

碘普罗胺致罕见急性泛发性发疹性脓疱病 1 例

何冬婷¹ 李桂华¹ 徐创业² 贾暖¹

(1. 南方科技大学医院药学部 广东深圳 518055;

2. 南方科技大学医学院)

关键词 碘普罗胺;急性泛发性发疹性脓疱病;药品不良反应;病例报告

中图分类号:R981 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2021)12-0849-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.12.013

1 病例资料

患者,男,42岁,2016年于外院行甲状腺乳头状癌切除手术,术后服用左甲状腺素钠片 100 μg,po,qd 替代治疗。既往有左氧氟沙星过敏史,否认其他药物过敏史,否认银屑病及其他皮肤病史。2019年5月30日因“左侧肢体麻木1d”入院。入院体检:T 36.5℃,P 82次/min,R 20次/min,BP 131/104 mmHg;双肺呼吸音清。神经系统检查:神志清楚,言语清晰,反应灵敏,查体配合;高级智能检查(-);肌力检查:双侧肢体肌力、肌张力正常;左下肢浅感觉较对侧减退。辅助检查:血常规阴性。头部薄层 CT 示右侧内囊可疑低密度灶,建议 MRI 检查。临床诊断:左侧肢体麻木查因:脑梗死?按医嘱给予口服阿司匹林肠溶片等药物治疗,具体见表 1。

表 1 患者使用碘普罗胺前治疗药物信息

药品名称	用法用量	用药起止时间
注射用血塞通	400mg, ivd, st	5月30日
注射用脑蛋白水解物	180mg, ivd, qd	5月30日~6月2日
依达拉奉注射液	30mg, ivd, bid	5月30日~6月6日
天麻素注射液	0.6g, ivd, qd	5月31日~6月6日
阿司匹林肠溶片	0.1g, po, qd	5月31日~6月7日
阿托伐他汀钙片	40mg, po, qn	5月31日~6月7日
硫酸氢氯吡格雷片	75mg, po, qd	5月31日~6月7日
维生素 B ₁ 片	10mg, po, tid	6月2~6日
甲钴胺分散片	1mg, po, qd	6月2~6日
脑苷肌肽注射液	15ml, ivd, qd	6月3~6日

6月3日患者行脑部磁共振检查,给予碘普罗胺注射液(拜耳医药保健有限公司广州分公司,批号:KT02J69,规格:100 ml:76.89 g)100 ml ivd。6月5日,患者出现发热、畏寒,体温 38.2℃,颈部、前胸、左前臂均可见片状红疹,伴痒感。临床诊断:过敏性皮炎?医嘱给予糠酸莫米松乳膏适量外涂,症状未见好转并逐渐出现周身散在红疹,逐渐蔓延至四肢、躯干、头面部。给予地塞米松磷酸钠注射液 10 mg,

ivd,qd;葡萄糖酸钙注射液 2 g, ivd, qd;氯雷他定分散片 10 mg, po, st;赛庚啶片 2 mg, po, bid 抗过敏治疗。之后红疹未减轻,考虑可能为造影剂所致过敏。6月7日,患者四肢、躯干、头面部散在红色斑丘疹,体温 36.5℃。血常规:WBC 26.08×10⁹·L⁻¹, N 23.89×10⁹·L⁻¹, C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平均正常。停用当前所有治疗药物。皮肤科会诊诊断:感染性皮炎?过敏性皮炎?建议给予盐酸克林霉素注射液 0.6 g, ivd, qd 抗感染;地塞米松磷酸钠注射液 10 mg, ivd, qd, 葡萄糖酸钙注射液 2 g, ivd, qd 抗过敏;复方樟脑膏适量外涂止痒治疗。6月8日,患者颈部、四肢及面部红疹处出现脓疱,有瘙痒。医嘱给予盐酸异丙嗪片 25 mg, po, st 对症处理。20:40,患者突然出现血压降低,实测 BP 86/51 mmHg, 20:54,血压低至 79/36 mmHg,考虑出现过敏性休克,给予快速补液升压;地塞米松磷酸钠注射液 10 mg, ivd, st, 葡萄糖酸钙注射液 2 g, ivd, st 抗过敏。抢救后患者血压升至 107/68 mmHg, T 36.5℃。急查血常规:WBC 17.12×10⁹·L⁻¹, N 13.49×10⁹·L⁻¹, CRP 正常。将抗感染药品改为注射用阿奇霉素 0.5 g, ivd, qd。6月10日,患者四肢、躯干、头面部散在红色斑丘疹伴脓疱,部分脓疱破溃处有瘙痒感,同时有面部脱屑。T 36.8℃,血常规:WBC 19.40×10⁹·L⁻¹, N 15.89×10⁹·L⁻¹, CRP 14.48 mg·L⁻¹。过敏原检测(吸入法+食物性)鸡蛋白 1 级;风疹病毒免疫球蛋白 M (IgM)抗体、脓疱细菌真菌涂片及培养、血培养均阴性。皮肤科再次会诊诊断:药疹;急性泛发性发疹性脓疱病(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)。建议继续使用地塞米松 10 mg·d⁻¹,同时给予免疫球蛋白 5 g·d⁻¹ iv,应用 3 d;炉甘石洗剂和夫西地酸乳膏适量外用。患者确诊 AGEP 后,为避免病情加重,仅使用对症处理药物,其他药物均未再使用。6月15日,患者周身皮疹颜色消退、范围较前缩小,部分皮肤破溃处已结痂,无明显瘙痒感,准许出院。6月22日,患者复诊时 AGEP 已基本痊愈,无新发皮疹,因脑梗死后遗症重新启用硫酸氢氯吡格雷片及阿托伐他汀钙片,随访未再次出现 AGEP 症状。

2 讨论

本例脑梗死患者用药较多且复杂,给临床诊断及治疗带来了极大的困难。结合患者发热、周身红斑及小脓疱等临床表现、发病经过、用药史及实验室检查结果(WBC及N增多),依据欧洲严重皮肤不良反应研究(the European study of severe cutaneous adverse reactions, EuroSCAR)评分^[1]标准,评分为 9 分,确诊为 AGEP。文献显示 90% 以上的 AGEP 是由药物(以青霉素类、头孢菌素类最常见,其他有大环内酯类、四环素类、解热镇痛药、抗真菌药、氨基甙、疫苗、中药等)引起,少数病例可由病毒感染或接触汞剂引起。文献检索发现,已有关于硫酸氢氯吡格雷片^[2]、盐酸克林霉素注射液^[3]、注射用血塞通^[4,5]及碘普罗胺注射液^[6-9]导致 AGEP

的报道,且硫酸氢氯吡格雷片与碘普罗胺注射液说明书有 AGEP 不良反应的记载。采用诺氏(Naranjo's)评估量表^[10]对可疑药物进行评分,结果见表 2,碘普罗胺注射液(+7分)>硫酸氢氯吡格雷片(+5分)>注射用血塞通(+3分)>盐酸克林霉素注射液(+2分)。其他合并用药的诺氏评估量表评分均≤1分,基本可排除。硫酸氢氯吡格雷片说明书注明 AGEP 的不良反应非常罕见,且患者出院后于 6 月 22 日来院复诊时重新服用硫酸氢氯吡格雷片,未引起相关不良反应,因此,此次 AGEP 由硫酸氢氯吡格雷片诱发的可能性不大。盐酸克林霉素注射液用药时间发生在患者出现过敏症状后,无时间相关性,故也可排除。患者仅在入院当天一次性使用注射用血塞通,而文献报道血塞通所致重症药疹均为连续用药 2 d 以上出现,最迟为连续用药 10 d 后发生,主要发生在连续用药 2~7 d^[5],未见停药 6 d 后出现迟发 AGEP 的报道,故也可排除注射用血塞通诱发的可能性。碘普罗胺注射液说明书注明大疱性疾病的发生率不明,该药诺氏评估量表评分最高,且有多篇致 AGEP 的文献报道,因此判断该药很可能引起患者 AGEP。

表 2 主要怀疑药物的诺氏评估量表评分

Naranjo 相关问题	注射用血塞通	硫酸氢氯吡格雷片	碘普罗胺注射液	盐酸克林霉素注射液
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	0	+1	+1	0
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	0	+2	+2	-1
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	0	0	+1	0
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	0	-1	0	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该 ADR?	+2	+2	+2	+2
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	0	0	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	0	0	0	0
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	0	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	0	0	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	+1	+1	+1
得分	+3	+5	+7	+2

注:总分值≥9分,表明该药物与不良反应的因果关系为肯定的,即具有客观证据及定量检测数据证实;总分值 5~8 分为很可能有关,即具有客观证据或定量检测结果支持;总分值 1~4 分为可能有关,即属于既不能够被充分证实,又不能够被完全否定的情况;总分值≤0 分为可疑的,即属于偶然的或基本无关联的情况。

AGEP 是碘普罗胺的罕见不良反应,通过检索美国食品药品监督管理局(FDA)不良反应事件报告系统数据库、PubMed、万方医学数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、中国

学术期刊全文数据库截至 2021 年 9 月收录的文献,仅有 4 篇英文文献详细报道了由碘普罗胺注射液引起 AGEP 的病例^[6-9]。此外,美国 FDA 于 2017 年 4 月 5 日发布的《部分含碘造影剂修订用药安全信息强调其严重皮肤不良反应风险》提示,造影剂使用后 1 h 至数周可出现包括 AGEP 在内的严重皮肤不良反应(severe cutaneous adverse reaction, SCAR),且重复使用造影剂可增加反应严重性,加快反应发生时间。黄琳等^[11]的研究结果表明,患者在碘普罗胺血管内造影后若出现神经系统、呼吸系统、全身损害、皮肤及心血管系统等方面不良反应,应优先考虑是碘普罗胺所致。

AGEP 的发病机制至今尚未完全阐明,目前认为是一种由 T 淋巴细胞介导的迟发型超敏反应^[12]。对于具有复杂就诊史且服用多种药物的患者,继发的 AGEP 因诊断证据不足导致文献报道较少,若医生漏诊可能会导致患者无意中再次暴露,以及更严重的不良反应。本例中,临床药师针对该 AGEP 患者的用药一一进行了分析,证明碘普罗胺为最可能的诱发药物。但鉴于该患者用药时间长、种类多,虽然多个药物的诺氏评估量表评分未超过+1分(既不能够被充分证实,又不能够被完全否定),且无文献报道先例,AGEP 也可能是多种药品共同作用的结果。临床医生对本例 AGEP 的诊断及诱因认识不足,初期误以为是感染性疾病,并在克林霉素的激发下导致了过敏性休克,所幸及时抢救后已无碍。

随着磁共振等大型医疗设备广泛应用于医院,其辅助检查的药物如碘普罗胺注射液的使用也越来越多,如何安全规范地在临床上使用值得深思。目前,碘普罗胺注射液的过敏反应尚无法预测。若患者有既往碘造影剂或碘过敏史、过敏性疾病史、近期使用过肾上腺受体拮抗药或非甾体类抗炎药等高风险因素^[13],应慎重使用碘普罗胺注射液。碘普罗胺致 AGEP 的预后良好,停用致病源性药物,皮疹是自限性的,一般在 4~10 d 内消退,常伴有脓疱后脱皮。对症治疗即可,很少需要使用全身皮质类固醇激素。本例患者虽无高风险因素,仍出现了迟发性 SCAR,提醒需更加重视碘造影剂不良反应。因此,建议临床在评估任何有 SCAR 的患者时,应该意识到 AGEP 这种潜在的并发症,对患者注射碘普罗胺后的不良反应进行严密关注。

参 考 文 献

- 1 Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) a clinical reaction pattern [J]. J Cutan Pathol, 2001, 28(3):113-119
- 2 编辑部. 日本警示硫酸氯吡格雷的急性泛发性发疹性脓疱病风险[J]. 中国药物评价, 2015, 32(4):219
- 3 Smeets TJ, Jessurun N, Härmark L, et al. Clindamycin induced acute generalized exanthematous pustulosis: Five cases and a review of the literature[J]. Neth J Med, 2016, 74(10):421-428
- 4 王海飞,孙国平. 注射用血塞通致急性泛发性发疹性脓疱病[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(6):475-477
- 5 周杏花,袁萍萍,王海飞. 血塞通致重症药疹病例分析及用药合理性探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19

(66):224-225

6 Zehra G, Hulya A, Serdar CG, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by iopromide [J]. *Düzce Tıp Dergisi*, 2011, 13(3):53-54

7 Bavbek S, Sözüner ZC, Aydın O, et al. First case report of acute generalized exanthematous pustulosis due to intravenous iopromide [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2014, 24(1):66-67

8 Mohamed M, Korbi M, Hassine M, et al. Anacute generalized exanthematous pustulosis induced by intravenous iopromide: A case report [J]. *Int J Pharmacovigil*, 2016, 1(2):1-4

9 Mizuta T, Kasami S, Shigehara Y, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by iopamidol with recurrence on rechallenge with iopromide [J]. *JAAD Case Reports*, 2020, 6(10):964-966

10 Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(10):897-904

11 黄琳, 陈力, 赵劲松, 等. 基于真实世界数据的碘普罗胺不良反应信号挖掘研究与分析 [J]. *中南药学*, 2020, 18(2):322-326

12 Kanny G, Pichler W, Morisset M, et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(1):179-185

13 赵亮, 朱深银, 向翼, 等. 碘普罗胺致迟发性过敏样反应 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(10):1000-1001
(2021-06-23 收稿 2021-10-17 修回)

100 ml, 伴腹部隐痛、腹胀, 无畏冷、发热, 无胸闷、胸痛、心悸、气喘等不适。患者否认食物、药物过敏史及家族过敏史。患者既往有高血压, 长期口服贝那普利片, 血压控制尚可。

入院体检: T 36.5℃, P 68 次/min, R 18 次/min, BP 107/82 mmHg; 神志清楚、对答切题; 全身皮肤无黄染、皮疹及出血点; 睑结膜稍苍白, 巩膜无黄染。心肺查体未见明显异常; 腹部膨隆、腹部轻微压痛, 无反跳痛, 肠鸣音 2 次/min, 未闻及气过水音; 其他检查无异常。血常规: WBC $13.14 \times 10^9 \cdot L^{-1} \uparrow$, N $7.38 \times 10^9 \cdot L^{-1} \uparrow$, RBC $3.88 \times 10^{12} \cdot L^{-1} \downarrow$, Hb $118 g \cdot L^{-1} \downarrow$; 粪潜血试验强阳性(+++); 电解质、凝血功能正常。胃镜示: 胃内大量食物潴留, 十二指肠球部溃疡并出血。入院诊断: ①十二指肠球部溃疡并出血; ②失血性贫血; ③乙状结肠壁稍增厚。

入院后予禁食, 5% 葡萄糖注射液 500 ml, ivd, tid 补液; 艾司奥美拉唑 80 mg 静脉泵注抑酸, 生长抑素 3 mg 静脉泵注抑制消化酶分泌; 凝血酶冻干粉 2 000 单位, po, qd 止血; 贝那普利片 10 mg, po, qd 降压等治疗。5 月 4 日行内镜下十二指肠球部溃疡病出血组织胶硬化治疗。5 月 5 日患者腹痛、腹胀症状较前好转, 无黑便, 考虑患者未再活动性出血。12:50, 医嘱给予铝镁加混悬液(扬州一洋制药有限公司; 批号: B210206-2; 规格: 15 ml : 1.5 g) 15 mg, po, tid 中和胃酸。患者服药后约 5 min 突然出现眩晕、口周麻木不适, 因症状较轻未及时告知医生, 持续 10 min 后症状自行缓解。当天 18:30 患者再次服用该药后, 约 5 min 症状再次出现, 告知医生后急查血压 82/49 mmHg, 电解质正常, 神经系统查体均正常。考虑为铝镁加混悬液导致的不良反应(ADR)可能性大, 遂停用该药。患者上述症状持续 10 min 后再次自行缓解, 复测血压 101/79 mmHg, 此后未再使用该药。停药期间患者仍持续使用艾司奥美拉唑、生长抑素和贝那普利片, 直至出院前也未再出现该 ADR。

铝镁加混悬液致低血压性眩晕、口周麻木 1 例

吕新芝 温慧萍 陈艺玲 林翠琴 黄雪娟

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院干部病房 福建漳州 363000)

关键词 铝镁加混悬液; 低血压性眩晕; 口周麻木; 药品不良反应; 病例报告

中图分类号: R975+.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1005-0698(2021)12-0851-02

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.12.014

1 病例资料

患者, 男, 57 岁, 因“上腹部闷痛 1 月, 伴黑便 2 h”于 2021 年 5 月 3 日入住我院消化内科。患者 1 个月前感上腹部间歇性闷痛, 饥饿时明显, 进食后腹痛缓解, 疼痛与体位变化无明显关系, 程度较轻尚可忍受, 未及时就诊, 期间腹痛仍反复出现。2 h 前患者突发解黑色稀软大便 1 次, 量约

2 讨论

患者因十二指肠球部溃疡并出血入院。住院期间使用铝镁加混悬液中和胃酸后约 5 min 突然出现眩晕、口周麻木不适, 血压 82/49 mmHg, 症状持续 10 min 后可自行缓解, 再次使用该药, 上述症状再次出现, 故铝镁加混悬液与 ADR 之间存在时间相关性。患者同时使用的艾司奥美拉唑、生长抑素、贝那普利、0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液等药品, 其药品说明书中均未见引起低血压性眩晕或口周麻木的记载, 也无相关文献报道, 且在 ADR 发生后仍在持续使用, 患者症状无反复, 故可排除并用药品影响。患者电解质及神经系统检查均正常, 且病情好转, 可排除疾病因素导致。查阅铝镁加混悬液药品说明书及国内外文献, 均未见引起低血压性眩晕或口周麻木的报道。采用诺氏评估量表^[1]评估铝镁加混悬液与低血压性眩晕和口周麻木 ADR 的关联性, 得分为 6 分, 关联性评定为很可能。