

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.21.031

甲巯咪唑致药物超敏反应综合征 1 例及文献复习*

郑春霞, 郑晓英, 王红梅, 单雪峰, 邱峰[△]

(重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016)

摘要:目的 提高对甲巯咪唑致药物超敏反应综合征(DIHS)的认识。方法 分析医院救治的 1 例甲状腺功能亢进(简称甲亢)患者服用甲巯咪唑引起 DIHS 的临床表现和药物治疗方法,并复习相关文献。结果 患者为 17 岁的女性,确诊甲亢,甲巯咪唑治疗 1 个月,出现全身红斑、丘疹,伴发热、外周血嗜酸性粒细胞水平升高、肝肾功能受损。确诊为 DIHS,甲巯咪唑与 DIHS 关联性为“很可能”,经验性给予糖皮质激素冲击和序贯治疗,抗过敏、抗感染治疗后痊愈。结论 应警惕甲巯咪唑致 DIHS 的发生。使用甲巯咪唑后出现发热、皮疹、血液学异常、淋巴结肿大时,应怀疑是甲巯咪唑致 DIHS,做到早发现、早治疗。

关键词:超敏反应综合征;甲巯咪唑;药品不良反应;药学监护

中图分类号:R95;R977.1+4

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)21-0114-05

Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Caused by Methimazole: A Case Report and Literature Review

ZHENG Chunxia, ZHENG Xiaoying, WANG Hongmei, SHAN Xuefeng, QIU Feng

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: **Objective** To improve the understanding of drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS) caused by methimazole. **Methods** The clinical manifestations and drug treatment of DIHS caused by methimazole in a patient with hyperthyroidism treated in our hospital were analyzed, and the relevant literature was reviewed. **Results** A 17-year-old female patient with hyperthyroidism was treated with methimazole for one month. Then, she developed systemic erythema, papules, accompanied by fever, elevated levels of eosinophils in peripheral blood, and impaired liver and kidney functions. The patient was diagnosed as DIHS, which demonstrated that the association between methimazole and DIHS was “very likely”. She was empirically treated with glucocorticoid shock and sequential therapy and recovered after anti-allergy and anti-infection treatment. **Conclusion** We should pay attention to the occurrence of DIHS caused by methimazole. DIHS caused by methimazole should be suspected when fever, rash, hematological abnormality and lymphadenectasis occurred after treating with methimazole, so as to achieve early detection and early treatment.

Key words: drug-induced hypersensitivity syndrome; methimazole; adverse drug reactions; pharmaceutical care

*基金项目:重庆市科卫联合医学项目[2020MSXM120]。

第一作者:郑春霞,女,药师,大学本科,研究方向为药品调剂,(电子信箱)793259725@qq.com。

[△]通信作者:邱峰,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学、循证药学,(电子信箱)qiufeng202010@126.com。

- 2020,40(3):346-350.
- [11] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005:213-223.
- [12] 许贤豪. 神经心理量表检测指南[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2007:85.
- [13] 陈静宜,罗晓敏,郑睿敏,等. 多民族大学一年级新生焦虑抑郁状况调查研究[J]. 中国妇幼卫生杂志,2017,8(3):22-25.
- [14] 赵继胜,张永前. 冠心病 PCI 治疗前后抑郁焦虑情绪分析[J]. 西部中医药,2014,27(7):46-48.
- [15] 盖延红,梁晓东,李超凡,等. 冠心病 PCI 术后抑郁焦虑患者心脏康复的对比研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(10):1244-1246.
- [16] 宋宁,林少慧,邱君. 心理护理干预在冠心病 PCI 治疗中的应用[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(45):145.
- [17] DAMEN NL, PELLE AJ, VAN GEUNS RJ, et al. Intra-individual changes in anxiety and depression during 12-month follow-up in percutaneous coronary intervention patients[J]. J Affect Disord, 2011, 134(1/3):464-467.
- [18] PALACIOS J, KHONDOKER M, MANN A, et al. Depression and anxiety symptom trajectories in coronary heart disease: Associations with measures of disability and impact on 3-year health care costs[J]. J Psychosom Res, 2018, 104:1-8.
- [19] GU GQ, ZHOU YQ, ZHANG Y, et al. Increased prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with coronary artery disease before and after percutaneous coronary intervention treatment[J]. BMC Psychiatry, 2016, 16:259.
- [20] 韩冰. 冠心病患者 PCI 围术期焦虑、抑郁状态评估及影响因素分析[D]. 大连:大连医科大学,2018.
- [21] 王琛,王旋. 新型冠状病毒感染的流行、医院感染及心理预防[J]. 全科护理,2020,18(3):309-310.
- [22] 杨婷婷,林玲,袁洪. 心理、行为因素与原发性高血压的关系[J]. 医学综述,2007,13(19):1485-1488.
- [23] 马宇航,彭永德. 新型冠状病毒肺炎疫情期间糖尿病管理策略思考[J]. 上海医学,2020,43(3):168-171.

(收稿日期:2020-10-02;修回日期:2021-03-22)

甲硫咪唑是咪唑类抗甲状腺药物,化学名为2-巯基-1-甲基咪唑,可抑制甲状腺内过氧化物酶的活性,阻碍甲状腺内碘化物的氧化,从而阻碍甲状腺素(T_4)和三碘甲状腺原氨酸(T_3)的合成,以及酪氨酸的偶联,临床用于甲状腺疾病的内科治疗、甲状腺危象的治疗和术前准备。甲硫咪唑所致严重药品不良反应主要集中在血液系统、骨和关节系统、消化系统、皮肤等,主要表现为粒细胞缺乏、肝功能受损、大泡性皮疹、关节痛、抽搐、罕见间质性肺炎^[1]。此外,大型临床试验数据库和自发报告显示,甲硫咪唑引起皮肤过敏较多,但其致药物超敏反应综合征(DIHS)的真实报告率或发病率极低。DIHS是一种罕见且严重的药品不良反应,临床表现为发热、皮疹、血液学异常、淋巴结肿大、器官受累等^[2-3],其死亡率高,及时甄别并停用可疑药物是治疗的关键^[4]。在此,分析我院收治的1例甲状腺功能亢进(简称甲亢)患者使用甲硫咪唑所致DIHS的临床特征及治疗方法,并复习相关文献。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病历资料

患者,女,17岁,体质量42 kg。4年前甲状腺功能低下并确诊为桥本氏甲状腺炎,服用左甲状腺素钠片,每次37.5 μ g,每日1次,6~12个月后复查甲状腺功能均恢复正常,遂停药,以后每年2次查甲状腺功能,结果均正常。半年前,患者出现发热多汗、记忆力减退、注意力不集中,未治疗。1个月前,患者发现体质量下降约6 kg,且上述症状无好转,查甲功后提示甲亢,自行服用甲硫咪唑,每次30 mg,每日1次,服药3 d后自觉背部瘙痒,皮肤发红、红疹未见改变,未行特殊处理,继续服药2周后自觉喉咙疼痛。服甲硫咪唑1个月后,自觉头昏、乏力伴发热,自测体温38.5 $^{\circ}$ C。遂入院,体格检查示:体温38.5 $^{\circ}$ C,脉搏78次/分,呼吸20次/分,血压122/61 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体质量指数14 kg/m²。神清,精神差,心、肺、腹部体格检查未见明显异常;有突眼征,眼球活动自如,无瞬目减少;咽部充血,扁桃体肿大,可见散在白色脓点;颈软,无颈静脉充盈,气管位置居中,甲状腺Ⅱ度肿大,呈弥漫性,表面光滑,质地中等,活动度好,无压痛,未闻及血管杂音。辅助检查示:血常规,白细胞总数 0.93×10^9 L⁻¹,红细胞计数(WBC) 3.94×10^{12} L⁻¹,血红蛋白(Hb)88.0 g/L,血小板(PLT) 185×10^9 L⁻¹,中性粒细胞绝对值 0.07×10^9 L⁻¹,淋巴细胞绝对值 0.82×10^9 L⁻¹,中性粒细胞百分比7%,淋巴细胞百分比88%;甲状腺功能,三碘甲状腺原氨酸(T_3)2.34 ng/mL,甲状腺素(T_4)19.05 μ g/dL,游离FT₃8.77 pg/mL,游离甲状腺素(FT₄)4.20 ng/dL,高灵敏促

甲状腺激素(U-TSH)0.11 μ IU/mL;甲状腺彩超示,甲状腺弥漫性病变,双侧腮腺及双侧颌下腺弥漫性病变。肝肾功能、电解质、心肌酶谱、尿粪常规、心电图未见明显异常。

初步诊断:1)药物性粒细胞缺乏;2)甲状腺功能亢进;3)上呼吸道感染,化脓性扁桃体炎。

1.2 治疗经过

入院立即停用甲硫咪唑,予头孢唑肟抗感染,普萘洛尔保护脏器等对症治疗1 d后,患者出现低血压、低体温、反应差等表现,遂转入重症监护室(ICU)治疗,改用亚胺培南西司他丁每次0.5 g、每8 h 1次,联合万古霉素每次1 g,每12 h 1次抗感染,加用利巴韦林抗病毒。入院第5天,加用重组人干扰素 α -1b抗病毒和卡泊芬净每次50 mg、每日1次抗真菌,加用碳酸锂稳定情绪。入院第9天,患者开始出现皮疹,红色丘疹,高出皮面,不排除万古霉素或碳酸锂引起的药疹可能,故停用万古霉素和碳酸锂,改用替考拉宁每次400 mg、每日1次,甲基强的松龙(甲强龙)每次80 mg、每12 h 1次冲击治疗3 d后,减量为每次40 mg、每12 h 1次,使用3 d后体温由不规则波动于37~41 $^{\circ}$ C范围降至正常范围,药疹明显消退,遂停用激素,抗菌药物亚胺培南西司他丁降阶为头孢唑肟每次2 g、每12 h 1次。期间多次予以丙种球蛋白(共70 g)输注支持治疗,白蛋白(共90 g)和红细胞悬液(共4 U)纠正贫血,新鲜血浆(200 mL)改善凝血状态,并予以护肝、保心、退黄、抗过敏等对症治疗。停用激素后第2天(入院第16天),患者全身红色丘疹较前消退明显,血常规示,WBC 43.17×10^9 L⁻¹,Hb 112.0 g/L,PLT 247×10^9 L⁻¹,中性粒细胞百分比64.0%,淋巴细胞百分比11.0%。入院第17天,患者全身散在红色斑疹,以四肢较躯干多见,双上肢可见大量针尖样大小红色斑丘疹,压之不褪色,双侧颈部可扪及数个黄豆大小的淋巴结。入院第18天,患者夜间发热,体温波动于39.2~39.8 $^{\circ}$ C,全身皮肤潮湿、多汗,皮疹浸润蔓延至全身,无明显瘙痒。血常规示,WBC 44.61×10^9 L⁻¹,嗜酸性粒细胞总数 1.3×10^9 L⁻¹,Hb 107.0 g/L,红细胞比容32.90%,PLT 247×10^9 L⁻¹,淋巴细胞百分比5.0%,中性粒细胞绝对值 29.00×10^9 L⁻¹,单核细胞绝对值 3.12×10^9 L⁻¹,C反应蛋白<5.0 mg/L。尿常规:尿蛋白++,尿隐血++。肝功能:白蛋白35 g/L,球蛋白44 g/L,白球蛋白比值0.8,总胆红素35.5 μ mol/L,直接胆红素27.8 μ mol/L,丙氨酸氨基转移酶143 U/L,天冬氨酸氨基转移酶117 U/L, γ -谷氨酰转移酶47 U/L,乳酸脱氢酶441 U/L,胆碱酯酶4 703 U/L。肾功能:尿素氮11.3 mmol/L,肌酐31 μ mol/L,尿酸360 μ mol/L,胱

抑素 C 1.85 mg/L。口服布洛芬缓释胶囊每次 0.3 g、每日 2 次,体温有所下降,注射还原型谷胱甘肽每次 1 200 mg、每日 1 次,保肝。入院第 19 天,患者眼睑及球结膜水肿,出现全身大片斑丘疹,面积超过体表面积 50%,形态为针尖样大小红色斑疹,较密集,压之不褪色,不高出皮肤,无明显瘙痒,触及皮温增高,体温 39.5℃,双侧颈部可扪及数个黄豆大小的淋巴结,质软、可活动、无压痛,与周围组织无粘连。入院第 21 天,患者夜间体温达 41℃,反复物理降温、口服布洛芬缓释胶囊降温效果不明显,服用氯雷他定等抗过敏药物对症治疗效果不佳。抗核抗体谱:抗核抗体+(1:320 颗粒型),抗 SSA 抗体阳性+;抗 Ro-52 抗体+。Coombs 试验结果示,直接 Coombs 试验++,间接 Coombs 试验-。胸部 CT 示:颈根部及双侧腋窝多发淋巴结影,部分稍增大。双肺及纵隔 CT 扫描未见明显异常。经全院会诊,认为甲硫咪唑引起的 DIHS 可能性大,建议停用替考拉宁和头孢唑肟等抗菌药物及相关药物,调整甲强龙为每次 80 mg、静脉滴注、每 12 h 1 次。2 d 后患者体温逐渐恢复正常,红斑消退。患者的用药见表 1。

表 1 患者治疗过程中使用的药物

Tab. 1 Drugs used for patients during the treatment

类别	药品	用法	起止时间
甲亢治疗药物	甲硫咪唑 30 mg	口服,每日 1 次	入院前 1 个月
甲亢对症治疗	普萘洛尔片 10 mg	口服,每日 3 次	d ₁₋₁₅
抗感染	头孢唑肟 2 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL	2 g,每 12 h 1 次	d ₁ , d ₁₆₋₂₁
	亚胺培南西司他丁 0.5 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL	静脉滴注,每 8 h 1 次	d ₂₋₁₅
	万古霉素 1 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL	静脉滴注,每 12 h 1 次	d ₂₋₉
	替考拉宁 400 mg+0.9%氯化钠注射液 100 mL	静脉滴注,每日 1 次	d ₁₀₋₂₁
	利巴韦林 0.5 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL	静脉滴注,每 12 h 1 次	d ₃₋₁₅
	卡泊芬净 50 mg+0.9%氯化钠注射液 100 mL	静脉滴注,每日 1 次	d ₅₋₁₅
改善情绪	碳酸锂片 250 mg	口服,每日 2 次	d ₅₋₉
对症支持治疗	静脉注射用丙种球蛋白(共 70 g)	必要时	d ₂₋₁₅
	人血白蛋白注射液(共 90 g)	必要时	d ₂₋₁₅
	红细胞悬液(共 4 U)	必要时	d ₂₋₁₅
抗过敏抗炎	重组人粒细胞集落刺激因子 300 μg	皮下注射,每日 1 次	d ₄₋₁₅
	甲强龙注射液 80 mg+0.9%氯化钠注射液 250 mL	静脉滴注,每 12 h 1 次	d ₁₀₋₁₂
	甲强龙注射液 40 mg+0.9%氯化钠注射液 100 mL	静脉滴注,每 12 h 1 次	d ₁₃₋₁₅
	甲强龙注射液 40 mg+0.9%氯化钠注射液 100 mL	静脉滴注,每日 1 次	d ₂₂₋₂₈
	甲强龙片 40 mg	口服,每日 1 次	d ₂₈₋₃₁
	泼尼松 10 mg	口服,每日 3 次	d ₃₂ 起
	泼尼松 10 mg	口服	每 7 d 减 5 mg, 直至减完

2 案例及文献分析

确诊依据:甲硫咪唑可用于甲亢的长期治疗。据报道,应用此药可引起皮疹、粒细胞缺乏、肝功能损伤等药品不良反应^[4],但由甲硫咪唑引起的严重 DIHS 尚未见报

道。对于 DIHS 的临床诊断,该患者为持续高热($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$),全身红色斑丘疹,压之不褪色,超过体表面积的 50%,且皮疹发生在用甲硫咪唑 1 个月后;血液系统中 WBC 升高,但 PLT 降低;多部位淋巴结肿大;存在多器官受累表现;停用甲硫咪唑后,症状持续 3 周;专家会诊排除了其他可疑原因。故本例患者符合甲硫咪唑致 DIHS 的临床诊断。根据 2007 年欧洲严重皮肤不良反应登记系统的药物超敏反应综合征的诊断评分表^[5],对此患者进行综合评分(见表 2),结果得分为 6 分(>5 分),可确诊为 DIHS。

表 2 RegiSCAR 诊断评分(分)

Tab. 2 The scoring system of RegiSCAR for diagnosing DRESS(point)

因素	是	否	未知	评分
发热 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	0	-1	-1	0
淋巴结肿大($>1\text{ cm}$,至少 2 个部位)	+1	0	0	+1
嗜酸性粒细胞增多($0.7 \times 10^9 \sim 1.499 \times 10^9\text{ L}^{-1}$)	+1	0	0	+1
嗜酸性粒细胞增多($\geq 1.5 \times 10^9\text{ L}^{-1}$)	+2	0	0	0
异型淋巴细胞	+1	0	0	0
皮疹面积 $\geq$ 体表面积的 50%	+1	0	0	+1
典型 DRESS 疹(≥ 2 项,颜面部水肿、紫癜、浸润、脱屑)	+1	-1	0	+1
活检 DRESS 疹	0	-1	0	0
肝脏受累	+1	0	0	+1
肾脏受累	+1	0	0	+1
肺脏受累	+1	0	0	0
肌肉受累	+1	0	0	0
胰腺受累	+1	0	0	0
其他器官受累	+1	0	0	0
病程 $>15\text{ d}$	0	-1	0	0
排除其他原因(血培养、抗核抗体、肝炎病毒、支原体、衣原体,所做项目 ≥ 3 项且阴性)	+1	0	0	0
总分				+6

药物关联性评价:从时间顺序来看,本例患者使用致敏药物甲硫咪唑 2 周后,喉咙疼痛,4 周内相继出现发热及皮肤红斑,比普通药疹的发生时间间隔长^[6],使用时间符合 DIHS 发生的规律。停用甲硫咪唑,经糖皮质激素治疗,药物超敏反应相关的临床表现(发热、皮疹、血液学异常、淋巴结肿大)消失。因此,可排除其他药物和疾病引起的上述表现,但目前无相关文献报道甲硫咪唑可导致药物超敏反应。根据诺氏(Naranjo's)药品不良反应评估量表评分^[7],该不良反应是在使用可疑药物后发生,计 2 分,停药并使用糖皮质激素后不良反应缓解,计 1 分,全院会诊排除了其他原因单独引起的该不良反应,计 2 分,总分为 5 分,故甲硫咪唑与 DIHS 关联性为“很可能”。

筛查:当发生 DIHS 时,筛查可能的致敏药物为甲硫咪唑,及时停用是治疗的首要环节^[8-18](见表 3)。使

表 3 甲硫咪唑致皮肤不良反应临床表现及治疗转归

Tab. 3 The clinical manifestations and treatment outcome of skin adverse reaction caused by methimazole

文献第一作者	年份	临床表现	治疗	转归
周向红等 ^[8]	2003	35 岁,男,甲亢,甲硫咪唑 20 mg、每日 2 次,维生素 B 20 mg、每日 3 次治疗。3 d 后患者突然出现全身红斑,瘙痒,胸闷,气促。入院时体格检查,全身皮肤湿润,多汗,可见大小不一的红斑、风团疹,均高出皮肤	停用甲硫咪唑,改用丙硫氧嘧啶 150 mg、每日 3 次,普萘洛尔 10 mg、每日 3 次,琥珀酸氢化可的松 600 mg + 10% 葡萄糖酸钙 20 mL,静脉滴注,每日 1 次,同时补钙	好转出院
辛传伟等 ^[9]	2011	30 岁,女,甲亢,给予甲硫咪唑片 10 mg、每日 2 次,普萘洛尔片 10 mg、每日 3 次。d ₁₅ 后患者躯干、四肢及面部出现红色皮疹,高出皮面,伴有刺痒,以双腕部及膝盖等处为著,并有食欲下降、恶心等症状	停用甲硫咪唑,改用丙硫氧嘧啶 150 mg、每日 3 次,氯雷他定片 10 mg、每日 1 次;重组人粒细胞集落刺激因子注射液 100 μg、每日 1 次,皮下注射。	皮疹逐渐消退
辛传伟等 ^[9]	2011	55 岁,女,糖尿病合并甲亢。甲硫咪唑片 10 mg、每日 2 次,普萘洛尔片 10 mg、每日 3 次。用药 5 d 后患者背部、四肢出现散在红色皮疹,伴轻痒	停用甲硫咪唑,改用丙硫氧嘧啶 150 mg、每日 3 次,氯雷他定片 10 mg、每日 1 次;利可君片 40 mg、每日 3 次	皮疹逐渐消退
黄坚彤 ^[10]	2011	12 岁,女,甲亢,口服甲硫咪唑片 10 mg、每日 3 次。用药 14 d 全身出现散在红色斑丘疹,成团块状,突出皮肤,压之褪色,部分融合成片,在当地诊所予抗过敏治疗,症状未见明显好转,用药 17 d 颜面及双下肢浮肿,双下肢有压痛,皮温升高,关节疼痛。d ₁₈ 停用上述药物,未作特殊处理。d ₂₁ 因双下肢浮肿、压痛,肌力Ⅳ级,肌张力正常,关节疼痛影响走路而入院治疗	停用甲硫咪唑,改用丙硫氧嘧啶 150 mg、每日 3 次,入院后予甲泼尼龙 60 mg 静脉滴注,苯海拉明 20 mg 肌肉注射,10% 葡萄糖酸钙 10 mL 静脉滴注,氯雷他定片 10 mg 酌情,皮疹症状缓解。d ₂₃ 患儿四肢浮肿较前明显减轻,已无疼痛,但皮疹再次出现,予异丙嗪 25 mg 肌肉注射,泼尼松 10 mg、每日 3 次,氯雷他定片 10 mg、每日 1 次,皮疹减轻。d ₂₅ 患儿四肢浮肿消退,关节疼痛消失	好转出院
戴品等 ^[11]	2012	55 岁,男,因甲亢予甲硫咪唑片 10 mg、每日 3 次,甲亢症状改善后逐渐减量至 10 mg、每日 1 次。4 个月后颈部、躯干及四肢密集或散在分布褐色米粒至粟粒大圆形、类圆形丘疹及扁平或半球状隆起,质坚,部分皮损融合。背部皮损组织病理示:表皮未见明显增生,真皮中上部见较多小细胞团及管腔结构,部分呈蝌蚪状	停用甲硫咪唑,更换抗甲状腺药物	皮损未见明显变化
龚巧燕等 ^[12]	2013	45 岁,男,甲亢, ¹³¹ I 治疗术后。于 d ₁₅ 开始给予甲硫咪唑片 10 mg、每日 2 次。d ₂₇ 出现全身皮疹伴瘙痒	停用甲硫咪唑片,并继续给予抗过敏治疗	皮疹逐渐消退
刘雯等 ^[13]	2016	17 岁,女,因甲亢口服甲硫咪唑 15 mg、每日 1 次。第 24 周出现全身皮肤瘙痒、头昏、乏力、多汗、心悸等不适,并出现意识模糊。全身散在潮红色大小不一的风团,部分风团融合成片,形状不规则	立即停用甲硫咪唑,换用丙硫氧嘧啶治疗。予抗组胺药物治疗后症状好转	好转出院
王婷婷等 ^[14]	2017	23 岁,女,甲亢口服甲硫咪唑 10 mg、每日 3 次。d ₁₀ 患者手臂内侧出现散在小片状红斑,不伴丘疹,无明显瘙痒或其他不适,患者未予特殊处理,后皮疹自行消退。d ₁₅ 患者除头面部外的全身皮肤散在出现红色斑点状皮疹伴剧烈瘙痒,搔抓后立即沿搔抓部位出现红色片状抓痕,至当地医院就诊予炉甘石洗剂外搽,皮疹无明显缓解,患者继续服用甲硫咪唑后后皮疹范围明显扩大	入院后立即停用甲硫咪唑,给予地塞米松 2.5 mg 静脉注射,结合持续低流量氧气吸入改善症状,枸地氯雷他定片 8.8 mg、每日 1 次,炉甘石洗剂局部外用 8 d,先后予地塞米松磷酸钠注射液 10 mg、每日 1 次,后改为口服泼尼松片并逐渐减量	患者皮疹完全消退,未再诉痒感
肖彦革等 ^[15]	2017	13 岁,女,因甲亢服用甲硫咪唑 10 mg、每日 3 次。d ₁₀ 后调整剂量为 15 mg、每日 1 次。d ₂₂ 患儿出现多处关节疼痛,呈游走性,阵发性加剧,伴全身多处风团样皮疹	d ₂₉ 停用甲硫咪唑,并予氯雷他定 10 mg、每日 1 次,布洛芬混悬液 20 mL、每日 3 次	好转出院
李立等 ^[16]	2017	29 岁,女,因甲亢口服甲硫咪唑 20 mg、每日 1 次。d ₄ 患者血清 ALT 122 U/L,AST 87 U/L,停用甲硫咪唑并予保肝治疗。9 d 后,ALT 42 U/L,AST 35 U/L,遵医嘱再次口服甲硫咪唑片 10 mg、每日 1 次。再次用药第 9 天,患者全身出现皮疹伴瘙痒,右肘关节疼痛、活动受限,双肩关节及膝关节疼痛	停用甲硫咪唑,给予盐酸苯海拉明注射液 20 mg 肌肉注射、每日 1 次和左西替利嗪片 5 mg、每日 1 次抗过敏	好转出院
胡臣玲等 ^[17]	2018	36 岁,女,甲亢口服甲硫咪唑 10 mg、每日 3 次。d ₁₅ 患者全身泛发风团样皮疹,剧烈瘙痒,咽部灼痛,活动后心悸、胸闷、气促等	立即停用所有口服药物,持续氧气吸入,心电监护,血氧饱和度监测,甲泼尼龙琥珀酸钠消炎,地塞米松磷酸钠抗过敏,补液对症支持治疗,临时口服普萘洛尔 10 mg,控制心率	好转出院
徐兆勇 ^[18]	2019	30 岁,女,因甲亢口服甲硫咪唑片 20 mg、每日 1 次。d ₇ 患者躯干瘙痒,d ₈ 出现全身散在红色片状风团,以胸部、背部及下肢皮肤为主	立即停用甲硫咪唑,加用琥珀酸氢化可的松 600 mg + 10% 葡萄糖酸钙 20 mL + 10% 葡萄糖注射液 250 mL,静脉滴注 3 d 后,皮疹逐渐消退;加用氯雷他定片 1.88 g,每日 1 次继续治疗	好转出院

用糖皮质激素时需注意,因糖皮质激素有撤药反应,停药过快可能增加复发的风险,因此不可因临床症状好转立刻停用糖皮质激素,需进行缓慢停药^[19-21]。本患者筛查致敏药物为甲巯咪唑后,立即停用此药,患者入院时评估为药物性粒细胞缺乏后,先静脉给予甲强龙 6 d 遂停药,期间联用免疫球蛋白静脉注射,但激素停药过快患者再次发热,经临床药师参与的全院会诊,评估为多器官受累的严重 DIHS,单独静脉滴注甲强龙,然后减量,再序贯为口服泼尼松,每周减量,总激素使用时间 6 周,随访期间未复发。

本例患者发热可能的原因很多,可能是药物性粒细胞缺乏或上呼吸道感染,医师逐步排除感染因素,因用激素后效果明显,体温下降,皮疹消退,停用激素后患者病情复发,发热超过 40 ℃,使用物理降温加解热镇痛药物无效;发热伴随进展性麻疹样皮疹,嗜酸性粒细胞增多,引起系统性损害,包括 WBC, Hb, PLT 下降及肝肾功能损害等,但 C 反应蛋白正常, G 试验、GM 试验、血培养无阳性发现,且停用抗感染药物后单用甲强龙患者迅速好转,提示高热是由非感染因素引起。因此,该患者的发热被考虑为甲巯咪唑所致药物超敏反应。此外,患者的红斑,压之不褪色,加之抗核抗体为阳性,很可能混淆为系统性红斑狼疮(SLE), SLE 可引起血液系统的损害及皮损,但患者没有口腔溃疡、光过敏、关节僵硬,无特异实验室检查证据,且 SLE 一般为慢性,不会突然加重,该患者为桥本氏甲状腺炎,本身属自身免疫性疾病,抗核抗体 1:320 实验结果可解释。

3 小结

甲巯咪唑为治疗甲亢的主要药物,甲亢为自身免疫性疾病,易引起粒细胞缺乏,发热、皮疹、器官功能受损等表现,不易鉴别。笔者报道的此例甲巯咪唑诱发严重 DIHS, 尚未见相关报道,可为临床医师、药师及护士在甲巯咪唑致 DIHS 的早期识别和治疗提供一定的警示和借鉴。

参考文献

- [1] LIAN X. Safety issues of thiourea antithyroid drugs[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2011, 13(4): 232 - 234.
- [2] 陈伟明, 张铮铮, 陆国平. 药物超敏反应综合征[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(5): 321 - 325.
- [3] SHIOHARA T, MIZUKAWA Y. Drug - induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019[J]. Allergol Int, 2019, 68(3): 301 - 308.
- [4] MORITA C, YANASE T, SHIOHARA T, et al. Aggressive treatment in paediatric or young patients with drug - induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is associated with future development of type III polyglandular autoimmune syndrome[J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr2018225528.
- [5] KARDAUN SH, SIDOROFF A, VALEYRIE - ALLANOVE L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side - effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? [J]. British Journal of Dermatology, 2007, 156(3): 609 - 611.
- [6] WANG XQ, LYU B, WANG HF, et al. Lamotrigine induced DIHS/DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 138: 1 - 7.
- [7] PATTON K, BORSHOFF DC. Adverse drug reactions[J]. Anaesthesia, 2018, 73(Suppl 1): 76 - 84.
- [8] 周向红, 华伟. 甲巯咪唑致皮疹、白细胞减少[J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(1): 55.
- [9] 辛传伟, 杨秀丽. 甲巯咪唑致粒细胞减少和肝损害及皮疹 1 例[J]. 医药导报, 2011, 30(7): 910.
- [10] 黄坚彤. 甲巯咪唑片致皮疹与关节疼痛 1 例[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(10): 634.
- [11] 戴品, 丁世伟. 可能与甲巯咪唑相关的发疹型汗管瘤 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(6): 564.
- [12] 龚巧燕, 陈俞先, 吴锐, 等. 甲巯咪唑致粒细胞缺乏症及皮疹一例[J]. 华西医学, 2013, 28(10): 1553 - 1554.
- [13] 刘雯, 吴军. 甲巯咪唑诱发急性荨麻疹伴低血糖一例[J]. 海南医学, 2016, 27(23): 3945 - 3946.
- [14] 王婷婷, 高阳, 鲁燕, 等. 甲巯咪唑致全身过敏性皮疹 1 例报告[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(13): 1721 - 1722.
- [15] 肖彦革, 张倩影, 汤智慧. 甲巯咪唑致皮疹及关节炎综合征[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(3): 220 - 221.
- [16] 李立, 石蕊, 卢珊, 等. 甲巯咪唑致肝损伤、皮疹及关节炎综合征[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(6): 473 - 474.
- [17] 胡臣玲, 王婷婷, 魏娟娟, 等. 甲巯咪唑致急性荨麻疹伴急性喉头水肿 1 病例[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(86): 245 - 247.
- [18] 徐兆勇. 甲巯咪唑致过敏 1 例[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(7): 1054.
- [19] SHIOHARA T, KANO Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(2): 139 - 147.
- [20] MARTÍNEZ - CABRIALES SA, RODRÍGUEZ - BOLAÑOS F, SHEAR NH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): How Far Have We Come? [J]. Am J Clin Dermatol, 2019, 20(2): 217 - 236.
- [21] MORI F, CAFFARELLI C, CAIMMI S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children[J]. Acta Biomed, 2019, 90(3 - S): 66 - 79.

(收稿日期: 2021 - 03 - 01; 修回日期: 2021 - 04 - 29)