

抗癫痫药致药物超敏反应综合征引发消化道出血和感染性休克死亡一例

魏春燕, 苏娜*

四川大学华西医院 临床药学部, 成都 610041

【摘要】 分析1例癫痫患者使用抗癫痫药物后出现药物超敏反应综合征, 后引发消化道出血和感染性休克死亡的病例, 从药物因素、发生机制和不良反应发生与药物关联性等多方面论证抗癫痫药物引起患者药物超敏反应综合征的关联性。同时分析、总结患者救治过程中的经验教训, 为后期药物超敏反应综合征患者救治提供参考。

【关键词】 抗癫痫药; 拉莫三嗪; 苯巴比妥; 药物超敏反应综合征

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)09-0087-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.018

Death caused by gastrointestinal bleeding and septic shock due to antiepileptic drugs related hypersensitivity syndrome: a case report

WEI Chun-yan, SU Na*

Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

1 病例介绍

患者, 男, 28岁, 身高170 cm, 体质量70 kg, 无糖尿病病史, 无过敏史。因“发热伴咳嗽、咳痰11 d, 红斑10 d”入院。患者2019年4月诊断为癫痫, 癫痫约2月发作1次, 既往使用左乙拉西坦片0.5 g qd治疗2月, 症状未缓解。2020年4月7日调整为复方苯巴比妥溴化钠片30 mg(苯巴比妥剂量)口服qd, 拉莫三嗪片50 mg口服tid, 托吡酯片25 mg口服qd治疗。2020年5月5日患者无明显诱因出现发热, 最高体温40.3℃, 伴有咳嗽、咳白色黏液痰, 不易咳出, 伴有头痛、头晕、腹泻, 解黄色稀便, 未见肛周脓肿。5月6日出现面部红斑, 进行性加重, 由面部向下发展, 逐渐蔓延至双下肢, 伴有鳞屑, 不伴疼痛、瘙痒。于当地医院诊断为药物超敏反应综合征、脓毒血症、中度肝功能损害, 于5月7日停用所有抗癫痫药物, 给予甲泼尼龙抗炎, 氯雷他定抗过敏, 亚胺培南抗感染治疗, 病情未见好转, 为求进一步治疗, 于2020年5月16日转入四

川大学华西医院感染科。入院后反复发热, 最高体温40℃, 白细胞计数 $35.67 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分率64.0%, 降钙素原17.70 ng/mL, 胸部CT示双肺散在结节, 炎性结节可能性大, 发现右侧臀部积气、积液, 与肛周分界不清, 考虑肛周脓肿(5月5日发病时未见肛周脓肿)。入院专科查体: 全身皮肤可见弥漫性红斑, 红斑表面平坦, 有脱屑, 不伴瘙痒、疼痛。

2 治疗经过

患者入感染科后予美罗培南1 g 静脉滴注q8 h、利奈唑胺600 mg 静脉滴注q12 h抗感染治疗, 氯雷他定10 mg 口服qd抗过敏治疗。并因患者出现肝功能损害, 5月18日查总胆红素159.6 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素134.3 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶137 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶50 U/L, 血小板计数 $88 \times 10^9/L$, 加用多烯磷脂酰胆碱注射液930 mg 静脉推注qd, 注射丁二磺酸腺苷蛋氨酸1 g 静脉推注qd保肝治疗。5月21日患者腹部CT提示右侧臀部积液、积气, 与肛

*通信作者: 苏娜, E-mail: 24565288@qq.com

周分界不清,考虑肛周脓肿,但CT未见局部感染蔓延表现,考虑患者全身情况无法用肛周脓肿解释。5月22日行肛门脓肿切开引流术。5月23日患者凝血功能示:纤维蛋白原0.87 g/L,予以补充纤维蛋白原。5月23日患者进食少量苹果后出现呕血,量约50~60 mL,伴腹部疼痛,立即予以卡络磺钠60 mg 静脉滴注 qd、艾司奥美拉唑40 mg 静脉滴注 q12 h、生长抑素6 mg 微量泵 qd 止血治疗,输注红细胞悬液维持血色素60 g/L以上,并予以禁饮禁食。5月24日患者出现呼吸困难,听诊可闻及双肺较多湿罗音,体温39℃,肛周脓液培养回示:鲍曼不动杆菌,加用替加环素50 mg 静脉滴注 q12 h 抗感染治疗。5月24日15:14,患者血氧饱和度下降至72%,心率波动在155~170次,予以气管插管,当日16:50患者出现黑色稀水样便200 mL,双肺闻及痰鸣音,予以输注血浆及红细胞悬液,并转入ICU治疗。

入ICU后患者持续发热,降钙素原3.66 ng/mL,白细胞计数 $6.68 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分率50.0%,继续予替加环素、美罗培南、卡泊芬净抗感染、抑酸、止血、保肝等治疗,5月27日多科会诊考虑患者系药物超敏反应继发全身多发炎症、水肿及多器官功能损害,给予甲泼尼龙120 mg 静脉滴注 qd+丙种球蛋白10 g 静脉滴注 qd 冲击治疗。5月30日仍高热40℃,查总胆红素302.1 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素244 $\mu\text{mol/L}$,肌酐129 $\mu\text{mol/L}$,血小板计数 $3 \times 10^9/L$,予以输注血小板。5月31日出现呼吸循环系统恶化,大剂量血管活性药物维持血压,吸入纯氧维持氧合,无尿,考虑感染性休克、多器官功能衰竭,于09:35出现深昏迷,经抢救无效,宣布临床死亡。

3 讨论

3.1 药物不良反应关联性分析

患者为青年男性,基础状况良好,除癫痫外无其他基础疾病。患者发生皮疹与抗癫痫药使用有合理的时间关系,并且符合抗癫痫药已知的不良反应类型,停药后患者过敏情况未见好转。根据不良反应评价标准,该不良反应的发生与抗癫痫药的关系为可能有关。根据文献报道,拉莫三嗪和苯巴比妥引起超敏反应的可能性更大^[1]。

3.2 抗癫痫药与药物超敏反应综合征

药物超敏反应综合征(drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS)为致敏药物使用2~6周内出现的,以急性广泛的皮损(最多见的为麻疹样皮疹)为主要表现,伴发热、淋巴结增大、多器官功能损害(肝、肾、肺)和嗜酸性粒细胞增多及单核细胞增多等血液学异常为特征的严重全身药物反应^[2]。其是一种罕见的危及生命的严重不良反应。发病率为1/10 000~1/1000,死亡率为10%~20%^[3]。

多种抗癫痫药物都有可能引起严重过敏反应,该患者联用3种抗癫痫药物(拉莫三嗪、苯巴比妥、托吡酯),其中引起超敏反应可能性较大的为拉莫三嗪和苯巴比妥^[1]。拉莫三嗪说明书中说明该药严重皮疹的发生率为0.3%,可能引起致命性的过敏反应,并伴有多器官功能衰竭,包括肝功能异常和凝血功能异常,与该患者临床表现相符。苯巴比妥说明书中说明该药皮疹发生率为1%~3%,严重时可能出现剥脱性皮炎和多形性红斑,中毒性表皮坏死极为罕见。文献报道中显示,卡马西平、拉莫三嗪、苯巴比妥等含苯环的芳香族抗癫痫药物均有可能引起药物超敏反应,但目前尚未见死亡病例报道^[4-6]。芳香族抗癫痫药物引起过敏反应的机制可能为这些药物通过肝脏微粒体细胞色素P450酶转变为中间代谢产物,这些中间代谢产物再通过肝酶及环氧化物水解酶转化为水溶性的代谢产物排除体外。发生超敏反应的患者肝脏中可能缺乏环氧化物水解酶或此酶功能不全,导致解毒过程受阻,造成细胞凋亡或形成半抗原而引发免疫反应^[7]。其次,药物超敏反应的发生还有可能与免疫异常或基因异常有关^[7]。

3.3 患者预后不良与药物超敏反应综合征关系分析

患者预后不良导致死亡的直接原因考虑为感染性休克,但间接原因考虑为DIHS引起皮肤屏障破坏,导致感染加重,并且引起多器官功能损害(循环、呼吸、肾、肝、凝血、胃肠道)有关,原因如下:①虽患者入院时已有发热、咳嗽、咳痰,但胸部CT示患者双肺散在少量炎性结节,双肺叩诊呈清音,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,并无严重肺部感染表现;②患者虽然出现肛周脓肿,但脓肿及时引流,且CT未见局部感染蔓延表现,无法用肛周脓肿解释患者全身感染的加重,患者术后切口未见红肿热痛等感染表现,且肛周

脓肿的发生可能与药物超敏反应导致全身皮肤屏障破坏有关;③患者为青年男性,无基础疾病,即使存在肺部感染和肛周脓肿,先后使用亚胺培南、美罗培南、替加环素、利奈唑胺等广谱强效的抗菌药物,感染仍未控制且进行性加重,并在发病后26 d死亡,很难用患者基础情况解释;④患者病情急剧加重与消化道出血有关,患者在进食少量苹果后即出现消化道出血,请多科会诊后考虑消化道出血原因为药物超敏反应引起全身炎症水肿,包括胃肠道水肿,致患者胃肠道极易出血,且药物超敏反应导致患者凝血功能紊乱,血小板减少,增加出血风险,消化道出血后患者即出现感染加重表现,可能与消化道出血后出现逆行血流感染有关。故认为患者预后不良与DIHS有密切关系。

该患者在救治过程有几点临床经验为以后DIHS的救治提供参考:①因DIHS引起皮肤屏障破坏,感染可能出现全身多处,应注意密切观察患者感染情况,对出现感染病灶进行积极引流处理;②该患者感染加重与消化道出血的发生密切相关,DIHS患者消化道出血风险往往被忽略。因超敏反应可能引起全身炎性水肿,包括消化道,同时大剂量糖皮质激素的使用,因超敏反应引起肝功能损害、凝血功能损害,出血风险较高,应加强消化道出血监护,减少硬质食物摄入,

必要时可加用胃黏膜保护剂预防消化道出血。

综上,DIHS的治疗目前尚缺乏循证医学指南或前瞻性研究,根据此病例经验,应加强感染的预防及治疗,同时应密切监护患者消化道出血情况,药品超敏反应引起消化道水肿以及凝血功能紊乱均使患者消化道出血风险增加,消化道出血的发生可能对患者预后有较大影响。

【参考文献】

- [1] 温晓漪,仇锦春,张永,等.64例抗癫痫药物超敏反应综合征的文献分析[J].中南药学,2018,16(10):1496-1500.
- [2] 崔宁迅,朱雪萍.拉莫三嗪致儿童药物超敏反应综合征1例[J].北京大学报(医学版),2019,51(2):356-358.
- [3] López-Rocha E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K, et al. Prevalence of DRESS syndrome[J]. Rev Alerg Mex, 2014, 61(1): 14-23.
- [4] 郭英,谭秋红,黄丽.卡马西平致药物超敏反应综合征2例与文献复习[J].安徽医药,2020,24(4):842-845.
- [5] 杨志国,王海东,曹娥英,等.苯巴比妥致婴儿药物超敏反应综合征一例报道并文献复习[J].中国小儿急救医学,2018,25(10):794-796.
- [6] 徐薇,杨菲菲,李邻峰.拉莫三嗪致药物超敏反应综合征病例分析[J].中国临床医生杂志,2017,24(1):117-118.
- [7] 蒋建华,刘玉琴.抗癫痫药超敏反应综合征研究进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2010,26(7):502-503.

收稿日期:2021-02-04

本文编辑:郭美晨