·病例报告·

高龄中毒性表皮坏死松解症1例及文献复习

杨卉*,李放,苏卫红,胡东辉
(首都医科大学附属复兴医院综合科,北京 100038)

【关键词】 老年人,80以上;表皮坏死松解症,中毒性;抗生素
【中图分类号】 R592;R751 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.01.015

中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)是一种少见的严重皮肤黏膜反应,最常由药物引发,其临床特征为水疱、表皮剥脱和多部位黏膜炎,可伴系统功能紊乱。TEN起病急、进展迅速,死亡率高达30%[1]。现将首都医科大学附属复兴医院综合科收治的1例高龄TEN患者的临床资料报道如下,并进行文献复习。

1 临床资料

患者男性,87岁,主因"发热5 h"于2018年7月6日收于我科治疗。入院前5 h无明显诱因出现发热,伴咳嗽、咯痰,外院查血白细胞8.17×10^9/L,中性粒细胞百分比68.8%,C-反应蛋白42.4 mg/L,胸部CT示左下肺支气管扩张合并感染,予厄他培南抗感染后未见好转,遂转入我院治疗。

既往病史 支气管扩张病史60余年,2型糖尿病病史20余年,对莫西沙星过敏。

入院查体 体温38.2℃,脉搏78次/min,呼吸18次/min,血压120/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神清语利,咽部充血,双扁桃体不大,双肺呼吸音粗,双下肺可闻及湿罗音、左侧为著,心腹查体未见明显异常。

诊疗经过 入院后考虑"支气管扩张合并感染",予拉氧头孢(2 g,1次/12 h)抗感染治疗1周,第3天体温恢复正常,咳嗽、咯痰好转。第12天受凉后再次发热,复查血常规,白细胞正常,中性粒细胞百分比89.5%,C-反应蛋白12.1 mg/L,考虑"急性上呼吸道感染",予清热解毒口服液治疗,症状未见好转,同时颈部、前胸、背部、下肢间断出现散在充血性皮疹,予口服抗过敏药物治疗,症状仍有反复。第15天出现咽痛、吞咽困难、口腔溃疡,伴乏力,耳鼻喉和口腔科会诊后考虑"急性会厌炎、疱疹",予布地奈德雾化、西吡氯胺及康复新交替漱口,症状好转,同时血培养(需氧菌)结果显示"人葡萄球菌亚种",予美洛西林钠舒巴坦(3.125 g,1次/8 h)抗感染治疗1周,体温恢复正常。第3周再次发热,皮疹较前加重,立即停用美洛西林钠舒巴坦,更换为厄他培南(1 g,1次/d)抗感染,继续口服抗过敏药物,并予静脉滴注维生素C及葡萄糖酸钙治疗。更换抗生素次日晚突发寒战、高热,体温最高达39.2℃,并出现意识丧失、呼吸和心跳骤停、血压下降,给予吸痰、心肺复苏,静脉注射肾上腺素和多巴胺兴奋心肌、升压,静脉输注羟乙基淀粉氯化钠扩容补液,意识、生命体征恢复,同时发现全身皮疹进行性加重,面部、躯干、四肢突发非典型红斑、紫癜样斑点,皮肤疼痛明显,立即停用厄他培南。第23日躯干、四肢新发较多水疱及大疱,前胸、背部多发大片表皮剥脱,口腔黏膜、生殖器黏膜糜烂,眼结膜充血、分泌物增多,考虑TEN,予(1)皮肤创面及黏膜护理:皮肤创面采用1∶2 000黄连素溶液湿敷、百多邦外用后油纱覆盖;口腔黏膜糜烂面采用碳酸氢钠溶液漱口,百多邦外用后油纱覆盖;眼部护理;(2)静脉滴注人免疫球蛋白(25 g/d,3 d疗程)和甲泼尼龙琥珀酸钠(40~80 mg/d,2周疗程);(3)放置胃管,给予肠内营养支持。在发病高峰,活化部分凝血活酶时间延长至54.6 s,纤维蛋白原降至0.74 g/L,血白蛋白降至16.4 g/L,血糖>14 mmol/L,碳酸氢根<20 mmol/L,尿素氮>15 mmol/L,肌酐>140 μmol/L,多次输注新鲜冰冻血浆、纤维蛋白原、人血白蛋白治疗。治疗2周后病情趋于稳定,全身皮肤损伤明显好转,创面逐渐愈合,开始脱皮,未见新发皮疹及继发感染,停用甲泼尼龙琥珀酸钠,凝血功能、肾功能基本恢复正常,血糖控制满意,血白蛋白25.4 g/L,治疗过程中患者的皮损情况对比见图1。

2 讨 论

TEN是一种少见的急性重症皮肤病,发病率不超过百万分之二,任何年龄均可发生,男女比例约1∶2[1,2]。TEN的特点如下:(1)起病急骤,先在躯干上部、四肢近端和面部突发非典型靶形红斑、紫癜样斑点,随后出现水疱和大疱,皮损迅速融合成片、泛发全身;(2)进展迅速,出现广泛的表皮坏死剥脱[面积>30%总体表面积(total body surface area, TBSA)];(3)易发生水电解质失衡、低血容量性休克、脓毒症以及重要器官功能衰竭,与严重烧伤极为相似[1-3]。该例患者为高龄男性,明确TEN诊断的原因如下:(1)发病前使用过多种抗生素治疗,有发热、乏力、咽痛、吞咽困难等前驱症状;(2)皮肤病变起病急骤,躯干、四肢及面部突发非典型红斑、紫癜样斑点,随后出现水疱、大疱,迅速融合成片、泛发

收稿日期:2019-05-12;接受日期:2019-07-24
通信作者:杨卉,E-mail:hyang12@sina.cn



图1 TEN患者皮损图片

Figure 1 Skin lesions of the patient with TEN

A: 3rd day; B: 7th day; C: 14th day; D: 21st day. TEN: toxic epidermal necrolysis.

全身,出现大片表皮剥脱(面积>30%TBSA);(3)皮肤疼痛明显;(4)黏膜病变表现为眼结膜充血、分泌物增多,口腔及生殖器黏膜糜烂;(5)出现血压下降、呼吸和心跳骤停、凝血功能异常、低蛋白血症、肾功能不全等多器官功能紊乱。

TEN需与以下疾病鉴别。(1)Stevens-Johnson(SJS)综合征。SJS综合征和TEN是同一疾病的连续过程,区别主要在于表皮剥脱面积,SJS综合征常<10%TBSA[1]。(2)多形红斑。多形红斑常与单纯疱疹病毒感染有关,极少与药物有关,表皮剥脱面积常<10%TBSA。(3)金黄色葡萄球菌烫伤样综合征。金黄色葡萄球菌烫伤样综合征常由某些葡萄球菌菌株产生的表皮松解性毒素导致,常见于新生儿和年幼儿童,表现为泛发性红斑,随后迅速发生松弛性水疱和表皮剥脱,但通常不累及黏膜。(4)泛发性大疱性固定性药疹。该病极为罕见,表现为广泛的红色或褐色斑疹或斑块,上覆大的松弛性大疱,但通常无黏膜受累,停药后1~2周可消褪。

药物是TEN的最主要触发因素,常见的致敏药物包括别嘌呤醇、芳香族抗癫痫药、磺胺类抗生素、非甾体类抗炎药等,另外,约有1/3病例的病因不可识别[1,2,4]。对于TEN患者,识别致病药物至关重要,早期停药可以防止再次暴露,改善预后。本例患者发病前使用过多种抗生素治疗(厄他培南、拉氧头孢、美洛西林钠舒巴坦),尚不能明确归因于某一药物。

法国学者于2000年建立了TEN严重程度量表(severity-of-illness score for TEN,SCORTEN)评分系统,由年龄、有无恶性肿瘤、心率、表皮剥脱面积、血清尿素、血糖及碳酸氢盐7个参数组成,获得了西方学者的广泛认可,用于评估TEN的严重程度、确定治疗方案以及预测预后[5]。国内学者回顾性分析评估了SCORTEN评分系统在国内SJS/TEN患者中的适用性,结果显示,该评分能够很好地预测患者的死亡率[6]。本例患者为高龄、表皮剥脱面积>30% TBSA、血糖>14 mmol/L、碳酸氢根<20 mmol/L、血尿素氮>15 mmol/L,SCORTEN评分为5分,预测其死亡率高达85%。

治疗TEN除了应积极甄别致敏药物并立即停用之外,同时还要启动支持治疗[1,2]。TEN的支持治疗与严重烧伤相似,包括皮肤创面及黏膜的护理、液体及电解质管理、营养支持、疼痛管理以及感染的预防与治疗等,从而避免致死性并发症的发生[7]。由于真皮剥脱处水分流失过多,患者可出现液体及电解质失衡,但补液量比同等累积面积烧伤患者的需求量少约1/3。患者处于分解过度状态,早期通过肠内营养支持能改善患者营养状况、促进创面愈合,但置入胃管时操作要格外细致,最大程度避免对受累黏膜的损伤。目前尚无针对TEN的明确药物治疗方案,几种免疫抑制剂及免疫调节疗法已在临床实践中应用,全身性皮质类固醇、注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIG)、环孢素是最常用的治疗方法[1,8,9]。国内外的一些研究显示[10,11],联合使用全身性皮质类固醇及IVIG较单独使用全身性皮质类固醇的疗效更好。本例患者在诊治过程中,我们首先停用了一切可能的致敏药物,进行皮肤创面及黏膜的护理,与此同时,建立静脉通路,维持患者的液体平衡,动员患者放置胃管,尽早开始肠内营养支持治疗;在药物方面,我们采用IVIG联合甲泼尼龙琥珀酸钠的治疗方案;诊治过程中,加强对病情监控,尤其是对血流动力学、水电解质平衡、感染、血糖、肝肾功能等的监测。总体疗效较为满意。

综上所述,TEN 进展迅速、病情凶险,及时、准确诊断、进行病情评估并予以规范化治疗对缓解病情及改善预后非常关键。

【参考文献】

[1] Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, *et al*. U. K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016[J]. Br J Dermatol, 2016, 174(6): 1194-1227. DOI: 10.1111/bjd.14530.

[2] Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12). pii: E2135. DOI: 10.3390/ijms17122135.

[3] Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, *et al*. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults[J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(7): 1387-1397. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.023.

[4] White KD, Abe R, Ardern-Jones M, *et al*. SJS/TEN 2017: building multidisciplinary networks to drive science and translation[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(1): 38-69. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.023.

[5] Bansal S, Garg VK, Sardana K, *et al*. A clinicotherapeutic analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with an emphasis on the predictive value and accuracy of score of toxic epidermal necrolysis[J]. Int J Dermatol, 2015, 54(1): e18-e26. DOI: 10.1111/ijd.12466.

[6] 王昱璐, 左亚刚, 刘洁, 等. SCORTEN 评分对中毒性表皮坏死松解症和 Stevens-Johnson 综合征评估分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(9): 651-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.09.011.
Wang YL, Zuo YG, Liu J, *et al*. Prognostic accuracy of the SCORTEN scoring system in patients with toxic epidermal necrolysis or Stevens-Johnson syndrome[J]. Chin J Dermatol, 2016, 49(9): 651-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.09.011.

[7] 范利. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.002.
Fan L. Expert consensus on diagnosis and treatment of infection-induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.002.

[8] Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies[J]. Int J Dermatol, 2015, 54(1): 108-115. DOI: 10.1111/ijd.12423.

[9] Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures[J]. Adv Ther, 2017, 34(6): 1235-1244. DOI: 10.1007/s12325-017-0530-y.

[10] 韩永智, 韩芳, 赵文伟, 等. 糖皮质激素单用或联合丙种球蛋白治疗 SJS/TEN 的临床疗效: 基于 SCORTEN 评分的回顾性分析[J]. 广州医药, 2016, 47(2): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2016.02.015.
Han YZ, Han F, Zhao WW, *et al*. Efficacy of single corticosteroid or with intravenous immunoglobulin in the treatment of SJS/TEN: a SCORTEN-based retrospective analysis[J]. Guangzhou Med, 2016, 47(2): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2016.02.015.

[11] Aihara M, Kano Y, Fujita H, *et al*. Efficacy of additional *i.v.* immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. J Dermatol, 2015, 42(8): 768-777. DOI: 10.1111/1346-8138.12925.

(编辑: 吕青远)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自 2017 年 1 月起,我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码,应著录,列于末尾。

示例:

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话: 010-66936756
网址: www.mode301.cn
E-mail: zhlndqg@mode301.cn