· 老年共病慢病典型病例专栏 ·

老年人 Dress 综合征一例

唐慧明,赵蕾*,邓泽熙
(中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院干部病房,广西 桂林 541002)

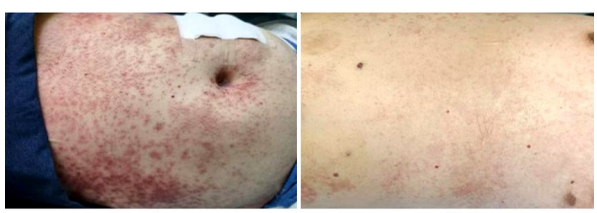
【关键词】 老年人;皮疹;药物反应
【中图分类号】 R592 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.07.107

1 临床资料

患者男性,62 岁,因发热 9 d 伴腹胀、胸闷、躯干皮疹 1 周于 2024 年 7 月 9 日来本院就诊。患者于 2024 年 6 月 30 日下午无明显诱因出现发热,最高体温 39.5 ℃,无寒战、咳嗽、咳痰、头痛、腹痛、关节疼痛等不适,当地卫生所给予抗感染治疗无好转,躯干出现皮疹,伴有胸闷及腹胀,转至当地医院予以头孢哌酮舒巴坦钠抗感染治疗,仍反复发热,夜间明显,食欲下降,无其他不适,7 月 9 日入住本科室。既往史、个人史:有 2 型糖尿病、高血压病 2 级(很高危)、冠心病等病史;否认消化性溃疡等病史,可疑"磺胺"过敏史,否认旅行史、特殊药物接触史。

入院检查 血常规:白细胞 6.06×10^9/L、血红蛋白 116 g/L、血小板 196×10^9/L、淋巴细胞百分比 41.7%、中性粒细胞百分比 45.4%、嗜酸性粒细胞百分比 3.6%。肝肾功能、感染指标:丙氨酸氨基转移酶 145 U/L、门冬氨酸氨基转移酶 172 U/L,肌酐 160 μmol/L、随机血糖 11.9 mmol/L、降钙素原 0.868 ng/ml、C 反应蛋白 37.59 mg/L,病毒核酸筛查均阴性,余常规检查无明显异常。

治疗经过 入院后考虑"非典型病原体感染",予以盐酸多西环素片口服、莫西沙星注射液静脉滴注抗感染,甲强龙 40 mg 静脉滴注抑制炎症反应,并给予其他对症治疗。患者体温峰值下降,波动在 36 ℃ ~ 38 ℃,但躯干皮疹较前增多(图 1A),皮肤科专科医师根据皮疹表现考虑为"麻疹样红斑",加用氯雷他定口服及炉甘石洗剂外用,无好转。7 月 15 日外周血涂片结果:异型淋巴细胞 13%。血液科会诊考虑:传染性单核细胞增多症可能性大,皮疹考虑药物过敏可能。停用可疑药物(呋塞米,因其含与磺胺类药物相似的化学结构成分),继续激素、抗感染等治疗,效果仍不佳。患者持续发热全身皮疹增多,入院各项检查结果:骨髓穿刺活检未见明显异常;腹部 CT 检查提示肝门、腹膜后、肠系膜脂肪间隙、直肠周围间隙、双侧腹股沟区多发淋巴结肿大、两肺多发结节。因患者治疗效果欠佳,7 月 16 日举行多学科会诊,考虑传染性单核细胞增多症,淋巴瘤待排查,建议暂停激素,予皮疹处皮肤病理活检,同时完善 EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)检查。7 月 17 日外检结果:EBV 全套检查阴性;皮肤活检结果:真皮层血管周围见大量淋巴细胞、浆细胞浸润,真皮层纤维组织增生伴玻璃样变性。停用激素后患者体温再度升高,39.8 ℃ ~ 40.0 ℃,全身皮疹再次增多、伴瘙痒。7 月 19 日各项结果进一步恶化,血常规:白细胞 20.21×10^9/L,中性粒细胞百分比 59%,嗜酸性粒细胞百分比 12%。肝肾功能:丙氨酸氨基转移酶 501 U/L、门冬氨酸氨基转移酶 197 U/L、肌酐 254 μmol/L、乳酸脱氢酶 512 U/L。第 2 次多学科会诊,家属补充患者曾服用过"羟苯磺酸钙",考虑 Dress 综合征,淋巴瘤待排查。予大剂量甲强龙(80 mg/d)及丙种球蛋白(5%,500 ml/d)冲击治疗 3 d,效果明显,皮疹减少,体温逐渐正常,激素酌情减量。8 月 11 日患者再次发热并腹部皮疹较前增多;8 月 12 日外送血液病原体靶向高通量测序检查,人类疱疹病毒 6 型序列数 11291 等,加用注射用更昔洛韦 0.15 g 治疗后体温正常(图 2);8 月 17 日患者无发热,腹部皮疹较前明显好转(图 1B),自动出院;9 月 12 日患者门诊复诊,未再发热,皮疹亦未复发。



A B

图 1 患者腹部皮疹

Figure 1 Patient's abdominal rash

A: abdominal rash on 12 July; B: abdominal rash on 17 August.

2 讨 论

Dress 综合征是一种可能致命的全身性药物反应,可损伤皮肤等多个器官,特点为潜伏期长,伴血液系统异常、皮疹和器官损害[1]。本病具体发病率不详,致死率可达 10%[2]。Dress 综合征的发病机制目前尚未完全阐明,一般认为是由 $CD8^+T$ 细胞介导、针对药物及其活性代谢产物的迟发性超敏反应。除涉及药物代谢过程中的相关酶缺陷外,还涉及药物的遗传易感性、理化特性、影响药物代谢或排泄的基础疾病、潜伏感染病毒的再激活、机体免疫状态等因素。这些因素如

收稿日期:2024-11-21;接受日期:2024-12-30
通信作者:赵蕾,E-mail:1906807628@qq.com

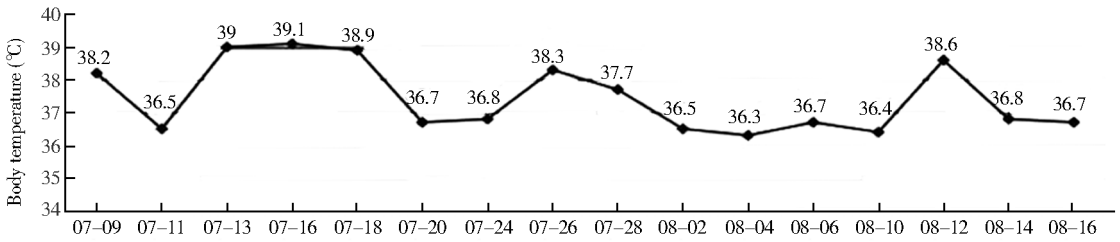


图2 体温随时间变化趋势图

Figure 2 Change of body temperature over time

何相互作用导致疾病发生,目前尚不清楚[3]。据推测,N-乙酰转移酶2、人类白细胞抗原不同等位基因的表达、细胞色素P450亚型等药物代谢酶异构体及P糖蛋白等药物转运体相关基因变异,可能影响机体对药物超敏反应的遗传易感性[4]。Dress综合征患者可出现疱疹病毒的激活,包括EBV、人疱疹病毒6型(human herpes virus 6,HHV-6)等,这可能是致敏药物诱导免疫抑制的结果[5]。早期皮损多为散在麻疹样斑疹或斑丘疹,也可为荨麻疹或湿疹样,少数可出现紫癜和无菌性脓疱等损害[6]。约76%~80%的病例检测到HHV6或EBV阳性,提示病毒感染诱发的再激活可能促进疾病的发展。Dress综合征表现出广泛的临床特征,常导致误诊,典型临床特征包括在服用致病药物后的3周至3个月内出现皮疹和发热。90%以上的患者体温≥38.5 ℃;50%~75%的患者出现淋巴结肿大;90%以上的患者出现血液异常,如嗜酸性粒细胞增多。一项大型前瞻性研究中,91%的患者有内脏器官受累,肝脏为主,占75%,其次为肺、肾。对于近期服用新药并出现发热和皮疹的患者,均应考虑Dress综合征的可能。临床上主要与病毒感染相关疾病(如传染性单核细胞增多症)、其他类型药疹(剥脱性皮炎等)相鉴别[7]。建议对患者进行全面的实验室检查,尽管初次检测结果正常,频繁的监测仍至关重要,以及时发现内脏器官受累的证据。对于疑似Dress综合征患者,初始实验室评估旨在确诊、排除类似Dress综合征的其他疾病,并评估内脏损伤的严重程度和范围。此病可危及生命,主要死因为肝细胞坏死[8]。此外,存在病毒感染可能标志着病程迁延,也是疾病严重程度的预后因素。

患者以发热、皮疹等入院,入院后常规治疗无效,积极完善相关检查排除了传染性单核细胞增多症、淋巴瘤等。家属补充病史患者约1个月之前曾服用过“羟苯磺酸钙片”,且该药为患者近期唯一增加的新药,2024年4月7日国家药监局发布公告决定对羟苯磺酸钙口服制剂的不良反应中增加该药可能导致Dress综合征。结合此例患者病例特点,包括(1)迟发性皮疹(服药至皮疹时间>3周),(2)2个部位以上的淋巴结肿大,(3)体温>38 ℃,(4)肝功能明显异常,(5)嗜酸性粒细胞≥1.5×10^9/L,(6)复发病程等[9],综合考虑诊断为Dress综合征。Dress综合征发病的核心环节是嗜酸性粒细胞浸润皮肤并导致组织损伤,而糖皮质激素可以诱导嗜酸性粒细胞凋亡,此外Dress综合征患者往往合并有病毒感染,而人血提取的丙种球蛋白含有广谱的抗病毒、抗细菌等外源性抗体,因此加用大剂量激素及丙种球蛋白冲击治疗有效。病情反复可能与病毒感染再激活有关,其机制仍存在争议,适时使用注射用更昔洛韦等病毒治疗亦能缓解病情。羟苯磺酸钙迟发过敏罕见,早期容易忽视。因此,临床诊治过程中一定要详细询问病史及体格检查,不能放过任何蛛丝马迹,临床思维要开阔,不能局限于一个系统或者一个临床症状,同时临床医师还必须要有扎实的病理生理学知识。

【参考文献】

[1] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. Dress syndrome: part Ⅰ. Clinical perspectives[J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 68(5): 693.e1-14. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.033.

[2] Skowron F, Bensaid B, Balme B, *et al*. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (Dress): clinicopathological study of 45 cases[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(11): 2199-2205. DOI: 10.1111/jdv.13212.

[3] Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (Dress): a clinical update and review of current thinking[J]. Clin Exp Dermatol, 2011, 36(1): 6-11. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03967.x.

[4] Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, *et al*. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(3 Suppl): S60-66. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.046.

[5] Niu J, Jia Q, Ni Q, *et al*. Association of $CD8^+$ T lymphocyte repertoire spreading with the severity of Dress syndrome[J]. Sci Rep, 2015, 5: 9913. DOI: 10.1038/srep09913.

[6] Matsuda H, Saito K, Takayanagi Y, *et al*. Pustular-type drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to carbamazepine with systemic muscle involvement[J]. J Dermatol, 2013, 40(2): 118-122. DOI: 10.1111/1346-8138.12028.

[7] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. Dress syndrome: part Ⅱ. Management and therapeutics[J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 68(5): 709.e1-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.032.

[8] 王松, 尉晓冬, 许爱娥, 等. 药物超敏反应综合征后发生白癜风二例[J]. 中华皮肤科杂志, 2012, 45(6): 447-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2012.06.027.

[9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.11.002.

(编辑: 郑真真)