【临床经验】

儿童药物超敏反应综合征致肝功能衰竭 2 例并文献分析

黄宏琳，李金藩，谢彬艳
（厦门市儿童医院儿内科，福建厦门 361006）

摘要：回顾性分析我院 2 例药物超敏反应综合征（drug-induced hypersensitivity syndrome，DIHS）致肝功能衰竭患儿的临床资料。2 例患儿均为重症肺炎，有入住重症监护室病史。二者均可疑应用抗生素后出现全身红斑，停药后症状迁延 2 周以上，反复高热持续 1 周以上，伴肝功能明显异常，有急性肝功能衰竭（acute hepatic failure，AHF）表现等。经激素、丙种球蛋白治疗，病情控制，符合儿童 AHF 诊断。提示 DIHS 病情发展迅速，临床上易与其他重症药疹混淆，病死率高。临床若出现高热、淋巴结肿大、血细胞异常、糖皮质激素减量过程中病情反复、肝肾功能损伤、消化系统损伤等，应高度重视，考虑是否为 DIHS。

关键词：儿童；药物超敏反应综合征；肝功能衰竭
中图分类号：R725.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2023)12-1327-03
DOI：10.13683/j.wph.2023.12.014

Drug-induced hypersensitivity syndrome induced liver failure in children: 2 cases and literature analysis

HUANG Honglin, LI Jinfan, XIE Binyan
(*Department of Pediatrics, Xiamen Children's Hospital, Xiamen 361006, Fujian Province, China*)

Key words: children; drug-induced hypersensitivity syndrome; hepatic failure

药物超敏反应综合征（drug-induced hypersensitivity syndrome，DIHS）是应用致敏药物后 2 ～ 6 周内，出现以急性广泛皮损伴发热、淋巴结肿大、多脏器受累及嗜酸性粒细胞、单核细胞增多等的严重全身性药物反应[1]，是一种少见且严重的药物不良反应。DIHS 潜伏期较长，伴皮疹、内脏损害及血液系统异常，致死率可高达 10%[2]。本研究旨在总结 2 例 DIHS 致肝功能衰竭患儿的临床特征及诊断要点，并对相关文献进行分析。

1 病历资料及诊疗经过

1.1 病例 1

患儿 1，男，47 d 龄，因“咳嗽半个月余、加重伴喘息 1 周”于 2021 年 10 月收入本院儿童重症监护病房（pediatric intensive care unit，PICU）。入院查体：全身可见散在花斑纹，吸气三凹征阳性。呼吸 42 次 /min，双肺呼吸音粗，可闻及细湿罗音及少许呼气相喘鸣音。患儿入院先后予阿奇霉素、复方磺胺甲噁唑片、舒巴坦钠 / 头孢哌酮钠、美罗培南、万古霉素抗感染，氟康唑胶囊预防真菌感染；予吸氧，气管插管连接呼吸机辅助通气，其中高频呼吸机辅助通气 7 d；患儿多次查血常规提示白细胞（white blood cell，WBC）水平高，血小板水平增高，完善骨髓穿刺；患儿存在重度贫血、纤维蛋白原水平低，予对症治疗。

11 月 26 日，患儿转入普通病房。11 月 29 日，患儿出现腹泻伴低热，渐出现全身红色斑丘疹，融合成片，肝功能检查提示转氨酶水平升高、凝血功

收稿日期：2023-03-08；修回日期：2023-10-12
作者简介：黄宏琳，主任医师，研究方向：儿内科。
基金项目：厦门市科技局课题(3502Z20214ZD1247)

能异常、低蛋白血症，考虑 DIHS、肝功能衰竭。予禁食、静脉营养支持治疗，甲强龙抑制免疫反应，并予复方甘草酸苷联合谷胱甘肽保肝，熊去氧胆酸利胆，补充脂溶性维生素等，期间随访血红蛋白为 53 g/L，予输注悬浮红细胞 0.5 U 纠正贫血。期间血氨水平正常。患儿体温平稳，偶有咳嗽，皮疹基本消退，喂养耐受，随访肝功能、凝血功能、血常规指标逐渐恢复，出院门诊随访。

1.2 病例 2

患儿 2，女，2 岁 1 个月龄，因“咳嗽、流涕 3 d，发热 1 d，气促 0.5 d”于 2017 年 7 月 14 日拟重症肺炎、急性呼吸衰竭入住我院 PICU。予高流量给氧，美罗培南、头孢噻肟抗感染，雾化、化痰等对症治疗，后转入普通病房，7 月 21 日出院。7 月 28 日患儿以“发热 7 d，发现皮疹 6 d”再次入院，全身皮肤可见散在红色粟粒样疹，高出皮面，部分融合成片，部分颜色暗淡。入院后谷丙转氨酶（alanine transaminase，ALT）水平升高，予头孢噻肟钠抗感染，还原型谷胱甘肽保肝等处理，入院当天出现热退，伴皮疹较前消退，D3 再次出现发热，伴全身粟粒样皮疹，伴瘙痒明显，改用阿奇霉素、甲泼尼龙，皮疹仍继续加重伴反复发热，后改为克林霉素抗感染，复查肝功能提示肝功能指标持续升高，国际标准化比值（international normalized ratio，INR）增高，改用复方甘草酸苷片、甲泼尼龙、丙种球蛋白，患儿原先红色皮疹颜色变暗、变少，后出现新发红色斑丘疹，仍有发热，甲强龙冲击 3 d 后逐步减量，患儿体温、皮疹逐渐控制，肝功能指标逐步恢复正常，期间血氨水平正常，出院门诊随访。

2 讨论

DIHS 诊断标准[3]：①应用某些药物后迟发性发病，表现为急速扩大的红斑，多数可进展为红皮病。②停用致病药物症状迁延达 2 周以上。③体温≥ 38 ℃。④可伴肝功能损伤。⑤伴以下 1 项以上血液学改变，即 WBC ＞ 11×10^9/L、异型淋巴细胞＞ 5%、嗜酸性粒细胞＞ $1\ 500\times10^6$/L。⑥淋巴结增大。⑦人疱疹病毒 -6 可再激活。典型 DIHS 具备以上 7 项，非典型 DIHS 可具备 1 ～ 5 项。笔者搜索国内外儿童 DIHS 伴肝功能衰竭相关文献[4—12]，均体现出一定相关性。

本研究的 2 例患儿确诊 DIHS 特点为：①据流行病学调查显示，服用磺胺类药物或抗癫痫药物的人群中，DIHS 发生率约 1/1 000 ～ 1/10 000[13]，故患儿 1 考虑复方磺胺甲噁唑片为致敏药物，且儿童 DIHS 以抗生素和抗惊厥类药物较为常见，故患儿 2 考虑头孢类抗生素为致敏药物，用药 2 周～ 1 个月后出现全身红斑。②停药后，症状迁延 2 周以上。③反复高热，持续 1 周以上。④伴肝功能明显异常，有急性肝衰竭表现。⑤ WBC 明显增高。⑥伴颈部、腹股沟淋巴结肿大。第 7 条目前尚不具备检测条件。2 例患儿均急性起病，病程中有多种抗生素联合抗感染治疗，近期全身出现新增密集皮疹，伴发热、皮肤黄染，随访肝功能提示 ALT 和总胆红素升高，INR ＞ 2.0，经激素、丙种球蛋白治疗，病情控制，符合儿童急性肝功能衰竭的诊断标准，考虑 DIHS 相关。

刘聪等[5]报道的 22 例 DIHS 患儿中，16 例有明确致敏药物，凝血功能异常 6 例，4 例同时伴多脏器功能损害，1 例伴肝功能衰竭及肝性脑病；Li 等[6]报道的 1 例 11 岁严重急性呼吸窘迫综合征患儿对苯巴比妥出现严重的过敏反应，导致暴发性肝衰竭；在何振丹[7]报道的 20 例 DIHS 患儿中，致敏药物为抗癫痫药物的占 50%，抗生素为 40%，其中肝功能衰竭 4 例；罗鸯鸯等[10]报道的 9 例 DIHS 患儿中，过敏药物为抗生素占 44.4%，抗惊厥类药物占 33.4%，退烧药占 22.2%，1 例出现多器官功能衰竭和可疑嗜血细胞综合征；吴光华等[11]报道了 52 例万古霉素所致 DIHS，且万古霉素引起的 DIHS 更易致肾损伤，其中肝功能衰竭 1 例；崔宁迅等[12]报道了 1 例拉莫三嗪致儿童 DIHS，伴肝功能异常。

综上，儿童 DIHS 致敏药物以抗生素、抗癫痫药物为主。查找文献[8]，DIHS 肝脏损害表现最显著，

但肝功能衰竭未见具体数据报道。另外，患儿 1 出现了 2 次皮疹高峰，但病原学检测无明显依据。故对于 DIHS 患儿，建议早期查明病毒感染指标，积极予以保肝、抗病毒等处理。

目前，DIHS 的治疗应避免致敏药物再摄入，予糖皮质激素抗过敏、抗炎，起始剂量可根据患儿年龄、基础情况、致敏药物等来综合决定[14]。大剂量静脉注射人免疫球蛋白可调节免疫，防止重症药疹进展[15]，与激素联用可迅速缓解症状，改善实验室指标。对于重症感染而不宜采用大剂量糖皮质激素或免疫功能低下者，可选用血浆置换，减少循环中细胞因子水平[16]。本研究中，治疗主要采用糖皮质激素联合丙种球蛋白，同时使用抗过敏药物及局部外用药，尽可能减少药物品种。抗生素应在明确感染时使用，否则可能引起多重过敏，加重肝肾功能损害，若伴肝功能损害，应同时使用护肝药物。

3 结论

DIHS 发展迅速，临床上易与其他重症药疹混淆，病死率高，故如出现高热、淋巴结肿大、血细胞异常、糖皮质激素减量过程中病情反复、肝肾功能损伤、消化系统损伤等，应高度重视本病。另外，重症药疹患者住院期间建议进行人疱疹病毒 -6、人疱疹病毒 -7、巨细胞病毒等的检测，以避免漏诊、误诊早期临床表现不典型的 DIHS。

参考文献：

[1] Kim H, Bang ES, Lim SK, *et al*. DRESS syndrome and acute generalized exanthematous pustulosis induced by antituberculosis medications and moxifloxacin: case report[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(10): 808-815.

[2] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part Ⅰ. Clinical perspectives[J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 68(5): 693.

[3] Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-allanore L, *et al*. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study[J]. Br J Dermatol, 2013, 169(5): 1071-1080.

[4] Berardi G, Tuckfield L, Delvecchio MT, *et al*. Differential diagnosis of acute liver failure in children: a systematic review[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2020, 23(6): 501-510.

[5] 刘聪, 许红梅, 谭利平, 等. 儿童药物超敏反应综合征22例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(7): 522-524.

[6] Li AM, Nelson EA, Hon EK, *et al*. Hepatic failure in a child with anti-epileptic hypersensitivity syndrome[J]. J Paediatr Child Health, 2005, 41(4): 218-220.

[7] 何振丹. 75例儿童重症药疹临床分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018: 51.

[8] De A, Rajagopalan M, Sarda A, *et al*. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update and review of recent literature[J]. Indian J Dermatol, 2018, 63(1): 30-40.

[9] Pritchett JC, Nanau RM, Neuman MG. The link between hypersensitivity syndrome reaction development and human herpes virus-6 reactivation[J]. Int J Hepatol, 2012, 2012(1): 723062.

[10] 罗鸯鸯, 树叶, 汤建萍, 等. 儿童药物超敏反应综合征临床特点分析[J]. 医学临床研究, 2020, 37(9): 1294-1296.

[11] 吴光华, 吕萌, 邢亚兵, 等. 52例万古霉素致药物超敏反应综合征文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(6): 392-396.

[12] 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]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(2): 356-358.

[13] Um SJ, Lee SK, Kim YH, *et al*. Clinical features of drug induced hypersensitivity syndrome in 38 patients[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2010, 20(7): 556-562.

[14] Hamm RL. Drug-hypersensitivity syndrome: diagnosis and treatment[J]. J Am Coll Clin Wound Spec, 2012, 3(4): 77-81.

[15] Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Intravenous immunoglobulin: striving for appropriate use[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2006, 140(3): 185-198.

[16] Alexander T, Iglesia E, Park Y, *et al*. Severe DRESS syndrome managed with therapeutic plasma exchange[J]. Pediatrics, 2013, 131(3): e945-e949.

（编辑：虞 瑛）