干预, 能有效地预防患者动静脉内瘘术后并发症的发生, 从而提高手术成功率及患者的生活质量。

4 参考文献

- [1] 叶朝阳. 血液透析血管通路的理论与实践[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2001:295.
- [2] 吴晓英, 黄静. 早期护理干预对维持性血液透析患者动静脉内瘘并

症发生率的影响[J]. 中国现代医生, 2014, 52(1):96-99.

- [3] 李小梅, 郑桂琼, 黄惠珊, 等. 自我效能理论在动 - 静脉内瘘术后患者健康教育中的应用[J]. 护理实践与研究, 2014, 11(12):149-150.
- [4] 龚秋萍, 张燕燕, 李新萍, 等. 血液透析动静脉内瘘成形术围手术期的护理干预[J]. 微创医学, 2012, 7(2): 364-366.
- [5] 黄丽筠. 23 例维持性血透患者动静脉内瘘护理体会 [J]. 成都医药杂志, 2005, 31(1):44.
- [6] 邱炽昌. 维持性血液透析患者动 - 静脉内瘘血栓形成原因分析 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(18):33-34.
- [7] 林红英. 如何延长内瘘使用寿命[J]. 护理杂志, 2000, 6(8):79.

(本文由浙江省医师协会外科医师分会血管外科专业委员会推荐)

(收稿日期 2017-06-06)

(本文编辑 李媚)