

· 短篇论著 ·

儿童水痘-带状疱疹病毒导致胰腺炎合并病毒性脑炎1例并文献复习*

黄倩 韩子明* 韩玫瑰 赵德安 朱小娟 张芳敏

新乡医学院第一附属医院儿科 (河南 新乡 453003)

【摘要】目的 分析儿童水痘-带状疱疹病毒(VZV)导致胰腺炎及病毒性脑炎的临床特征并复习相关文献,以提高对该疾病的认识。方法 回顾性分析1例儿童VZV感染引起胰腺炎及病毒性脑炎患儿的临床特点、实验室检查等资料,复习VZV及胰腺炎的相关文献报道。结果 患水痘1周后出现头痛、呕吐,检查血尿淀粉酶均正常,腹部CT提示胰腺形态、大小及密度未见明显异常。脑脊液有核细胞计数 28×10^6 个/L。给予抗感染、降颅压等治疗后不再头痛,但呕吐剧烈、唾液分泌增多。水痘16d后出现腹痛,复查胰腺炎检查:淀粉酶 $310 \mu\text{L}$,脂肪酶 $2310 \mu\text{L}$ 。给予抗感染、生长抑素及血液滤过等综合治疗后,淀粉酶、脂肪酶逐渐恢复正常,未再呕吐及腹痛。结论 免疫功能正常儿童VZV感染引起胰腺炎合并病毒性脑炎罕见。引起胰腺炎时主要症状可表现为腹痛、剧烈呕吐,病初胰酶可正常,随着病情进展,胰酶逐渐升高。做到早诊断、早治疗,避免误诊和漏诊,可防止病情进一步恶化从而降低死亡率。

【关键词】水痘-带状疱疹病毒;胰腺炎;病毒性脑炎;儿童

【中图分类号】R511.5; R657.5+1

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020356)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.003

A Case of Pancreatitis Complicated by Viral Encephalitis Caused by Varicella-Zoster Virus in Children and Literature Review*

HUANG Qian, HAN Zi-ming*, HAN Mei-gui, ZHAO De-an, ZHU Xiao-juan, ZHANG Fang-min.

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China

Abstract: *Objective* Analyze the clinical characteristics of pancreatitis and viral encephalitis caused by varicella-zoster virus (VZV) in children and review relevant literature to improve the understanding of the disease. *Methods* To retrospectively analyze the clinical characteristics, laboratory examinations and other data of one child patient with pancreatitis and viral encephalitis caused by varicella-zoster virus, and review relevant literature on varicella-zoster virus and pancreatitis. *Results* One week after suffering from chickenpox, headache and vomiting occurred. Both blood and urine amylase tests were normal. Abdominal CT showed no obvious abnormalities in the shape, size and density of the pancreas. The count of nucleated cells in cerebrospinal fluid was $28 \times 10^6 \cdot \text{L}^{-1}$. After anti-infection, lowering of intracranial pressure and other treatments, the headache relieved, but severe vomiting and increased saliva secretion were observed. Abdominal pain occurred 16 days after the onset of chickenpox. Reexamination of pancreatitis showed serum amylase $310 \mu \cdot \text{L}^{-1}$ and lipase $2310 \mu \cdot \text{L}^{-1}$. After comprehensive treatments such as anti-infection, somatostatin and hemofiltration, serum amylase and lipase gradually returned to normal without vomiting and abdominal pain. *Conclusion* It is rare for VZV infection in children with normal immune function to cause pancreatitis complicated with viral encephalitis. The main symptoms of pancreatitis were abdominal pain and severe vomiting. At the beginning of the disease, the pancreatin can be normal, and it gradually increases with the progress of the disease. Achieve early diagnosis and treatment, avoid misdiagnosis and missed diagnosis, prevent further deterioration of the disease and reduce mortality.

Keywords: Varicella-Zoster; Virus Pancreatitis; Viral Encephalitis; Children

水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster verus, VZV)是一种重要的人类疱疹病毒,以复制周期短、细胞内扩散速度快以及可长期潜伏于背根神经节为主要特征。VZV的原发性感染为水痘,是一种好发于儿童的良性自限性疾病,往往伴有发热和瘙痒性皮肤病。VZV最常见的并发症是皮肤继发感染,如脓疱疮、丹毒、蜂窝织炎,其它并发症包括肺炎、脑炎、脊髓炎、视网膜炎、肝炎等^[1],VZV肺炎发病率为16%~25%,但与VZV感染相关的急性胰腺炎是非常罕见的。在所有胰腺炎病例中,病毒性胰腺炎的发病率不到10%,而VZV感染所致胰腺炎仅占2%^[2],且多发生于免疫功能低下的患者,VZV导致胰腺炎合并病毒性脑炎在免疫功能正常的儿童中报道极少。本文报道一例免疫功能正常的儿童发生与VZV感染相关的急性胰腺炎同时合并病毒性脑炎的病例。

1 资料与方法

1.1 一般资料 女,17岁,因“皮疹7d、呕吐1d”为主诉入院。7d前全身出现红色斑丘疹,伴头痛、发热,体温 39.0°C ,当地医院诊断“水痘”,给予口服药物及静脉输液治疗6d,呈“斑疹、丘疹、疱疹、结痂”的表现。1d前双侧腰部疼痛,3h后出现恶心、呕吐。当地医院肌注胃复安,效果欠佳,入住我院。本研究符合伦理委员会要求。

1.2 方法 回顾性分析1例水痘-带状疱疹病毒导致胰腺炎及病毒性脑炎患者的临床资料,并进行文献复习。

2 结果

2.1 临床资料 患儿既往健康,无过敏史及外伤史,未接种

【第一作者】黄倩,女,主治医师,主要研究方向:儿科肾病。E-mail: hq6761069@163.com

【通讯作者】韩子明,男,主任医师,主要研究方向:儿科肾病。E-mail: hanziming1964@126.com

水痘疫苗。现上高中二年级, 3周前患儿宿舍有两名同学患水痘, 有密切接触史。父母均体健, 一妹妹8岁, 体健。家族无遗传病史及传染病史。入院查体: 体温36.8℃, 心率80次/分, 呼吸21次/分, 血压106mmHg/68mmHg (1mmHg=0.133kPa), 体重51kg。神志清, 精神差, 全身皮肤可见斑疹、丘疹、疱疹、结痂, 伴痒感, 全身浅表淋巴结未触及, 咽部充血, 心肺查体未见异常, 腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾无肿大, 神经系统查体未见阳性体征。

2.2 实验室及影像学检查 入院时检查, 血常规: 白细胞 8.3×10^9 个/L, 红细胞 3.9×10^{12} 个/L, 血小板 262×10^9 个/L, 中性粒细胞比率66.8%, 淋巴细胞比28.9%。超敏C反应蛋白6.01mg/L (0.068mg/L~8.2mg/L)。血淀粉酶84μ/L (0μ/L~100μ/L), 脂肪酶63μ/L (23μ/L~300μ/L)。血IgM、IgG、IgA、补体C3、C4均正常。淋巴细胞亚群测定: CD3+CD4% 36.31% (36%~55%), CD3+CD4淋巴细胞计数588.96个/μL (680个/μL~1440个/μL)。脑脊液压力: 115mmH₂O (降颅压治疗后测量)。脑脊液常规: 无色, 清晰, 无凝集, 潘氏试验阳性(1+), 有核细胞计数 28×10^6 个/L。脑脊液生化: 氯117.5mmol/L (120mmol/L~132mmol/L), 糖、钠、蛋白均正常。脑脊液培养阴性。头颅核磁平扫未见异常。脑电图提示正常清醒脑电图。腹部CT平扫未见异常。入院第9天患儿呕吐剧烈, 伴上腹部压痛, 急诊胰腺炎检查: 淀粉酶310μ/L (0μ/L~100μ/L), 脂肪酶2310μ/L (23μ/L~300μ/L); 尿淀粉酶359μ/L (0μ/L~460μ/L)。血脂、血钙、血管炎四项、ENA抗体谱检查均阴性, 排除了高脂血症、高钙血症、血管炎、自身免疫性疾病。进行腹部超声检查, 结果无明显异常, 排除胆结石、胆囊炎、胆管扩张或其他结构异常。

2.3 诊断及鉴别诊断 根据亚特兰大标准^[3]: (1)典型的急性胰腺炎腹痛(急性、突发、持续、剧烈的上腹部疼痛, 常向背部放射); (2)血清淀粉酶和(或)脂肪酶高于正常上限值的3倍; (3)增强CT/MRI或腹部超声呈急性胰腺炎影像学改变。符合三项中的两项即可诊断, 该患儿有上腹部疼痛、血清淀粉酶和脂肪酶活性至少高于正常上限值3倍, 急性胰腺炎诊断成立。本例患儿发疹后有头痛、发热, 脑脊液压力不高考虑与应用甘露醇治疗有关, 脑脊液检查细胞数稍高, 潘氏试验阳性, 且无法用其他原因解释, 故诊断病毒性脑炎。考虑了该年龄组胰腺炎的各种可能原因, 如: 药物诱导、胆结石、先天性异常、酒精、外伤、溶血性尿毒症综合征、细菌感染、遗传等, 进行逐一排除后, 考虑该患儿急性胰腺炎及病毒性脑炎均由VZV感染所致。

2.4 治疗及转归 入院后给予抗病毒、营养脑细胞、降颅压治疗病毒性脑炎。确诊急性胰腺炎后给予禁食、抑酸、抑酶及补液支持治疗, 并行4次血液滤过。未再呕吐、腹痛、头痛, 精神好, 进食可, 全身皮肤未见皮疹, 腹软, 无压痛。复查血淀粉酶及脂肪酶均正常, 在住院3周后办理出院, 随访1年患儿一般情况好, 免疫功能检查正常。

水痘带状疱疹病毒(VZV)的原发性感染, 通常称为水痘, 具有高度传染性, 经过飞沫或接触传染, 往往伴有发热和瘙痒性皮疹, 皮疹特点为皮肤黏膜相继出现和同时存在斑疹、丘疹、疱疹和结痂等各类皮疹。大多数病例是良性和自限性的, 但是也可以导致严重的并发症, VZV肺炎是最常见的并发症, 其他严重并发症包括肝炎、脑炎、视网膜炎、偏瘫等, 这些并发症在免疫功能低下的患者中更为常见。然而, 由VZV感染引起的急性胰腺炎非常罕见。

急性胰腺炎是胰腺的炎性疾病, 成人急性胰腺炎最常见病因是胆总管结石和酗酒, 分别占36%和38%。其他原因包括手术、自身免疫性疾病、药物以及感染(细菌、支原体、病毒和寄生虫等)^[4], 病毒感染引起胰腺炎发生率不到10%, 常见病毒有腮腺炎病毒、柯萨奇B型、轮状病毒、风疹病毒、肠道病毒、甲型和乙型肝炎病毒^[5], 而VZV感染所致胰腺炎仅占2%。在已报告的少数与VZV病毒相关的急性胰腺炎病例中, 大多数涉及免疫功能低下的个体, 即重症患者^[6]、艾滋病患者或接受长期免疫抑制治疗的个体, 如干细胞移植^[7-9]、肾移植^[10-11]或肝移植患者^[12], Nakane等^[13]报道了一例免疫功能低下的老年患者VZV感染后合并系统性并发症(包括胰腺炎和脑炎)的病例。VZV感染引起胰腺炎在免疫功能正常的儿童中更为罕见, 只有少数几个病例报道^[5,14-16], 本研究一例免疫功能正常的儿童水痘后出现病毒性脑炎合并急性胰腺炎的病例。急性胰腺炎的主要症状为腹痛, 常位于上腹部, 可向背部放射, 多为急性发作, 呈持续性, 可伴有恶心、呕吐等。轻者仅表现为上腹部轻压痛, 重症者可出现腹膜刺激征、腹水、“Cullen”征等。VZV引起胰腺炎的机制尚不清楚, 推测可能与以下因素有关: (1)在原发感染的起始, VZV包膜识别细胞质膜, 通过融合或胞吞作用进入细胞内, 随之将衣壳蛋白和相关外膜蛋白转运到细胞核内^[17], 并可主动复制。细胞内的病毒包涵体直接损伤胰腺腺泡细胞膜, 导致细胞内酶的泄漏从而引起胰腺炎^[18]; (2)通过患者自身的免疫反应介导细胞病变效应。随着促炎性细胞因子和趋化因子的产生, 先天性免疫细胞如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和NK细胞可以靶向选择VZV感染的细胞, VZV能感染这些关键的免疫细胞, 并能调节它们的功能, 如调节树突状细胞表面免疫分子的表达, 影响其抗原提呈作用, VZV感染也会影响单核细胞的寿命和功能^[19]。VZV感染发展为病毒血症, 传播到体内多个器官, 这一阶段潜伏期延长, 通常为14d~16d, 研究认为T细胞参与了VZV在全身的传播^[20-21], 导致严重并发症。该患儿在出现皮疹16d后确诊为胰腺炎, 考虑免疫反应参与了急性胰腺炎的发生发展过程。

本例患儿在疾病早期出现典型的水痘皮疹变化, 根据病史及实验室检查病毒性脑炎不难确诊。患儿最初上腹部持续性疼痛, 入院检查血淀粉酶及脂肪酶均正常, 虽然腹痛逐渐缓解, 但仍有剧烈的恶心呕吐, 因VZV导致胰腺炎非常罕见, 故合并胰腺炎时很容易漏诊。在儿科人群中, 关于急性胰腺炎最佳治疗的前瞻性研究仍然缺乏有效的验证。严重程度评分用于预测急性胰腺炎的预后, 然而在儿科人群中, 没有有

3 讨论

效的急性胰腺炎严重程度评分系统。Fabre等^[22]回顾性评估了儿科中常用的胰腺炎临床评分(Ranson、改良格拉斯哥和Debanto)和放射学分级(Balthazar)的使用情况,研究结果表明,用Balthazar分级最能预测急性胰腺炎的严重程度,敏感性为80%,特异性为86%,而临床评分的敏感性为55%,特异性为85%。该患儿Balthazar分级为A级,但VZV感染后同时合并脑炎及胰腺炎,临床症状重,故给予抗感染、禁食、补液、抑制胰液分泌等治疗后,又进行了血液滤过治疗。血液滤过对炎症介质的清除以及免疫平衡重建有很大的益处,但也存在一些弊端,比如会加快体内药物代谢、营养流失、激活凝血系统等风险^[23],同时留置大静脉置管,会增加血源性感染风险。该治疗领域已引起医疗界越来越多的关注,具有巨大的发展潜力。本研究应用血液滤过治疗该患儿,疗效显著,但临床研究异质性较大,尚需更多大样本、多中心的研究为儿科临床工作者提供有力的临床证据。

综上所述,免疫功能正常的水痘患儿同时合并胰腺炎及脑炎非常罕见,在患儿VZV感染时,可能累及多个系统疾病,若疾病进展过程中出现腹痛及剧烈呕吐时应警惕急性胰腺炎的发生,应做到早期发现和及时治疗,以防止病情进一步恶化从而降低死亡率。

参考文献

- [1]Heininger U,Seward J F.Varicella[J].Lancet,2006,368(9544):1365-1376.
- [2]Wang Z,Ye J,Han Y H.Acute pancreatitis associated with herpes zoster: Case report and literature review[J].World J Gastroenterol,2014,20(47):18053-18056.
- [3]Banks P A,Bollen T L,Dervenis C,et al.Classification of acute pancreatitis 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J].Gut,2013,62(1):102-111.
- [4]Frossard J L,Steer M L,Pastor C M.Acute pancreatitis[J].Lancet,2008,371(9607):143-152.
- [5]Torre J A,Martin J J,Garcia C B,et al.Varicella infection as a cause of acute pancreatitis in an immunocompetent child[J].Pediatr Infect Dis J,2000,19(12):1218-1219.
- [6]Hagiya H,Kimura M,Miyamoto T,et al.Systemic varicella-zoster virus infection in two critically ill patients in an intensive care unit[J].Virology,2013,10:225.
- [7]Kawakami T,Mitsui T,Sendo D,et al.Acute pancreatitis following hematopoietic stem cell transplantation: Prevalence and cause of pancreatic amylaseemia[J].Rinsho Ketsueki,2002,43(3):176-182.

- [8]Ladrière M,Bibes B,Rabaud C,et al.Varicella zoster virus infection after bone marrow transplant.Unusual presentation and importance of prevention[J].Presse Med,2001,30(23):1151-1154.
- [9]Remmerswaal R G,de Vries A C,Ramsoekh D,et al.Varicella zoster-associated gastric ulcers,hepatitis and pancreatitis in an immunocompromised patient[J].Endoscopy,2012,44:E140.
- [10]Cho M H,Hong E H,Lee H S,et al.Recurrent pancreatitis after renal transplantation in a child[J].Pediatr Transplant,2008,12(5):593-596.
- [11]Manrique J,Rossich E,Hernández Sierra A.Multiple complications after renal transplantation[J].Nefrologia,2004,24:26-29.
- [12]Coelho J C,Wiederkehr J C,Campos A C,et al.Acute pancreatitis caused by varicella-zoster virus after liver transplantation[J].J Chir(Paris),1994,131(2):96-98.
- [13]Nakane S,Honda H,Hamasaki S,et al.A case of herpes zoster encephalitis with Ramsay-Hunt syndrome,herpes zoster generalisatus and acute pancreatitis[J].No To Shinkei,2000,52(1):43-47.
- [14]Franco J,Fernandes R,Oliveira M,et al.Acute pancreatitis associated with varicella infection in an immunocompetent child[J].J Paediatr Child Health,2009,45(9):547-548.
- [15]Kumar S,Jain A P,Pandit A K.Acute pancreatitis: Rare complication of chicken pox in an immunocompetent host[J].Saudi J Gastroenterol,2007,13(3):138-140.
- [16]Kulasegaran S,Wilson E J,Vasquez L,et al.Varicella zoster virus: A rare cause of acute pancreatitis in an immunocompetent child[J].BMJ Case Rep,2016:bcr2015213581.
- [17]张雪纯.水痘-带状疱疹病毒的潜伏与再激活机制研究进展[J].国际生物制品学杂志,2020,43(2):90-94.
- [18]Bai H X,Lowe M E,Husain S Z.What have we learned about acute pancreatitis in children?[J].J Pediatr Gastroenterol Nutr,2011,52(3):262-270.
- [19]Gerada C,Campbell T M,Kennedy J J,et al.Manipulation of the innate immune response by varicella zoster virus[J].Front Immunol,2020,11:1.
- [20]Ku C C,Zerboni L,Ito H,et al.Varicellazoster virus transfer to skin by T Cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha[J].J Exp Med,2007(7):917-925.
- [21]Zerboni L,Sen N,Oliver S L,et al.Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis[J].Nat Rev Microbiol,2014,12(3):197-210.
- [22]Fabre A,Petit P,Gaudart J,et al.Severity scores in children with acute pancreatitis[J].J Pediatr Gastroenterol Nutr,2012,55(3):266-267.
- [23]Clark E,Molnar A O,Joannes-Boyau O,et al.High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis[J].Crit Care,2014,18(1):R7.

(收稿日期:2021-04-27)