

治疗时间短且半衰期长。针对早产儿使用阿奇霉素治疗呼吸道病原体感染剂量的研究表明,使用 20 mg/(kg·d) 效果优于 10 mg/(kg·d),能有效清除呼吸道病原体,且患儿耐受性良好,无药物相关不良事件发生<sup>[4,5]</sup>。本病例尝试单独应用阿奇霉素 20 mg/(kg·d) 治疗脑膜炎,26 d 后取得较好效果,且未出现明显不良反应。由于长期大剂量使用阿奇霉素存在肝损伤、听力丧失、血小板减少、心律失常、幽门肥厚性梗阻等不良反应的风险<sup>[6]</sup>,因此在应用中要注意监测。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 郑淮武,万胜明,邱素清. 解脲支原体与新生儿疾病关系的研究进展[J]. 中华新生儿科杂志,2019,34(3):234-238. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.03.019.
- [2] Glaser K, Speer CP. Neonatal CNS infection and inflammation caused by Ureaplasma species: rare or relevant? [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(2): 233-248. DOI: 10.1586/14787210.2015.999670.
- [3] Wang Q, Wang K, Zhang Y, et al. Neonatal Ureaplasma parvum meningitis: a case report and literature review [J]. Transl Pediatr, 2020, 9(2): 174-179. DOI: 10.21037/tp.2020.02.04.
- [4] Viscardi RM, Othman AA, Hassan HE, et al. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(5): 2127-2133. DOI: 10.1128/AAC.02183-12.
- [5] 李美霞,姜毅. 阿奇霉素清除早产儿呼吸道病原体的随机对照研究 [J]. 中华新生儿科杂志, 2021, 36(3): 79-80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2021.03.022.
- [6] Smith C, Egunsola O, Choonara I, et al. Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review [J]. BMJ Open, 2015, 5(12): e008194. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008194.

## 新生儿药物超敏反应综合征合并噬血细胞综合征 1 例

魏家凯 马海欣 赵玉娟

西安交通大学附属西安市儿童医院新生儿科,西安 710003

通信作者:赵玉娟,Email:zhaoyujuan69@163.com

### Drug-induced hypersensitivity syndrome-associated neonatal hemophagocytic syndrome: a case report

Wei Jiakai, Ma Haixin, Zhao Yujuan

Department of Neonatology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, China

Corresponding author: Zhao Yujuan, Email: zhaoyujuan69@163.com

**【摘要】** 本文报道 1 例新生儿药物超敏反应综合征,主要临床表现为迟发性皮疹、发热、血液系统异常和肝损害,患儿病程中出现 NK 细胞活性下降、sCD25 升高,考虑合并噬血细胞综合征,及时停用致敏药物并予糖皮质激素、免疫球蛋白治疗,最终痊愈,随访未见并发症。

**【关键词】** 药物超敏反应综合征; 婴儿,新生; 噬血细胞综合征

患儿男,23 d,因“皮疹 9 d、发热 7 d”入院。患儿胎龄 40<sup>+</sup>3 周产钳助产分娩,生后有窒息史(具体不详)。生后 30 min 因“反应差、呼吸困难”于当地住院 2 周,曾使用“头孢噻肟钠”。9 d 前患儿全身出现散在红色粟粒样充血性皮疹,7 d 前出现发热,再次使用“头孢噻肟钠”,发热、皮疹加

重,体温最高 38.5℃,转入我院。父母体健,否认家族遗传病及风湿病史。入院查体:体温 38℃,精神反应差,全身皮肤发红,呈网格状毛细血管充血扩张,可见较密集的淡红色麻疹样皮疹,部分略高出皮面,压之褪色,伴小碎片状脱皮、脱屑。颈部、腋下及腹股沟区可触及数个黄豆至花生米大

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2022.02.021

收稿日期 2021-01-18 本文编辑 刘卫华

引用本文:魏家凯,马海欣,赵玉娟. 新生儿药物超敏反应综合征合并噬血细胞综合征 1 例[J]. 中华新生儿科杂志, 2022, 37(2): 178-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2022.02.021.



小淋巴结,质中,光滑,活动度可。腹部稍膨隆,肝肋下 3.5 cm,剑突下 2.5 cm,质地中等,脾肋下 1.5 cm,质软。入院后查血常规:白细胞  $27.44 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 35.4%,淋巴细胞 23.9%,嗜酸性粒细胞  $2.54 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 76 g/L,血小板  $50 \times 10^9/L$ ,CRP 76.48 mg/L,ALT 112 U/L,白蛋白 23.4 g/L,纤维蛋白原 0.76 g/L,三酰甘油 1.44 mmol/L,肾功能、电解质、心肌酶及脑脊液正常,EB病毒及 TORCH IgM 检测阴性。腹部超声示肝脾大,体表超声示浅表淋巴结肿大,心脏及泌尿系超声未见异常。予头孢哌酮舒巴坦钠抗感染,输注红细胞悬液、补充纤维蛋白原等治疗,查血清铁蛋白  $1\ 095.36 \mu\text{g/L}$ ,NK 细胞活性 2.75%,sCD25  $>7\ 500 \text{ U/ml}$ ,诊断噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),予免疫球蛋白 2 g/kg 抑制免疫反应,患儿仍有反复发热,皮疹较前增多、加重,全身皮肤凹陷性水肿伴腹水。入院第 6 天复查血常规白细胞  $61.17 \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞  $4.70 \times 10^9/L$ ,异型淋巴细胞 8%,CRP 34.15 mg/L,降钙素原正常,血培养阴性,诊断药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS),停头孢哌酮舒巴坦,换用美罗培南,并予地塞米松  $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。3 d 后患儿体温正常,皮疹、水肿逐渐消退,复查腹部超声示肝脾回缩、腹水消退,血常规白细胞  $16.54 \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞  $1.30 \times 10^9/L$ ,CRP 正常,骨髓细胞学未见嗜血细胞及其他恶性细胞。血液和脑脊液病原微生物高通量检测回报阴性,停美罗培南。治疗过程中曾中断地塞米松 3 d,停药 1 d 后皮疹再次出现,白细胞  $23.91 \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞  $3.86 \times 10^9/L$ ,再次予醋酸泼尼松  $1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  口服,皮疹很快消退。1 周后复查血常规、肝功能及纤维蛋白原正常,腹部超声正常,治愈出院。出院后继续口服醋酸泼尼松  $1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  并逐渐减量,8 周后停药,皮疹无复发。全外显子组基因检测未发现与原发 HPS 相关的致病性变异。患儿现 1 岁 2 个月,生长发育同正常同龄儿,未见免疫系统并发症。

**讨论** DIHS 是一种由 T 细胞介导的严重药物不良反应,发病率超过 1/100 000,病死率约为 10%,平均发病年龄大于 50 岁,新生儿期起病极为罕见<sup>[1]</sup>。目前临床诊断 DIHS 大多参考日本和欧洲标准<sup>[1-2]</sup>,其主要特征为使用致敏药物 2~6 周后出现多形性皮疹、发热、淋巴结肿大、血液系统异常及内脏损害,以肝损害最为常见;常见致敏药物有抗癫痫药、别嘌醇和抗菌药物等。本例患儿生后曾使用头孢噻肟钠,2 周后出现皮疹、淋巴结肿大、发热、肝损害及血液系统受累,符合 DIHS 诊断标准<sup>[1-3]</sup>。DIHS 患儿无细菌感染证据时应尽早停用抗菌药物,避免发生药物交叉过敏反应使病情加重。该病治疗关键是及时停用致敏药物,同时根据疾

病严重程度给予不同剂量糖皮质激素,若全身性应用糖皮质激素治疗,疗程应大于 8 周且需缓慢减量,以免复发<sup>[1]</sup>。本例患儿停用头孢类抗生素并予糖皮质激素后临床症状明显缓解,足疗程规律服用糖皮质激素,未见并发症。

本例患儿发热时间超过 7 d,伴脾大、血细胞两系减少、纤维蛋白原降低、铁蛋白升高、NK 细胞活性下降及 sCD25 升高,符合 HPS 诊断标准<sup>[4-5]</sup>。该患儿基因检测未见已知的 HPS 相关基因变异,予 DIHS 治疗方案后病情好转,考虑 DIHS 导致机体细胞免疫功能失调进而诱发 HPS。DIHS 合并 HPS 多见于成人,目前仅有数例儿童病例报道,新生儿 DIHS 合并 HPS 不建议使用 HPS 标准治疗方案,推荐治疗方案为停用致敏药物并使用糖皮质激素,可联用免疫球蛋白<sup>[3,6]</sup>。对于不明原因发热、皮疹,伴淋巴结肿大、肝损害和血液系统异常的新生儿,若无明确感染证据,需考虑 DIHS 可能,应积极寻找可疑致敏药物并尽早停用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.006.
- [2] 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. DOI: 10.1111/bjd.12501.
- [3] 中国医师协会皮肤科医师分会变态反应性疾病专业委员会. 药物超敏反应综合征诊治专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(11): 787-790. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.11.002.
- [4] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 91-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.004.
- [5] Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: pathogenesis and treatment[J]. *Front Pediatr*, 2016, 4: 47. DOI: 10.3389/fped.2016.00047.
- [6] Carter Febres M, Abbott J, Cipriano SD, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), an important and underrecognized HLH mimic: a case report[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(2): e28657. DOI: 10.1002/pbc.28657.