

无肝素血液碳酸液透析治疗痛风性肾病合并别嘌醇过敏综合征一例

张路家 何洁莹 张惠丽

【摘要】 中国汉族人由于 HLA-B * 58:01 阳性率高, 易发生别嘌醇过敏综合征。该文报道了一例 82 岁男性痛风性肾病合并别嘌醇过敏综合征患者, 该例患者反复出现跖趾关节疼痛及血清尿酸升高 10 余年, 近 1 年痛风发作次数增多, 抗炎治疗效果欠佳, 当地医院门诊予别嘌醇治疗 7 d 后出现全身剥脱性皮炎, 急诊收入院后发现慢性肾衰竭 (慢性肾脏病 4 期)、肝功能受损, 常规的黄嘌呤氧化酶抑制剂和促进尿酸排泄药物均不能使用。入院后予足量肾上腺皮质激素静脉滴注, 积极无肝素血液碳酸液透析、抗感染等治疗后, 患者痛风发作疼痛缓解, 血清尿酸水平下降, 皮肤皮损愈合, 肝功能恢复。该例诊治提示, 中国汉族人在服用别嘌醇降尿酸时检测 HLA-B * 58:01 非常重要, 对于合并肝、肾功能损伤者不能使用促进尿酸排泄药物, 血液碳酸液透析是有效、安全的治疗方式。

【关键词】 血液碳酸液透析; 痛风性肾病; 别嘌醇过敏综合征

Treatment of gouty nephropathy complicated with allopurinol hypersensitivity syndrome by bicarbonate hemodialysis: a case report Zhang Lujia, He Jieying, Zhang Huili. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author, Zhang Lujia, E-mail: lucasays@163.com

【Abstract】 The Han Chinese are susceptible to allopurinol hypersensitivity syndrome due to high positive rate of HLA-B * 58:01. The article reported an 82-year-old male patient diagnosed with gouty nephropathy complicated with allopurinol hypersensitivity syndrome. He suffered from recurrent metatarsophalangeal joint pain and hyperuricemia for over 10 years. In recent 1 year, the episode of gout became more and more frequent and was untreated with anti-inflammatory therapy. He presented with exfoliative dermatitis at 7 days after allopurinol administration in a local hospital. Upon admission to our hospital, he was diagnosed with chronic kidney disease (CKD 4) and hepatic function injury. Conventional xanthine oxidase inhibitors (XOI) or uricosuric drugs were prohibited. After hospitalization, he was administered with an adequate dose of adrenocortical hormone via intravenous route. Following active bicarbonate hemodialysis and anti-infection therapy, gout symptoms were alleviated, serum uric acid level was decreased, skin lesions were healed and liver function restored to normal. The diagnosis and treatment of this case hint that it is necessary to conduct screening of positive HLA-B * 58:01 in the Han population when administered with allopurinol. Bicarbonate hemodialysis is an effective and safe treatment for patients who are complicated with liver and/or renal function injuries, and unsuitable for use of uricosuric drugs.

【Key words】 Bicarbonate hemodialysis; Gouty nephropathy; Allopurinol hypersensitivity syndrome

痛风性肾病 (GN) 是由于长期嘌呤代谢紊乱 (嘌呤生成过多或排出过少), 导致血清尿酸升高, 尿酸结晶而在肾脏引起的慢性损害。根据美国风湿病学会 (ACR) 痛风治疗指南, 黄嘌呤氧化酶抑制剂 (XOI) 是一线降尿酸药物。对于中国汉族、

韩国裔、泰国裔人群, 由于 HLA-B * 58:01 阳性率高, 别嘌醇过敏综合征 (AHS) 发生率高, 为痛风治疗带来挑战。对于慢性肾脏病 (CKD) 2 ~ 5 期或者终末期肾病患者, 美国指南推荐有痛风发作或者有高尿酸血症就应该进行降尿酸治疗; 但是对

于 Ccr 小于 50 ml/min 的患者, 不推荐单独使用促进尿酸排泄药物。近年我科收治一名痛风性肾病合并慢性肾衰竭 (CKD4 期)、伴严重 AHS 且合并金黄色葡萄球菌皮肤感染的患者, 经无肝素血液碳酸液透析治疗成功。为提高该病诊治水平, 现将该病例的诊治经过总结报告如下。

病例资料

一、病史及体格检查

患者男, 82 岁。因痛风 10 余年、加重 1 年, 服用别嘌醇 7 d 后出现全身剥脱性皮炎于 2014 年 3 月 5 日收入我院急诊科。患者在 2013 年因“反复双下肢跖趾关节疼痛 10 余年”就诊于当地医院, 诊断痛风, 辅助检查示血清尿酸升高, 患者在当地医院入院时自述血清尿酸水平长期波动于 500 ~ 700 $\mu\text{mol/L}$ 。每次痛风发作, 自服双氯芬酸钠、地塞米松抗炎治疗后缓解, 拒绝规律降尿酸治疗。近 1 年患者痛风发作次数逐渐增多, 抗炎治疗效果欠佳, 查血清尿酸 728 $\mu\text{mol/L}$, 2014 年 3 月 28 日患者在当地医院门诊服用别嘌醇 100 ~ 200 mg/d, 7 d 后出现全身剥脱性皮炎, 遂急诊收入我院。患者既往有高血压病史 30 余年, 一直规律服用氨氯地平降压, 自述血压维持于 140 ~ 150/80 ~ 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。

入院体格检查: 体温 37.3℃, 脉搏 92 次/分, 血压 162/97 mm Hg, 呼吸 22 次/分。患者神志清晰, 消瘦, 四肢及躯干见多发大水疱, 间有大量皮损、脱屑, 破溃面见少量脓血。双足跖趾关节见多发质硬不移动的隆起, 考虑痛风结石, 左侧跖趾关节红肿热痛。双肺呼吸音清, 未闻及干、湿性啰音。心律整齐, 未闻及病理性杂音。腹软, 肝、脾肋下未扪及, 包块未触及。

二、辅助检查

急诊生化: 血清尿酸 582 $\mu\text{mol/L}$, 血清肌酐 342 $\mu\text{mol/L}$, 血钾 5.54 mmol/L, 血钠 147 mmol/L。肝功能: ALT 277 U/L, AST 102 U/L, 总胆红素 46 $\mu\text{mol/L}$ 。入院后查血常规: 红细胞 $4.6 \times 10^{12}/\text{L}$, 白细胞 $11.7 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 98 g/L, 血小板 $148 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 0.56, 淋巴细胞 0.11。血清肌酐 295 $\mu\text{mol/L}$, 血尿素氮 17 mmol/L, 血清白蛋白 32 g/L。尿蛋白 0.5 g/L, pH 6.8, 尿比重 1.010。B 超示: 双肾缩小, 左侧 92 mm × 55 mm × 47 mm, 右侧 102 mm × 59 mm × 46 mm, 皮髓交界不清, 皮质厚度 12 mm, 双肾多发囊肿、肾内见多

发斑点状强回声团, 轻度脂肪肝。

三、诊治过程

入院诊断: ①痛风; ②痛风性肾病; ③慢性肾衰竭 (CKD4 期); ④高血压病 (3 级, 极高危)。入院后给予氨氯地平降压, 甲泼尼龙 80 mg/d 静脉滴注, 常规予奥美拉唑抑酸, 钙片及骨化三醇预防骨质疏松, 碳酸氢钠碱化尿液, 复方甘草酸苷护肝等。使用肾上腺皮质激素 (激素) 3 d 后患者出现高热, 体温最高达 39.6℃, 寒颤, 白细胞 $17 \times 10^9/\text{L}$, 血清降钙素原 2.21 $\mu\text{g/L}$, 考虑皮肤感染加重, 结合患者肾功能较差, 经验性使用头孢哌酮钠-舒巴坦钠 2 g, 每日 2 次静脉滴注抗感染。患者在使用抗菌药物 3 d 后体温降至正常。血培养示: 金黄色葡萄球菌。入院 7 d 后, 患者皮损情况较之前明显缓解, 左侧跖趾关节红肿消退, 疼痛消失, 改为口服甲泼尼龙 40 mg/d。复查血清尿酸水平上升至 683 $\mu\text{mol/L}$, 血清肌酐水平波动在 223 ~ 352 $\mu\text{mol/L}$, 尿量 1 100 ~ 1 700 ml/d。入院后第 10 d 行血液碳酸液透析 2 h, 考虑患者皮损情况, 全程未给予肝素抗凝, 血流速度视透析器内凝血情况及患者耐受程度调整, 从 150 ml/min 逐渐增加至 200 ml/min, 无脱水。透析后复查血清肌酐 182 $\mu\text{mol/L}$, 血尿素氮 11.4 mmol/L, 血钾 3.2 mmol/L, 血清尿酸 527 $\mu\text{mol/L}$ 。入院后第 12 日再行血液无肝素碳酸液透析 3 h, 流速 250 ml/min, 透析后复查血清肌酐 164 $\mu\text{mol/L}$, 血尿素氮 10.8 mmol/L, 血钾 3.4 mmol/L, 血清尿酸 462 $\mu\text{mol/L}$ 。考虑患者肝、肾功能情况, 不能服用 XOI 和促排尿酸药物, 可能需要维持性血液透析, 与患者家属交待病情后, 于入院后 15 d 在右颈内静脉置入半永久透析置管 1 条, 入院后第 16、19 日再行 2 次血液无肝素碳酸液透析治疗 4 h, 复查血清肌酐 144 $\mu\text{mol/L}$, 血尿素氮 9.2 mmol/L, 血清尿酸 369 $\mu\text{mol/L}$, 跖趾关节无疼痛, 病情稳定, 予出院。出院前除健康宣教外, 嘱患者每周回院透析 4 h, 平时予碳酸氢钠 1 g, 每日 3 次, 碱化尿液, 氨氯地平控制血压等治疗。2014 年 4 月 26 日出院时患者仍然口服甲泼尼龙 20 mg/d, 出院 20 d 后停药。患者出院后 1 周首次透析, 体格检查见皮损愈合良好, 无渗血、渗液, 不需要无肝素透析, 可以满足血液灌流量要求, 而后每周均行血液透析 2 h 加血液灌流 2 h, 低分子肝素抗凝, 随访 6 个月, 血清尿酸水平波动于 392 ~ 420 $\mu\text{mol/L}$, 无痛风发作。

讨 论

痛风合并 CKD 的治疗是十分棘手的问题,国际上对于别嘌醇在痛风合并 CKD 患者中的安全性和有效性并没有一致的意见。甚至对于 AHS 是否在 CKD 患者中有更高的发生率也没有一致的结论^[1]。ACR 痛风治疗指南仅提出对于 CKD4 期或以上的患者使用别嘌醇时应先检测 HLA-B * 58:

01, 本例患者在应用别嘌醇前, 由于当地医院没有能力检测该项目, 未有检测。新型 XO1 非布索坦尽管在肝肾功能正常的患者中有较低的皮疹发生率, 但在 CKD4 期或以上患者的使用也没有被推荐^[2-3]。

由于亚裔 HLA-B * 58:01 基因阳性率明显高于其他种族人群, 相对而言合并 CKD 的痛风患者如果对别嘌醇不耐受, 治疗较其他种族人群更为棘手。但是在长期维持性透析患者中, 高尿酸血症的发生率较高, 可达到 50% ~ 56%, 痛风的发生率却比同地区正常人群低^[4-5]。维持性血液透析患者的痛风发病率与透析充分性相关^[6]。血液透析是降低血清尿酸水平, 减少高尿酸血症并发症的有效方法。国内曾有报道使用血液灌流联合血液透析治疗 AHS, 该例患者存在急性肾衰竭, 治疗后肝肾功能恢复正常, 可继续常规降尿酸治疗^[7]。本例为老年男性患者, 既往有反复关节疼痛病史, 并无使用过别嘌醇规律降尿酸治疗, 在初次使用别嘌醇 7 d 后出现全身剥脱性皮炎并感染, 经激素、抗感染、规律透析治疗后好转。由于长期未积极治疗痛风, 本例患者已经出现慢性肾衰竭, 根据其血清尿酸、年龄、性别运用 MDRD 简化公式计算所得的肾小球滤过率仅有 15.96 ml/(min · 1.73 m²), 属于 CKD 4 期, 不适合使用促尿酸排泄药物。CKD 4 ~ 5 期肾功能减退患者的痛风治疗, 目前未有推荐的治疗方案。尿酸是一种弱有机酸, 分子量小, 易溶于碱性溶液, 难溶于水, 透析器能够通过对流弥散作用降低血清中尿酸的浓度。碳酸透析液中碳酸氢盐的浓度为 35 mmol/L, 能够直接增加血液中碳酸氢根的含量, 减少尿酸盐沉积, 从而延缓尿酸结晶沉积对肾脏和关节的损伤, 减少痛风发作次数。本例患者年龄较大, 依从性低, 长期未规律治疗, 在不能使用 XO1 及促尿酸排泄药物的情况下予规律碳酸液透析治疗, 取得了良好的疗效, 在控制痛

风发作同时可明显改善肾功能。

本例的诊治经过提示, 对反复痛风发作、不能采用 XO1 和促尿酸排泄药物治疗且同时合并慢性肾衰竭的痛风患者, 及早规律使用血液碳酸液透析可以减少发作次数, 维持较低的血清尿酸水平, 减少高尿酸血症的并发症。

参 考 文 献

- [1] Thurston MM, Phillips BB, Bourg CA. Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*, 2013, 47 (11): 1507-1516.
- [2] Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematicnon-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64 (10): 1431-1446.
- [3] Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatoryprophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64 (10): 1447-1461.
- [4] Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, Heimbürger O, Bárány P, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48 (5): 761-771.
- [5] Cohen SD, Kimmel PL, Neff R, Agodoa L, Abbott KC. Association of incident gout and mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19 (11): 2204-2210.
- [6] 邹贵勉, 黄江燕, 车文体, 董力, 眭维国, 李飞, 马井生, 邹和群. 血液透析患者高尿酸血症及其影响因素. *国际移植与血液净化杂志*, 2011, 9 (5): 21-24.
- [7] 马骏, 龚丽萍, 严张仁, 黄港, 湛莉娟, 葛美群. 血液灌流联合血液透析治疗别嘌醇所致药物超敏反应综合征一例. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47 (2): 139.

(收稿日期: 2015-12-05)

(本文编辑: 林燕薇)