

· 病例报告 ·

卡马西平致药物超敏反应综合征 1 例

吴 军, 王鲁妮

(广州军区广州总医院干部病房五科, 广州 510010)

【关键词】卡马西平; 药物超敏反应综合征

【中图分类号】R 971

【文献标识码】B

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2012.00035

药物超敏反应综合征 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) 是一种以急性广泛的皮损, 伴发热、淋巴结肿大、多脏器受累、嗜酸粒细胞增多及单核细胞增多等血液学异常为特征的严重全身性药物反应^[1], 发病初期非皮肤专科医师容易误诊。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者, 男, 60岁, 既往有过过敏性鼻炎病史, 对酒精过敏。入院前1个月因耳鸣而口服卡马西平片(得理多, 批号不详)100mg, 2次/d, 曾出现双下肢一过性皮疹, 耳鸣减轻后停药, 皮疹消失, 未予重视。入院前1周因耳鸣较前加重而再次口服卡马西平片(得理多, 批号不详)100mg, 2次/d, 耳鸣症状无缓解, 故入院进一步治疗。入院后继续口服卡马西平片(得理多, 批号X0487)100mg, 2次/d, 入院第2天发现双下肢散在芝麻大小红斑, 并开始发热、寒战, 体温最高39.5℃, 无咳嗽、咳痰, 无咽喉疼痛, 无鼻塞流涕, 无腹痛、腹泻, 无尿频、尿急、尿痛。心肺腹部查体及外周血常规均未见异常。考虑病毒性感冒, 给予抗病毒及对症治疗。入院第3天仍发热, 体温最高40℃, 面部、躯干及双下肢膝关节部位出现散在红色斑丘疹, 少数聚集成片, 无明显瘙痒, 考虑药物性皮疹, 立即停用卡马西平片, 给予口服抗过敏药物(西替利嗪、酮替芬、甲氰咪胍等)。入院第4天仍发热, 体温最高39℃, 皮疹继续增多(头皮、面部、躯干及四肢红色斑丘疹较前明显密集并融合为成片, 无渗出及脱屑), 肝功能异常。诊断DIHS, 立即给予静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠40mg, 2次/d, 体温逐渐降至正常, 皮疹停止增多。入院第8天, 皮疹逐渐减少, 颜色变暗, 部分脱屑, 故将静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠减少至40mg, 1次/d。入院第11天, 患者再次出现高热, 体温最高39.5℃, 皮疹面积继续增大, 全身皮疹为麻疹样, 面部、胸部、背部皮疹为充血性斑丘疹, 腹部、四肢皮疹为淤血点样皮疹, 无渗出及脱屑, 搔痒难忍, 查外周血常规提示白细胞总数明显升高, 肝功能异常, 将静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠再增加至40mg, 2次/d, 并给予大剂量丙种球蛋白冲击治疗[0.4g/(kg·d)×5d], 同

时给予护肝药物治疗, 避免使用影响肝功能的药物, 给予保护胃黏膜及对症治疗, 病区内定期紫外线消毒。经上述治疗, 体温逐渐降至正常, 皮疹逐渐消退, 入院第18天激素逐渐减量; 入院第20天血常规完全恢复正常; 入院第30天, 皮疹完全消退; 入院第50天, 撤激素; 入院2个月肝功能恢复正常, 出院。

1.2 外周血常规及炎症指标

患者入院第2天开始高热、皮疹, 第3天出现肝功能损害, 同时伴有C反应蛋白(101.0mg/L)、纤维蛋白原(5.4g/L)、血沉(70mm/H)及D二聚体(682μg/L)等炎症指标明显增高, 降钙素原(0.7mg/L)轻度增高, 血常规检查示白细胞总数未见异常($5.74 \times 10^9/L$), 单核细胞百分比轻度增高(11%), 淋巴细胞百分比明显降低(10.6%); 此后开始激素治疗, 血常规示白细胞总数轻度升高伴单核细胞的百分比轻度升高、淋巴细胞的百分比轻度降低; 直到入院第10天(激素治疗1周), 血常规示白细胞总数明显升高($13.78 \times 10^9/L$), 单核细胞(10.1%)、嗜酸粒细胞(11.3%)、嗜碱粒细胞(2.0%)的百分比均明显升高, 而淋巴细胞的百分比仍偏低(15.5%); 入院第12天, 血常规提示白细胞总数升至最高($22.7 \times 10^9/L$), 单核细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞的绝对值均明显升高, 但白细胞分类的百分比(包括淋巴细胞百分比)均恢复正常。激素治疗2周, 外周血常规、炎症指标完全恢复正常。

1.3 肝肾功能

患者入院当天查肝肾功能未见异常; 入院第2天开始发热、皮疹, 但未查肝肾功能; 入院第3天复查肝肾功能提示异常: 丙氨酸转氨酶(359U/L)、天冬氨酸转氨酶(137U/L)、γ-谷氨酰转肽酶(506U/L)、乳酸脱氢酶(273U/L); 肾功能早期损害指标(胱抑素C, 1.48mg/L)轻度增高, 而尿素氮及血清肌酐均未见异常。此后γ-谷氨酰转氨酶及乳酸脱氢酶逐渐降至正常, 而丙氨酸转氨酶最高达514U/L、天冬氨酸转氨酶最高达177U/L, 胱抑素C最高达1.8mg/L; 丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶及胱抑素C异常迁延至2个月后恢复正常, 未再出现波动。

1.4 免疫功能指标监测

入院第3天查外周血单核细胞 HLA-DR 明显增高(97.85%), 此年龄正常值范围50%~70%; 淋巴细胞亚群分析提示 T、B 淋巴细胞绝对值均明显下降, 其中辅助性 T 细胞 361 个/ μl (正常值 690~2540 个/ μl), 抑制性 T 细胞 141 个/ μl (正常值 190~1140 个/ μl), B 淋巴细胞绝对值 62 个/ μl (正常值 90~660 个/ μl), 而自然杀伤细胞的相对值(18%)及绝对值(94 个/ μl)均未见异常。激素治疗后1周、2周、1个月、2个月再次复查外周血单核细胞 HLA-DR 值, 仍明显增高(波动在 90.93%~98.93%之间), 但淋巴细胞亚群分析已完全恢复正常, 未再出现波动。激素治疗前未检测免疫球蛋白及补体, 激素治疗1周及2周分别查免疫球蛋白分类及补体, 结果发现 IgE 异常增高、IgG 轻度偏高、补体 3 轻度偏低; 激素治疗 20 d 后 IgE 仍异常增高, 而免疫球蛋白分类及补体成份均恢复正常, 未再出现波动。

1.5 病原学检查

入院第4天开始全程检测以下病原学检查, 包括: EB 病毒(包括抗体 VCA-IgA、早期抗原 EBEA-IgA)、单纯疱疹病毒型病毒抗体(IgG、IgM)、弓形虫抗体 IgM、风疹病毒抗体 IgM 及巨细胞病毒抗体 IgM, 结果均为阴性。在粒系、淋系及单核系检测巨细胞病毒 PP65 抗原均为阴性; 另检测呼吸道病原学 9 项(包括呼吸道合胞病毒 IgM 抗体、腺病毒 IgM 抗体、流感病毒 A 型、流感病毒 B 型、副流感病毒 IgM 抗体(、型)、肺炎支原体 IgM 抗体、肺炎衣原体 IgM 抗体及噬肺军团菌 IgM 抗体)均为阴性。仅入院第18天开始出现巨细胞病毒抗体 IgG 阳性。因广州军区广州总医院缺乏人疱疹病毒-6 的检测手段, 故未能行人疱疹病毒-6 病原学检测。入院后 2 次查甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病原学检查均未见异常。

2 讨论

目前认为 DIHS 是多基因遗传^[2], 在一定的遗传背景下, 机体对药物活性代谢产物解毒功能的缺陷是其病因之一, 人疱疹病毒-6 感染再激活参与了此病的发生^[3]。典型 DIHS 临床表现显示双峰性, 第一次高峰与药物特异性 T 细胞激活有关, 第二次高峰与病毒(如: 人疱疹病毒-6、人疱疹病毒-7、巨细胞病毒、EB 病毒等)再激活引发的免疫反应有关。有报道认为上述病毒平时潜伏在人体内, 抵抗力低下时被激活^[3]。

引起 DIHS 的常见药物有^[4]卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪、氨苯砜、水杨酸偶氮磺胺吡啶、阿巴卡韦(abacavir, 非核苷类逆转录酶抑制剂)、美西律、别嘌醇及米诺环素。通常在服用原因药物 1~8 周发病, 皮损初发多为斑丘疹或多形红斑, 更为严重者表现为伴面部水肿的剥脱性皮炎、Stevens-Johnson 综合征、中毒性

表皮坏死松解症。其症状于停用原因药物之后仍持续发展并转为迁延化, 往往经过 1 个月以上才能缓解, 致死率约 10%, 主要死于重症肝炎, 最有效的治疗是采用激素与免疫球蛋白联合。有 DIHS 完全缓解患者若干年后可出现自身免疫性疾病^[5]。

此患者与文献报道的相似之处: (1)口服卡马西平 1 个月开始发病; (2)发病初期主要症状为高热、皮疹、肝损害及外周血常规异常(单核细胞、嗜酸粒细胞增多), 但外周血常规异常出现的相对延迟; (3)出现典型双峰热; (4)激素及丙种球蛋白冲击治疗有效。

此患者的检测指标可作为文献报道的补充之处: (1)外周血常规除白细胞总数偏高, 单核细胞及嗜酸粒细胞偏高外, 还伴有淋巴细胞的绝对值及百分比降低, 主要是 T、B 淋巴细胞的减少, 自然杀伤细胞未见异常; (2)实验室检测指标除肝功能、外周血常规异常外, 还伴有炎症指标(包括 C 反应蛋白、D 二聚体、纤维蛋白原、血沉、降钙素原等)异常, 以及外周血单核细胞 HLA-DR 的持续性增高; (3)发病全过程中除巨细胞病毒抗体 IgG 阳性外, 其余所有病原学(包括抗体及抗原)检测均为阴性; (4)追踪观察治愈后半年, 患者外周血单核细胞 HLA-DR 及血清 IgE 始终处于较高水平, 考虑为遗传特异性及过敏体质。

【参考文献】

- [1] Ang CC, Wang YS, Yoosuff EL, *et al.* Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63(2): 219-227.
- [2] Ohtani T, Hiroi A, Sakurane M, *et al.* Slow acetylator genotypes as a possible risk factor for infectious mononucleosis-like syndrome induced by salazosulfapyridine[J]. *Br J Dermatol*, 2003, 148(5): 1035-1039.
- [3] Ozcan D, Seçkin D, Bilezikçi B, *et al.* The role of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions [J]. *Int J Dermatol*, 2010, 49(11): 1250-1254.
- [4] Jurado-Palomo J, Cabañas R, Prior N, *et al.* Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacillin-tazobactam: two case reports[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(5): 433-436.
- [5] Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes[J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(6): 488-494.

(编辑: 周宇红)