

posterior capsule opacification of a plate-haptic design microincision cataract surgery intraocular lens: 3-year results of a randomised trial [J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97 (12): 1565-1568. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303710.

[36] Jaitli A, Roy J, McMahan S, et al. An *in vitro* system to investigate IOL: lens capsule interaction [J/OL]. Exp Eye Res, 2021, 203: 108430 [2022-03-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33422509>. DOI:10.1016/j.exer.2020.108430.

[37] Jaitli A, Roy J, Chatila A, et al. Effect of time and temperature-

dependent changes of IOL material properties on IOL: Lens capsule interactions [J/OL]. Exp Eye Res, 2021, 211: 108726 [2022-03-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34403680>. DOI:10.1016/j.exer.2021.108726.

(收稿日期:2021-09-13 修回日期:2022-03-31)

(本文编辑:张宇 骆世平)

· 病例报告 ·

醋甲唑胺片致中毒性表皮坏死松解症诊疗 1 例

古秋梅¹ 范家明² 曲超³

¹成都中医药大学眼科学院,成都 610075;²四川省医学科学院·四川省人民医院皮肤科,成都 610072;

³四川省医学科学院·四川省人民医院眼科,成都 610072

通信作者:曲超,Email:lucyjeffersonqu@hotmail.com

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82171026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210730-00436

Diagnosis and treatment of methazolamide-induced toxic epidermal necrolysis: a case report

Gu Qiumei¹, Fan Jiaming², Qu Chao³

¹Eye School of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China; ²Department of Dermatology, Sichuan Academy of Medical

Sciences-Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; ³Department of Ophthalmology, Sichuan Academy of

Medical Sciences-Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Qu Chao, Email: lucyjeffersonqu@hotmail.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210730-00436

患者,女,55岁,彝族,于2020年7月15日因双眼被混凝土击伤2个月于四川省人民医院眼科就诊,诊断为双眼钝挫伤、左眼视网膜脱离、右眼晶状体半脱位,并行左眼后入路玻璃体切割+视网膜复位+硅油填充术,术后恢复良好;8月26日患者因右眼视物不清,偶感眼痛、眼胀再次就诊。患者否认药物过敏史,入院专科查体:视力右眼0.04,左眼数指/30cm;右眼角膜透明,前房浅,瞳孔正圆,4:00位可见虹膜后粘连,对光反射迟钝,晶状体混浊、向前移位,玻璃体混浊,视网膜平伏;左眼玻璃体腔硅油填充,眼底散在激光斑,视网膜平伏,其余眼部结构无异常;眼压右眼35.5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼15.2 mmHg。入院诊断:右眼钝挫伤、右眼外伤性白内障、右眼晶状体半脱位、右眼继发性青光眼、左眼硅油眼。术前1d口服醋甲唑胺片25 mg(杭州澳医保灵药业有限公司,国药准字H20000035)每日2次,20%甘露醇250 ml静脉滴注每日1次,左氧氟沙星滴眼液点右眼每日3次。于8月27日行右眼超声乳化白内障吸除+张力环植入+人工晶状体植入术,术中见右眼晶状体4:00~11:00位晶状体悬韧带断裂。术后第1天右眼视力0.15,前房偏浅,瞳孔正圆,对光反射迟钝,人工晶状体位正,其余眼部结构无异常;左眼同术前。术后右眼高眼压,最高时40.2 mmHg,继续口服醋甲唑胺片25 mg每日2次,连续服用14 d;20%甘露醇250 ml静脉滴注每日1次,连续用药2 d;头孢硫脒2 g静脉滴注每日2次,连续用药3 d以预防感染;右眼

予以左氧氟沙星滴眼液、醋酸泼尼松龙滴眼液点眼每日3次。9月8日门诊复查患者眼压右眼13.6 mmHg,左眼15.4 mmHg,停用醋甲唑胺片及左氧氟沙星滴眼液、醋酸泼尼松龙滴眼液。

9月18日患者以全身红斑伴刺痛7 d到四川省人民医院皮肤科就诊并收治入院。患者诉7 d前出现双手掌皮疹伴刺痛,5 d前皮疹加重,蔓延及外生殖器。入院初步诊断Stevens-Johnson综合征(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)。查体:双眼睑水肿,角结膜未见异常;口腔黏膜糜烂,全身大量红斑(图1A);予以甲强龙300 mg静脉滴注每日1次,1 d后逐渐减量,同时全身对症支持治疗并行烧伤理疗护理。9月20日患者体温38.5℃;全身多处皮肤剥脱,面积超过体表面积80%以上,尼氏征阳性(图1B),修正诊断:中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN);予以丙种球蛋白20 g静脉滴注每日1次。10月13日患者全身皮损糜烂面结痂(图1C);激素减量期间未见新发皮损,好转并出院。门诊随访病情稳定,无再发皮疹。基于《赫尔辛基宣言》原则,征得患者及家属同意,收集患者唾液样本,并行HLA基因分型检测:HLA-A*11:01/*24:02(HLA-A*24:02呈阳性)、HLA-B*15:25/*55:12(HLA-B*59:01呈阴性)HLA-C*01:02/*04:03(HLA-C*01:02呈阳性)。

讨论 SJS/TEN是一种急重症皮肤病,根据皮肤剥脱程度对其进行划分:SJS为皮肤剥脱<10%;SJS/TEN重叠为10%~30%皮肤剥脱;TEN为皮肤剥脱>30%。SJS/TEN特点是发病



图 1 患者后背大体观察 A:发病第 8 天(9 月 18 日),后背弥漫红斑、丘疹,部分皮损融合成片 B:发病第 10 天(9 月 20 日),后背大片皮肤剥脱,剥脱处留新红色创面 C:发病第 33 天(10 月 13 日),后背皮损糜烂面结痂,部分覆盖鳞屑

急,皮肤黏膜出现红斑、剥脱,可累及全身,伴各系统功能紊乱^[1-2]。败血症是导致 SJS/TEN 急性期死亡的主要原因,SJS、TEN 和 SJS/TEN 致死率分别为 4.8%、14.8% 和 19.4%^[3-4]。

患者右眼受伤后出现间断眼痛、眼胀,未及时处理,3 个月入院时眼压升高,考虑其原因为外伤导致小梁网损伤或继发房角关闭,眼内出血的红细胞、炎症细胞及晶状体半脱位阻塞小梁网,术后黏弹剂残留及玻璃体进入前房加重小梁网阻塞等。为防术后眼压进一步升高带来其他并发症,术前联合使用醋甲唑胺及甘露醇降眼压。

患者自述无药物过敏史和磺胺类药物口服药史。入院后局部使用滴眼液均未出现局部不良反应及过敏现象。全身用药有醋甲唑胺、头孢硫脒和甘露醇,其中头孢硫脒和甘露醇停止用药到皮疹发生时间间隔 13~14 d。现有文献报告头孢菌素类抗生素停药后发生迟发型变态反应的最长时间仅为 9.5 h^[5];未见甘露醇引起药物不良反应相关报道;文献报道醋甲唑胺潜伏期为 1~58 d(平均持续时间为 16.5 d)^[6-7],本例患者时间间隔为 3 d,考虑醋甲唑胺致病的可能性大。

SJS/TEN 病因复杂,可由药物、感染、HIV 等原因引起,其中以药物引起常见,药物中又以磺胺类最常见。醋甲唑胺是含有磺酰基的碳酸酐酶抑制药,属于磺胺类药物,临床主要用于青光眼患者降眼压^[8]。截至 2020 年,国内外共报道了 47 例由醋甲唑胺引起的 SJS/TEN 病例,其中对 26 例进行了基因型测定,发现该不良反应对带有 *HLA-B*59:01* 或 *HLA-B*59:01-C*01:02* 基因的亚裔人种有种族倾向,欧美未见类似病例^[6,9]。Yang 等^[2]研究发现中国汉族醋甲唑胺诱导 SJS/TEN 与 *HLA-B*59:01* 和 *HLA-C*01:02* 有较高相关性,与 *HLA-A*24:02* 相关性较弱,该结果与 Kim 等^[10]对韩国醋甲唑胺诱导 SJS/TEN 患者报道一致。本例患者是目前报道的首例因使用醋甲唑胺致病的中国彝族患者;基因分型检测结果显示,*HLA-B*59:01* 为阴性,*HLA-A*24:02* 和 *HLA-C*01:02* 均为阳性。结合文献推测 *HLA-C*01:02* 也可能是单独的致病易感基因,并存在于我国少数民族中。

早期认识疾病及合理管理对 SJS/TEN 患者生存起决定性作用。对于出现药物性 SJS/TEN 及超敏综合征的患者,一级亲属对相同药物出现类似反应的可能性显著增加^[9]。后续我们将对该患者直系亲属开展基因分型检测,探究该易感基因的遗传性。已有研究显示,斑贴试验、小剂量口服及皮内注射等对

预测醋甲唑胺导致 SJS/TEN 的发生无确切依据^[11]。对于拟使用醋甲唑胺类磺胺药物的易过敏患者建议可先行基因检测,并在使用中密切关注患者是否出现皮疹等不良反应,如有,应立即停药,积极行抗变态反应等对症治疗,重症者及时予以人免疫球蛋白、足量糖皮质激素、抗感染及全身皮肤护理等治疗^[12]。SJS/TEN 除急性期系统损害外,远期也易导致二次损害如干眼症、白内障、角结膜瘢痕等,应对患者进行长期随访^[3]。

基于该病例,我们希望在以后的诊疗过程中,对这类急重症疾病能够充分认识、预防管理、有效处置,切实保障患者的健康。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

作者贡献声明 古秋梅:收集病例资料、基因检测、论文撰写;范家明:患者皮肤病诊治;曲超:文章修改及定稿

参考文献

- [1] 闫成,蔡长春,薛洪源. 醋甲唑胺致 Stevens-Johnson 综合征及中毒性表皮坏死溶解症文献分析[J]. 医药导报, 2013, 32(2): 269-272. DOI:10.3870/ydyb.2013.02.048.
- [2] Yang F, Xuan J, Chen J, et al. HLA-B*59:01: a marker for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis caused by methazolamide in Han Chinese[J]. Pharmacogenomics J, 2016, 16(1): 83-87. DOI: 10.1038/tpj.2015.25.
- [3] Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54(1): 147-176. DOI:10.1007/s12016-017-8654-z.
- [4] Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study [J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(1): 35-44. DOI: 10.1038/sj.jid.5701033.
- [5] 陈永平. 头孢菌素迟发性药物不良反应文献分析[J]. 天津药学, 2012, 24(4): 25-27. DOI:10.3969/j.issn.1006-5687.2012.04.013.
- [6] Tangamornsukan W, Lohitnavy M. Association between HLA-B*5901 and methazolamide-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis [J]. Pharmacogenomics J, 2019, 19(3): 286-294. DOI: 10.1038/s41397-018-0052-2.
- [7] 徐慧敏,蔡宏文,李天元,等. 磺胺类药物过敏和交叉过敏的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(6): 897-902. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2012.06.021. Xu HM, Cai HW, Li TY, et al. Progress in sulfonamide hypersensitivity and cross-hypersensitivity[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2012, 26(6): 897-902. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2012.06.021.
- [8] 周晨霞,陈川,支敏倩,等. 醋甲唑胺片致 Stevens-Johnson 综合征 1 例[J]. 中国药物警戒, 2014, (12): 762-763.
- [9] 李健,邢茜,陆炯,等. 醋甲唑胺诱发 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死溶解症分析[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2018, 40(9): 708-711. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2018.09.021. Li J, Xing Q, Lu J, et al. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by methazolamide[J]. Chin J Ocul Traumat Occupat Eye Dis, 2018, 40(9): 708-711. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2018.09.021.
- [10] Kim SH, Kim M, Lee KW, et al. HLA-B*5901 is strongly associated with methazolamide-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(6): 879-884. DOI: 10.2217/pgs.10.54.
- [11] 李健,陶建军,陆炯,等. 口服醋甲唑胺诱发 SJS/TEN 重叠一例[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(12): 934-935. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.12.013.
- [12] 余秋云,董盈盈,邓云华. 《2016 英国成人 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死溶解症管理指南》解读[J]. 中国医学文摘-皮肤科学, 2017, 34(3): 273-278. She QY, Dong YY, Deng YH. UK Guidelines for the Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in Adults 2016 [J]. China Med Abstracts Dermatol, 2017, 34(3): 273-278.

(收稿日期:2021-09-30 修回日期:2022-04-23)

(本文编辑:张宇)