

• 个案分析 •

HLA-B * 5801 阴性别嘌醇致超敏反应综合征 1 例

卢友光¹, 马卫闽¹, 桑军军²

(福州总医院:1. 第二住院部感染科;2. 皮肤科, 福建福州 350001)

关键词: 别嘌醇; 白血病抗原 HLA-B * 5801; 易感基因位点

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 05. 036 中图法分类号: R997; R392. 8

文章编号: 1673-4130(2019)05-0637-03 文献标识码: C

别嘌醇是临床上常用的降尿酸药物。部分患者不能耐受该药物, 约 2% 的患者使用别嘌醇过程可发生严重的“别嘌醇超敏反应综合征”。目前, 有研究表明, 白血病抗原 HLA-B * 5801 阳性表达与别嘌醇超敏反应综合征密切相关。本例患者发病前服用别嘌醇及其他药物, 临床确诊药物超敏反应综合征, 但 HLA-B * 5801 阴性, 再次使用别嘌醇后出现相似临床症状, 证实别嘌醇诱导超敏反应, 提示并非所有的别嘌醇超敏反应综合征均可出现 HLA-B * 5801 阳性表达。现已有更多关于别嘌醇致药疹风险等位基因研究, 以进一步补充或逐步替代白血病抗原 HLA-B * 5801。

1 病例资料

患者, 男性, 46 岁, 因“发热、全身皮疹 10 d”于 2017 年 6 月 26 日入院。发病前因“痛风”, 口服“秋水仙碱”、“别嘌醇”20 余天。入院前 10 d 出现发热, 最高体温 39.0℃, 腹部皮肤出现散在红色斑点, 伴有头晕、乏力, 于当地医院急诊, 经药物(不详)治疗后仍反复发热, 皮疹症状呈进行性加重, 颜面、躯干、四肢均出现大片红色斑丘疹, 部分皮疹融合成片, 伴有瘙痒感, 反复发热。遂转诊本院进一步诊治。入科查体情况: 颜面、躯干、四肢见大量密集分布的粟粒至黄豆大小红色斑丘疹, 部分融合成片, 压之退色, 皮温高, 无皮肤破溃、脱屑, 无渗血、渗液, 见图 1。未触及肿大浅表淋巴结, 咽部充血, 心肺腹查体无阳性体征。实验室检查: 血白细胞计数 $1.91 \times 10^9/L$, 粒细胞百分比 8.7%, 淋巴细胞百分比 77.1%, 嗜酸性细胞百分比 13.7%, 嗜酸性细胞数 $1.33 \times 10^9/L$, 丙氨酸氨基转移酶 137.1 U/L, 乳酸脱氢酶 386.2 U/L, C-反应蛋白 16.8 mg/L, 红细胞沉降率 40.0 mm/h, 降钙素原 0.15 ng/mL, 铁蛋白 455.5 $\mu\text{mol/L}$, 血培养阴性。皮肤活检病理结果“左侧腹壁皮肤活检组织”, 浅层血管周围炎症, 其中炎细胞以嗜酸性粒细胞为主, 结合临床符合药物性皮炎, 见图 2。送检康圣环球检验机构提示 HLA-B * 5801 阴性。



注: A 表示躯干; B 表示下肢
图 1 躯干、下肢可见大量密集分布的水肿性斑丘疹, 大部分融合成片

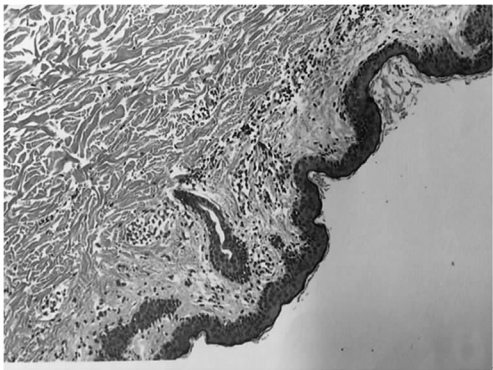


图 2 “左侧腹壁皮肤活检组织”病理结果

2 诊断及治疗

入院初步诊断: (1) 药物超敏反应综合征(别嘌醇可能); (2) 痛风性关节炎; (3) 中毒性肝炎。停用秋水仙碱、别嘌醇, 治疗药物上给予甲强龙、葡萄糖酸钙、复方甘草酸酏、还原型谷胱甘肽、奥美拉唑钠、西替利嗪。治疗后患者病情改善, 未再发热, 皮疹逐日消退出院。2017 年 9 月 16 日, 患者痛风症状再次发作, 自行服用 1 片别嘌醇(0.1 g) 0.5 h 后即出现舌头麻木、全身皮肤大片红斑。立即再次就诊于本院, 经甲强龙、西替利嗪、葡萄糖酸钙抗过敏治疗后 5 d 皮疹完全消退, 诊断: 别嘌醇超敏反应综合征。

3 讨 论

药物过敏反应综合征是一种以急性广泛的皮损,伴发热、淋巴结肿大、多脏器受累(肝炎、肾炎、肺炎)、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性药物反应^[1]。药物过敏反应综合征常见的药物有:抗癫痫药(卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪)、抗菌药物(米诺环素、 β -内酰胺类、磺胺类、阿巴卡韦、奈韦拉平)、别嘌醇、氨苯砒、地尔硫卓、非甾体类抗炎药等。治疗方案有:糖皮质激素、环孢素 A、丙种球蛋白、血浆置换等^[2]。

目前药物过敏反应综合征诊断标准主要采用 2007 年欧洲严重皮肤不良反应登记处(RegiSCAR)的评分系统和 2006 年日本药物评估小组诊断标准。RegiSCAR 评分系统:(1)体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$;(2)至少两个部位的淋巴结增大;(3)外周血不典型淋巴细胞;(4)嗜酸性粒细胞百分比或绝对计数升高;(5)皮肤损害, $\geq 50\%$ 的体表面积受累;(6)至少一个内脏器官受累;(7)病程 $\geq 15\text{ d}$;(8)以下血清学检查 ≥ 3 项无异常:抗核抗体、血培养、甲乙丙肝炎血清学、支原体和衣原体血清学。 >5 分即可确诊。日本药物评估小组诊断标准:(1)使用某些特定的药物后 3 周以上出现斑丘疹;(2)停用致敏药物后,症状迁延 2 周以上;(3)体温 $>38.0^{\circ}\text{C}$;(4)肝功能异常,或其他器官受累;(5)伴有下列 1 项以上血液学改变:白细胞升高($>11\times 10^9/\text{L}$),出现异性淋巴细胞($>5\%$),嗜酸性粒细胞升高($>1.5\times 10^9/\text{L}$);(6)淋巴结增大;(7)HHV-6 再激活。典型药物过敏反应综合征具备以上全项;非典型药物过敏反应综合征具备 1~5 项^[3]。

本例患者发病前服用别嘌醇及秋水仙碱,符合药物过敏反应综合征日本及欧洲的诊断标准。同时,完善皮肤病理活检提示浅层血管周围炎症,以嗜酸性粒细胞为主,进一步证实药物性皮炎。但送检白血病抗原 HLA-B*5801 阴性。初步诊断:药物过敏反应综合征(别嘌醇可能)。第 2 次发病因痛风症状再发,自行服用别嘌醇(0.1 g)0.5 h 后再次出现全身皮肤大片红色斑疹、舌头麻木。结合患者再次用药后出现相同临床症状,临床证实别嘌醇诱导过敏反应。

别嘌醇是临床上的一线降尿酸药物。其不良反应包括胃肠道症状、皮疹、肝功能损害、骨髓抑制等。大约 5% 的患者不能耐受,约 2% 可发生严重的别嘌醇过敏反应综合征^[4]。别嘌醇过敏反应综合征主要发生在用药最初几个月内,最常见的是剥脱性皮炎^[5]。使用氢氯噻嗪利尿剂及肾功能不全是超敏反应的危险因素。比较严重的有 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症、系统性疾病(嗜酸性粒细胞增多症、脉管炎、以及主要器官的疾病),病死率高达 30%~50%^[6]。

已有研究证明,别嘌醇相关的严重超敏反应与白血病抗原 HLA-B*5801 密切相关^[7]。有相关研究汇总 219 例别嘌醇诱导超敏反应的患者,发现白血病抗原 HLA-B*5801 的携带率为 87.3%^[8]。故并非所有别嘌醇诱导超敏反应患者均可出现白血病抗原 HLA-B*5801 的阳性表达。为提高预测别嘌醇致药疹超敏反应的风险,已有关于别嘌醇致超敏反应风险等位基因的研究,以补充或代替白血病抗原 HLA-B*5801。日本的一项关于别嘌醇致药物过敏反应综合征风险的全基因关联分析提示,有 21 个 SNP 位点与别嘌醇所致的药物过敏反应综合征相关^[9]。位于 6 号染色体 p21.3 的 rs9263726 与白血病抗原 HLA-B*5801 呈完全连锁不平衡,可替代 HLA-B*5801 成为预测别嘌醇致药物过敏反应综合征的分子标志物。

虽然并非所有的别嘌醇诱导超敏反应患者均可出现 HLA-B*5801 的阳性表达,但其阳性检测结果对临床指导用药及诊断有积极意义。因此,提醒临床工作者,在给予高致敏性药物前,有条件开展基因检测的前提下,对患者进行 HLA-B*5801 等位基因检测,阳性的患者考虑换用其他药物替代别嘌醇治疗^[10],以避免超敏反应发生,阴性的患者使用,可降低用药过程中超敏反应的发生概率。

同时,有研究表明,HHV-6、HHV-7、EBV、CMV 感染再激活,可导致机体免疫功能紊乱,加快药物过敏反应综合征发展进程^[11]。提醒临床工作者日后工作中,药物过敏反应综合征患者可进一步完善以上相关病毒学检查,指导进一步治疗,同时也为药物过敏反应综合征的更进一步病因研究提供病原学证据。

参考文献

- [1] 姚唯一,潘倩,张安平. 药物过敏反应综合征的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志,2013,27(8):843-845.
- [2] SHIOHARA T, IJIMA M, IKEZAWA Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral re-activations[J]. Br J Dermatol, 2007, 156(5):1083-1084.
- [3] KIRCHHOF M G, WONG A, DUTZ J P. Cyclosporine treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome[J]. JAMA Dermatol, 2016, 152(11):1254-1257.
- [4] JUNG J W, SONG W J, KIM Y S, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(11):3567-3572.
- [5] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识[EB/OL]. (2014-06-08)[2018-01-19]. http://www.china-endo.org/news_show.asp?id=481.htm.
- [6] 高杰,张晶晶,王进,等. 别嘌醇致严重皮肤不良反应与江苏汉族人 HLA-B*5801 等位基因的相关性研究[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(5):258-262.

[7] HUNG S I, CHUNG W H, LIOU L B, et al. HLA-B * 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(11): 4134-4139.

[8] ZENG M, ZHANG M, LIU F, et al. Drug eruption induced by Allopurinol associated with HLA-B * 5801[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2015, 81(1): 43-45.

[9] TOHKIN M, KANIWA N, SAITO Y, et al. A Whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients[J]. Pharmacogenomics J, 2013, 13(1): 60-69.

[10] HERSHFIELD M S, CALLAGHAN J T, TASSANEY- AKUL W, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(2): 153-158.

[11] HASHIZUME H, FUJIYAMA T, KANEYASHI J, et al. Skin recruitment of monomyeloid precursors involves human herpesvirus-6 reactivation in drug allergy[J]. Allergy, 2013, 68(5): 681-689.

(收稿日期: 2018-10-16 修回日期: 2018-12-30)

• 个案分析 •

1 例宫颈癌术后心脏转移患者心包积液的细胞学分析

程莎莎, 许绍强, 余祥鹏
(广东三九脑科医院医学检验中心, 广东广州 510510)

关键词: 宫颈癌; 心脏转移; 心包积液; 细胞学
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.037
文章编号: 1673-4130(2019)05-0639-02

中图法分类号: R737.33; R446.1
文献标识码: C

宫颈癌是指发生在子宫阴道部及宫颈的恶性肿瘤。目前,我国普及妇女宫颈相关检查,其早期癌变检出率提高,宫颈癌生存期较前几十年得到延长。宫颈癌复发往往发生在具有高危因素的患者,如盆腔淋巴结转移、宫颈局部病变^[1-3]。目前,宫颈癌术后心脏转移非常罕见,本院诊断 1 例,具体报道如下。

1 病例资料

患者,女性,50 岁,因 2016 年 11 月初体力劳动后阴道少许出血,伴下腹隐痛,就诊于当地医院,阴道镜检查考虑“宫颈病变,宫颈癌可能”;活检提示“宫颈鳞癌”。于 2016 年 11 月 24 日转诊中山大学第一附属医院,查血清鳞状细胞癌抗原(SCCA) 3.93 μg/L,癌抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)结果正常,人乳头瘤病毒(HPV)18、31(+). 29 日全身麻醉下行“广泛全宫双附件+盆腔淋巴结清扫术”,手术顺利,术后病理结果示:宫颈鳞状细胞癌(中分化)。术后行 25 次外照射化疗(DT:50 Gy/25 f)及 4 次后装放疗(24 Gy/4 f)。定期复查 SCCA、HPV 和宫颈细胞学 TBS 诊断均未见肿瘤复发征象。2017 年 6 月 8 日、2017 年 6 月 22 日复查 SCCA 偏高,且呈上升趋势(9.98~10.09 ng/mL),PET-CT 检查结果提示,考虑炎性病变的可能性大。2017 年 10 月左右患者无明显诱因出现气促、不可平卧,活动后加重,伴咳嗽咳痰,痰少质黏。为求进一步治疗,就诊于本院。胸部 CT 提示大量心包积液,心脏超声心动图结果示:右室腔

及右室流出道实性占位(考虑转移可能)。行心包积液穿刺引流 1 000 mL,取 10 mL 送细胞学检测。

2 心包积液细胞学检查

心包积液常规检测结果:外观黄红色浑浊,离心后呈黄色透明,底部可见少量红细胞,无凝块形成,Rivalta 试验呈+++ ,细胞计数总数为 26 400×10⁶/L,有核细胞数 640×10⁶/L,红细胞数为 25 760×10⁶/L。细胞分类结果:淋巴细胞 49%,中性粒细胞 38%,嗜酸性粒细胞 2%,巨噬细胞 11%。采用细胞玻片离心法(湖南湘仪 FMV-6 离心机,800 r/min 离心 10 min)收集心包积液细胞,对标本片进行迈-格-姬染色(MGG)^[4],细胞形态镜下可见大量异型细胞,见图 1。结合患者宫颈癌病史及心脏超声心动图结果,基本诊断患者宫颈癌术后心脏转移。患者放弃治疗出院。

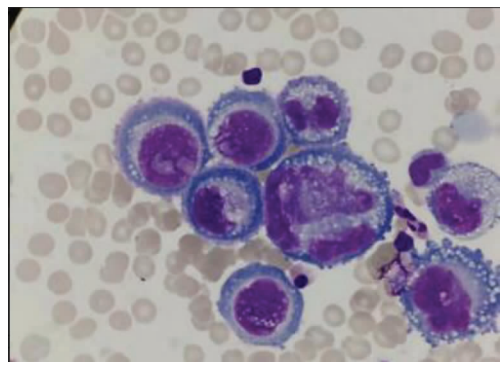


图 1 心包积液标本 MGG 染色(1 000×油镜下)