



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.017

## • 病例报告 •

# 别嘌醇过敏致嗜酸性粒细胞增多和系统性症状的药物反应一例

蔡士铭 李月红

[关键词] 药物过敏; 间质性肾炎; 嗜酸性粒细胞增多; 系统性症状

[中图分类号] R58 [文献标识码] B

患者,男,80岁,因“血肌酐水平升高8个月、皮疹6个月、水肿2个月”于2020年3月13日入院。8个月前患者因浮肿查血肌酐 $126\mu\text{mol/L}$ (括号内为正常参考值范围,以下相同, $57\sim 97\mu\text{mol/L}$ ),血尿酸 $594\mu\text{mol/L}$ ( $208\sim 428\mu\text{mol/L}$ ),白细胞、血红蛋白、血小板、尿常规检查结果均正常。6个月前在外院因高尿酸血症、肾结石采用别嘌醇治疗,3周后出现全身瘙痒,颜面肿胀,伴颜面、躯干、四肢广泛充血样皮疹,融合成片、部分突出表面,体温 $37.4^{\circ}\text{C}$ ,考虑为“过敏性皮疹”,予氯雷他定抗过敏、复方倍他米松注射联合地奈德乳膏外用治疗,症状无缓解,仍全身潮红伴周身米粒大小红斑、丘疹,查白细胞 $29.7\times 10^9/\text{L}$ ( $3.5\sim 9.5\times 10^9/\text{L}$ ),嗜酸性粒细胞 $2.40\times 10^9/\text{L}$ ( $0.02\sim 0.05\times 10^9/\text{L}$ ),血尿酸 $719\mu\text{mol/L}$ ,血肌酐 $348\mu\text{mol/L}$ ,间断予醋酸泼尼松 $40\text{mg}$ 每日1次静脉滴注联合抗过敏治疗后,皮疹减轻。5个月前患者尿量逐渐减少,约 $100\sim 400\text{ml}/\text{天}$ ,伴乏力、双下肢可凹性水肿,查血肌酐 $922.4\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 $58.7\text{mmol/L}$ ( $3.2\sim 8.2\text{mmol/L}$ ),钾 $6.49\text{mmol/L}$ ( $3.50\sim 5.30\text{mmol/L}$ ),考虑“急性肾损伤”,予降钾、利尿联合醋酸泼尼松治疗。激素减量过程中患者皮疹复发,调整激素用量,加用来氟米特 $10\text{mg}$ 每日1次,皮疹稍缓解,血肌酐降至 $363\mu\text{mol/L}$ ,血尿酸 $641\mu\text{mol/L}$ ,查HLA-B\*5801基因阳性。3个月前查血肌酐 $253\mu\text{mol/L}$ ,血红蛋白 $99\text{g/L}$ ( $130\sim 175\text{g/L}$ ),补体正常,抗可提取性核抗原(ENA)、抗基底膜抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、抗磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体阴性,24h尿蛋白 $0.58\text{g}$ ( $<0.14\text{g}$ ),尿蛋白、尿潜血均为(+),2019年12月30日肾脏病理检查结果:光镜下可见8个肾小球,1个球性硬化。肾小球细胞数量轻度增多,偶见节段性系膜细胞增生和系膜基质增多。大部分毛细血管襻开放良好。肾小球基底膜(GBM)未见明显增厚。肾小管上皮细胞可见空泡变性及刷状缘脱落,管腔内可见蛋白管型,部分肾小管管壁可见淋巴细胞浸润,散在轻度肾小管基底膜(TBM)增厚和肾小管萎缩。间质可见弥漫分布的轻度纤维化,伴有大量淋巴细胞、单核细胞及散在嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、浆细胞浸润。肾内小血管未见明显异常,刚果红染色(-)。光镜诊断:间质性肾炎(部分病变慢性化)。调整醋酸泼尼松为 $20\text{mg}$ 每日1次。2个月前因双下肢水肿加重再次入院。病程

中无光敏、关节痛、猖獗龋齿、雷诺现象。既往史:高血压20年,血压最高达 $170/100\text{mmHg}$ ,口服拜新同 $30\text{mg}$ 每日2次。2型糖尿病5年,口服利格列汀 $5\text{mg}$ 每日1次联合胰岛素降糖治疗。高尿酸血症、痛风病史,服用非布司他 $20\text{mg}$ 每日1次。曾行右侧肾结石碎石术、腰椎间盘突出手术、前列腺部分切除术,陈旧性脑梗死病史。入院体格检查:T $36^{\circ}\text{C}$ ,P $64$ 次/分,R $18$ 次/分,Bp $137/76\text{mmHg}$ 。背部及双手可见暗红色陈旧性皮疹,见图1。心律不齐,各瓣膜区未闻及杂音,双肺呼吸音粗,可闻及少量湿啰音,腹软,无压痛及反跳痛,肠鸣音4次/分,双下肢对称性可凹性水肿。入院后实验室检查结果:白细胞 $8.15\times 10^9/\text{L}$ ,红细胞 $3.62\times 10^{12}/\text{L}$ ( $4.30\sim 5.80\times 10^{12}/\text{L}$ ),血红蛋白 $122\text{g/L}$ ,血小板正常,中性粒细胞百分比 $86.3\%$ ( $40.0\%\sim 75.0\%$ ),嗜酸性粒细胞百分比 $8\%$ ,ALT、AST正常,总蛋白 $55.3\text{g/L}$ ( $65.0\sim 85.0\text{g/L}$ ),白蛋白 $34.8\text{g/L}$ ( $35.0\sim 52.0\text{g/L}$ ),估算的肾小球滤过率(eGFR) $21.7\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$ ,血肌酐 $201.7\mu\text{mol/L}$ ( $59.0\sim 104.0\mu\text{mol/L}$ ),血尿酸 $476\mu\text{mol/L}$ ,补体C3、C4、凝血功能正常,ANA阴性、ENA阴性,甲状腺功能正常。尿常规蛋白微量,肾小管三项:尿 $\beta_2$ -微球蛋白 $18.2\text{mg/L}$ ( $<0.3\text{mg/L}$ ),尿N-乙酰 $\beta$ -D氨基葡萄糖苷酶定量 $16.7\text{U/L}$ ( $<10.6\text{U/L}$ ),尿 $\alpha_1$ 微球蛋白 $43.7\text{mg/L}$ ( $<12\text{mg/L}$ ),24h尿蛋白 $0.2\text{g}$ ( $<0.14\text{g}/24\text{h}$ )。动态心电图检查结果:阵发心房颤动。超声心动图检查结果:左房增大,室间隔基底段增厚,三尖瓣少量反流,肺动脉收缩压增高( $35\text{mmHg}$ ),左室射血分数正常( $64\%$ )。全腹CT检查结果:双肾多发结石,腰椎术后改变。胸部CT检查结果:双肺上叶肺大疱,双肺轻度间质性改变,冠脉钙化。颈动脉超声检查结果:双侧颈动脉粥样硬化斑块形成。甲状腺超声检查结果未见异常。初步诊断:慢性肾功能不全,肾性贫血,间质性肾炎,伴嗜酸性粒细胞增多及系统症状的药物反应(DRESS),别嘌醇过敏,2型糖尿病,高血压2级(极高危),冠心病,阵发性心房颤动,陈旧性脑梗死,高尿酸血症,痛风,肾结石。入院后规律激素(醋酸泼尼松)减量,给予患者利尿消肿、控制血糖及血压治疗后,皮疹减轻,无新发皮疹,肾功能好转,复查血肌酐 $167.6\mu\text{mol/L}$ ,尿常规未见明显异常,遂出院。

## 讨论

DRESS又称药物超敏反应综合征(DIHS),是一种罕见的药物超敏反应。本例患者口服别嘌醇3周后出现严重全身性皮疹,伴肾功能进行性下降,肾脏病理检查提示间质性肾炎,查HLA-B\*5801阳性,考虑别嘌醇过敏引起DRESS诊断明确。

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾内科  
清华大学临床医学院

通讯作者:李月红,E-mail:liyuehong0616@163.com

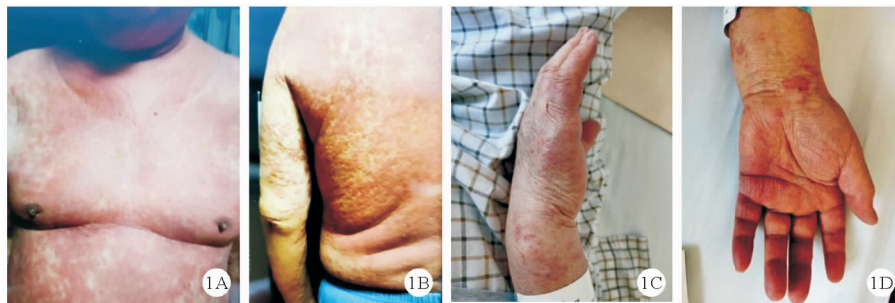


图 1 患者胸背部及双手可见暗红色陈旧性皮疹

DRESS 的临床特点为潜伏期长,通常接触致敏药物后 2~8 周(平均 3 周)出现过敏反应,停用致病药物后有反复复发可能,多伴人类疱疹病毒潜伏感染的再激活<sup>[1]</sup>。DRESS 的发病率约为 1/10 000,致死率可达 10%<sup>[2]</sup>。其常见的临床表现包括皮疹、血液系统异常(嗜酸性粒细胞增多、异型淋巴细胞增多)、淋巴结肿大和内脏器官受累。皮疹表现多样性,可为麻疹样、斑丘疹或荨麻疹样,多数患者可出现面部水肿、红斑,严重者可引起剥脱性皮炎、Stevens-Johnson 综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症。内脏器官以肝脏、肾脏、肺部受累常见<sup>[3]</sup>,可表现为肝脾肿大、黄疸、肝肾功能异常、间质性肺炎甚至呼吸窘迫综合征。12%~40%的 DRESS 患者有肾脏受累,肾脏病理检查结果可伴有淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和浆细胞浸润<sup>[4]</sup>,表现为急性间质性肾炎,高龄、基础肾功能不全都是高危因素<sup>[5]</sup>,严重者可出现肾功能衰竭。急性间质性肾炎最常见的原因是药物,包括非甾体抗炎药、抗生素及别嘌醇等,可表现为皮疹、发热、嗜酸性粒细胞增多、血清肌酐升高、尿白细胞、白细胞管型等。通常药物相关急性间质性肾炎与使用药物存在明确时间关系。

目前 DRESS 国内的诊断标准包括:(1)迟发性皮疹:从服药到皮疹出现时间>3 周;(2)淋巴结肿大:≥2 个部位淋巴结肿大;(3)发热:体温>38℃;(4)内脏损害:ALT 为正常参考值范围上限 2 倍以上、间质性肾炎、间质性肺炎或心肌炎;(5)血液学异常:白细胞升高或降低,嗜酸性粒细胞≥ $1.5 \times 10^9/L$ 或不典型淋巴细胞>5%;(6)复发病程:尽管停用诱发药物并给予治疗,疾病仍出现病情复发或加重;符合前 5 条可确诊<sup>[6]</sup>。DRESS 多见于抗癫痫药(如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥)及别嘌醇过敏。在欧洲和中国汉族患者中,HLA-A\*3101 与卡马西平过敏有关<sup>[7]</sup>,HLA-B\*1301 阳性患者容易对氨苯砜和苯妥英过敏。HLA-B\*5801 与别嘌醇所致严重过敏反应有关<sup>[8,9]</sup>,HLA-B\*5801 基因阳性在中国汉族和东亚人群中多见。其他如抗生素(β 内酰胺类、磺胺类、抗结核药、四环素、米诺环素)、柳氮磺吡啶等也有相关报道。DRESS 发病机制主要是 CD8<sup>+</sup>T 细胞介导,针对药物及其活性代谢物的迟发性超敏反应<sup>[6]</sup>。药物特异性免疫应答是关键因素,研究发现疱疹病毒、EB 病毒和巨细胞病毒再激活与 DRESS 严重程度有关<sup>[10]</sup>。

DRESS 的治疗应首先停用致敏药物,轻症者可抗过敏、外用糖皮质激素软膏缓解皮肤症状。症状不缓解可用糖皮质激素  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,严重时需使用甲泼尼龙冲击甚至联合免疫球蛋白、免疫抑制剂(如环磷酰胺、环孢素)等治疗<sup>[11]</sup>。

DRESS 容易复发,激素应缓慢减量,短期停药或减量过快可引起病情复发或恶化。本例患者使用别嘌醇 3 周后出现严重全身性皮疹伴嗜酸性粒细胞增高、急性间质性肾炎、肾功能不全,查 HLA-B\*5801 阳性,别嘌醇过敏引起的 DRESS 诊断明确,血肌酐最高达  $922.4 \mu\text{mol/L}$ ,经激素治疗,皮疹减退,无新发皮疹,肾功能逐渐恢复。

综上,有迟发性皮疹合并肝肾功能损害、嗜酸性粒细胞或不典型淋巴细胞升高时均需警惕 DRESS 可能,卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、别嘌醇是常见的致敏药物,必要时行特定基因检测,以减少药物超敏反应的发生。

## 参 考 文 献

- [1] Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management [J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(2):139-147.
- [2] Wang L, Mei XL. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: Retrospective Analysis of 104 Cases over One Decade [J]. Chin Med J, 2017, 130(8):943-949.
- [3] Isaacs M, Cardones AR, Rahnama-Moghadam S. DRESS syndrome: clinical myths and pearls [J]. Cutis, 2018, 102(5):322-326.
- [4] Aatif T, Fatih J, El Annaz H, et al. Allopurinol-induced Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome with Interstitial Nephritis [J]. Indian J Nephrol, 2018, 28(6):477-481.
- [5] Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(4):235-242.
- [6] 宋志强,郝飞. 药物超敏反应综合征诊治专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(11):787-790.
- [7] Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019 [J]. Allergol Int, 2019, 68(3):301-308.
- [8] Cheng L, Xiong Y, Qin CZ, et al. HLA-B\*58:01 is strongly associated with allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Han Chinese patients: a multicentre retrospective case-control clinical study [J]. Br J Dermatol, 2015, 173(2):555-558.
- [9] 张琳,周迎生,魏娟娟,等. 高尿酸血症患者降尿酸药物的应用及 HLA-B\*5801 基因检测的合理性分析 [J]. 中国医药, 2020, 15(6):886-889.
- [10] Lin CY, Wang CW, Hui CR, et al. Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: A clinical and in vitro T-cell reactivity study [J]. Allergy, 2018, 73(1):221-229.
- [11] Martínez-Cabriles SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): How Far Have We Come? [J]. Am J Clin Dermatol, 2019, 20(2):217-236.

(收稿日期:2020-07-18)

(本文编辑:余晓曼)