

硫酸羟氯喹致皮肤色素沉着 1 例并文献复习

王华光, 赵瑞, 刘丽宏*

(首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020)

【摘要】 目的: 提高临床对羟氯喹引起的皮肤等不良反应的认识, 减少误诊率, 给予及时适当的处理或随访。**方法:** 对 1 例使用硫酸羟氯喹治疗干燥综合征后出现的皮肤色素沉着不良反应进行描述和分析; 同时对羟氯喹所致的皮肤及其他系统不良反应进行文献复习和小结。**结果:** 羟氯喹所致的皮肤不良反应的表现呈多样性, 既可表现为皮疹、瘙痒、皮肤色素沉着, 重者也可出现重症药疹、急性泛发性发疹性脓疱病; 此外, 羟氯喹还可引起眼部病变, 视网膜病变是最严重的不良反应。**结论:** 羟氯喹是治疗风湿免疫系统疾病的常用药物, 临床医生应充分认识由其引起的各种药物不良反应, 保障药物使用的安全性及有效性。

【关键词】 羟氯喹; 皮肤色素沉着; 药物不良反应; 文献复习

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2017)09-0077-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.019

Cutaneous hyperpigmentation induced by hydroxychloroquine sulfate: a case report and review of literature

WANG Hua-guang, ZHAO Rui, LIU Li-hong*

(Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital Affiliate of Capital University of Medical Sciences, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective: To improve the identification of hydroxychloroquine-associated adverse reactions such as cutaneous hyperpigmentation, reduce the misdiagnosis rate, and give timely and proper treatment or follow-up. **Methods:** One case of skin pigmentation induced by hydroxychloroquine sulfate in the treatment of sjogren syndrome was described and analyzed. The literature was also reviewed to make a summary of cutaneous and other systems adverse reactions caused by hydroxychloroquine. **Results:** The manifestations of cutaneous adverse reactions caused by hydroxychloroquine are diverse. They can be characterized by skin rashes, itching, skin pigmentation, while severe drug eruption and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) can be seen in severe cases. In addition, hydroxychloroquine can cause eye diseases among which retinopathy is the most serious type. **Conclusion:** Hydroxychloroquine is a commonly used drug for the treatment of rheumatoid immune system diseases. Clinicians should fully recognize the variety of adverse drug reactions caused by hydroxychloroquine to ensure the safety and efficacy of drug use.

【Key words】 hydroxychloroquine; hyperpigmentation; adverse drug reaction; review of the literature

羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 是一种 4-氨基喹啉类抗疟疾药, 常用其硫酸盐, 即硫酸羟氯喹, 其抗疟作用与氯喹一样, 但毒性仅为氯喹的一半。此外, 硫酸羟氯喹还具有抗炎、免疫调节和抗凝作用^[1], 故在临床上被广泛应用于风湿性疾病、系统性红斑狼疮、干燥综合征、皮肤病等的治疗,

随之而来的不良反应也逐渐增多。目前国内外对于羟氯喹引起的皮肤色素沉着不良反应的报道较少, 本文通过以 1 例硫酸羟氯喹致皮肤色素沉着病例进行分析, 结合文献复习, 总结硫酸羟氯喹的皮肤不良反应类型及其他系统不良反应, 以期警示临床充分认识该药的不良反应。

[收稿日期] 2017-06-15

[作者简介] 王华光, 女, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85231077; E-mail: whg_007@163.com

[通讯作者] * 刘丽宏, 女, 博士, 博士生导师, 主任药师; 研究方向: 临床药学、药物基因组学、药物临床试验研究; Tel: (010)85231077; E-mail: hongllh@126.com

1 病例简介

患者,女,79岁,因“反复咳嗽、咳痰、喘憋20余年,加重1天”于2016年9月3日入院。近20余年来,患者反复出现咳嗽、咳痰、喘憋,活动耐力明显下降,易感冒,曾多次在首都医科大学附属北京朝阳医院职业病科住院治疗。此次入院前1天,患者上述症状加重,在家自服药物治疗无效。为进一步治疗,门诊以石棉沉着肺收入院。既往史:1998年诊断石棉肺I期;2013年诊断为干燥综合征(舍格伦综合征),口服硫酸羟氯喹片(赛能,0.2 g×10片)治疗;高血压病史10余年,最高收缩压180 mmHg,长期口服苯磺酸氨氯地平、缬沙坦,血压可控制在正常范围;冠心病、心功能不全病史,口服硝酸异山梨酯、阿司匹林治疗;房颤史,未用药。入院体格检查:T 36.4℃,P 80次·min⁻¹,R 20次·min⁻¹,BP 105/65 mmHg。一般情况:发育正常,查体合作。皮肤:黏膜颜色潮红,双上肢及下肢(以小腿部为著)皮肤颜色变黑,色素沉着明显,无明显瘙痒。肺部:双侧呼吸音粗,可闻及湿性罗音及吸气相干啰音。双下肢无水肿。余未见异常。实验室检查:血气分析(鼻导管吸氧2 L·min⁻¹):pH:7.45,PaCO₂:25.8 mmHg,PaO₂:140 mmHg;动态红细胞沉降率:59 mm·h⁻¹;血常规:白细胞5.2×10⁹·L⁻¹,中性粒细胞百分比:84.4%;N端脑钠肽前体:6 459.00 pg·mL⁻¹。

2 不良反应分析与讨论

给患者查体的过程中,临床药师发现患者双上肢及双下肢皮肤发黑,有严重的色素沉着,与国内外报道的部位及临床表现略有不同,以小腿部及足背为著。随后,临床药师对患者所用药物进行了重整,发现其现用药中,治疗干燥综合征的硫酸羟氯喹可导致皮肤色素沉着。详细询问患者硫酸羟氯喹的用药史可知,患者自3年前诊断为干燥综合征以后,即开始服用此药(用法用量:每次0.2 g,每日2次口服),自述3年来四肢皮肤逐渐变黑,但无法表述清楚具体是用药多长时间以后开始出现的色素沉着。患者自述曾有光过敏症状,在强光照射时容易出现皮肤发红、瘙痒,因此,当患者开始发现皮肤逐渐变黑时,认为是由于对光照过敏所致,并未在意,也未停药。入院后,医生认为患者的皮肤表现较为异常,请临床药师帮助分析,是否为某

种药物的不良反应。临床药师对该患者的情况进行了综合分析后认为,患者目前合并用药还有醋酸泼尼松片、阿法骨化醇软胶囊、碳酸钙片、乙酰半胱氨酸胶囊、西替利嗪片、孟鲁司特钠片、苯磺酸氨氯地平片、缬沙坦胶囊、硝酸异山梨酯片和阿司匹林肠溶片,上述药物均无引起皮肤色素沉着的不良反应;而硫酸羟氯喹可引起瘙痒、皮肤及黏膜色素沉着,用药与患者的皮肤损害具有时间先后关系,因患者一直未停药,故无法判断停药后皮肤改变是否会减轻或消失,故分析本病例可能为硫酸羟氯喹所致的皮肤色素沉着。

2.1 硫酸羟氯喹引起皮肤不良反应的表现

硫酸羟氯喹既可以治疗皮肤病,如盘状红斑狼疮的皮肤症状、皮炎的皮疹、面部激素依赖性皮炎、多形性日光疹等^[2-3],但是它也可以导致皮肤不良反应,如文献报道的硫酸羟氯喹可引起以变态反应为主的皮疹、瘙痒、皮肤色素沉着症,严重者可出现重症药疹、急性泛发性发疹性脓疱病^[4-6]。其中,色素沉着比较常见的部位是面部、硬腭、上肢和胫骨,还可累及颊黏膜和指甲。除皮肤不良反应外,羟氯喹还可引起皮肤附属器的改变,如头发变白、脱发等^[7-8]。

Cohen^[9]报道了1例66岁老年女性患者因系统性红斑狼疮自1980年开始服用羟氯喹治疗(400 mg·d⁻¹),至今已经服用30多年。该患者前额、面部、颈部、胸部中上方及背部上方皮肤呈黑色,右侧胸部上方皮肤呈蓝色。5年前患者就诊时,被医生误认为是虐待老人事件,经过调查,才明确为羟氯喹的药物不良反应。后来,对患者右侧胸部上方的蓝色病变皮肤取了活检,显微镜检发现,其网状真皮层细胞内、外广泛分布着散在的黄色或棕色颗粒,这些颗粒对银染和普鲁士蓝染色均呈阳性。结合患者的病史、临床表现及病理学结果,可以确诊为羟氯喹引起的皮肤色素沉着。本文报道的病例与之相似,亦为药物所致的皮肤色素沉着。

2015年Zhang等^[10]报道了1例60岁老年女性患者,在每天服用200 mg羟氯喹25 d后,手掌皮肤出现了泛发性水肿性红斑,持续4 d后,继发为发疹性脓疱病伴瘙痒,同时累及舌面组织,患者出现发热,体温38.5℃,外周血白细胞计数正常,嗜酸粒细胞增多(8.8%),但血流动力学稳定。皮肤组织活检发现表皮内海绵状脓疱形成,血管周围

有中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸粒细胞浸润,这些组织病理学表现与羟氯喹诱导的急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)相一致。该患者停药后,给予泼尼松龙治疗2周后,病灶完全恢复,并且之后10个月内未复发。Paradisi等^[11]报道了3例患者服用羟氯喹每次100 mg,每天2次,在服药20~21 d后均出现AGEP表现,病变部位累及躯干、腿部及臀部,典型的表现是在急性水肿性红斑的基础上出现脓疱疹,患者依旧表现出高热、血白细胞及中性粒细胞计数增高,其病理表现与上述病例完全一致,给予8~15 d泼尼松龙治疗有效。AGEP的发生与人类白细胞抗原B51、DR11和DQ3有关。这4个病例的共同特点均为服用羟氯喹20 d左右发病,表现为水肿性红斑继以发疹性脓疱病,病理特点一致,激素治疗有效,疗程约2周可治愈。

2.2 硫酸羟氯喹引起的其他不良反应

羟氯喹所致的不良反应还包括眼部病变,这也是最主要的损害,如角膜沉积、黄斑病和眼调节反射障碍,视网膜病变是最严重的药物不良反应,大大限制了此类药物的使用,发病机制可能与色素在视网膜的沉积有关,此与羟氯喹导致皮肤色素沉着原理上有相同之处。此外,羟氯喹还可引起血液系统损害,如再生障碍性贫血、白细胞减少等;神经系统不良反应,如幻觉;骨骼肌系统损害,如空泡状肌病;代谢方面,羟氯喹可加重系统性红斑狼疮患者的卟啉病^[12-13]。

3 不良反应处理

由于本例患者的干燥综合征及皮肤改变的病情稳定,故建议不必停用硫酸羟氯喹,但告知患者应注意观察皮肤改变是否有加重或变化趋势,必要时减量或停药;同时建议患者择期行眼底检查^[2,5]。

在临床实践中,如果遇到风湿、类风湿性结缔组织病等患者出现皮肤色素沉着,应详细询问其所用的药物是否有羟氯喹,鉴别是药物性因素还是疾病性因素所致,如不良反应稳定,权衡利弊后不可不必停药。同时,已有皮肤色素沉着的患者,应警惕是否已经存在眼部病变,建议患者进一步行眼科检查。如出现AGEP,则应立即停药,给予泼尼松龙

治疗^[10-11]。

4 小结

羟氯喹是治疗风湿性疾病、系统性红斑狼疮、干燥综合征等疾病的常用药物,临床工作者对其不良反应并不十分了解,或者有时被忽视,除皮肤色素沉着外,其最严重的不良反应为眼部病变,可引起视觉障碍。因此,工作在一线的临床药师可以用自己的药学知识帮助医生甄别药物不良反应,并给予适当的处理或监测建议,从而将药物不良反应的危害降至最低。

【参考文献】

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:137.
- [2] 王才惠,段西凌.羟氯喹在治疗皮肤病中的应用[J].临床皮肤科杂志,2013,42(4):259-261.
- [3] 尹佳鑫.羟氯喹在治疗皮肤病中的应用疗效探讨[J].中国医药指南,2014,12(26):398.
- [4] 陆婷婷,卫仿仙,周建芳,等.羟氯喹致重症药疹的护理体会[J].临床合理用药,2015,8(6A):105-106.
- [5] 白云静,姜德训,申洪波,等.硫酸羟氯喹的不良反应临床调查分析[J].北京医学,2011,33(7):575-577.
- [6] 霍静,张永锋,郑毅.羟氯喹相关的皮肤色素沉着一例报告[J].天津医药,2012,40(7):752.
- [7] Skare T, Ribeiro C F, Souza F H M, et al. Antimalarial cutaneous side effects: a study in 209 users[J]. Cutan Ocular Toxicol, 2011, 30(1): 45-49.
- [8] Kalampalikis A, Goetze S, Elsner P. Isolated hyperpigmentation of the oral mucosa due to hydroxychloroquine [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2012, 10(12): 921-922.
- [9] Cohen P R. Hydroxychloroquine-associated hyperpigmentation mimicking elder abuse[J]. Dermatol Ther(Heidelb), 2013, 3(2): 203-210.
- [10] Zhang Z, Liu X. Images in clinical medicine. Acute generalized exanthematous pustulosis[J]. N Engl J Med, 2015, 372(2): 161.
- [11] Paradisi A, Bugatti L, Sisto T, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: three cases and a review of the literature[J]. Clin Thera, 2008, 30(5): 930-940.
- [12] 李春,刘恩生,穆荣,等.羟氯喹所致视网膜病变的文献分析[J].药物不良反应杂志,2010,12(1):21-25.
- [13] Al-Bari M A. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(6): 1608-1621.