

· 实践与交流 ·

硫酸羟氯喹致急性发热性嗜中性皮病1例分析



马娟娟, 陶东红, 万齐华

西宁市第一人民医院临床药学科 (西宁 810000)

【摘要】 1例48岁女性患者因类风湿性关节炎服用硫酸羟氯喹和甲氨蝶呤, 2周后躯干和四肢部位出现触痛性红斑、丘疹, 伴发热, 皮肤活检提示真皮浅中层中性粒细胞浸润。停药并予以甲泼尼龙琥珀酸钠、卤米松乳膏等治疗18d后好转, 诊断为急性发热性嗜中性皮病。该病例发生的急性发热性嗜中性皮病与硫酸羟氯喹关联性评价结果为“很可能有关”, 国内尚无相关文献报道。硫酸羟氯喹致急性发热性嗜中性皮病的发病机制可能与粒细胞集落刺激因子水平升高、细胞因子调节异常和遗传易感性有关。停用可疑药物并应用糖皮质激素是目前最有效的治疗手段。

【关键词】 硫酸羟氯喹; 急性发热性嗜中性皮病; 药品不良反应

Analysis of a case of acute febrile neutrophilic dermatosis caused by hydroxychloroquine sulfate

MA Juanjuan, TAO Donghong, WAN Qihua

Department of Clinical Pharmacy, Xining First People's Hospital, Xining 810000, China

Corresponding author: WAN Qihua, Email: 82671371@qq.com

【Abstract】 A 48-year-old female patient was treated with hydroxychloroquine sulfate and methotrexate for rheumatoid arthritis. After two weeks, tender erythema and papules appeared on the trunk and limbs, accompanied by fever. Skin biopsy was suggestive of neutrophilic infiltration in the superficial mesodermal layer of the dermis. After hydroxychloroquine sulfate withdrawal and 18 days of methylprednisolone sodium succinate and halometasone cream treatment, she improved and was diagnosed with acute febrile neutrophilic dermatosis. By correlation analysis, the causal relationship between acute febrile neutrophilic dermatosis and hydroxychloroquine sulfate was evaluated as “most likely”, which had not been reported in China. The pathogenesis of hydroxychloroquine sulfate-induced acute febrile neutrophilic dermatosis may be related to elevated granulocyte-colony stimulating factor levels, abnormal cytokine regulation, and genetic susceptibility. Discontinuation of the suspected drug and application of glucocorticoids are currently the most effective treatment.

【Keywords】 Hydroxychloroquine sulfate; Acute febrile neutrophilic dermatosis; Adverse reactions

急性发热性嗜中性皮病又称 Sweet 综合征 (Sweet's syndrome, SS), 是一种罕见的炎性病变, 临床表现为急性发作的皮肤触痛性红斑、丘

疹, 常伴有白细胞增多和发热^[1]。SS 的发病机制尚不完全明确, 普遍认为由免疫系统异常激活导致的皮肤和其他组织的炎症反应, 根据病因可

分为经典性 / 特发性、恶性肿瘤相关性和药物诱导性^[2]。药物诱导性 SS 最常见的致病药物为粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF), 其他常见药物有维 A 酸、复方磺胺甲噁唑、硫唑嘌呤等^[3]。硫酸羟氯喹 (hydroxychloroquine sulfate, HCQ) 主要用于治疗类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病, 常见不良反应为眼毒性、皮疹和心脏毒性等^[4]。国内尚无 HCQ 引起 SS 的相关报道。本文报道 1 例 HCQ 致 SS 的案例并进行分析, 旨在为临床安全用药提供参考。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 48 岁, 因“全身斑疹伴发热、关节痛 5 天”于 2023 年 9 月 27 日收住我院。患者 4 年前明确诊断为 RA, 间断使用生物制剂治疗 (具体不详), 9 月 8 日开始口服硫酸羟氯喹片 (上海上药中西制药有限公司, 规格: 每片 0.2 g, 批号: C0112022003) 0.2 g, bid, 甲氨蝶呤片 (methotrexate, MTX) 10 mg, 每周 1 次控制病情, 2 周后出现触痛性红斑、丘疹, 伴发热及关节疼痛。9 月 27 日因皮疹增多, 伴口腔糜烂, 体温最高 38.5 °C, 来我院就诊。患者自诉有青霉素过敏史, 使用头孢菌素类药物无异常。皮肤科查体: 躯干、上肢近心端屈侧面可见非对称性密集分布的黄豆至甲片大小的红斑、丘疹, 疹色鲜红, 呈靶形扩大, 融合成大片, 部分红斑边缘可见粟粒大小簇集水泡, 双上肢伸侧面及下肢皮疹较少; 口腔可见甲片大小糜烂; 右肘、双膝关节压痛 (+)。实验室检查: 白细胞计数 (WBC) $21.33 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞百分率 (N) 93.2%, 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) $57.50 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 白细胞介素-6 (IL-6) $114.30 \text{ pg} \cdot mL^{-1}$, 降钙素原 (PCT) $0.07 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$, 钾 (K^+) $3.43 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, 类风湿因子 $92.60 \text{ IU} \cdot mL^{-1}$, 抗核抗体 1:640 斑点型, 抗环瓜氨酸肽抗体 $284.82 \text{ U} \cdot mL^{-1}$, 余无异常。入院诊断: 重症型多形红斑? 急性发热性嗜中性皮病? 行皮肤组织病理活检, 抽血送病原学培养。予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 $40 \text{ mg} \cdot d^{-1}$, 氯化钾缓释片、布洛芬缓释胶囊对症处理, 卤米松乳膏、丙酸氟替卡松、曲安奈德口腔软膏外用促进皮损

愈合, 奥美拉唑肠溶胶囊保护胃黏膜, 头孢呋辛经验性抗感染治疗。

入院第 2 天, 患者仍有新发皮疹, 皮肤触痛明显, 体温 38.9 °C, 甲泼尼龙用量调整为 $80 \text{ mg} \cdot d^{-1}$ 。第 3 天患者仍有新发皮疹, 由躯干向四肢蔓延, 自诉眼部不适。眼科查体: 双上睑缘皮肤发红、局部斑丘疹, 结膜充血 +。实验室检查: WBC $26.46 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 93.4%, hs-CRP $136.50 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, IL-6 $68.03 \text{ pg} \cdot mL^{-1}$, PCT $0.17 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$, 白蛋白 (Alb) $27.10 \text{ g} \cdot L^{-1}$ 。甲泼尼龙用量再次调整为 $120 \text{ mg} \cdot d^{-1}$, 更换头孢呋辛为美罗培南, 加用人免疫球蛋白、人血白蛋白、妥布霉素地塞米松眼膏和氟米龙滴眼液。医生考虑药物相关性皮疹, 停用 HCQ (入院后未再使用 MTX)。

入院第 4 天, 丙氨酸转氨酶 (ALT) $60.8 \text{ U} \cdot L^{-1}$, 天冬氨酸转氨酶 (AST) $48.5 \text{ U} \cdot L^{-1}$, 给予葡醛内酯片。第 6 天患者无发热, 新发皮疹减少, 皮肤疼痛、口腔糜烂、眼部不适等较前缓解, 血培养阴性。甲泼尼龙减量为 $80 \text{ mg} \cdot d^{-1}$, 停用布洛芬、人血白蛋白和人免疫球蛋白。入院第 11 天, 皮肤病理活检提示: 真皮浅中层中性粒细胞浸润, 无白细胞碎裂性血管炎。结合患者病史、用药史等诊断为 SS。甲泼尼龙继续减量为 $60 \text{ mg} \cdot d^{-1}$, 停用美罗培南。入院第 14 天, 血常规: WBC $11.07 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 79.6%, hs-CRP $1.10 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, IL-6 $4.63 \text{ pg} \cdot mL^{-1}$, PCT $0.05 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ 。入院第 16 天, 患者无新发皮疹, 口腔、眼部无不适, 皮肤触痛明显好转, 甲泼尼龙减量为 $40 \text{ mg} \cdot d^{-1}$, 停用曲安奈德口腔软膏、妥布霉素地塞米松眼膏和氟米龙滴眼液。入院第 18 天复查各项指标, WBC $8.52 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 73.2%, K^+ $4.39 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, ALT $44.0 \text{ U} \cdot L^{-1}$, AST $15.6 \text{ U} \cdot L^{-1}$ 。入院第 19 天, 停用甲泼尼龙和葡醛内酯, 予醋酸泼尼松片每周 40 mg、来氟米特片每日 20 mg 治疗 RA, 当日患者好转出院。

2 讨论

2.1 药物诱导性 SS 的临床诊断

药物诱导性 SS 诊断标准^[5]为: ①突发性、疼痛性红色斑块或结节; ②组织病理学上致密中性粒细胞浸润, 无白细胞破裂性血管炎性证据; ③发热 $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$; ④药物摄入与临床症状之

间存在时间关系,或口服后有时间相关性的再次发作;⑤停药或接受全身糖皮质激素治疗后病变可及时缓解。本例患者口服 HCQ 2 周后出现触痛性红斑、丘疹;皮肤病理活检提示真皮浅中层中性粒细胞浸润;体温 38.5 ℃;HCQ 摄入与皮疹存在时间关系;停药并接受甲泼尼龙治疗后皮损消退;满足以上诊断标准,可以确诊为药物诱导性 SS。经典性和恶性肿瘤相关性 SS 诊断标准之一为:伴有血液系统或内脏恶性疾病、炎症性肠病、妊娠、发病前感染史或免疫注射等,与该患者情况不符,进一步支持药物诱导性 SS 的诊断。

2.2 不良反应关联性分析评价

本例患者使用 HCQ 2 周后出现 SS,有合理的时间顺序;符合药物已知的不良反应类型。停药并对症处理后患者皮肤皮疹好转、转氨酶等恢复正常。虽合并使用 MTX,但 MTX 诱发的重症药疹最先表现为掌拓部红色斑疹、斑片,皮肤组织活检可见血管周围淋巴细胞和大量嗜酸性粒细胞浸润,药物过量和肾功能不全导致药物清除率降低是常见诱因^[6-7]。本例患者肝肾功能正常、MTX 剂量仅为每周 10 mg、且同时联用 HCQ 可降低 MTX 的血药峰浓度,减少其毒性反应发生^[8],患者入院后未再口服 MTX 而病情仍进一步发展,临床表现、皮肤活检结果、血常规等与 MTX 致重症药疹不符,考虑 MTX 致 SS 的可能性较小。综上判定,根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应关联性评价标准^[9],HCQ 与患者 SS 的关联性评价为“很可能有关”。该例不良反应中,患者全身皮肤均可见红斑、丘疹,伴有高热、全身中毒症状(白细胞升高、乏力、肌肉关节疼痛等)、转氨酶升高,病变累及口腔黏膜和眼睛,符合严重皮肤黏膜损害的判定标准。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》和《药物警戒质量管理规范》^[9-10],为严重的药品不良反应。

2.3 HCQ 诱发 SS 的可能机制

SS 的发病机制包括中性粒细胞过度增殖活化、细胞因子调节异常和遗传易感性等^[11]。中性粒细胞过度增殖活化主要受 G-CSF 调控,细胞因子调节异常与辅助 T 细胞分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和白细胞介素(interleukin,

IL)-17 等细胞因子失衡并诱导 IL-8 等化学引诱剂有关^[12-13]。HCQ 常见皮肤系统不良反应为皮疹、皮肤色素过度沉着、急性全身性发疹性脓包病等,一般在用药 2 周后出现^[14]。近年来国内报道的相关案例中,患者均伴有以中性粒细胞增多为主的白细胞增多,WBC 超过 $20.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,而单核细胞和嗜酸性粒细胞绝对值无明显变化^[15-16],提示 HCQ 相关性药疹可能与 G-CSF 水平升高密切相关。RA 是一种自身免疫性疾病,发病机制与 TNF、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、IL-17、IL-2 等细胞因子异常分泌、激活,启动下游信号级联反应有关。RA 患者体内 TNF、IFN- γ 、IL-17 等细胞因子水平和活性通常高于健康人群^[17]。HCQ 引起内源性 G-CSF 水平升高,导致中性粒细胞异常增殖、活化,患者体内过度表达的 TNF- α 、IL-17 等细胞因子通过增强 G-CSF 功能进一步促进中性粒细胞异常增殖、活化,并通过 IL-8 等趋化因子诱导其在皮肤组织异常定位、募集和浸润,从而诱发 SS。而遗传易感性在 HCQ 诱发 SS 的过程中可能也有一定作用。

本病例患 RA 4 年,使用 HCQ $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 14 d 后出现 SS,发病时间符合 HCQ 诱发性药疹的特点^[18]。此外,该患者入院后随着病情进行性加重,WBC 由 $21.33 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 升高至 $26.46 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,停用 HCQ 并增加糖皮质激素给药剂量后患者病情好转,WBC 也逐渐降低,提示内源性血清 G-CSF 浓度可能与 HCQ 诱发性 SS 患者病情严重程度呈正相关,但仍有待进一步研究。

2.4 HCQ 致 SS 的相关文献分析

以“羟氯喹”“急性发热性嗜中性皮病”“药物性 SS”“SS”等关键词检索 CNKI、WanFang Data、PubMed 等文献数据库(检索时限均从建库至 2024 年 2 月 12 日),未发现国内相关文献报道,国外有两篇共 3 例个案报道^[19-20]。3 例患者均为女性,年龄 31~72 岁,所患基础疾病为系统性红斑狼疮或干燥综合征,于服用 HCQ 2~3 周后出现发热与疼痛性红斑丘疹,结合组织学结果确诊为 SS,停用 HCQ 并使用全身性糖皮质激素治疗 3~4 周后皮损消退。具体情况见表 1。

RA、干燥综合征、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病患者体内 TNF、IFN- γ 、IL-17 等炎症因子和趋化因子调节异常,容易在药物诱导下促进

表1 文献报道的HCQ引起SS病例情况
Table 1. HCQ-induced SS literature case status

文献	患者性别	患者年龄 (岁)	原发疾病	停药/再次用药	临床表现	不良反应转归	关联性评价
Manzo 2019 ^[19]	女	72	干燥综合征	是/是	上肢皮肤结节性丘疹, 伴发热	停药后症状好转, 再次用药后复发	肯定
Bodard 2020 ^[20]	女	42	干燥综合征	是/否	全身皮肤红斑、丘疹, 伴发热	停药3周症状逐渐好转	很可能
	女	31	系统性红斑狼疮	是/否	全身皮肤红斑、丘疹, 伴发热	停药4周症状痊愈	很可能

SS 炎症反应的发生和发展。RA 等自身免疫性疾病病变还可累及皮肤、心脏、血液和肾脏等, 导致患者组织器官损害和生理功能减退, 对药物代谢和反应改变。此外, Sharma 等^[14] 研究分析了 3 578 例 HCQ 相关皮肤不良反应, 83% 以上的患者年龄超过 50 岁, 提示 HCQ 引起的皮肤不良反应可能与年龄密切相关。本例患者有 RA 病史, 病情控制不佳, 体内炎症因子和趋化因子水平、活性和功能异常; 年龄接近 50 岁, 患 RA 4 年, 组织器官损害和生理功能有所减退, 对药物的药动学和药效学有一定影响, 可能是 HCQ 诱发 SS 的高发人群。

2.5 不良反应处理

SS 尚无标准治疗方案^[21], 目前推荐的一线治疗方案包括全身用、外用和皮损内应用糖皮质激素。成人通常口服泼尼松片 0.5~1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 开始治疗, 皮损控制后经 2~4 周逐渐减量停药。局部应用及病灶内注射糖皮质激素对局部病灶疗效较好。因合并疾病须避免使用糖皮质激素时, 可选择秋水仙碱和碘化钾作为一线治疗药物^[22]。本例患者入院时病情危重, 给予甲泼尼龙 40 mg · d⁻¹ 开始治疗, 外用卤米松和丙酸氟替卡松。病情仍进展后调整甲泼尼龙至 120 mg · d⁻¹, 3 d 后皮损控制, 经过 2 周逐渐减量至 40 mg · d⁻¹ 后停药。口腔糜烂使用曲安奈德口腔软膏、眼部斑丘疹使用妥布霉素地塞米松眼膏和氟米龙滴眼液治疗 2 周后痊愈。

目前国内尚无 HCQ 诱发 SS 的相关报道, 临床诊疗中容易忽略其是 HCQ 不良反应。RA 患者体内 TNF-α、INF-γ、IL-2 等细胞因子长期处于较高水平, 易受 HCQ 影响发生 SS。临床医生在诊疗此类患者时需与药师合作, 结合既往史、用药史、现病史等, 明确是否为药物诱导性 SS,

及时停药并使用糖皮质激素, 治疗期间加强用药监护, 进行用药教育, 疗效不佳时及时调整治疗方案。本病例中, 药师结合患者 RA 病史、HCQ 用药史及临床表现等, 判断为 HCQ 致 SS, 及时建议停药并使用糖皮质激素, 并被临床医生采纳后, 患者好转出院, 体现了药师在临床治疗中的作用。

参考文献

- Joshi TP, Friske SK, Hsiou DA, et al. New practical aspects of Sweet syndrome[J]. Am J Clin Dermatol, 2022, 23(3): 301-318. DOI: 10.1007/s40257-022-00673-4.
- Orfaly VE, Shakshouk H, Heath M, et al. Sweet syndrome: a review of published cases[J]. Dermatology, 2023, 239(4): 664-669. DOI: 10.1159/000530519.
- Thompson DF, Montarella KE. Drug-induced Sweet's syndrome[J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(5): 802-811. DOI: 10.1345/aph.1H563.
- Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond[J]. EMBO Mol Med, 2020, 12(8): e12476. DOI: 10.15252/emmm.202012476.
- Nofal A, Abdelmaksoud A, Amer H, et al. Sweet's syndrome: diagnostic criteria revisited[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2017, 15(11): 1081-1088. DOI: 10.1111/ddg.13350.
- Borda LJ, Ross A, Villada G, et al. Acute mucocutaneous methotrexate toxicity with marked tissue eosinophilia[J]. BMJ Case Rep, 2018. DOI: 10.1136/bcr-2017-221489.
- 许庆芳, 郑跃, 关蕾, 等. 甲氨蝶呤致重症药疹 3 例[J]. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(2): 97-98. [Xu QF, Zheng Y, Guan L, et al. Methotrexate-induced drug eruptions: a report of three cases[J]. Journal of Clinical Dermatology, 2009, 38(2): 97-98.] <https://www.cnki.com>.

- cn/Article/CJFDTOTAL-LCPF200902021.htm.
- 8 Carmichael SJ, Beal J, Day RO, et al. Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(10): 2077–2083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12375315/>.
 - 9 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号)[EB/OL]. (2011-05-04) [2024-04-21]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201105/ac4ab24c135a43379f2af1694457f65e.shtml>.
 - 10 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号)[EB/OL]. (2021-05-13). [2024-04-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaopin/ypfgwj/ypfggzwj/20210513151827179.html>.
 - 11 Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment options[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2002, 3(2): 117–131. DOI: 10.2165/00128071-200203020-00005.
 - 12 Antiga E, Maglie R, Volpi W, et al. T helper type 1-related molecules as well as interleukin-15 are hyperexpressed in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 189(3): 383–391. DOI: 10.1111/cei.12989.
 - 13 Marzano AV, Fanoni D, Antiga E, et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(1): 48–56. DOI: 10.1111/cei.12394.
 - 14 Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar T. Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: a systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(2): 563–578. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.024.
 - 15 刘姣姣, 杨建军, 李海伟, 等. 干燥综合征患者服用硫酸羟氯喹引起急性泛发性发疹性脓疱病 1 例的药学分析[J]. *基层医学论坛*, 2019, 23(35): 5140–5141. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2019.35.083.
 - 16 张明, 白银亮. 硫酸羟氯喹片致药物超敏反应综合征 1 例[J]. *医药导报*, 2023, 42(11): 1729. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2023.11.025.
 - 17 Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
 - 18 Furst DE, Lindsley H, Baethge B, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(2): 357–365. DOI: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<357::AID-ANR19>3.0.CO;2-J.
 - 19 Manzo C, Pollio N, Natale M. Sweet's syndrome following therapy with hydroxychloroquine in a patient affected with Elderly-Onset Primary Sjogren's syndrome[J]. *Medicines (Basel)*, 2019, 6(4): 111. DOI: 10.3390/medicines6040111.
 - 20 Bodard Q, Carre D, Chenal P, et al. Drug-induced Sweet's syndrome related to hydroxychloroquine: about 2 cases[J]. *Rev Med Interne*, 2020, 41(4): 289–292. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.08.010.
 - 21 Halpern J, Salim A. Pediatric sweet syndrome: case report and literature review[J]. *Pediatr Dermatol*, 2009, 26(4): 452–457. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.00952.x.
 - 22 Amouri M, Masmoudi A, Ammar M, et al. Sweet's syndrome: a retrospective study of 90 cases from a tertiary care center[J]. *Int J Dermatol*, 2016, 55(9): 1033–1039. DOI: 10.1111/ijd.13232.

收稿日期: 2024年04月15日 修回日期: 2024年06月20日
本文编辑: 周璐敏 杨燕