

卡马西平致药物超敏反应综合征 2 例与文献复习

郭英, 谭秋红, 黄丽

作者单位: 株洲市中心医院药剂科, 湖南 株洲 412000

摘要:目的 探讨卡马西平致药物超敏反应综合征(drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS)的临床特点。方法 回顾分析株洲市中心医院 2 例卡马西平致 DIHS 病例, 结合文献对卡马西平致 DIHS 的临床表现、发病机制以及预防、治疗进行分析。结果 2 例病人因治疗癫痫或预防癫痫服用卡马西平片 0.2 g, 1 天 3 次; 用药 2~3 周出现 DIHS。2 例病人均予糖皮质激素治疗, 病例 1 单用糖皮质激素即缓解, 病例 2 联用糖皮质激素和免疫球蛋白治疗后病情缓解。2 例 DIHS 病情严重程度不同, 糖皮质激素治疗疗程不同。结论 卡马西平致 DIHS 临床表现多样; 早期大剂量糖皮质激素治疗可有效控制症状, 病情缓解后糖皮质激素减量应缓慢, 并警惕复发。

关键词:卡马西平/副作用; 疹; 药物过敏; 地塞米松; 癫痫; 文献复习

Carbamazepine-induced drug hypersensitivity syndrome: a report of 2 cases and literature review

GUO Ying, TAN Qiuhong, HUANG Li

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou, Hunan 412000, China

Abstract: Objective To explore the clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) triggered by carbamazepine. **Methods** We retrospectively analyzed 2 patients with DIHS triggered by carbamazepine in Zhuzhou Central Hospital and analyzed its clinical manifestations, pathogenesis, prevention and treatment. **Results** The two patients developed DIHS (0.2 g, three times a day) 2 to 3 weeks after taking carbamazepine for the treatment of epilepsy or prevention of epilepsy. Both patients were treated with glucocorticoids, case 1 relieved with glucocorticoids alone, and case 2 relieved with a combination of glucocorticoids and human immunoglobulin. Two cases of DIHS had different severity, and the courses of treatment with glucocorticoids for the two cases were also different. **Conclusions** The clinical manifestations of DIHS triggered by carbamazepine are diverse. Early high-dose glucocorticoid therapy can effectively control the symptoms. The glucocorticoid reduction should be slow after the disease is relieved, and the relapse should be on the alert.

Key words: Carbamazepine/adverse effects; Exanthema; Drug hypersensitivity; Dexamethasone; Epilepsy; Literature review

卡马西平是治疗癫痫首选的一线药物, 对于癫痫复杂部分性发作尤为有效, 同时还是治疗各种神经性疼痛(如三叉神经痛、坐骨神经痛等)和双相情感障碍的主要药物。卡马西平口服吸收缓慢且不规则, 经肝脏代谢, 初始单剂量口服卡马西平的半衰期为 25~65 h, 长期服药诱发自身代谢, 重复给药后半衰期降为 10~20 h, 达稳态血药浓度需要 1~2 周; 且卡马西平为肝药酶诱导剂, 与多种药物存在相互作用。卡马西平的不良反应发生率一般在 30%~50%, 卡马西平导致 DIHS 的概率不高, 属于较少见的不良反应, 但死亡率高, 临床容易误诊, 因此成为卡马西平药物不良反应的重要关注点。本文报道 2 例卡马西平致 DIHS 病例, 并结合文献对卡马西平致 DIHS 的临床表现、发病机制及预防、治疗进行分析。

1 病例资料

例 1, 女, 12 岁。因症状性癫痫于 2017 年 6 月 9 日开始口服卡马西平片(北京诺华制药, 生产批号 X1056, 规格 200 mg) 0.2 g, 1 天 3 次。服药第 12 天(6 月 21 日), 病人感阴部瘙痒, 面部少许红色米粒大小斑丘疹, 随后几天, 皮疹进行性增多加重, 扩展至全身, 偶伴瘙痒, 口唇肿胀发疱, 口腔溃疡, 咽痛, 严重影响进食, 发热, 体温高达 39℃, 服药第 15 天病人自行停药, 停药后症状仍未缓解, 遂于 2017 年 6 月 24 日入院治疗。入院查体: 体温 39℃, 脉搏 115 次/分, 呼吸 23 次/分, 血压 121/83 mmHg。全身皮肤散在米粒至蚕豆大小的暗红色斑丘疹, 突出皮面, 压之不褪色, 双上臂、双手掌、双足底居多, 连成一片, 偶伴瘙痒, 口唇肿胀溃烂, 可见脓性渗出, 口腔黏膜散在溃疡, 全口腔散在白斑, 咽部充血, 扁桃

体1°肿大。实验室检查:中性粒细胞0.70,淋巴细胞0.20,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.85 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞0.09;谷丙转氨酶(ALT) 57 IU/L,谷草转氨酶(AST)61 IU/L,乳酸脱氢酶(LDH)317 IU/L, γ -谷氨酰基转移酶(γ -GGT)149 IU/L;C反应蛋白(CRP)27.4 mg/L。既往无其他疾病史,无食物、药物过敏史。诊断:药物超敏综合征,症状性癫痫。入院后停用卡马西平片,改每8小时口服丙戊酸钠片(湖南湘中制药,生产批号170406)0.2 g抗癫痫,予以地塞米松注射液(湖北天药制药,生产批号51704202)10 mg每天静滴、异丙嗪注射液(遂成药业,生产批号1701182)25 mg一次肌注,口服地氯雷他定分散片(海南普利制药,生产批号1702016)5 mg每天、马来酸氯苯那敏片(湖北华中制药,生产批号20160906)8 mg每晚抗过敏治疗,康复新液(四川好医生,生产批号B170918)20 mL一天两次漱口,复方甘草酸苷注射液[卫材(中国)药业,生产批号00526A]240 mg每天静滴护肝。抗过敏治疗第3天(6月26日),病人病情迅速好转,病人体温降至正常,脉搏74次/分,口唇破溃处结痂,面部、上肢、胸背部、手掌、脚掌、臀部散在暗红色皮疹,部分结痂。继续抗过敏治疗2 d,皮疹明显好转,肝功能恢复正常,遂办理出院。1月后随访未见病情反复及后遗症。

例2,男,40岁,因摔伤头部后头痛、呕吐4 h余于2017年7月10日入院。诊断:急性中性闭合性颅脑损伤。当天行手术“右侧基底核血肿清除+右侧额颞顶部硬膜下血肿清除术+去大骨瓣减压术”。

既往无基础疾病史,无食物、药物过敏史。术后病人处于浅昏迷的状态,开始使用丙戊酸钠注射液(成都诺迪康制药,生产批号161104)1.2 g每天预防癫痫,7月29日改鼻饲卡马西平片(北京诺华制药,生产批号X1115)0.2 g,1天3次。同时应用的药物有单唾液四己糖神经节苷脂注射液(齐鲁制药,生产批号7F0791C10)、小牛血清去蛋白注射液(锦州奥鸿制药,生产批号20161019)、泮托拉唑钠注射液(武汉人福制药,生产批号20161014-1)、奥拉西坦胶囊(健朗制药,生产批号17042601)。鼻饲卡马西平片第17天(8月14日)病人出现短暂性高热,最高体温达39.2℃,予以双氯芬酸钠栓(湖北东信制药,生产批号170602)1粒塞肛,体温恢复正常,实验室检查:血常规:WBC $4.75 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.73,肝功能: γ -GGT 62 IU/L,碱性磷酸酶(AKP)142 IU/L,ALT 18 IU/L,AST 40 IU/L,CRP 34.6 mg/L,降钙素原(PCT) < 0.05 ng/mL。鼻饲第20天(8月17日),查肝功能: γ -GGT 997 IU/L,AKP 505 IU/L,ALT 449 IU/L,

AST 194 IU/L,予以二氯醋酸二异丙胺注射液(湖南五洲通制药,生产批号1704233)静滴护肝治疗。鼻饲第23天(8月20日)开始,全身出现散在红色皮疹,先后予以葡萄糖酸钙注射液(上海普津林州制药,生产批号161208213)、地塞米松注射液(湖北天药制药,生产批号51704202)抗过敏治疗,皮疹症状短暂消退后仍反复发作。鼻饲第28日(8月26日),皮疹发展至全身大面积红色皮疹,全身皮肤干燥肿胀,多处皮肤脱屑。8月27日,考虑卡马西平过敏,停用卡马西平,改为鼻饲丙戊酸钠片(湖南湘中制药,生产批号170406)0.2 g一天3次预防癫痫。

8月29日,病人皮疹仍有加重趋势,脉搏达125次/分,大会诊诊断考虑为卡马西平导致的药物超敏反应综合征。8月30日,病人脉搏114次/分,予以甲泼尼龙注射液(国药容生制药,生产批号17040708)500 mg每天短程冲击治疗3 d,联合人免疫球蛋白(广东双林生物,生产批号20170508)20 g每天静滴注治疗。9月2日,病人脉搏80次/分,全身斑疹颜色变暗,多处皮疹结痂脱皮,下肢、胸部皮疹部分消退,停用免疫球蛋白,甲泼尼龙注射液剂量减至250 mg/d静滴,3 d后继续减量,9月6日,病人全身皮疹较前明显消退,查肝功能:ALT 61 IU/L,AST 33 IU/L, γ -GGT 422 IU/L,AKP 232 IU/L,9月9日,病人全身皮疹进一步消退好转。9月10日停用甲泼尼龙注射液。9月20日,皮疹消失,肝功能指标完全恢复正常。后症状未再反复。

2 讨论

2.1 DIHS的诊断及临床特征 目前对DIHS的诊断尚无明确的标准,其诊断仍基于临床症状及实验室检查。欧洲严重皮肤不良反应登记处提出的有关DIHS的诊断标准如下:(1)需住院治疗的病人;(2)怀疑药物相关性反应;(3)急性皮疹;(4)发热38℃以上;(5)至少2个部位的淋巴肿大;(6)至少1个内脏受累;(7)至少伴有下列1项血液学改变:淋巴细胞升高或降低;嗜酸性粒细胞百分比或绝对计数升高;血小板降低。其中前1~3项是诊断的前提条件,同时具备后4项中的3项标准方可确诊^[1]。本文两例病人都满足以上4~5项标准。

卡马西平导致DIHS的概率不高,但是DIHS死亡率高达10%^[2],一旦发生,危及生命,需要引起重视。DIHS的潜伏期长,一般在用药2~6周后发作,并且在致病药物停止治疗后,症状仍有可能延续甚至加重^[3];起病急,往往先出现不规则发热,甚至高热,皮肤损害起初较轻,多为泛发的麻疹样斑疹或斑丘疹,易迁延反复,发展为重症药疹;肝损伤是卡

马西平所致 DIHS 中最常见的内脏表现,主要表现为肝细胞损伤^[4]。两例病人均在使用卡马西平片治疗后 2~3 周出现皮疹,发热及肝功能损伤,符合 DIHS 的临床特征。

2.2 DIHS 的致病药物及致病机制

2.2.1 致病药物 DIHS 的主要病因是药物,而引起 DIHS 的药物种类有限,常见的致敏药物有抗癫痫药(卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪等)、别嘌呤醇、美西律、氨苯砞、柳氮磺吡啶等^[5]。近年来,不少新品种被报道可引起 DIHS,包括抗菌药物(哌拉西林、头孢曲松),抗丙肝药物(波普瑞韦、替拉瑞韦^[6-7])等。本文两例 DIHS 均为卡马西平引起。

DIHS 症状潜伏期长,在临床症状出现前一个月内使用的药物均有可能为致敏药物。因此,明确病人详细的服药史对判断 DIHS 的致敏药物至关重要。部分病人在 DIHS 发作前,常服用多种药物,较难精确判断引发 DIHS 的致敏药物。近期有研究认为,可通过药物皮肤斑贴试验(DPT)和淋巴细胞转化试验(LTTs)协助判断致 DIHS 的致敏药物^[8-9]。但两者均具有一定的局限性,需要充分结合临床特征才能指导对致敏药物的判断。

2.2.2 致病机制 目前,DIHS 的发病机制尚未完全明确。有研究认为 DIHS 是由 T 细胞介导的迟发性超敏反应,由基因编码的药物相关代谢酶缺陷使药物或其代谢产物在体内蓄积,并与体内某种蛋白相结合,进而通过免疫机制引起超敏反应。一方面,DIHS 的发生与个体人类白细胞抗原(HLA)等位基因型有关。2011 年日本学者发现卡马西平所致 DIHS 的一个遗传学标志 HLA-A*3101,认为 HLA-A*3101 为卡马西平诱发 DIHS 的易感基因^[10]。随后,国内外多位学者研究证实 HLA-A*3101 与卡马西平诱发 DIHS 有较大关联性^[11-12]。另一方面,众多研究表明病毒的再激活在 DIHS 发病过程中也扮演了重要的角色,如人类疱疹病毒-6(HHV6)、人类疱疹病毒-7(HHV7)、EB 病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)。有报道仅在 DIHS 病人中可观察到 HHV-6 再激活,在其他类型的皮肤药物不良反应中观察不到。43%~95% DIHS 病人可检测出 HHV-6 感染^[13-14]。因此,在临床工作中,发生 DIHS 时可检查是否合并有病毒感染。

2.3 卡马西平致 DIHS 的预防与治疗

2.3.1 卡马西平致 DIHS 的预防 通常认为卡马西平致 DIHS 属于特异性反应,与药物剂量无明显相关性,但近年有临床研究发现卡马西平的起始服用剂量大、出现药疹的潜伏期长为 DIHS 相关重型药

疹的危险因素^[15]。本研究中两例病人均为首次服用卡马西平片,初始剂量均为 0.2 g 一天三次,剂量偏大,与 DIHS 的发生有一定相关性。因此,成人服用卡马西平应从低剂量 0.1~0.2 g,每天 1~2 次开始服用,4 岁以上儿童应从 0.1 克/天开始服用,然后缓慢增加剂量。在病人用药过程中应注意监护。

DIHS 早期症状容易跟一般药疹混淆,为降低 DIHS 发生率,使用卡马西平过程中应注意:(1)给药前应详细询问病人疾病史、过敏史及用药史。卡马西平与苯妥英钠、苯巴比妥、奥卡西平、三环类抗抑郁药易发生交叉过敏反应,如对以上药物过敏应禁用卡马西平。(2)服用卡马西平前,筛查相关的 HLA 基因比如 HLA-A*3101,如为阳性,尽量避免使用该药。这将有助于减少 DIHS 的发生,从而做到一级预防。(3)临床上可根据病人体质量计算给药剂量,从低剂量开始用药,根据疗效及血药浓度及时调整剂量,尽量避免 DIHS 的发生。(4)提醒病人密切观察开始服用卡马西平的第一个月有无皮疹出现,重点观察颜面部、背部、腹部等部位,服药前及服药期间定期复查血常规及肝功能,一旦出现异常应当及时停药,到医院就诊并进行抗过敏治疗,以防造成严重后果。(5)临床药师应掌握卡马西平所致 DIHS 的临床特征,协助临床医护人员做好药物不良反应因果关系分析,进一步准确判断 DIHS 的发生。

2.3.2 卡马西平致 DIHS 的治疗 因 DIHS 的临床表现多样化,病情轻重不一,治疗应注意遵循个体化原则。DIHS 的首要治疗原则为立即停用可疑致敏药物,并且禁止使用其他可能引起 DIHS 的药物^[16-17]。此外,需多饮水或输液促进致敏药物的排泄。

病历 1 病人神清,对自身症状的发现较及时,并及时就医,因此病情较轻的时候开始处理,使用地塞米松治疗后病情缓解较快。病历 2 病人神志浅昏迷,对自身症状不自知,靠护理人员和家属的观察可能没那么及时,且医务人员对卡马西平严重不良反应的警惕性不够,导致症状不断加重且未及早处理,停药后,使用糖皮质激素大剂量冲击并联合人免疫球蛋白治疗后,病情才得以缓解。由此可见,DIHS 的早期诊断和尽早停用致敏药物对病人病情发展程度和治疗难易程度的影响至关重要。

DIHS 的治疗药物主要是糖皮质激素,大部分病人疗效显著。可口服 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (儿童 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 泼尼松或同等剂量其他糖皮质激素,症状无改善或出现加重,可考虑静脉给予 $0.5 \sim 1.0 \text{ g/d}$ (儿童 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 甲泼尼龙冲击治疗 3 d。临床

和实验室指标稳定后开始逐渐减量,疗程需适当延长至数周甚至数月以减少疾病的反复^[18]。

但糖皮质激素有引起病毒扩散、血糖升高、骨质疏松、消化道出血等风险,对于病情较重的病人,可联用人免疫球蛋白控制病情^[19]。一般用量为 $0.2 \sim 0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,3 d后如果效果不明显,剂量可增至 $0.6 \sim 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[18]。

由于DIHS存在异质性,对于DIHS病人伴有糖皮质激素使用禁忌,或使用糖皮质激素不能控制病情时,可考虑选择环孢素、环磷酰胺、利妥昔单抗等治疗。

有研究表明,在确认HHV-6再激活的严重症状的情况下,还可以给予抗病毒药物,如更昔洛韦^[20]。但抗病毒治疗的价值仍存在争议。

同时,还需及时评估病人可能合并的严重脏器功能损害。若伴有肝功能损害或肾功能损害,应同时使用护肝肾药物,必要时及时给予血浆置换治疗,以迅速缓解病情,防止进一步发展引起多器官功能衰竭危及生命。

参考文献

- [1] 王雪妮,刘泽,王伟,等.卡马西平超敏综合征[J].药物不良反应杂志,2011,13(4):256-258.
- [2] CHEN YC, CHIU HC, CHU CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases [J]. Arch Dermatol, 2010, 146(12): 1373-1379.
- [3] ONO Y, SHIMO T, SHIRAFUJI Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome caused by carbamazepine used for the treatment of trigeminal neuralgia [J]. Case Rep Dent, 2016, 2016: 4605231. DOI: 10.1155/2016/4605231.
- [4] DUONG TA, VALEYRIE-ALLANORE L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs [J]. Lancet, 2017, 390(10106): 1996-2011.
- [5] CRIADO PR, CRIADO RF, AVANCINI JM, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts [J]. An Bras Dermatol, 2012, 87(3): 435-449.
- [6] SAMAIN A, DUVAL-MODESTE AB, JOLY P, et al. First case of drug rash eosinophilia and systemic symptoms due to boceprevir [J]. J Hepatol, 2014, 60(4): 891-893.
- [7] BROCCOLO F, CICCARESE G, PICCIOTTO A, et al. A case of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by telaprevir associated with HHV-6 active infection [J]. J Hepatol, 2015, 62(1): 248-249.
- [8] HANSEL K, BELLINI V, BIANCHI L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms from ceftriaxone confirmed by positive patch test: an immunohistochemical study [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(3): 808-810.
- [9] 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 Invest Allergol Clin Immunol, 2010, 20(5): 433-436.
- [10] OZEKI T, MUSHIRODA T, YOWANG A, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(5): 1034-1041.
- [11] AMSTUTZ U, ROSS CJ, CASTRO-PASTRANA LI, et al. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children [J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(1): 142-149.
- [12] AMSTUTZ U, SHEAR NH, RIEDER MJ, et al. Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions [J]. Epilepsia, 2014, 55(4): 496-506.
- [13] CHEN YC, CHIANG HH, CHO YT, et al. Human herpes virus reactivations and dynamic cytokine profiles in patients with cutaneous adverse drug reactions – a prospective comparative study [J]. Allergy, 2015, 70(5): 568-575.
- [14] ISHIDA T, KANO Y, MIZUKAWA Y, et al. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome [J]. Allergy, 2014, 69(6): 798-805.
- [15] 周珏倩,潘军利,陈树达,等.卡马西平重症药疹危险因素的临床分析[J].药物不良反应杂志,2008,10(3):158-162.
- [16] TSYRULNIK A, LANDMAN A. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: two emergency department cases [J]. Western Journal of Emergency Medicine, 2011, 12(4): 559-562.
- [17] AN J, LEE JH, LEE H, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome following cholestatic hepatitis A: a case report [J]. Korean J Hepatol, 2012, 18(1): 84-88.
- [18] 中国医师协会皮肤科医师分会变态反应性疾病专业委员会.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.
- [19] KIRCHHOF MG, WONG A, DUTZ JP. Cyclosporine treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome [J]. JAMA Dermatol, 2016, 152(11): 1254-1257.
- [20] HUSAIN Z, REDDY BY, SCHWARTZ RA, et al. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics [J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 68(5): 709.e1-e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.032.

(收稿日期:2019-05-15,修回日期:2019-07-08)

疫情就是命令 防控就是责任