

别嘌醇致药物超敏综合征一例并文献复习

金虹云¹, 李倩¹, 罗蔼², 许晓嘉², 杜弢², 李晏丽²

(1. 广州医科大学附属第二医院内科, 广东 广州 510260; 2. 广州医科大学附属第二医院内分泌科, 广东 广州 510260)

摘要 报道1例使用别嘌醇后出现药物超敏综合征的HLA-B*58:01阳性患者, 并复习相关文献资料。该患者使用别嘌醇治疗20 d并停药12 d后开始出现大面积皮疹, 在予以激素、免疫球蛋白冲击治疗及抗过敏等治疗后患者病情好转。使用别嘌醇治疗前应酌情进行HLA-B*58:01筛查, 以期减少甚至避免严重相关药物不良反应的发生。

关键词 别嘌醇; 超敏反应; 药物; 不良反应; HLA-B*58:01

中图分类号: R589.7 **文献标识码**: A **文章编号**: 2095-9664(2024)01-0050-05

Allopurinol-induced drug hypersensitivity syndrome: a case report and literature review

JIN Hongyun¹, LI Qian¹, LUO Ai², XU Xiaojia², DU Tao², LI Yanli²

(1. Department of Internal Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China; 2. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China)

Corresponding author: LI Yanli, Email: liyanli0735@163.com

高尿酸血症是嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征, 非同日2次血尿酸水平超过 $420\text{ }\mu\text{mol/L}$ 即为高尿酸血症^[1]。血尿酸超过其在血液或组织液中的阈值, 可在关节中形成尿酸盐晶体并沉积, 诱发局部炎症反应及组织破坏, 即为痛风^[1]。中国高尿酸血症的总体患病率为13.3%, 痛风患病率为1.1%, 近年痛风患病率呈现明显上升和年轻化趋势^[2], 长期降尿酸治疗是根治痛风的关键。别嘌醇是第一个用于高尿酸血症和痛风治疗的黄嘌呤氧化酶抑制剂, 尤其适用于尿酸生成增多型患者。虽然别嘌醇为降尿酸的一线用药, 但其可能导致严重的皮肤反应, 且死亡率较高^[3]。随着别嘌醇所致药物不良反应的报道, 其用药安全性逐步受到广泛关注。国家食品药品监督管理总局所发布的《药品不良反应信息通报(2013)》明确指出应警惕别嘌醇引起的重症型药疹^[4]。本文结合病例探讨与别嘌醇相关的严

重皮肤不良反应的临床特征、危险因素, 及其与HLA-B*58:01的关联性^[5], 报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 54岁, 因“突发皮疹11 d, 加重伴口唇溃疡8 d”于2023年4月23日入院。患者2023年3月12日于当地体检发现血尿酸升高($731\text{ }\mu\text{mol/L}$), 即开始服用别嘌醇片 0.1 g/d 至2023年3月31日, 服药期间无诉明显不适。4月12日患者开始出现双侧大腿内侧点状红色皮疹。4月15日起患者开始出现咽痛, 伴口腔黏膜及舌尖溃疡、吞咽困难, 皮疹逐步蔓延, 胸部、腹部、背部、颜面部、双上肢、双侧大腿均可见多发红色点状皮疹, 伴眼部不适及分泌物增多, 无诉瘙痒、疼痛、发热。2023年4月17日于外院住院治疗, 入院时患者双膝关节以上皮肤表面呈多发红色点状皮疹, 胸腹部及背部红疹连成片状, 伴

口唇及咽部红肿溃疡,双眼红肿、充血、疼痛,易流泪。该院予以抗过敏、激素抗炎、解痉平喘、祛痰、抗感染、护肝、护胃治疗,患者颜面部皮疹由红逐渐转为暗红,部分呈焦痂状、伴脱屑,双眼仍有红肿疼痛,偶有咳嗽、咳痰,无胸痛、气促、发热,患处无渗液、压痛、肿胀。为进一步诊疗,我院拟以“药物性皮炎”收入院。既往有高血压及慢性乙肝病史。否认食物、药物过敏史,个人史及家族史无特殊。

入院查体:体温 36.6℃,脉搏 98 次/min,呼吸 20 次/min,血压 114/83 mmHg;神志清楚,颜面部、颈部、胸部、背部、腹部、双上肢、双侧大腿见多发暗红色点状、斑片状皮疹,双侧小腿处见散在红色点状皮疹,凸起于皮肤表面,伴脱屑,颜面部部分呈焦痂状,口腔黏膜见多发溃疡,扁桃体肿大。双眼充血水肿。双肺呼吸音清。心率 98 次/min,心律齐整。双下肢无浮肿。

实验室及影像学检查:2023年3月12日外院检查结果示白细胞 $11 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 58.2%,尿酸 731 $\mu\text{mol/L}$,嗜酸粒细胞计数、肝肾功能、心肌酶未见明显异常。2023年4月17日外院检查结果:血气分析示血 pH 值 7.413,二氧化碳分压 32.9 mmHg,氧分压 51 mmHg;白细胞 $14.37 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 82.5%;降钙素原 0.3 ng/ml, C 反应蛋白 23.68 mg/L,肌酐 226 $\mu\text{mol/L}$ (参考值范围 62~115 $\mu\text{mol/L}$),尿酸 462 $\mu\text{mol/L}$;胸部 CT 示慢性支气管炎肺气肿并双上肺多发肺大疱。2023年4月23日我院检查结果:白细胞 $21.98 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 62.5%, C 反应蛋白 40.40 mg/L,降钙素原 0.24 ng/ml;谷丙转氨酶 56 U/L(参考范围 9~50 U/L),天门冬氨酸氨基转移酶 28 U/L(参考范围 15~40 U/L),肌酐 107.8 $\mu\text{mol/L}$;HBV-DNA(-)。

治疗方案及病程演变:停用患者所有自用药物及可能引起过敏的药物,入院当日请皮肤科会诊,初步诊断:“药物性皮炎,与别嘌醇相关可能性较大”。于次日完善别嘌醇相关基因 HLA-B*58:01 送检,4月25日报告 HLA-B*58:01 基因检测阳性,进一步佐证过敏与别嘌醇相关。入院后予静脉滴注丙种球蛋白 20 mg/d(4月24日至4月28日),静脉滴注甲泼尼龙 60 mg/d(4月23日至4月28日),并予静脉推注葡萄糖酸钙 20 mg/d、口服氯雷他定片 10 mg/d 抗过敏治疗,辅以生理盐水+含漱液进行口腔护理、红霉素眼膏+羟糖甘滴眼液缓解眼部症状、表皮生长因子促进皮肤生长及护胃、基础营养支持等治

疗。4月27日复查相关指标:白细胞 $22.87 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 42%,谷丙转氨酶 105 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 57 U/L,降钙素原 0.07 ng/ml,予加用静脉滴注甘草酸单铵半胱氨酸 250 ml/d 护肝治疗。4月28日见患者双下肢小腿及足部散在点状皮疹未继续蔓延,同时患者颜面部、颈部、胸腹部、背部皮疹逐渐呈焦痂状,部分脱落见新生皮肤,患者无诉瘙痒、疼痛,未见皮肤破溃,予停用静脉滴注甲泼尼龙,调整为口服醋酸泼尼松片 10 mg/d(4月29日至4月30日)。4月30日患者冲凉后再次出现四肢散在新发红色皮疹,伴瘙痒,同时期血压控制不佳,予加用厄贝沙坦氢氯噻嗪片 162.5 mg/d,请示皮肤科会诊后加用口服药:依巴斯汀片 20 mg/d、盐酸西替利嗪片 10 g/d、富马酸酮替芬片 1 mg/次(2次/d)联合抗过敏治疗,辅以尿素乳膏及糠酸莫米松乳膏外涂患处,调整激素剂量为口服醋酸泼尼松片 15 mg/d(5月4日),静脉滴注甲泼尼龙 60 mg/d(5月4日至5月6日)。5月6日见患者全身皮疹未继续蔓延,面部焦痂基本脱落,予减少激素用量为静脉滴注甲泼尼龙 40 mg/d(5月7日至5月8日)。5月9日见患者面部皮肤呈暗红色,颈部、躯干见褐色斑疹、薄痂,四肢散在的红色斑疹基本消退;患者诉眼部疼痛基本缓解,口唇及口腔内溃疡基本愈合,无发热,可进食软食,二便正常。遂于同日办理出院,最后诊断:药物超敏综合征(别嘌醇)伴多器官损害(肝、肾)。出院时口服激素用量:醋酸泼尼松片 40 mg/d。出院后于5月18日复查:白细胞 $12.02 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 53.7%,谷丙转氨酶 49 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 51.81 U/L, C 反应蛋白 14.4 mg/L,尿酸 478 $\mu\text{mol/L}$,肌酐 88.3 $\mu\text{mol/L}$ 。患者全身皮肤色泽恢复正常,未见皮疹及脱屑。患者治疗过程中不同部位的皮疹改变见图1。

2 讨论

国内外学者均建议在痛风发作控制后 2~4 周开始降尿酸治疗,已服用相关药物治疗的患者,急性发作期不建议停药^[2]。别嘌醇作为治疗高尿酸血症和痛风的一线药物,通常耐受性较好,但其可能引起罕见的潜在致命的别嘌醇超敏综合征(allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS),通常表现为皮疹如 Stevens-Johnson 综合征(SJS)或中毒性表皮坏死松解症(TEN)、嗜酸性粒细胞增多症、肝炎和肾衰竭等^[6]。临床上与 AHS 的相关死亡率达



图1 患者治疗过程中不同部位的皮疹改变

18%~32%^[7]。发生 AHS 的危险因素包括女性、高龄、肾功能损害、使用利尿剂、近期使用别嘌醇等。别嘌醇使用随着全球痛风患病率的增加而增加,这使更多的患者面临别嘌醇超敏反应的风险,别嘌醇超敏相关死亡率亦逐年上升。因其相对较高的死亡率,临床上使用别嘌醇时应在严格参考其适应症及禁忌症的前提下,尽可能避免其相关不良反应的发生,如在用药前进行相关基因筛查等。

AHS 的发生与 HLA-B*58:01 之间存在强相关性^[8],有研究证实 HLA-B*58:01 等位基因携带者发生 AHS 的风险显著增加^[9]。HLA-B*58:01 基因携带率在不同民族人群间存在较大差异,泰国人群中约为 8%~15%,韩国人群中约为 12%,在日本或欧洲相对较少发生^[10]。而我国汉族人群携带该基因型的概率为 10%~20%^[8],在中国人群中使用时应高度警惕别嘌醇超敏反应,一旦发生则致死率高达 30%^[11]。对于 HLA-B*58:01 阳性患者,国内外指南

均不推荐使用别嘌醇。

并非只有 HLA-B*58:01 阳性患者才会发生严重超敏反应。卢友光等^[12]报道 1 例 HLA-B*58:01 阴性患者使用别嘌醇后发生严重超敏反应综合征,患者出现大片红色斑丘疹。胡润凯等^[13]报道 1 例 HLA-B*58:01 阴性患者使用别嘌醇导致中毒性表皮坏死松解症,患者出现大面积皮疹伴口唇糜烂,转至 ICU 治疗。美国风湿病学会和临床药物基因组学联盟发布了痛风指南,推荐对亚洲人种患者进行 HLA-B*58:01 基因检测,以明确其别嘌醇过敏的风险^[14]。无论患者为何种族裔,HLA-B*58:01 阴性患者仍可能发生 SJS 或 TEN。

药物相关严重皮肤不良反应(severe cutaneous adverse drug reactions, SCAR)是 T 细胞诱导的迟发性超敏反应,包括 SJS、TEN、嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)等^[15]。这些疾病通

常表现为皮疹及严重的全身多器官受累,且具有关键临床病程的变化,相关症状通常在首次接触该药后8周内出现^[16]。本研究中患者使用别嘌醇期间并未出现相关症状,而是在治疗20 d、并停药12 d后开始出现大面积皮疹,考虑与药物超敏反应的迟发性相关。故而在用药期间及短期停药后,均需监测患者临床表现及其变化。

研究表明,别嘌醇的起始剂量是发生AHS的重要危险因素^[17]。别嘌醇进入体内后,在肝脏代谢为有活性的羟嘌呤醇,再全部经由肾脏排出体外,肾功能不全或药物剂量过大均可能导致别嘌呤醇和(或)其代谢物的血清浓度升高,进一步增加药物中毒风险^[18]。指南推荐,对于慢性肾脏病(CKD)1-2期患者,别嘌醇起始剂量100 mg/d,每2~4周增加100 mg/d,最大剂量800 mg/d;CKD3-4期,起始剂量50 mg/d,每4周增加50 mg/d,最大剂量200 mg/d;CKD5期禁用别嘌醇。

高尿酸血症和痛风是CKD、高血压、心脑血管疾病及糖尿病等疾病的独立危险因素,亦是生存期缩短的独立预测因子^[19],因此规范治疗及减少药物不良反应是当下临床治疗中亟待解决的问题。中国大陆人群HLA-B*58:01基因阳性率为11.51%,华南地区高达20.19%^[20]。临床对高危人群予以别嘌醇治疗前应考虑致死性超敏反应的潜在风险,老年患者增龄性肾功能退化可进一步加剧其风险^[21]。80岁以上患者的别嘌醇过敏相关死亡风险是普通人群的12倍。HLA基因检测的成本效益常是争论的一个重要部分,研究表明别嘌醇治疗前进行HLA-B*58:01筛查是具有明确成本效益的^[22]。

综上所述,别嘌醇所致药物超敏综合征潜伏期长、病情危重、易伴肝肾功能异常,且易复发、死亡率高。HLA基因多态性的患病率可以作为参考指标之一,从而决定哪类人群应进行预防性筛查或反应性筛查。在已知该等位基因携带率较高的患者亚组中,别嘌醇治疗前应进行HLA-B*58:01筛查,以减少甚至避免严重药物不良反应的发生。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- [2] Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(7): 1056-1059.
- [3] Stamp LK, Chapman PT. Allopurinol hypersensitivity: Pathogenesis and prevention [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(4): 101501.
- [4] 陈一萍, 张劼, 周嘉, 等. 别嘌醇药物不良反应风险因素研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(1): 137-141.
- [5] 李丽曼, 刘晓琦. 1例别嘌醇诱发严重皮肤不良反应的相关因素分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(3): 170-171.
- [6] Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. F1000Res, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-612.
- [7] Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 58(1): 25-32.
- [8] Yeo SI. HLA - B*5801: utility and cost - effectiveness in the Asia-Pacific Region [J]. Int J Rheum Dis, 2013, 16(3): 254-257.
- [9] Kloypan C, Koomdee N, Satapornpong P, et al. A comprehensive review of HLA and severe cutaneous adverse drug reactions: implication for clinical pharmacogenomics and precision medicine [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(11): 1077.
- [10] Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, et al. HLA-B*58:01 for allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: Implication for clinical interpretation in Thailand[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 186.
- [11] Chen CH, Chen CB, Chang CJ, et al. Hypersensitivity and cardiovascular risks related to allopurinol and febuxostat therapy in Asians: a population-based cohort study and meta-analysis [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 106(2): 391-401.
- [12] 卢友光, 马卫闽, 桑军军. HLA-B*5801阴性别嘌醇致超敏反应综合征1例[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 637-639.
- [13] 胡润凯, 韩伟超, 谢保城, 等. 别嘌醇致HLA-B*5801阴性患者中毒性表皮坏死松解症1例[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(6): 430-432.
- [14] Nuki G. An appraisal of the 2012 American College of Rheumatology Guidelines for the Management of Gout [J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(2): 152-161.
- [15] Fowler T, Bansal AS, Lozsádi D. Risks and management of antiepileptic drug induced skin reactions in the adult out-patient setting[J]. Seizure, 2019, 72: 61-70.

- [16] Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children[J]. Arch Dis Child, 2013, 98(12): 998-1003.
- [17] Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2529-2536.
- [18] 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(6): 463-469.
- [19] Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 123.
- [20] 金泉. 痛风诊疗最新规范[J]. 江苏卫生保健, 2021(8): 50-51.
- [21] Sato T, Cheng CL, Park HW, et al. Real-world evidence of population differences in allopurinol - related severe cutaneous adverse reactions in East Asians: A population-based cohort study[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(3): 1002-1014.
- [22] Zhou Y, Krebs K, Milani L, et al. Global frequencies of clinically important HLA alleles and their implications for the cost - effectiveness of preemptive pharmacogenetic testing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 109(1): 160-174.
- (收稿日期:2023-07-25)
(本文编辑:孙勇)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

什么样的临床研究需要注册?

目前,临床研究注册的要求是,前瞻性随机对照研究必须在研究开始前注册,观察性研究目前尚无统一要求,但有需要注册的趋势。该规定自2004年开始实行,但我国学者在临床研究注册方面的意识比较薄弱,须进一步加强。国际认可的临床研究注册网站均为免费注册,美国、澳大利亚、英国、日本及中国均有国际认可的注册网站。

WHO国际临床试验注册平台一级注册机构:澳大利亚-新西兰注册中心(ANCTR)、中国临床试验注册中心(CHiCTR)、印度临床试验注册中心(CTRIndia)、英国ISRCTN、伊朗临床试验注册中心(IranCTR)、斯里兰卡临床试验注册中心(SLCTR)、荷兰临床试验注册中心(NLCTR)、德国临床试验注册中心(GCTR)、日本临床试验注册协作网(JRCTR)、美国临床试验注册中心(ClinicalTrial.gov)、泛非临床试验注册中心(PACTR)、拉美临床试验注册中心(LACTR)等。

我国一级注册机构是中国临床试验注册中心(www.chictr.org)。2005年10月中国临床试验注册中心开始正式接受临床试验注册。要求:所有在人体中和采用取自人体的标本进行的研究,包括各种干预措施的疗效和安全性的有对照或无对照试验(如随机对照试验、病例-对照试验、队列研究及非对照研究)、预后研究、病因学研究以及包括各种诊断技术、试剂、设备的诊断性试验,均需注册并告知。中国临床试验注册中心为非盈利机构,一律免费注册。具体的注册程序请登录我国的一级注册机构网站(<http://www.chictr.org/cn/registry.aspx>)见详细介绍。

本刊对通讯作者有关事宜的通告

本刊自2007年第1期起,要求凡刊用文章须标注通讯作者及通讯作者的Email地址。特提醒作者注意:投稿时务必于文章首页作者单位下方标明通讯作者姓名及Email地址,凡新投文章内注明通讯作者的稿件,稿件相关的一切事宜(包括邮寄稿件收稿回执、退稿、稿件退修、校样、版面费、稿件处理费等)均与通讯作者联系。文内未注明通讯作者的文章,按国际惯例,本刊默认第1作者为通讯作者,并在刊登时将其姓名和Email地址脚注于文章首页左下角,且有关稿件的一切事宜与第1作者联系。