

巨细胞病毒性肝炎并发甲状腺功能亢进1例

张盼¹, 李文明², 张国强¹ (1. 河南省郑州大学附属洛阳中心医院 感染科, 洛阳 471000; 2. 河南省郑州大学附属洛阳中心医院 普外科, 洛阳 471000)

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染常见于长期口服糖皮质激素治疗的系统性红斑狼疮患者、肾移植者、人免疫缺陷病毒感染等所致免疫功能缺陷者^[1], 其人群感染率高。人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)在发达国家的感染率约为30%~70%, 在发展中国家则达到了90%以上^[2], 但健康成人多呈隐性感染^[3,4], 无临床症状, 而由CMV感染致发病者罕见, 本文报告1例健康成人感染CMV后致肝损伤并发甲状腺功能亢进患者。

1 病历资料

1.1 主诉 患者, 女性, 40岁, 报社职员, 因“反复肝功能异常1年”于2012年4月10日第二次入院。

1.2 现病史 患者于2011年5月25日因“乏力、纳差半个月”至当地医院检查肝功能: ALT 443 U/L, AST 116 U/L, γ -GT 206 U/L, 随后首次入本院, 检测抗-CMV-IgM(+), 抗-CMV-IgG(+); 甲状腺激素相关指标: 促甲状腺激素(TSH) 2.25 (0.35~4.94) μ IU/ml, 游离T₃ 2.55 (1.71~3.71) pg/ml, 游离T₄ 1.04 (0.7~1.48) ng/dl; ENA酶谱: 抗-nRNP/Sm抗体(2+), 抗-Sm抗体(3+)。患者给予复方甘草酸苷200 mg/次、还原型谷胱甘肽1.2 g/次、多烯磷脂酰胆碱15 ml/次、胸腺五肽2 mg/次, 均静脉滴注, 每日1次, 应用15日, 检测肝功能好转后出院。出院后患者自行停药, 多次检测示肝功能异常, ALT 39.4~261.5 U/L, AST 29.7~62.2 U/L, γ -GT 62.9~283.5 U/L, TBil

6.0~9.0 μ mol/L。持续口服甘草酸二铵肠溶胶囊150 mg/次, 每日3次, 应用6个月, 进行保肝治疗, 肝功能检测示仍异常, 于2012年4月10日再次入院。

1.3 入院后诊疗经过 入院后查体示体温36.6 $^{\circ}$ C, 脉搏70次/分, 呼吸18次/分, 血压110/70 mm Hg。患者神志清楚, 精神尚可, 正常面容, 全身皮肤黏膜无黄染, 肝掌(-), 蜘蛛痣(-), 全身浅表淋巴结未触及肿大, 双侧巩膜无黄染, 口唇无发绀, 甲状腺II°肿大, 无触痛, 质软, 听诊未闻及血管杂音。听诊: 双肺呼吸音清, 未闻及干、湿啰音, 心率70次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 肝区叩痛阴性, 移动性浊音阴性。双下肢无水肿。入院后检测促甲状腺激素(TSH) 0.01 μ IU/ml, 游离T₃ 4.84 pg/ml, 游离T₄ 1.71 ng/dl; 甲状腺球蛋白抗体13.78 IU/ml (< 4.11 IU/ml); 甲状腺彩色多普勒超声示甲状腺弥漫性病变, 考虑“甲状腺功能亢进”, 给予口服丙硫氧嘧啶片50 mg/次, 每日3次, 对症治疗。同时患者给予复方甘草酸苷200 mg/次、还原型谷胱甘肽1.2 g/次、多烯磷脂酰胆碱15 ml/次, 均静脉滴注, 每日1次, 保肝治疗10天。2012年4月19日行肝组织活检, 病理结果示肝细胞胞浆疏松化, 气球样变, 肝小叶内散在少量点状坏死灶, 可见微脓肿形成, 肝窦轻度扩张, 窦细胞反应活跃, 窦内少量淋巴细胞浸润; 汇管区扩大不明显, 少量淋巴细胞浸润, 间质纤维化且纤维组织增生, 考虑“(肝)急性小叶性肝炎, 不排除CMV感染, 请结合临床”。回顾患者病史考虑“巨细胞病毒性肝炎”诊断成立, 给予口服更昔洛韦1000 mg/次,

每日3次,应用2周后检测肝功能渐恢复正常,目前仍在抗病毒治疗中。

1.4 既往史 既往体健,否认乙型肝炎及结核病接触史,无饮酒史,近期无明确用药史,无肝豆状核变性、血色病等遗传性疾病及代谢病家族史。

1.5 辅助检查 肝功能:ALT 261.5 U/L, AST 59.5 U/L, γ -GT 183.7 U/L, TBil 7.3 μ mol/L。甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒检测均为阴性,自身免疫性肝病抗体均阴性。ENA酶谱:抗-双链DNA阳性,抗-nRNP/Sm及抗-Sm均为阴性;铜蓝蛋白正常;抗-EBV-IgM、抗-EBV-IgG均为阴性,抗-CMV-IgM阳性。甲状腺微粒体抗体3.70 IU/ml (< 5.61 IU/ml)。腹部彩色多普勒超声示肝脏表面尚光滑,肝内回声增强,偏粗糙,尚均质,肝内胆管未见扩张;脾厚27 mm。

2 讨论

CMV感染健康成人后多无临床症状,在淋雨、饮酒等诱因导致免疫功能降低时,因巨细胞病毒侵犯部位不同,可导致不同脏器的损伤,如CMV相关性心肌炎、肝炎等^[5,6],而CMV致病原因不仅有病毒直接损害,同时CMV感染人体后可诱导机体免疫下降,并通过早期包膜蛋白提高病毒转录活性并明显增强CMV DNA的感染性,有利于病毒复制,使病毒逃避机体细胞免疫监视等^[7]。

本例患者门诊期间未固定医师就诊,确诊过程历时长,有个例的诊断特点:因发现反复肝功能异常近1年入院,系中年健康女性,既往体健,入院后结合病史排除酒精性肝病;甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒学检查阴性排除病毒性肝炎;因女性常见自身免疫性肝病,反复查自身免疫性肝病抗体、红细胞沉降率、特种蛋白均无异常,既往ENA酶谱:抗-nRNP/Sm:阳性(2+),抗-Sm:阳性(3+),后自行消失,出现抗-双链DNA阳性,但患者无典型临床表现,不符合系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病诊断标准,考虑行肝组织活检进一步明确诊断,根据结果考虑:(肝)急性小叶性肝炎,不排除CMV感染;排除

自身免疫性肝病;回顾病史:患者2011年5月25日查抗-CMV-IgM阳性,抗-CMV-IgG阳性,2012年4月11日查抗-CMV-IgM仍阳性,结合病理及口服更昔洛韦抗病毒治疗后肝功恢复持续正常,考虑巨细胞病毒性肝炎诊断成立。而CMV感染可能导致甲状腺炎、甲状腺自身抗体产生,致甲状腺功能异常,表现为甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退等,本例患者无明显甲亢症状,容易受到临床忽视,化验促甲状腺激素明显降低,FT₃、FT₄均明显升高,诊断甲状腺功能亢进成立,积极应用口服丙硫氧嘧啶片对症治疗,目前甲状腺激素水平已控制在正常范围。甲状腺功能亢进亦进一步加重肝功能损伤,两者相互影响^[8],如不及时治疗,病情将进行性加重。本例患者因肝功异常为首发症状,历时1年后发现甲状腺功能异常,故考虑用CMV感染一元论可以解释。同时巨细胞病毒性肝炎合并甲状腺功能亢进时,二者相互掩盖彼此临床症状,容易漏诊,因此不明原因肝损伤合并其他系统病变患者,应警惕CMV感染所致。

巨细胞病毒感染致多系统损伤患者,早诊断,早治疗,有助于改善预后^[9]:首选更昔洛韦抗病毒治疗^[10],其能抑制病毒复制,终止病毒对肝脏的进一步损伤,避免形成慢性化,提高本病的治愈率。对于成人CMV长期慢性感染者,未见文献报道具体应用疗程,建议短期优化联合长期维持治疗^[11],依据病毒指标化验及肝功能恢复情况指导治疗。

参考文献

- [1] Oku T, Maeda M, Waga E. Cytomegalovirus cholangitis and pancreatitis in an immunocompetent patient[J]. J Gastroenterol, 2005, 40: 987-992.
- [2] 于水莲, 董秀丽. 中西医结合治疗成人巨细胞病毒性肝炎48例[J]. 中国实用医刊, 2009, 36: 72-73.
- [3] Drew WL. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised patients[J]. Curr Opin Infect Dis, 2007, 20: 408-411.
- [4] Hiroshi N, Kayoko Ma, Takuya Y, et al. Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol, 2008, 43: 735-740.
- [5] Lenzo JC, Mansfield JP, Sivamoorthy S, et al. Cytokine expression in murine cytomegalovirus-induced myocarditis: modulation with interferon-alpha therapy[J]. Cell Immunol, 2003, 223: 77-86.

- [6] Tzavella K, Zantidis A, Economou I, et al. Portal hypertension caused by acute cytomegalovirus infection with liver involvement in an immunocompetent patient[J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39: 177-178.
- [7] 任鹏, 王明丽. 人巨细胞病毒通过调控自然杀伤细胞的免疫逃逸机制研究进展[J]. 国际生物制品学杂志, 2012, 35: 9-14.
- [8] 杨丽霞, 何颖, 李小鹏. 甲状腺功能亢进合并病毒性肝炎14例死亡病历分析[J]. 实用临床医学, 2011, 12: 14-16.
- [9] Ma Y, Feng J, Qi Y, et al. An immunocompetent adult patient with hepatitis and Guillain-Barré syndrome after cytomegalovirus infection[J]. Virol J, 2011, 8: 95.
- [10] 顾绍庆, 顾小海, 陈慧娟. 更昔洛韦体外抗人巨细胞病毒的实验研究[J]. 江苏大学学报(医学版), 2010, 20: 199-202.
- [11] 李思杰. 更昔洛韦在新生儿先天性巨细胞病毒感染中的临床研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2011, 5: 345-347.

收稿日期: 2012-08-13

• 消息 •

《中国肝脏病杂志（电子版）》征稿启事

《中国肝脏病杂志（电子版）》为卫生部主管、人民卫生出版社主办、首都医科大学附属北京地坛医院承办的肝病病学专业学术电子期刊，是一本在载体形式上与纸媒体相互补的多媒体光盘期刊（CD-ROM）。本刊以电子期刊特有的表现形式，运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病例讨论及学术会议等，图文声像并茂，是广大肝病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果，以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病例讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目：

(1)继续医学教育（视频）；

(2)临床病例讨论（病例分析、典型图像分析、专家点评）。

本刊的办刊宗旨是：贯彻党和国家的卫生工作方针政策，贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针，紧跟国际医学发展趋势，及时反映我国肝病临床和科研工作的重大进展，促进国内外肝病病学学术交流。

本杂志为季刊，16开，64页，逢季末月20日出版。每期定价20元，全年定价80元。本刊已纳入“中国核心期刊（遴选）数据库”中进行论文统计和引证查询。

通讯地址：北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑部

邮编：100015

电话：010-84322058

传真：010-84322059

网址：www.j-ditan.com

Email: editordt@163.com