

# 结缔组织病引起的重症多形红斑1例

马祖超

成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月27日

## 摘要

目的: 通过病例回顾, 提高对重症多形红斑的病因、临床表现、系统治疗的认识。方法: 总结1例重症多形红斑患者的临床资料, 并复习相关文献资料。结果: 本例患者临床表现为全身泛发红斑丘疹, 呈虹膜样改变, 伴电解质紊乱及肾功能损害, 完善相关检查, 排除药物、感染、接触物及其他内脏疾病后, 考虑为自身结缔组织病引起本病的发生。予糖皮质激素、大剂量丙种球蛋白、益赛普等联合治疗后成功治愈, 同时缩短了疗程。结论: 重症多形红斑的病因复杂, 临床上应注意排查, 经系统治疗后能及时阻止疾病的进展, 缓解病情。

## 关键词

重症多形红斑, 结缔组织病, 甲泼尼龙, 丙种球蛋白, 益赛普

# 1 Case of Stevens-Johnson Syndrome Caused by Connective Tissue Disease

Zuchao Ma

Clinical Medical School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 27<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To improve the understanding of the etiology, clinical manifestations and systematic treatment of Stevens-Johnson syndrome through case review. **Methods:** The clinical data of a case of Stevens-Johnson syndrome were summarized and relevant documents were reviewed. **Results:** The patient showed generalized erythematous papules, iris-like changes, electrolyte disorder and renal function damage. After excluding drugs, infections, contacts and other visceral diseases, the patient was considered to cause the connective tissue disease. The combination treatment of glu-

cocorticoids, high-dose gamma globulin and etanercept was successfully cured, and the course of treatment was shortened. Conclusion: The etiology of Stevens-Johnson syndrome is complex, and clinical attention should be paid to investigation. After systematic treatment, the progression of the disease can be prevented in time to relieve the disease.

## Keywords

Stevens-Johnson Syndrome, Connective Tissue Disease, Methylprednisolone, Gamma Globulin, Etanercept

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

重症多形红斑是一种皮肤变态反应性疾病，其病因复杂，包括药物、感染、接触物、物理因素、内脏疾病等，其中药物因素最为常见，感染因素次之，内脏疾病包括结缔组织病、血管炎、白血病、多发性骨髓瘤等[1]，强娣等[2]对 35 例重症多形红斑和中毒性表皮坏死松解症研究发现，85% 的患者有明确用药史，Wetter 等[3]对 48 例重症多形红斑患者研究发现，23% 的患者可能与单纯疱疹病毒感染有关。临床表现可有红斑丘疹、靶形皮损、水疱、黏膜损害，可伴随全身症状及其他器官损害。现报道 1 例重症多形红斑患者的诊治过程如下。

## 2. 临床资料

患者男，23 岁，因全身泛发红斑丘疹伴瘙痒 4 天于 2023 年 5 月 29 日入院。患者入院前 4 天无明显诱因出现全身红斑丘疹，伴瘙痒，双下肢散在瘀点，伴肌肉酸痛，遂就诊于四川省人民医院，予“口服依巴斯汀片、富马酸卢帕他定片，外用尿素乳膏”等治疗后皮损未见改善，皮疹逐渐呈虹膜样改变，双下肢瘀点、瘀斑加重，双唇、口腔粘膜出现溃烂伴疼痛，伴发热、口干、双下肢乏力等全身症状。2023 年 5 月 29 日就诊于我院门诊，查血常规：白细胞  $9.68 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞  $7.19 \times 10^9/L$ 、C 反应蛋白  $38.93 \text{ mg/L}$ ，为求进一步诊治收入住院。既往无相关疾病史，无药物及食物过敏史。

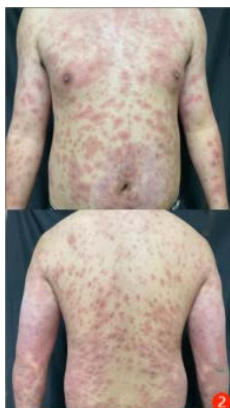
体格检查：一般情况可，心肺腹部、神经系统检查无异常，体温： $38.0^\circ\text{C}$ 。皮肤科专科检查：全身泛发红斑丘疹，累及颜面部，皮损呈虹膜样靶形改变，未见表皮松解坏死，双下肢可见瘀点、瘀斑，伴肌肉酸痛，部分皮损尼氏征阳性，口腔粘膜有多个直径 2~3 mm 溃疡，双唇弥漫性溃烂，双眼、外生殖器黏膜未受累(见图 1)。实验室检查：血常规：中性粒细胞  $7.39 \times 10^9/L$ 、全血 C 反应蛋白  $88.09 \text{ mg/L}$ ；电解质：钾  $3.28 \text{ mmol/L}$ 、钙  $2.1 \text{ mmol/L}$ 、镁  $0.63 \text{ mmol/L}$ 、无机磷  $0.72 \text{ mmol/L}$ ；肾功能：肌酐  $99.2 \mu\text{mol/L}$ 、尿酸  $515 \mu\text{mol/L}$ ；尿常规：酮体 2+、蛋白 1+；24 h 尿蛋白定量： $161.7 \text{ mg}$ ；体液免疫：免疫球蛋白 G  $28 \text{ g/L}$ 、总免疫球蛋白 E  $176 \text{ IU/mL}$ ；自身免疫抗体谱：抗线粒体 M2 抗体：阳性(++)、抗重组 RO-52 抗体：阳性(++)、抗 SSA 抗体：阳性(+); 风湿三项：抗链球菌溶血素 O  $139 \text{ IU/mL}$ ；单纯疱疹病毒 II 型、巨细胞病毒、EB 病毒、人疱疹病毒 7 型 DNA 均阴性；血液培养未见细菌；其余指标无明显异常。诊断：重症多形红斑(考虑自身结缔组织病引起)。

入院后予丙种球蛋白  $300 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  静脉滴注(连用 5 d)，甲泼尼龙  $100 \text{ mg/d}$ ，同时予护胃、补液和对症治疗。治疗 2 d 后，患者体温波动在  $36^\circ\text{C}\sim 36.6^\circ\text{C}$ ，电解质正常、肾功能好转，未见新发皮损，原皮损

改善不明显，遂予重组人 II 型肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白(益赛普) 50 mg 皮下注射，同时甲泼尼龙减量至 80 mg/d，皮损颜色较前变淡，瘀斑、瘀点渐消退(见图 2)。治疗 4 d 后，患者全身未见新发皮损，口唇黏膜开始结痂恢复，再次予益赛普 25 mg 皮下注射，躯干、四肢皮损颜色明显变淡，皮损面积缩小(见图 3)。治疗 8 d 后，患者全身皮损大部分消退，甲泼尼龙减量至 60 mg/d。治疗 10 d 后，患者复查肝肾功、电解质、血常规未见明显异常，皮损稳定好转，甲泼尼龙减量至 40 mg/d。2023 年 6 月 9 日口服泼尼松片 40 mg/d 出院，出院后逐渐减量，1 周后门诊复诊，皮损未复发(见图 4)，电话随访 2 个月症状未复发。



**Figure 1.** The patient's skin lesions on admission  
**图 1.** 患者入院时的皮损情况



**Figure 2.** The patient's skin lesions after the first injection of etanercept  
**图 2.** 患者首次注射益赛普治疗后的皮损情况



**Figure 3.** The patient's skin lesions after the second injection of etanercept  
**图 3.** 患者第二次注射益赛普治疗后的皮损情况



**Figure 4.** The patient's skin lesions occurred 1 week after hospital discharge  
**图 4.** 患者出院 1 周后的皮损情况

### 3. 讨论

对于重症多形红斑的治疗，目前暂无统一的标准及公认的指南，临床上有效的治疗包括糖皮质激素治疗、大剂量丙种球蛋白冲击疗法、免疫抑制剂治疗、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )抑制剂治疗等[4]。糖皮质激素为治疗本病的首选药物，临床上可采用地塞米松、氢化可的松、甲泼尼龙等，早期大剂量应用糖皮质激素可有效抑制炎症反应。糖皮质激素相关药理机制显示它可以影响免疫系统，抑制 T 细胞活化，减少各种细胞因子，如 TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$ -干扰素释放从而抑制角质细胞凋亡[5]。初期采用足量的糖皮质激素可有效控制疾病的发展，病情得以控制后应逐步减量，并注意预防感染、消化道出血等并发症的发生。大剂量丙种球蛋白冲击疗法目前尚存在争议，有关学者并没有将其作为重症多形红斑的常规治疗，但是大剂量丙种球蛋白冲击治疗可迅速提高患者血清 IgG 水平，提高患者免疫力，预防继发感染，缓解病程中发热等症状，并可以减小糖皮质激素治疗中并发症的发生率[6]。免疫抑制剂在治疗自身免疫性皮肤病中常与糖皮质激素合用，目前主要药物包括环磷酰胺和环孢素。在实践临床治疗中，由于环磷酰胺与环孢素起效慢且毒副作用较大，因此不作为治疗本病的一线用药。近年来，TNF- $\alpha$  拮抗剂被发现治疗本病有效，国内外均有报道应用 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗本病，例如 Ling 等[7]通过皮下注射重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白(共 6 次，初始剂量 50 mg，维持剂量 25 mg 1 次/3 天)成功治疗 1 例重症多形红斑患者。相关研究表明肿瘤坏死因子参与了重症多形红斑中表皮坏死的过程[8]，因此应用 TNF- $\alpha$  拮抗剂可以有效阻止病情的进展，目前临床上使用的 TNF- $\alpha$  拮抗剂主要有 2 类[9]：TNF 受体和免疫球蛋白 IgG 的 Fc 段形成的融合蛋白以及抗 TNF- $\alpha$  的单抗。前者有依那西普(益赛普)和来那西普，可竞争性地与血中 TNF- $\alpha$  结合，阻断其与细胞表面 TNF 受体相结合，降低其活性。后者包括英夫利昔单抗、阿达木单抗等，可与 TNF- $\alpha$  的可溶形式和透膜形式以高亲和力结合，抑制 TNF- $\alpha$  与受体结合，从而使 TNF 失去活性。

本病例患者入院时病因不明，患者发病前三月内无可疑用药史，入院后完善检查，体液免疫及自身免疫抗体谱相关指标异常，C 反应蛋白、抗链球菌溶血素 O 升高，考虑诊断为结缔组织病，排除药物、感染、接触物及其他内脏疾病后，考虑为自身结缔组织病引起本病的发生。治疗上，初期使用甲泼尼龙及丙种球蛋白治疗时，患者虽全身症状缓解、电解质及肾功能好转，但皮损改善不明显，故联合使用益赛普控制病情，目前益赛普的使用剂量及方法并没有公认的标准，国内有研究推荐皮下注射益赛普 25 mg/次，首剂加倍，每 3 天 1 次，连续治疗 4~8 次[10]，故本病例使用方法为首剂注射 50 mg，两天后再次注射 25 mg，共治疗两次后患者皮损情况明显好转。益赛普的使用有效地缓解了病情，同时加快了糖皮质激素的减量进度，病程中甲泼尼龙 2~4 天减量 20 mg，病情未出现反复。本患者为结缔组织病引起的重

症多形红斑，益赛普常与免疫抑制剂合用治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等风湿免疫疾病以及银屑病等皮肤病，故采用益赛普治疗本例患者起效较快，疗效明显，有效控制了病情的进一步发展，并缩短了疗程。

## 参考文献

- [1] 田虹, 王翠. 血管炎患者口服阿莫西林致重症多型红斑的护理[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(7): 944-945.
- [2] 强娣, 陶运香, 唐彪, 等. 重症多形红斑和中毒性表皮坏死松解症 35 例临床分析[J]. 皖南医学院学报, 2020, 39(2): 146-149.
- [3] Wetter, D.A. and Davis, M.D.P. (2010) Recurrent Erythema Multiforme: Clinical Characteristics, Etiologic Associations, and Treatment in a Series of 48 Patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **62**, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.046>
- [4] 路文华, 郭佳, 曹杜玲, 等. 重组 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白联合糖皮质激素成功治疗重症多形红斑型药疹一例[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(8): 525-527.
- [5] 汪小柳. 糖皮质激素联合丙种球蛋白对重症药疹患者 TNF- $\alpha$  表达水平的影响[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(8): 1119-1120+1133.
- [6] 徐晓彤, 魏淑相. 大疱性表皮松解坏死型药疹的治疗体会[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(2): 31-34.
- [7] Ling, X., Shi, X. and Chen, L. (2017) Severe Erythema Multiforme-Type Drug Eruption Controlled by Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonist: A Case Study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 5727-5732. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5336>
- [8] 马梦兰, 刘亚美, 秦婷婷, 曹育春. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  拮抗剂联合系统治疗的时机对重症多形红斑型药疹/中毒性表皮坏死松解症疗效的影响[J]. 医药导报, 2023, 42(5): 673-679.
- [9] 胡清洁, 姚煦. TNF $\alpha$  拮抗剂在药疹治疗中的应用[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(2): 126-128.
- [10] 陆晓君, 经晶, 施辛, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗中毒性表皮坏死松解症的临床疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(6): 428-434.