

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.15.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230529.1439.006.html\(2023-05-30\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230529.1439.006.html(2023-05-30))

索拉非尼致重症药疹 1 例并文献复习*

叶飞¹,熊莉²,胡雪莲^{1△}

(陆军军医大学第二附属医院:1.药剂科;2.皮肤风湿免疫科,重庆 400037)

[关键词] 索拉非尼;重症药疹;文献复习

[中图分类号] R730 [文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2023)15-2395-03

索拉非尼是一种口服的多激酶抑制剂,可抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管形成。临床用于治疗肝细胞癌、肾细胞癌和甲状腺癌。手足皮肤反应是其常见不良反应,但导致重症药疹如 Stevens-Johnson 综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)/中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)却罕有报道。SJS 和 TEN 被认为是同一系统疾病^[1],主要根据体表皮剥脱百分比鉴别。SJS 体表皮剥脱面积不到 10%,而 TEN 体表皮剥脱面积超过 30%。SJS/TEN 会严重危害患者生命,患者 1 年内致死率高达 34%^[2]。本文报道了 1 例索拉非尼致 TEN 案例,以期临床诊治提供参考。

1 临床资料

患者,男,40 岁,因“全身皮肤弥漫性红斑、大疱伴表皮松解 3 d”入院。患者诉 2021 年 9 月于外院确诊肝癌,2021 年 12 月 8—14 日及 2022 年 1 月 10—18 日口服甲磺酸索拉非尼片(青峰医药集团,批号 210709)0.4 g/次,2 次/d。2022 年 1 月 18 日患者出现乏力、咽痛、流涕,无发热、寒战、咳嗽、咳痰、腹痛腹泻、肌肉酸痛等不适。遂口服药物六神丸、布洛芬缓释胶囊、复方甘草片、氯雷他定片及润燥止痒胶囊,但上述症状无明显缓解,当日夜间大汗淋漓,伴寒战。2022 年 1 月 19 日起床后发现颈部、胸部、腹部出现弥漫性红斑伴松弛性水疱。遂至当地医院就诊并给予对症治疗,患者皮肤暗红斑、水疱面积迅速波及全身,并出现表皮剥脱伴大量渗出,如烫伤样外观。患者及家属为求进一步治疗于 2022 年 1 月 20 日至本院急诊科进行检查。肝功能:丙氨酸氨基转移酶 91.4 IU/L,天门冬氨酸氨基转移酶 213.2 IU/L,总蛋白 59.2 g/L,清蛋白 32.4 g/L,胆红素水平正常;肾功能:肾小球滤过率 90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,尿素 11.67 mmol/L,肌酐 91.6 μmol/L;血常规:白细胞计数 5.00×10⁹/L,中性粒细胞百分率 86.9%,嗜酸性粒细胞百分率为 0,红细胞计数 4.67×10¹²/L,血小板计数

91×10⁹/L,血红蛋白 127 g/L;C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)60.2 mg/L;降钙素原(procalcitonin,PCT)1.46 ng/mL;凝血指标正常;电解质:钾 4.55 mmol/L,钠 125.9 mmol/L。急诊科予以输注甲泼尼龙 40 mg 及补钠等治疗,次日转入皮肤风湿免疫科。既往史:乙型病毒性肝炎病史 20 余年,既往未规律抗病毒治疗,近半年使用“恩替卡韦片 1 片/d”治疗。2021 年 9 月行肝癌切除术,2022 年 1 月行射频消融术。否认药物、食物过敏史。个人史、婚育史及家族史无特殊。体格检查:体温 36.5℃,脉搏 90 次/min,呼吸 20 次/min,血压 176/94 mmHg;身高 170 cm,体重 69 kg。全身皮肤弥漫性暗红斑,在红斑处出现大小不等的松弛性水疱和表皮松解,疱液澄清伴大量渗出,尼氏征阳性,如烫伤样外观。口腔及鼻黏膜未见明显糜烂及水疱,眼睑无明显红肿。腹部沿右侧肋缘可见长约 30 cm 弧形陈旧性手术瘢痕。

入院诊断:(1)重症药疹,中毒性表皮坏死松解症;(2)肝癌术后;(3)慢性乙型病毒性肝炎;(4)皮肤软组织感染。入院时暂停所有院外服用药物,临床药师利用诺氏评分表及 ALDEN 评分表确定索拉非尼“很可能”为致敏药物。中毒性表皮坏死松解症严重程度(severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis,SCORTEN)评分为 3 分,完善相关检查并送分泌物培养及血培养。立即给予甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注(每日 2 次)+静脉注射人免疫球蛋白 400 mg/kg 静脉滴注(每日 1 次)以抑制免疫反应,瑞巴派特护胃,氯化钾缓释片补钾及碳酸钙 D3 片补钙。再次使用恩替卡韦抑制病毒,同时维持水及电解质平衡,加强营养,清创换药,抽取疱液等支持治疗。临床药师会诊排除头孢菌素及青霉素过敏史后建议给予头孢呋辛 1.5 g 静脉滴注(每 8 小时 1 次)+莫匹罗星软膏外用抗感染。入院第 3 天,患者体温正常,四肢出现少量新发水疱,继续清创换药并行疱液抽取术,予以莫匹罗星软膏及油纱外用。入院第 4 天,全身皮

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM255);重庆市临床药学重点专科建设项目(渝卫办发[2020]68号)。 作者简介:

叶飞(1986—),主管药师,硕士,主要从事临床药学方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:2840359613@qq.com。

肤暗红斑,80%皮肤表皮松解,双侧小腿及右侧手臂新发数颗松弛性水疱。伤口分泌物培养结果为苯唑西林敏感的金黄色葡萄球菌。病毒筛查 TORCH 阴性;BK/JC/EB/巨细胞病毒核酸阴性;乙型肝炎病毒 DNA 载量为 1.31×10^2 ,停用静脉注射人免疫球蛋白,继续使用头孢呋辛抗感染。入院第 6 天,患者皮肤新发水疱及渗液较前明显减少,甲泼尼龙减量为 60 mg 静脉滴注(每天 1 次)。入院第 10 天,患者全身皮肤无新发水疱,无明显渗液,口腔未见明显充血点,眼睑无明显红肿。甲泼尼龙继续减量为 40 mg 静脉滴注(每天 1 次)。入院第 13 天,患者全身皮肤无新发水疱,无渗液,皮肤痂壳脱落。复查血常规白细胞计数、CRP 及体温均正常,临床药师建议停用头孢呋辛,医生采纳建议。入院第 18 天,患者全身皮肤干燥,无渗液,原皮肤糜烂处新生表皮形成,恢复可。糖皮质激素更换为泼尼松片 40 mg 口服(每天 1 次)。入院第 21 天(2022 年 2 月 10 日),患者全身创伤愈合可,未诉特殊不适,拟出院。出院诊断:(1)重症药疹,中毒性表皮坏死松解症;(2)肝癌术后;(3)慢性乙型病毒性肝炎;(4)药物性肝损伤;(5)皮肤软组织感染。出院带药泼尼松片(30 mg 服用 1 d,20 mg 服用 2 d,10 mg 服用 2 d)、恩替卡韦胶囊 0.5 mg 口服(每天 1 次)、复方甘草酸苷片 2 片口服(每天 3 次)、瑞巴派特片 100 mg 口服(每天 3 次)、氯化钾缓释片 0.5 g 口服(每天 1 次)、莫匹罗星软膏外用、维生素 E 珍珠乳膏外用。

2 讨论

对于 SJS/TEN 患者,及时停用致敏药物、评估疾病严重程度与启动支持治疗是重要的治疗原则。明确致敏药物对重症药疹患者至关重要,因为早期停用该药可能改善预后^[3]。此外,也可避免患者康复后再次暴露于该药物。

导致 SJS/TEN 的常见药物包括别嘌醇、抗癫痫药物、磺胺类药物、非甾体抗炎药等,近年来靶向抗癌药及免疫检测点抑制剂所致的 SJS/TEN 逐渐引起临床重视,其中伊马替尼、维罗非尼、利妥昔单抗较为常见^[4],而索拉非尼所致 SJS/TEN 罕有报道。本研究中临床药师采用诺氏评分表^[5]及 ALDEN 评分表^[6]对可疑药物与药疹的因果关系进行判定,索拉非尼“很可能”导致该患者 TEN。ALDEN 评估量表是专门针对 SJS 或 TEN 设计,在评估可疑药物与 SJS/TEN 因果关系时较诺氏评分表更加敏感可靠^[7]。本例患者服用恩替卡韦已近半年,排除导致 TEN 的可能。根据诺氏评分表,院外服用的 6 种药物与药疹的因果关系均为“可能”,且布洛芬与索拉非尼的评分相同。而根据 ALDEN 评分量表,布洛芬使用时间仅 1 d 且患者之前服用过同类药物并未出现过敏或药疹情况,因果关系为“不可能”;索拉非尼的因果关系为“很可能”。故停用索拉非尼及其他可疑药物,仅保留恩

替卡韦继续使用。恩替卡韦具有抗病毒作用,可防止糖皮质激素抑制免疫从而激活乙型肝炎病毒。

TEN 发病前可能出现类似上呼吸道感染的症状,该患者 2022 年 1 月 18 日出现的乏力、咽痛症状有可能是 TEN 的“前驱症状”。重症药疹患者常因“前驱症状”而服用其他药物使因果关系的判断变得更加复杂。大部分 SJS/TEN 患者会出现眼、口、鼻及生殖器黏膜损伤症状^[8],但该患者眼、口、鼻黏膜受累并不明显。患者确诊 TEN 后,应快速判断疾病的严重程度及预后,SCORTEN 评分 ≥ 2 分的患者应收至重症监护病房、烧伤病房或皮肤专科病房。该患者入院时 SCORTEN 评分为 3 分^[9],预测死亡风险为 32%,故在皮肤专科病房进行治疗。

SJS/TEN 患者死亡的主要原因为脓毒症。由于皮肤黏膜屏障破坏,发生感染的风险较高,但并不建议预防性使用全身性抗菌药物。抗菌药物的使用需特别警惕再次过敏及二重感染的风险。复旦大学附属华山医院皮肤科回顾性分析了 213 例 SJS/TEN 患者^[10],皮肤软组织感染中最常见的病原菌为金黄色葡萄球菌。本研究中,患者入院时全身多处表皮松解伴渗液,且 PCT 及 CRP 水平均升高,考虑皮肤软组织感染。患者社区发病,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌可能性较小,仔细询问患者排除青霉素及头孢菌素过敏史后,临床药师建议经验性使用头孢呋辛抗感染并密切观察有无皮疹加重。结果患者耐受良好,4 d 后创面分泌物培养为金黄色葡萄球菌,证实入院当天抗菌药物选择正确。

已报道的 7 例^[11-17]索拉非尼所致重症药疹患者大部分为亚洲黄种人。韩国报道了 1 例 SJS 患者及 2 例多形红斑患者都存在 HLA-B*46:01 等位基因^[15],而该基因在韩国一般人群中相对罕见(占 8.87%)。提示索拉非尼所致重症药疹可能与基因多态性有关,但这尚需进一步研究明确。对于 SJS/TEN 患者的系统性治疗药物,目前缺乏明确的高级别循证医学证据。糖皮质激素可抑制炎症反应,但是否能降低致死率仍存在争议。有 meta 分析纳入了 1 209 例重症药疹患者,其中 367 例患者使用了糖皮质激素与支持治疗,与单纯支持治疗比较,糖皮质激素降低了死亡风险^[18]。

综上所述,索拉非尼导致 TEN 罕有报道但可危及患者生命。尽早识别并停用致敏药物至关重要。临床药师通过详细的药学问诊及文献查阅可协助医生明确致敏药物。在评估可疑药物与 SJS/TEN 因果关系时,ALDEN 评分较诺氏评分更加敏感可靠。当患者出现重症药疹时,应及时停用致敏药物并给予糖皮质激素及对症支持治疗。

参考文献

[1] 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究

- 中心. Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(5): 376-381.
- [2] SEKULA P, DUNANT A, MOCKENHAUPT M, et al. RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(5): 1197-1204.
- [3] GARCIA-DOVAL I, LECLEACH L, BOCQUET H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? [J]. *Arch Dermatol*, 2000, 136(3): 323-327.
- [4] CHEN C B, WU M Y, NG C Y, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1259-1273.
- [5] SMEETS N J L, EIJK R J R, DE WT S N, et al. Assessing causality by means of the Naranjo scale in a paediatric patient with life threatening respiratory failure after alemtuzumab administration: a case report[J]. *BMC Pediatrics*, 2021, 21(1): 1-5.
- [6] BELLÓN T, RODRÍGUEZ-MARTÍN S, CABANÑAS R, et al. Assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: concordance between lymphocyte transformation test and ALDEN[J]. *Allergy*, 2020, 75(4): 956-959.
- [7] 刘敏, 李忠东. 实例探讨药物引起 SJS 或 TEN 的评分方法: Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(4): 3.
- [8] CHARLTON O A, HARRIS V, PHAN K, et al. Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: a comprehensive review[J]. *Adv Wound Care*, 2020, 9(7): 426-439.
- [9] TORRES-NAVARRO I, BRIZ-REDÓN Á, BOTELLA-ESTRADA R. Accuracy of SCORTEN to predict the prognosis of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(9): 2066-2077.
- [10] YANG L, SHOU Y H, LI F, et al. Retrospective study of 213 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis from China[J]. *Burns*, 2020, 46(4): 959-969.
- [11] CHOI M K, WOO H Y, HEO J, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with sorafenib and tosofloxacin in a patient with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Dermatol*, 2011, 3(Suppl. 3): 404-407.
- [12] 贾方, 谢媛琪, 刘美鹏. 1 例口服多吉美致重度皮疹病人的护理[J]. *全科护理*, 2012, 10(29): 2.
- [13] IKEDA M, FUJITA T, AMOH Y, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by sorafenib for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Urol Int*, 2013, 91(4): 482-483.
- [14] PRETEL M, INARRAIRAEGUI M, LERA J M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by sorafenib[J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150(6): 664-666.
- [15] SOHN K H, OH S Y, LIM K W, et al. Sorafenib induces delayed-onset cutaneous hypersensitivity: a case series [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7(3): 304-307.
- [16] KIM D K, LEE S W, NAM H S, et al. A case of sorafenib-induced DRESS syndrome in hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 67(6): 337-340.
- [17] RAHMANI H, MOHEBBI N, SAJJADI-JAZI S M. DRESS syndrome induced by sorafenib in a patient with medullary thyroid cancer: a case report[J]. *Hosp Pharm*, 2021, 56(6): 646-649.
- [18] ZIMMERMANN S, SEKULA P, VENHOFF M, et al. Systemic immunomodulating therapies for stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Dermatol*, 2017, 153(6): 514-522.

(收稿日期: 2022-12-09 修回日期: 2023-04-18)

(编辑: 张芃捷)