

引用本文:张静,李军友,黄蓉,等.药物超敏反应综合征并人类免疫缺陷病毒感染1例及文献复习[J].安徽医药, 2024, 28(3): 628-630. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.03.044.



◇ 药物警戒 ◇

药物超敏反应综合征并人类免疫缺陷病毒感染1例及文献复习

张静,李军友,黄蓉,骆志成

作者单位:兰州大学第二医院皮肤科,甘肃 兰州 730030

通信作者:骆志成,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为银屑病、真菌病, Email: luozhc@lzu.edu.cn

摘要 目的 提高临床医师对药物超敏反应综合征和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者/艾滋病病人药疹的认识,减少误诊。**方法** 回顾性分析2021年11月于兰州大学第二医院住院的1例药物超敏反应综合征伴HIV感染者的临床资料,并行文献复习。**结果** 病人因“全身出红斑伴痒20 d”入院,入院前有复杂的用药史,入院后反复发热,查体面部水肿、淋巴结肿大、脾大,辅助检查提示嗜酸性粒细胞明显升高、HIV抗体筛查阳性,明确诊断为药物超敏反应综合征,予以糖皮质激素联合人免疫球蛋白为主的治疗,病情缓解。**结论** 药物超敏反应综合征是一种病毒激活相关的重症药疹,典型特征为发热、皮疹、面部水肿、嗜酸性粒细胞升高、淋巴结肿大、肝酶异常和病情反复,系统使用糖皮质激素联合人免疫球蛋白治疗有效。HIV感染可参与该病的发生发展。

关键词 超敏反应,迟发型; 药物超敏反应综合征; 嗜酸粒细胞增多; 人类免疫缺陷病毒感染; 艾滋病; 糖皮质激素类

A case of drug induced hypersensitivity syndrome combined with HIV infection and literature review

ZHANG Jing, LI Junyou, HUANG Rong, LUO Zhicheng

Author Affiliation: Department of Dermatology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China

Abstract Objective To improve the understanding and reduce misdiagnosis of drug induced hypersensitivity syndrome and drug eruption in human immune deficiency virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome patients. **Methods** The clinical data of a patient with drug induced hypersensitivity syndrome combined with HIV infection who was admitted to Lanzhou University Second Hospital in November 2021 were selected, and the literature was reviewed in parallel. **Results** The patient was admitted to the hospital for erythema all over the body with itching for 20 days. He had a complicated drug history before admission. After admission, he had repeated fever, facial swelling, splenomegaly, lymphadenectasis and the auxiliary examination showing that eosinophils were significantly elevated, anti-HIV positive. He was clearly diagnosed as drug induced hypersensitivity syndrome and treated by glucocorticoids combined with human immunoglobulin. The condition was relieved. **Conclusions** Drug-induced hypersensitivity syndrome is a severe drug eruption related to the viruses activation. The typical symptoms are fever, rash, facial swelling, elevated eosinophils, lymphadenectasis, liver abnormalities and recurrence. Systematic treatment with glucocorticoids combined with human immunoglobulin is effective. HIV infection can involve in the development of the disease.

Keywords Hypersensitivity, delayed; Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS); Eosinophilia; HIV infection; Acquired immune deficiency syndrome(AIDS); Glucocorticoids

药物超敏反应综合征(drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS)又称伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS),是一种遗传背景下,与病毒激活密切相关的由CD8⁺T细胞介导的针对药物及其代谢产物的迟发型超敏反应。常表现为发热、皮疹、面部水肿、淋巴结肿大、嗜酸性粒细胞升高和至少1个内脏器官受累(特别是肝脏),尚缺乏统一的诊断标准。系统使用糖皮质激素联合

人免疫球蛋白(Ig)是目前公认最有效的治疗方法。由于潜伏期长且临床表现高度异质性,常造成误诊误治。现为提高对DIHS/DRESS和人类免疫缺陷病毒(human immune deficiency virus, HIV)感染者/艾滋病病人药疹的认识,报告DIHS并HIV感染1例。病人知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1 临床资料

1.1 一般情况及病史 男,54岁,已婚,因“全身出

红斑伴痒 20 d”于 2021 年 11 月入兰州大学第二医院。入院 40 d 前病人因不明原因腹泻、牙龈肿胀、颌下淋巴结肿大,于社区卫生院、中医院住院治疗,考虑“胃肠炎、颌下淋巴结炎、肠易激综合征”,住院期间肝酶升高,予以“左氧氟沙星、克林霉素、头孢唑林、头孢哌酮舒巴坦、双环醇”等治疗,腹泻较前有所缓解。入院 20 d 前双下肢出红斑,伴瘙痒,自行外用保湿霜,未见明显好转,后皮损累及全身,瘙痒明显加重。入院 10 d 前出现面部肿胀,且伴低热、乏力,自觉吞咽困难,偶有咳嗽、咳痰,遂就诊于我科门诊,近 1 月体质量下降 6 kg。既往甲状腺功能亢进病史,曾行药物治疗,已遵医嘱停药。否认有肝炎及结核病史。否认有外伤史及输血史。否认食物、药物过敏史。否认冶游史及吸毒史。

入院查体:生命体征平稳。精神差,左侧颌下淋巴结肿大。颜面部肿胀,以双上眼睑显著,齿龈黏膜可见糜烂面。躯干、四肢可见散在分布的暗红斑,融合成片,部分暗红斑上可见糠状脱屑;四肢远端可见密集分布的暗紫红色瘀点、瘀斑,部分融合成片,境界清楚,压之不褪色。心、肺检查无异常。脾肋下可及。

1.2 相关检查 白细胞计数 $18.25 \times 10^9/L$,中性粒细胞数 $1.23 \times 10^9/L$,淋巴细胞数 $11.29 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞数 $1.71 \times 10^9/L$;天冬氨酸转氨酶 42 U/L, γ -谷氨酰转肽酶 149 U/L,白蛋白 26.7 g/L,球蛋白 46.4 g/L;降钙素原 0.256 $\mu g/L$,白细胞介素-6 49.69 ng/L;C 反应蛋白 87.47 mg/L;三碘甲状腺原氨酸 0.70 nmol/L,游离三碘甲状腺原氨酸 2.41 pmol/L,甲状腺球蛋白 < 0.20 $\mu g/L$,甲状腺球蛋白抗体 > 500.00 U/mL,甲状腺过氧化物酶抗体 > 1 300.00 U/mL,促甲状腺素受体抗体 5.38 IU/L;抗核抗体核颗粒型 1:80;EB 病毒核抗原 IgG 抗体阳性,EB 病毒 VCA 抗体(IgA)阳性,EB 病毒壳抗原(VCA)IgG 抗体阳性;总 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺/CD45⁺) 95.20%,CD4⁺/CD8⁺ 0.06;外周血涂片分析:白细胞分类中性粒细胞约占 12%,细胞质可见中毒颗粒,淋巴细胞约占 40%,可见三型异型淋巴细胞,约占白细胞总数的 22%,单核细胞约占 20%,形态正常;快速血浆反应环状卡片试验阳性(1:2),梅毒螺旋体颗粒凝集试验阳性;HIV 抗体初筛阳性,并在兰州市疾控中心确证实验阳性;腹部彩超检查示:脾大。再次追问病史,病人诉有男男性行为史。

1.3 诊疗经过 明确诊断:DIHS, HIV 感染,隐性梅毒。入院后立即停用抗生素,予以甲泼尼龙琥珀酸钠 120 mg/d 静脉滴注,人 Ig 20 g/d 静脉滴注,更昔洛韦 0.5 g/d 静脉滴注,依巴斯汀 20 mg/d 口服,3% 硼酸

溶液贴敷于面部,炉甘石外用于躯干四肢,治疗 5 d 后皮损较前明显消退,瘙痒缓解,但仍有腹泻、发热(不规则热),病人及其近亲属要求转至传染病医院进一步治疗,遂于当日出院。

2 结果

根据欧洲重症药疹研究组的评分系统:该例病人有发热(0 分)、淋巴结肿大(1 分)、嗜酸性粒细胞计数 $> 1.5 \times 10^9/L$ (2 分)、异型淋巴细胞(1 分)、皮疹面积 > 50% 体表面积(1 分)、肝酶异常(1 分)、皮肤恢复期 > 15 d (0 分),总评分为 6 分,DIHS 诊断成立(> 5 分即可确诊)^[1]。致敏药物考虑为抗生素,但本研究病人用药史复杂,尚不能确定具体药物。本例病人入院后我们认为传染性单核细胞增多症亦不能排除。后经全科讨论:病人发病前 3 周有复杂的用药史、特征性的面部水肿及起病后 3 周病情仍在进展,更符合 DIHS。大剂量糖皮质激素联合人 Ig 为主的治疗有效,但病人及其近亲属要求转院,因此无法评估病人的治疗情况及预后。

3 讨论

3.1 DIHS/DRESS 诊疗要点 DIHS/DRESS 是一种少见且可危及生命的重症药疹,死亡率可达 10%。不同于其他药疹,本病涉及了病毒的激活,且后续可导致自身免疫性疾病的发生,被认为是遗传背景下药物、病毒和免疫系统共同作用的结果^[2-3]。常见的致敏药物包括芳香族抗癫痫药(如卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪)、别嘌呤醇、抗生素(如 β -内酰胺类、磺胺类、万古霉素、四环素)、非甾体类抗炎药、抗病毒药和抗结核药等^[4]。DIHS/DRESS 临床表现复杂多样,为药物过敏和病毒感染的复合特征,主要表现为发热、皮疹、血液系统(白细胞增多、嗜酸性粒细胞增多、非典型淋巴细胞增多)和多种内脏器官受累、面部水肿、长潜伏期(2~6 周)、病程反复以及人疱疹病毒、EB 病毒、巨细胞病毒等病毒的激活等^[2,5]。病程的反复与疱疹病毒按顺序激活有关,常发生在起病时和发病后 2~3 周。甚至在停药几周后,症状可能继续恶化或反复多次出现^[6]。但病毒激活是如何参与 DIHS/DRESS 的发病和自身免疫病等后遗症的具体机制尚不清楚。本病皮损无特异性,早期皮损多为泛发的麻疹样斑疹或斑丘疹,对称分布于躯干、四肢,也可为湿疹样或荨麻疹样,少数可出现无菌性脓疱和紫癜等损害。

DIHS/DRESS 的诊断尚无统一的国际标准,目前常用的有欧洲和日本的诊断标准。欧洲标准有详细的评分系统根据得分将病人评定为排除、可疑、可能以及确诊 DIHS/DRESS,评估指标包括①发

热;②淋巴结肿大;③嗜酸性粒细胞升高。当嗜酸性粒细胞计数 $>0.7 \times 10^9/L$ 时累积1分,当嗜酸性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 时累积2分;④异型淋巴细胞;⑤皮疹受累面积 $>50\%$ 体表面积;⑥皮疹提示 DIHS/DRESS;⑦皮肤组织病理;⑧器官受累;⑨皮肤恢复期 ≥ 15 d等^[1]。不同于欧洲标准,日本的诊断标准将人疱疹病毒6再激活纳入其中。值得注意的是,由于DIHS可表现出一些病毒感染的症状,临床上主要需与传染性单核细胞增多症、麻疹、柯萨奇病毒、登革热病毒感染等鉴别。其中,面部水肿虽不是本病诊断标准的一部分,但可在75%以上的病人中存在,并与疾病严重程度相关^[7]。

由于DIHS/DRESS临床表现高度异质性,缺乏像中毒性表皮坏死松解症严重程度评分(SCORTEN)这样能判断Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症病情严重程度和预后的评分系统,仍需进一步探讨。

DIHS/DRESS治疗的重点在于早期诊断,识别致敏药物并停用致敏药物。急性期系统使用糖皮质激素联合人Ig是当前国内外指南推荐的最有效治疗方法,免疫抑制剂如环磷酰胺、环孢素以及生物制剂也有成功应用到临床的报道。为了防止病情反复,糖皮质激素的给药时间须延长至2~3个月,即使临床症状消失,仍需逐步减少糖皮质激素剂量。但对于HIV感染者/艾滋病病人使用糖皮质激素治疗仍存在争议^[5,8]。

3.2 HIV感染如何参与DIHS/DRESS发病 HIV感染可影响重症药疹的发病机制和临床表现。对于HIV阳性的重症药疹病人,CD4⁺T细胞的减少、免疫紊乱和糖皮质激素的应用等可使人疱疹病毒、EB病毒和巨细胞病毒持续激活。另外,HIV感染可使T细胞和B细胞的功能异常,异常的Th1/Th2和过度活化的CD8⁺T细胞介导的促炎反应,这些都增加了HIV感染者/艾滋病病人对药物过敏的易感性^[9-10]。

3.3 HIV/AIDS病人药疹特点 HIV感染者/艾滋病病人常合并各种机会性感染、恶性肿瘤、代谢紊乱等,用药频率增多,药物代谢产物在体内堆积,这些都使HIV感染者/艾滋病病人药疹的发病率增加,并且不同于HIV阴性病人的常见致敏药物(抗生素、中药、解热镇痛药),HIV感染者/艾滋病病人常见的致敏药物为抗逆转录病毒治疗药物、抗结核药物和磺胺类药物。因此对于无过敏史的HIV感染者/艾滋病病人,在临床选择用药时需警惕药物不良反应特别是重症药疹的发生^[11]。张维等^[12]报道HIV感染合并重症药疹者常发生多器官功能障碍,尤其是肝功能受累者可高达82.5%,明显高于HIV阴性

病人。

4 小结

DIHS/DRESS可使多系统受累,临床表现高度异质性,且潜伏期长,导致不易识别,临床医师需提高对DIHS的认识,做到早期诊断和治疗对于本病的预后具有显著的影响。此外,在HIV感染者/艾滋病病人临床用药时应警惕药物不良反应的出现。本例也提示,对可疑病例应详细病史采集、追问性接触史,及时行传染病筛查。

参考文献

- [1] KARDAUN SH, SIDOROFF A, VALEYRIE-ALLANORE L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?[J]. Br J Dermatol, 2007, 156(3):609-611.
- [2] CHO YT, YANG CW, CHU CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6):1243.
- [3] 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.
- [4] SHARIFZADEH S, MOHAMMADPOUR AH, TAVANAEE A, et al. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(3):275-289.
- [5] 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.
- [6] MIYAGAWA F, ASADA H. Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS)[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):2147.
- [7] HAMA N, ABE R, GIBSON A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10(5):1155-1167.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.004.
- [8] CARDONES AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome[J]. Clin Dermatol, 2020, 38(6):702-711.
- [9] TANG JT, LI YY, ZHANG Y, et al. HIV infection confers distinct mechanisms in severe drug eruption: endogenous virus activation with aberrant Th2/Th1 and CD8⁺ T cells function[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(6):1005-1013.
- [10] PETER J, CHOSHI P, LEHLOENYA RJ. Drug hypersensitivity in HIV infection[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2019, 19(4):272-282.
- [11] 张维, 李奇穗, 邓长刚, 等. HIV阳性合并药疹患者93例临床特征分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(10):1136-1140.
- [12] 张维, 李奇穗, 邓长刚, 等. 40例HIV合并重症药疹临床分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(11):780-784.

(收稿日期:2022-12-11,修回日期:2023-01-13)