

别嘌醇致药物超敏反应综合征一例

王淑香 梁晶

【摘要】 别嘌醇诱导的药物超敏反应综合征 (DRESS), 是一种急危重的系统性药物超敏反应, 由于病初常以迟发型皮疹为首要临床表现, 常会误诊或者因缺乏足够的重视而治疗不充分导致病情恶化。该文报道 1 例别嘌醇相关的 DRESS, 以全身多发红色斑丘疹、发热、多发淋巴结肿大、嗜酸性粒细胞升高、HLA-B * 5801 阳性、多脏器受累为临床表现, 病初因不够重视导致病情加重, 随后经积极适当的治疗, 最后痊愈。该文提示别嘌醇诱导的 DRESS 的早期诊断、治疗对于疾病的控制十分重要, HLA-B * 5801 基因的检测对于疾病的诊断具有一定的积极意义。

【关键词】 别嘌醇; 药物超敏反应综合征; 诊断; 治疗

Allopurinol-induced DRESS syndrome: a case report Wang Shuxiang, Liang Jing. Department of Rheumatism, Guangzhou Huadu District People's Hospital, Guangzhou 510800, China

【Abstract】 Allopurinol-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome is an acute and severe form of systemic drug-induced hypersensitivity syndrome. During the early onset of DRESS, it is initially manifested with delayed rash. It is likely to deteriorate due to misdiagnosis and insufficient treatment. In this article, we reported one case of allopurinol-induced DRESS with clinical manifestations including systemic multiple erythematous rash, fever, multiple lymph node enlargement, eosinophilia, positive HLA-B * 5801 and multi-organ dysfunctions. The condition of the patient deteriorated due to insufficient attention during the early onset, and was healed after active and effective therapy. The findings in this report suggest that early diagnosis and treatment are of significance for allopurinol-induced DRESS. Detection of HLA-B * 5801 plays a pivotal role in the diagnosis of allopurinol-induced DRESS.

【Key words】 Allopurinol; Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; Diagnosis; Treatment

药物超敏反应综合征 (DRESS) 又名伴嗜酸性粒细胞增多和系统受累的药疹, 是一种急危重的系统性药物超敏反应, 以广泛皮肤黏膜损害、发热、嗜酸性粒细胞增多、多发淋巴结肿大、多脏器受累为主要临床特征。DRESS 皮肤损伤常表现为多型红斑, 严重者可表现 Stevens-Johnson 综合征, 甚至中毒性表皮坏死松解症。常见致敏药物包括别嘌醇、抗癫痫药物 (苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪)、抗菌药物 (万古霉素、米诺环素、环丙沙星、磺胺类、氨苯砜、异烟肼、奥美拉唑、羟氯喹) 等^[1-2]。笔者近期收治 1 例 DRESS, 现将其诊治经过报道如下, 以期临床提供参考。

病例资料

一、主诉、病史及体格检查

患者男, 45 岁。因全身皮疹 5 d, 发热 1 d 于

2016 年 11 月 10 日入院。患者 5 d 前无明显诱因出现全身红色斑丘疹, 伴瘙痒, 伴双侧颈部肿物形成, 门诊查腮腺病毒抗体未见异常, 诊断为“过敏性皮炎”, 予以抗过敏治疗后, 瘙痒减轻, 双侧颈部肿物较前缩小, 但全身皮疹较前增多, 伴皮肤灼痛感。1 d 前开始出现畏寒发热, 最高体温 39.3℃, 伴轻度咽痛、头晕头痛, 至我院门诊就诊, 收入我科进一步治疗。起病以来, 患者精神、睡眠、食欲一般, 体质量无明显变化。既往史: 有“痛风性关节炎”病史 1 个月, 曾服用“别嘌醇片、秋水仙碱、碳酸氢钠片”治疗。其中别嘌醇 0.2 g, 每日 2 次, 连服 8 日, 皮疹出现前 1 周已停药。有“慢性胃炎”病史 1 个月。否认药物、食物过敏史。

入院体格检查: 体温 39.3℃, 心率 120 次/分, 呼吸 22 次/分, 血压 110/70 mm Hg (1 mm Hg =

0.133 kPa), 全身皮肤大量红色斑丘疹, 包括头面部、躯干、四肢、会阴, 头面部及躯干尤甚, 皮疹部分融合, 压之可褪色, 皮温高, 颜面及颈部肿胀, 双侧颈部耳垂下可触及两肿物, 左侧约 2 cm × 1 cm × 4 cm, 右侧约 1 cm × 1 cm × 2 cm。嘴唇及口腔黏膜糜烂, 咽部充血红肿, 悬雍垂居中肿大, 双侧扁桃体 II° 肿大。双肺呼吸音清, 未闻及干、湿啰音, 心率 120 次/分, 律齐, 未闻及明显杂音。全腹平软, 无压痛, 无反跳痛。双下肢无水肿。

二、实验室及辅助检查

血常规: 中性粒细胞比例 71.3%, 嗜酸性粒细胞比例 8.0%, 嗜酸性粒细胞计数 $0.73 \times 10^9/L$, 余正常。尿常规、粪常规未见明显异常。降钙素原 0.42 ng/ml, CRP 39.60 mg/L, 乳酸脱氢酶 933.00 U/L, 肌酸激酶 281.00 U/L, 肌酸激酶同工酶 64.20 U/L。肌红蛋白 61.00 $\mu\text{g/L}$, 肌钙蛋白 I 不高。血糖 7.99 mmol/L, 血肌酐 115 $\mu\text{mol/L}$, 尿血素 6.18 mmol/L, 尿酸 474.70 $\mu\text{mol/L}$, ALT 99.8 U/L, AST 58.50 U/L, 甘油三酯 2.17 mmol/L, 脂肪酶 626.00 U/L。内生肌酐清除率 72 ml/min。甲状腺功能、脑钠肽、ESR 未见明显异常。HLA-B * 5801 阳性。呼吸道合胞病毒 IgG 阳性, 麻疹病毒 IgG 阳性、IgM 阴性。巨细胞病毒、EB 病毒、抗 ENA 抗

体谱、抗 ds-DNA、ANA、c-ANCA、p-ANCA、ASO、RF、自身免疫性肝病相关抗体、寄生虫相关抗体、乙型病毒性肝炎两对半、丙型病毒性肝炎抗体、HIV 抗体、梅毒螺旋体特异抗体均阴性。心电图: 窦性心动过速。颈部肿物彩色多普勒超声(彩超): 双侧颈部多发淋巴结肿大。腹部 B 超: 非均等性脂肪肝。X 线胸片、心脏彩超正常。

三、诊断及治疗

入院诊断: ① DRESS (别嘌醇引起可能性大); ② 痛风性关节炎; ③ 慢性胃炎。入院后予以静脉滴注甲泼尼龙 (80 mg × 5 d, 40 mg × 2 d)、雷尼替丁 50 mg/d、维生素 C 2.0 g/d, 口服氯雷他定 10 mg/d 等抗过敏, 同时辅以多烯磷脂酰胆碱护肝、磷酸肌酸营养心肌、辅酶 Q10 改善细胞代谢、康复新液漱口及对症治疗。病程初期患者皮疹仍向双下肢及足底蔓延, 出现双足底脱皮时达到皮疹高峰, 随后皮疹迅速消退, 从颜面开始至双下肢, 遗留褐色沉着, 部分皮疹伴有鳞状脱屑 (图 1)。治疗后 1 周复查, 嗜酸性粒细胞水平、肌红蛋白、心肌酶恢复正常, 血清肌酐 74 $\mu\text{mol/L}$, 内生肌酐清除率 112 ml/min, 但肝功能仍异常, ALT 105 U/L。出院前改口服甲泼尼龙 40 mg, 每日 1 次。肝功能于门诊随诊 2 周后完全恢复正常。



图 1 别嘌醇引起的 DRESS

A、B: 治疗前皮疹; C、D: 治疗 1 周后皮疹

讨 论

DRESS 病死率高, 疾病的早期诊断、治疗对于病情控制十分重要。目前国际上及国内尚无统一的 DRESS 诊断标准。DRESS 诊断仍主要根据患者用药史、临床症状以及常规的辅助检查推断, 尚缺乏特异的检测指标。近年由于分子生物学技术的发展, 关于痛风的研究在基因水平上有了一定的进展。目前 HLA-B * 5801 基因已被证实与别嘌醇引起的 DRESS 相关^[3]。尽管并非所有 DRESS 均可出现 HLA-B * 5801 阳性表达, 但其阳性检测结果对其诊断仍有一定积极意义。

本例患者起病前有明确别嘌醇服药史, 停药后出现全身红色斑丘疹, 伴有发热大于 38℃、多脏器损伤、多发淋巴结肿大、外周血嗜酸性粒细胞升高、HLA-B * 5801 阳性, 排除其他常见皮疹病因, 如病毒感染、自身免疫性疾病、寄生虫感染等, 抗过敏治疗有效。最后诊断为 DRESS (别嘌醇引起可能性大)。

DRESS 早期治疗包括: ①停用致敏药物, 大量静脉输液, 促进药物排泄。②抗过敏: 应用糖皮质激素, 早期足量, 1 mg/(kg·d); 另有文献提出使用激素冲击疗法: 甲泼尼龙 1 g/d, 连用 3 d, 严重感染或免疫力低下患者半量冲击。③伴有严重并发症时早期应用免疫球蛋白 1 g/(kg·d) 或 30~40 g/d, 连用 5 d。④HIV6 感染应用更昔洛韦。⑤皮肤黏膜处理: 及早抽吸泡液, 使用生理盐水清洗、抗生素软膏预防感染。口腔黏膜糜烂可使用利多卡因+地塞米松溶液、含漱液、康复新液漱口。⑥对于中毒性表皮坏死松解症患者可考虑血浆置换^[4-5]。

当选用别嘌醇降尿酸治疗时, 需要注意起始剂

量, 建议起始剂量 0.1 g/d, 对于老年、肾功能不全患者应减量使用。对于过敏体质、HLA-B * 5801 阳性患者应尽量避免使用别嘌醇, 若经济条件许可, 可选用非布司他或促尿酸排泄药物, 但须注意的是近年发现有关于非布司他诱发 DRESS 的个案报道, 发病机制尚不明确^[6]。此外, 对于有条件的医院, 给患者选用别嘌醇前应积极考虑检测 HLA-B * 5801 基因, 以筛选剔除存在过敏高风险患者。

参 考 文 献

- [1] Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*, 2014, 81 (1): 15-21.
- [2] Hiransuthikul A, Rattananupong T, Klaewsongkram J, Rerknimitr P, Pongpruthiphan M, Ruxrungtham K. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergol Int*, 2016, 65 (4): 432-438.
- [3] Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. HLA-B * 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (11): 4134-4139.
- [4] 左亚刚. 北京协和医院复杂病例用药解析. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 126-130.
- [5] 樊平申, 廖文俊, 胡雪慧. 药物超敏综合征. *临床皮肤科杂志*, 2005, 34 (8): 557-558.
- [6] Chou HY, Chen CB, Cheng CY, Chen YA, Ng CY, Kuo KL, Chen WL, Chen CH. Febuxostat-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40 (6): 689-692.

(收稿日期: 2017-02-06)

(本文编辑: 杨江瑜)