

· 老年人心肾疾病专栏 ·

组合式血液净化联合甲泼尼龙治疗别嘌醇超敏综合征1例

孙 琪¹, 沈淑琼¹, 高素琴², 龚春水¹, 梁 萌^{1*}

(¹厦门大学附属成功医院肾内科, 厦门 361003; ²厦门长庚医院肾内科, 厦门 361002)

【关键词】别嘌醇; 药物毒性; 组合式血液净化; 甲泼尼龙

【中图分类号】R971.1; R595; R977.11

【文献标识码】B

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2014.00034

1 临床资料

1.1 一般资料

患者男性, 77岁, 既往有糖尿病病史14年, 高血压病史5年余, 糖尿病性肾病3年, 2012-03-21因血尿酸高服用别嘌醇(allopurinol, 0.1g/d), 既往血肌酐160 μ mol/L左右, 于2012-05-01突发双手及腹部针尖大小皮疹, 伴瘙痒, 发热, 体温最高38 $^{\circ}$ C, 无关节肿痛, 门诊查血尿酸159.6 μ mol/L, 停用别嘌醇, 抗过敏、抗感染、保护毛细血管、补钙及对症处理, 症状好转不明显, 逐渐出现全身红疹伴瘙痒, 体温最高38.4 $^{\circ}$ C, 于2012-05-14入住厦门大学附属成功医院。

1.2 入院后检查及诊断

入院查体: 体温37.9 $^{\circ}$ C, 脉搏98次/min, 呼吸24次/min, 服降压药后血压118/62mmHg(1mmHg=0.133kPa)。神志清晰, 慢性病容, 除面部外全身其他部位大片皮疹, 呈鲜红色, 融合成片, 部分表面可见针眼大小水泡, 上肢可见黄豆大水疱数个, 四肢轻度水肿, 全身浅表淋巴结无肿大及压痛。咽部不红, 扁桃体无肿大, 双肺呼吸音粗, 双下肺可闻及湿性啰音, 心率98次/min, 律齐, 未闻及病理性杂音, 足背动脉搏动减弱, 双下肢无水肿。尿常规: 蛋白(++), 潜血阴性, 白细胞阴性。超敏C反应蛋白133mg/L。血常规: 红细胞计数 3.6×10^{12} /L, 血小板计数 218×10^9 /L, 白细胞计数 8.10×10^9 /L, 中性粒细胞77.5%, 嗜酸性粒细胞 0.31×10^9 /L; 生化检查: 丙氨酸氨基转移酶56U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶22U/L, 尿素27.5mmol/L, 肌酐381.0 μ mol/L, 胱抑素C 7.69mg/L, 二氧化碳16mmol/L, 葡萄糖12.48mmol/L, 钠133.0mmol/L, 肌酸激酶44U/L, 三酰甘油3.32mmol/L, 尿酸526.2 μ mol/L, 铁饱和度25.1%。诊断: (1)别嘌醇超敏综合征(allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS), 急性肾损伤; (2)急性过敏性间质性肾炎; (3)2型糖尿病, 糖尿病性肾病; (4)高血压3级, 极高危; (5)肺部感染; (6)双侧股动脉支架置入术后; (7)完全性左束支传导阻滞。

1.3 治疗经过

入院后患者逐渐出现尿量减少, 全身水肿加重, 5月15日尿量<400ml, 血肌酐升至488.0 μ mol/L, 全身皮疹加重, 经肾内科会诊后立即右侧颈内静脉置管, 血液灌流2h、血浆置换2000ml, 并行激素冲击治疗及连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT), 连续2d, 2012-05-17之后皮疹渐增多, 颜面部及双上肢融合成片, 四肢皮肤可见散在张力性水泡, 血压继续增高, 中心静脉压升高, 患者诉胸闷、气喘, 听诊患者双肺可闻及湿性啰音, 继续给予激素冲击、血浆置换、CRRT、抗感染、营养支持等治疗。7d后病情稳定, 皮疹渐消退, 血压恢复既往水平, 中心静脉压降至正常范围, 胸闷、气喘缓解, 每日尿量>1000ml, 停止CRRT。(1)抗过敏。患者入院后皮疹进行性加重, 及时给予甲泼尼龙(methylprednisolone)冲击治疗, 5月14日氢化可的松(hydrocortisone)300mg, 5月15日至22日, 甲泼尼龙依次200, 320, 460, 200, 200, 160, 80, 60mg, 5月23日起, 甲泼尼龙40mg维持; (2)组合式血液净化。入院后2012-05-15先予血液灌流1次, 再行血浆置换, 每次2L, 每次2h, 共行7次血浆置换, 并行连续性静脉静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)。5月15日开始72h连续不间断血液滤过, 5月17日患者颜面部及双上肢皮疹融合成片, 四肢皮肤可见散在张力性水泡, 血压继续增高, 中心静脉压升高, 患者诉胸闷、气喘, 听诊患者双肺可闻及湿性啰音, 肝功能较前进展, 继续给予激素冲击、血浆置换、CRRT、抗感染、营养支持等治疗。CRRT逐渐改为每日12h和10h, 5月22日停用CVVH。(3)抗感染。5月14日予注射用哌拉西林(piperacillin)/舒巴坦钠(sulbactam)3.75g/次, 2次/d; 16日开始予注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠(舒普深, cefoperazone sodium and sulbactam sodium, Sulperazon)3.0g/次, 2次/d, 5月24日改为1.5g/次, 1次/12h。(4)静脉注射人免疫球蛋白: 5月15日至16日予5瓶(12.5g/d), 17日至20日予11瓶

(27.5g/d), 21日至25日予5瓶(12.5g/d)。(5)控制血糖: 根据血糖监测水平, 胰岛素控制血糖。

1.4 结果

2012-05-22患者皮疹基本消退, 肝功能恢复正常, 血肌酐恢复至既往水平, 于2012-06-08出院。出院后患者激素逐月减量, 于半年后完全停用, 继续予降糖、降压、保肾及用结肠透析机行全段结肠透析及中药保留灌肠, 2次/周, 至今已1年。2013年8月初患者复查血肌酐180.00 μ mol/L、尿酸348.00 μ mol/L, 血红蛋白120.00g/L, 肝功能正常。

2 讨论

别嘌醇为次黄嘌呤的异构体, 别嘌醇及其代谢产物异黄嘌呤均能抑制黄嘌呤氧化酶, 使次黄嘌呤及黄嘌呤不能转化为尿酸, 即尿酸合成减少从而降低血尿酸浓度。由于其半衰期长(14~28h), 代谢产物不易排出体外, 且与原型药物共同构成过敏原而延长过敏反应, 因此其引起的重症药疹病程长, 易反复。

AHS发生机制目前仍不明确, 可能与药物代谢动力学受损及药物代谢产物在体内蓄积有关^[1]。有分析认为别嘌醇的代谢产物别嘌醇二醇与人的核糖核酸结合形成别嘌醇核糖核苷酸, 作为抗原刺激机体产生抗体, 该抗体与体内正常嘌呤、核糖核蛋白和核酸起交叉免疫反应, 导致病程超过抗原本身持续时间^[2]。而生物基因组学研究显示, 别嘌醇诱发的史蒂芬-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)与中毒性表皮坏死脱落征(toxic epidermal necrolysis, TEN)皮肤反应与患者携带的人类白细胞抗原(基因型座)B [human leukocyte antigen (locus) B, HLA-B*5801]有高度的相关性。一项台湾的研究表明, 51例因服用别嘌醇而发生重症过敏的患者全部携带HLA-B*5801, 携带率为100%; 而纳入研究的135例不过敏患者仅15%携带此基因。因此, HLA-B*5801携带者较非携带者有超过500倍的风险会对别嘌醇产生严重的过敏反应^[2-5]。

对肝肾功能不全的患者和老年人应慎用别嘌醇, 并应减少剂量。本例患者入院前用别嘌醇0.10g/d, 根据患者入院前血肌酐, 估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)为35.94ml/min, 此剂量无过错, 别嘌醇在体内蓄积与高龄、糖尿病性肾病、动脉硬化、慢性肾功能不全都有关系。

别嘌醇与哌拉西林、阿莫西林(amoxicillin)等 β 内酰胺类药物合用会使皮疹发生率增高, 皮损加重。本例患者在已有皮疹情况下使用哌拉西林/舒巴坦钠致使症状进一步加重, 治疗更为困难。

近来已有用大剂量免疫球蛋白静脉冲击疗法治疗重症药疹的报道^[6], 对该患者的治疗除了停药别嘌醇、激素抗过敏、保肝、抗感染、营养支持、加强皮肤黏膜护理外, 笔者及时采用丙种球蛋白冲击、组合式血液净化法(即血

液灌流联合血浆置换、连续性血液滤过)治疗, 患者皮疹渐消退, 肝肾功能恢复至发病前水平。在别嘌醇引起的药疹治疗中加用血液灌流治疗, 能清除体内蓄积的过敏药物及其代谢产物^[7]。血浆置换是将血液分离为血浆和细胞成分, 弃去血浆, 把细胞成分和所需补充的白蛋白、新鲜血浆及平衡液等输回体内, 达到清除毒素的目的。适用于清除与血浆蛋白结合率高(>60%), 又不易被血透或血液灌流所清除的药物、毒物或其他疾病因子。本例患者在入院时已存在肺部感染, 入院后因尿量减少、出现心功能衰竭, 经抗生素治疗同时联合CVVH治疗, 最终抢救成功。CVVH具有常规血液透析所无法比拟的优势, 其血流动力学稳定、溶质清除率高, 为营养支持及静脉用药提供了充足的保障, 还可清除炎症介质。

【参考文献】

- [1] Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome[J]. Australas J Dermatol, 2013. doi: 10.1111/ajd.12085. [Epub ahead of print]
- [2] Luo J, Zheng FZ, Pan WL. Allopurinol-induced hypersensitivity syndrome: 16 cases analysis[J]. Zhejiang Prev Med, 2004, 16(4): 70-71. [罗静, 郑福兆, 潘卫利. 别嘌醇药疹16例分析[J]. 浙江预防医学, 2004, 16(4): 70-71.]
- [3] Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(11), 4134-4139.
- [4] Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. Pharmacogenomics, 2008, 9(11): 1617-1622.
- [5] Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs[J]. Pharmacogenet Genomics, 2008, 18(2): 99-107.
- [6] Khoo BP, Leow YH. A review of inpatients with adverse drug reactions to allopurinol[J]. Singapore Med J, 2000, 41(4): 156-160.
- [7] Qiu L, Wang Z, Wan Z. Case report of hemoperfusion on adjunctive treating serious drug eruption[J]. J Appl Clin Pediatr, 2008, 23(2): 98. [丘力, 王峥, 万智. 血液灌流辅助治疗重症药疹1例[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(2): 98.]

(编辑: 王雪萍)