

抗癫痫药致噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的文献分析[△]

丁玲^{1*}, 刘丽华^{2#}, 罗星¹, 段现来¹, 黄芳¹, 汤显靖¹, 邱珂¹, 毕方方³ (1. 长沙市第三医院神经内科, 长沙市血管病防治研究所, 长沙 410015; 2. 长沙市第三医院药学部, 长沙 410015; 3. 中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008)

中图分类号 R971⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0245-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.025



摘要 目的: 了解抗癫痫药相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)的临床特点。方法: 检索 PubMed、OVID、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库(截至2022年3月), 收集抗癫痫药相关HLH的个案报道类文献, 记录患者基本情况(年龄、性别和原发病等)、致敏药物、用药剂量和联合用药, 以及HLH发生时间、临床表现、处置和转归等信息, 进行描述性统计分析。结果: 共收集个案报道类文献20篇, 涉及22例患者, 其中男性14例, 女性8例; 年龄3~59岁; 应用拉莫三嗪18例, 苯巴比妥2例, 奥卡西平1例, 同时使用卡马西平、苯妥英和托吡酯1例; 17例报告了出现HLH的时间, HLH发生时间最短和最长的药品均为拉莫三嗪, 分别为用药后第6日和第42日。抗癫痫药致HLH的典型临床表现主要为发热、皮疹及多脏器损害。停用抗癫痫药并使用糖皮质激素、依托泊苷、免疫球蛋白等治疗, 19例患者的症状在数日至数月内逐渐改善, 3例患者最终死亡。结论: 应关注抗癫痫药所致HLH, 加强用药教育, 早期识别和停止使用致敏药物, 结合相关治疗患者症状可改善, 但严重者可致死亡。

关键词 抗癫痫药; 噬血细胞综合征; 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症; 药品不良反应

Literature Analysis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Induced by Antiepileptic Drugs[△]

DING Ling¹, LIU Lihua², LUO Xing¹, DUAN Xianlai¹, HUANG Fang¹, TANG Xianjing¹, QIU Ke¹, BI Fangfang³ (1. Dept. of Neurology, the Third Hospital of Changsha, Vascular Disease Control and Prevention Institute of Changsha, Changsha 410015, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China; 3. Dept. of Neurology, Xiangya Hospital Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) induced by antiepileptic drugs. **METHODS:** PubMed, OVID, Embase, CNKI, Wanfang Data and VIP (up to Mar. 2022) were retrieved to collect the case reports on HLH induced by antiepileptic drugs, and the basic information of patients (age, gender, primary disease), sensitized antiepileptic drugs, drug doses and drug combination were recorded. Descriptive statistical analysis was performed on occurrence time, clinical manifestations, treatment and outcomes of HLH. **RESULTS:** A total of 20 case reports of 22 patients were collected, including 14 males and 8 females. Age ranged from 3 to 59 years old. Among them, 18 cases were treated with lamotrigine, 2 cases with phenobarbital, 1 case with oxcarbazepine, and 1 case with carbamazepine, phenytoin and topiramate. There were 17 cases mentioned the time of HLH, the shortest and longest time were lamotrigine, which was the 6th and 42nd days after treatment, respectively. The typical clinical manifestations of HLH induced by antiepileptic drugs were fever, rash and multiple organ damage. After stopping antiepileptic drugs and using glucocorticoids, etoposide, immune globulin, the symptoms of 19 patients were improved within a few days to several months, and 3 patients died. **CONCLUSIONS:** Attention should be paid to HLH induced by antiepileptic drugs, drug education should be strengthened, early identification and discontinuation of sensitized antiepileptic drugs. Combined with relevant treatment, the symptoms of patients can be improved, yet severe cases can lead to death.

KEYWORDS Antiepileptic drugs; Hemophagocytic syndrome; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Adverse drug reactions

[△] 基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划课题项目(No. A20182006)

* 主任医师。研究方向: 神经康复、认知障碍。E-mail: ling-ding@cssdsyy.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: tracylie952@aliyun.com

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 是一种异质性疾病,其临床症状和体征均为机体免疫稳态失调引起的全身过度炎症反应所致^[1]。HLH 分为遗传性和获得性 2 种,获得性多与病毒性、自身免疫性或肿瘤相关,药物是其少见的原因^[2]。HLH 是一种威胁生命的临床综合征,如果不及时治疗,会导致多器官损伤,特别是肝脏、骨髓和中枢神经系统。近年来,抗癫痫药除了控制癫痫发作,还可用于神经病理性疼痛,作为双向情感障碍的心境稳定剂等,随着其越来越广泛的应用,陆续有报道某些抗癫痫药可能导致 HLH。在使用抗癫痫药时,认识 HLH 这种潜在的危及生命的综合征极其重要,以便临床医师可以及时采取挽救患者生命的措施。本研究通过查阅国内外抗癫痫药致 HLH 的个案报道,对 20 篇文献(22 例)进行回顾性分析,旨在为临床使用抗癫痫药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“抗癫痫药”“噬血细胞综合征”“噬血淋巴组织细胞增生症”和“药物相关不良反应”为中文检索词,以“AED”“CD25”“antiepileptic drug”“hemophagocytic syndrome”和“hemocytic lymphohistiocytosis”或“drug-related side effects”为英文检索词,在中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、OVID 和 Embase 等数据库中检索建库至 2022 年 3 月公开发表的使用抗癫痫药发生 HLH 的个案报道文献资料。

1.2 文献纳入与排除标准

(1) 纳入标准:①国内外公开发表的临床个案报道,不限语种;②发生的 HLH 与抗癫痫药有关,符合我国《药品不良反应报告和监测管理办法》中关联性评价标准;③文献描述的病例基本情况、用药、临床表现及治疗转归完整。(2) 排除标准:①基本情况不完整、描述不详细、数据不准确导致无法分析的文献;②重复文献;③综述及药物基础研究。

1.3 方法

由 2 名作者按照纳入与排除标准独立进行文献检索,初步筛选后,交由小组讨论决定纳入文献。详细阅读纳入的病例报道,记录患者的国籍、年龄、性别、原发病、合并疾病、致敏药物、用药剂量、联合用药和 HLH 的临床表现、处理及转归等信息,对所收集的资料进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 抗癫痫药致 HLH 的病例情况

共查阅到符合要求的文献 20 篇^[3-22],发表时间为 1997—2022 年;共纳入 22 例患者,其中男性 14 例,女性 8 例;患者年龄为 3~59 岁,平均(27.86±13.97)岁,其中<18 岁的患者有 5 例,见表 1。

2.2 导致 HLH 的抗癫痫药种类及 HLH 死亡病例数

纳入的 22 例 HLH 病例中,导致 HLH 病例数最多的抗癫痫药为拉莫三嗪,共 18 例,其余为苯巴比妥 2 例,奥卡西平 1 例,卡马西平、苯妥英钠和托吡酯三联抗癫痫治疗 1 例;HLH 死亡病例共 3 例,其中 2 例为使用拉莫三嗪,1 例为使用卡马

西平、苯妥英钠和托吡酯三联抗癫痫治疗。

2.3 临床用药情况分析

纳入的 22 例 HLH 患者中,符合药品说明书适应证的患者 16 例,包括癫痫 14 例、双向情感障碍 2 例;3 例抑郁症患者,2 例焦虑症患者,1 例人格解体/现实解体障碍患者,属于超适应证用药。22 例患者中,有既往史或合并疾病者 11 例,分别为人疱疹病毒 6 型感染、骨髓瘤、无菌性脑膜炎和狼疮、右侧前脑畸形、脑瘫、反流性疾病、注意缺陷多动障碍、偏头痛、血管瘤、甲状腺炎和类风湿关节炎;11 例患者描述了药物使用剂量,均为拉莫三嗪,剂量从隔日 25 mg 到 1 日 800 mg;联合用药患者 12 例,合用药物主要包括丙戊酸、左乙拉西坦、氯硝西泮、度洛西汀、文拉法辛、托吡酯、扑米酮、利培酮、苯妥英、氨氯地平、哌唑嗪、依沙唑仑、佐米曲普坦、泮托拉唑和对乙酰氨基酚。

2.4 HLH 的临床表现及实验室检查结果

纳入的 22 例 HLH 患者中,17 例提及出现 HLH 的具体时间,HLH 发生时间最短和最长的均为拉莫三嗪,分别为用药后第 6 日和第 42 日。HLH 平均出现时间为(16.75±8.81)d。抗癫痫药致 HLH 的典型临床表现主要为发热、广泛皮疹及多脏器损害。22 例患者均出现发热;此外,广泛皮疹 13 例,呕吐 6 例,呼吸困难 2 例,腹痛腹泻 4 例,头痛 4 例,肌肉痛 3 例,体检发现淋巴结肿大 3 例,1 例描述了皮疹病理检查结果。22 例患者中,最常受累的器官和(或)系统为肝脏(13 例)、脾脏(7 例)、肺(6 例)、胃肠道(6 例)、中枢神经系统(4 例)和肾脏(3 例);实验室检查发现,血常规三系减少(白细胞、红细胞和血小板均减少)2 例,血常规二系减少(白细胞、红细胞和血小板中任意两系减少)7 例,三酰甘油水平升高 9 例,铁蛋白水平升高 20 例;骨髓穿刺活检发现嗜血细胞 20 例。根据 2004 年国际组织细胞协会修订标准,符合疑似病例定义(8 项标准中 4 项)的有 7 例,确诊病例(8 项标准中的 5 项)有 15 例,见表 1—2。

2.5 HLH 的治疗及转归

21 例患者立即停用致敏的抗癫痫药;1 例患者继续使用原抗癫痫药,待确诊后停用^[13];2 例患者改用拉科酰胺和唑尼酰胺。另外,18 例患者使用糖皮质激素,10 例患者使用依托泊苷治疗,8 例患者使用抗菌药物治疗,6 例患者使用免疫球蛋白治疗,2 例患者使用环孢素治疗,2 例患者鞘内注射甲氨蝶呤,1 例患者使用来格司亭治疗,1 例患者使用化疗药(具体药物不详),1 例患者进行透析和体外膜氧合治疗。经上述治疗,19 例患者症状在数日至数月内逐渐改善,3 例患者最终死亡。

3 讨论

3.1 抗癫痫药致 HLH 的影响因素分析

目前,国内外关于抗癫痫药导致 HLH 的个案报道很少,本研究共纳入 20 篇个案报道文献,涉及 22 例患者,HLH 在各年龄段均有发生,<18 岁的患者有 5 例;男性患者(14 例)多于女性患者(8 例),性别差异与既往报道相符^[1]。提示儿童和男性患者应用抗癫痫药时需更加警惕 HLH 的发生。HLH 发

表 1 抗癫痫药致 HLH 的病例情况
Tab 1 Reports of HLH induced by antiepileptic drugs

| 文献 | 性别 | 年龄/岁 | 致敏药物 | 用法与用量 | 联合用药 | HLH 出现时间(用药后)/d | 临床表现 | 铁蛋白/(ng/mL) | 骨髓穿刺活检结果 | 临床处理 | 转归 |
|---|----|------|--------------|-------------------------|------------------------|-----------------|------------------------------------|-------------|----------|--------------------------------|----------|
| Eksambe 等 (2020 年) ^[3] | 男性 | 15 | 拉莫三嗪 | 800 mg | — | 7 | 发热,左胸痛和咳嗽,胸腔积液 | 787 | — | 改用唑尼沙胺 | 好转 |
| Descamps 等 (1997 年) ^[4] | 女性 | 25 | 苯巴比妥 | — | — | 18 | 皮疹、喉咙痛和发烧,淋巴结肿大,肝脏肿大 | — | 噬血细胞 | 万古霉素,皮质类固醇和依托泊苷 | 好转 |
| Grenouillet 等 (2003 年) ^[5] | 男性 | 29 | 拉莫三嗪 | — | — | 10 | 发热,性精神错乱,皮疹,口腔溃疡,结膜炎,关节痛,肝脾大 | 117 000 | 噬血细胞 | 皮质类固醇和输注多价免疫球蛋白 | 好转 |
| Yang 等 (2004 年) ^[6] | 男性 | 8 | 拉莫三嗪 | 100 mg | 托吡酯+丙戊酸 | 14 | 发热、皮疹、黄疸、腹痛 | 3 870 | 噬血细胞 | 静脉注射免疫球蛋白和类固醇 | 1 周后恢复 |
| Gümü 塔等 (2007 年) ^[7] | 男性 | 4 | 拉莫三嗪 | 250 mg | 扑痫酮+丙戊酸 | 21 | 发热、皮疹、黄疸肌腹、腹部压痛,肝脾大 | 升高 | 噬血细胞 | 静脉注射免疫球蛋白和类固醇 | 2 周后恢复 |
| Machaczka 等(2011 年) ^[8] | 男性 | 59 | 卡马西平、苯妥英、托吡酯 | — | — | — | 发热,虚弱,呼吸困难,肾衰竭 | 8 481 | 噬血细胞 | 糖皮质激素和依托泊苷 | 18 d 后死亡 |
| Kita 等 (2014 年) ^[9] | 男性 | 16 | 拉莫三嗪 | 50 mg | 丙戊酸钠 | 14 | 发热、皮疹、嘴唇肿胀 | — | 噬血细胞 | 给予抗菌药物、来格司亭、甲泼尼龙和环孢素 | 好转 |
| Swanson 等 (2014 年) ^[10] | 女性 | 21 | 拉莫三嗪 | — | 苯妥英、左乙拉西坦和苯巴比妥 | 21 | 发热、皮疹、恶心、呕吐、腹泻腹痛 | 升高 | 噬血细胞 | 给予类固醇和化疗药 | 6 个月死亡 |
| Lakhoua 等 (2016 年) ^[11] | 女性 | 24 | 苯巴比妥 | 1 日 1 片 | — | 21 | 发热、呕吐、皮疹、肝脾、脾脏大 | 6 886 | 噬血细胞 | 给予抗菌药物、类固醇 | 好转 |
| Ig naszewski 等 (2017 年) ^[12] | 男性 | 26 | 拉莫三嗪 | — | 苯巴比妥、利培酮 | 42 | 发热,全身不适,疲劳和瘀斑 | 44 472 | 噬血细胞 | 给予依托泊苷和地塞米松 | 好转 |
| Kirik 等 (2019 年) ^[13] | 男性 | 3 | 奥卡西平 | 600 mg/d [40 mg/(kg·d)] | 丙戊酸钠、氯硝西泮 | 35 | 发热、呕吐和失眠症,皮疹,水肿,肝脾淋巴结增大 | 971 | 噬血细胞 | 静脉注射免疫球蛋白 | 好转 |
| Zhou 等 (2019 年) ^[14] | 女性 | 45 | 拉莫三嗪 | — | 氨氯地平、氯硝西泮、度洛西汀和哌唑嗪 | 17 | 流感样症状,发热和颈部僵硬,肝脾大,肾衰竭,呼吸衰竭,心脏病 | >100 000 | 噬血细胞 | 抗菌药物,依托泊苷、地塞米松、鞘内注射甲氨蝶呤 | 痊愈 |
| Hancock 等 (2019 年) ^[15] | 男性 | 47 | 拉莫三嗪 | — | — | 数日 | 发热,弥漫性皮疹,脾脏大 | 35 335 | 噬血细胞 | 改用拉科酰胺,给予依托泊苷和地塞米松治疗 | 几周后好转 |
| Tora 等 (2019 年) ^[16] | 女性 | 27 | 拉莫三嗪 | 25 mg | — | 6 | 发热,咳嗽和咽痛,恶心、呕吐和腹泻,皮疹,嗜睡,肌痛、呼吸困难和头痛 | 83 112 | 无噬血细胞增多 | 抗菌药物,依托泊苷、地塞米松、静脉注射免疫球蛋白和体外膜氧合 | 32 d 后出院 |
| Organti 等 (2019 年) ^[17] | 女性 | 39 | 拉莫三嗪 | — | — | — | 头痛、疲劳、全身无力、发热和背部疼痛 | >21 000 | 噬血细胞 | 抗菌药物、鞘内注射甲氨蝶呤,依托泊苷、地塞米松 | 死亡 |
| Kim 等 (2019 年) ^[18] | 男性 | 38 | 拉莫三嗪 | 隔日 25 mg | 丙戊酸钠 | 8 | 发热,脾大 | 升高 | 噬血细胞 | 抗菌药物 | 好转 |
| Kim 等 (2019 年) ^[18] | 女性 | 23 | 拉莫三嗪 | 隔日 25 mg | 丙戊酸钠 | 10 | 发热 | 升高 | 噬血细胞 | 环孢素和类固醇 | 好转 |
| Kim 等 (2019 年) ^[18] | 男性 | 29 | 拉莫三嗪 | 100 mg | 依沙唑仑、唑米曲普坦、洋托拉唑和对乙酰氨基酚 | 24 | 发热 | 升高 | 噬血细胞 | 静脉注射免疫球蛋白和类固醇 | 好转 |
| Boustani 等 (2020 年) ^[19] | 男性 | 31 | 拉莫三嗪 | — | — | 14 | 发热、疲劳和皮疹,肝大 | >40 000 | 噬血细胞 | 地塞米松、依托泊苷 | 好转 |
| Koning 等 (2021 年) ^[20] | 男性 | 43 | 拉莫三嗪 | 50 mg | 文拉法辛 | 21 | 头痛、肌肉疼痛、恶心、呕吐,逐渐发热,肝脾大 | 15 079 | 噬血细胞 | 抗菌药物 | 6 d 后恢复 |
| Suleman 等 (2021 年) ^[21] | 男性 | 31 | 拉莫三嗪 | 50 mg | 左乙拉西坦 | 14 | 发热、寒战、恶心、呕吐、疲劳、肌痛、头痛和头晕,皮疹 | >40 000 | 噬血细胞 | 抗菌药物,依托泊苷、地塞米松 | 数月后恢复 |
| Velu 等 (2022 年) ^[22] | 女性 | 30 | 拉莫三嗪 | — | — | — | 发热、肌痛和尿色深,皮疹,淋巴结肿大,急性肝炎,脾大 | 24 090 | 噬血细胞 | 类固醇、依托泊苷 | 好转 |

注:“—”表示未提及

Note:“—” means not mentioned

生于使用抗癫痫药后 6~42 d,与抗癫痫药最常出现的不良反应时间相符;通常发生在治疗后的前 8 周内,最常发生在 2~8 周内^[7]。提示患者在使用抗癫痫药后 8 周内均需要密切关注有无 HLH 的相关表现。

HLH 的病因复杂,抗癫痫药相关 HLH 报道并不多见,本研究纳入的 22 例个案中,有 3 例患者死亡,可见抗癫痫药导致的 HLH 是致命的,临床选用抗癫痫药时,需要综合评估患者的

性别、年龄以及过敏史、用药史等。已报道的可引起 HLH 的抗癫痫药包括苯妥英钠、苯巴比妥、奥卡西平、拉莫三嗪和卡马西平等^[1]。HLH 的机制尚不明确,可能与抗癫痫药的免疫调节作用有关。抗癫痫药可以直接影响体液免疫和细胞免疫,改变一些分子的表达和合成,主要是细胞因子^[11]。有研究者认为,拉莫三嗪诱导 HLH 与药物超敏反应有关,拉莫三嗪可触发患者体内巨噬细胞过度激活,从而产生炎症细胞因子并导致高

表 2 各项 HLH 国际诊断标准涉及的病例数

Tab 2 Number of cases involved in various international diagnostic criteria for HLH

| HLH 国际诊断标准 | 病例数 | 占总病例数的比例/% |
|---|-----|------------|
| 1. 发热 | 22 | 100.00 |
| 2. 脾大 | 7 | 31.82 |
| 3. 细胞减少(外周血中 \geq 二系) | | |
| a. 血红蛋白 <90 g/L(<4 周的婴儿;血红蛋白 <100 g/L) | 9 | 40.91 |
| b. 血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ | 16 | 72.73 |
| c. 中性粒细胞计数 $<1 \times 10^9/L$ | 2 | 9.09 |
| 4. 高三酰甘油血症、低纤维蛋白血症 | | |
| 空腹三酰甘油 ≥ 3.0 mmol/L(即 ≥ 265 mg/dL) | 9 | 40.91 |
| 纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L | 2 | 9.09 |
| 5. 骨髓、脾脏或淋巴结中的噬血细胞 | 20 | 90.91 |
| 6. 自然杀伤细胞活性低或缺失 | 1 | 4.55 |
| 7. 铁蛋白 ≥ 500 $\mu\text{g/L}$ | 20 | 90.91 |
| 8. 可溶性 CD25(即可溶性白细胞介素 2 受体) ≥ 2400 U/mL | 7 | 31.82 |

炎症反应^[14]。苯巴比妥可以降低 T 淋巴细胞的毒性^[11]。卡马西平可能会升高一些细胞因子(如白细胞介素 1、白细胞介素 2 和白细胞介素 6)水平,同时显著增加自然杀伤细胞的细胞毒性^[23]。奥卡西平是卡马西平的一种酮类类似物,与卡马西平之间存在交叉过敏反应,其对细胞因子的影响是否与卡马西平类似尚不明确,虽然与卡马西平相比,奥卡西平更安全、耐受性更好,但鉴于其也可以导致 HLH,因此临床使用时也需提高警惕。也有研究者认为,抗癫痫药导致 HLH 可能是其代谢产物的毒性所致。苯妥英可诱导造血系统的失调,并导致淋巴组织细胞增多症。可能是由外周血细胞的破坏或骨髓抑制引起的,可能是免疫反应或直接毒性作用的结果,特别是其反应性中间代谢芳烯氧化物^[6]。有毒代谢物可直接导致细胞凋亡或作为半抗原,并启动免疫反应,导致全血细胞减少和噬血细胞增多。

本研究中,有 4 例患者联合应用拉莫三嗪与丙戊酸钠,拉莫三嗪的代谢途径主要为葡萄糖醛酸化,由尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶 1A4(UGT1A4)代谢。丙戊酸抑制 UGT1A4 催化拉莫三嗪葡萄糖醛酸的生成,这提高了拉莫三嗪的浓度。但生物转化是否能产生更高水平的有毒代谢物,从而激活免疫反应,目前尚不清楚。提示临床联合应用丙戊酸钠与拉莫三嗪时,要注意其不良反应。

3.2 抗癫痫药致 HLH 的临床表现及诊断

HLH 患者通常病情危重,临床表现多样,最初表现缺乏特异性。本研究纳入的所有患者均有发热,血细胞减少有 27 例次,因而临床医师易将 HLH 误认为是对血液细胞的自身免疫性破坏^[1]。提示使用抗癫痫药的患者出现发热、血细胞减少时,除了考虑是否合并感染或血液系统疾病,还要考虑药物的不良反应。另外,13 例患者出现皮疹,其皮疹为弥漫性,可累及全身,可为剥脱性皮炎、黄色或红色斑丘疹、紫癜等,因其皮疹无特异性,易被忽视,因此,对于有发热及皮疹的患者,应积极寻找是否有内脏损害的证据。HLH 的嗜血现象通常见于骨髓、脾脏和淋巴结,纳入的病例中,20 例患者骨髓穿刺活检发现嗜血细胞;体格检查发现淋巴结肿大者仅 3 例,均未进行淋

巴结活检。虽然单纯噬血现象既不能诊断 HLH,也非诊断 HLH 的必要条件,但噬血现象可以作为巨噬细胞过度活化的标志并支持 HLH 的诊断,且骨髓穿刺活检能评估血细胞减少的原因。故对使用抗癫痫药的患者,如疑似 HLH,建议进行骨髓穿刺活检。对于 HLH 的诊断,2019 年北美组织细胞增多症联盟使用了 HLH 综合征的定义,包括所有出现细胞因子风暴的疾病,并至少满足 2004 年 HLH 8 项诊断标准(2004 年国际组织细胞协会修订标准,简称“HLH-2004”)中的 5 项,这为临床识别 HLH 提供了依据。本研究纳入的患者中,有 4 例出现中枢神经系统受累。Skinner 等^[1]总结 30%~73%的 HLH 患者在发病时或在病程中可观察到神经系统异常,可能包括精神状态改变、脑膜炎样症状、癫痫发作、麻痹和共济失调等,称为 HLH 中枢神经系统疾病。

3.3 抗癫痫药致 HLH 的处理

抗癫痫药诱导的 HLH 的最佳治疗方法目前尚不清楚。本研究纳入的所有病例中,21 例患者入院后迅速查出致敏药物并及时停用,仅 1 例患者因当时原因不明,在确诊后予以停药。8 例患者在发病初期给予抗菌药物治疗,考虑因 HLH 在起病初期表现不典型,临床医师易认为患者为感染。目前,HLH 的治疗主要是根据 HLH-2004 推荐的标准化治疗方案,主要为诱导治疗,通常包括第 1—8 周使用依托泊苷、地塞米松和环孢素^[24-25]。地塞米松作为一种皮质类固醇,可以抑制免疫系统的过度作用;依托泊苷抑制 DNA 拓扑异构酶 II,导致细胞分裂/增殖阻断,从而产生抗肿瘤活性;环孢素是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,可抑制 T 细胞的激活。对于怀疑有中枢神经系统受累的病例,建议使用甲氨蝶呤鞘内治疗^[22]。本研究纳入的 22 例病例中,有 18 例使用糖皮质激素治疗,10 例使用依托泊苷治疗,虽然最初 HLH-2004 方案制定时未纳入药物所致病例,但推荐的治疗方案对于抗癫痫药所致 HLH 同样有效。另外,有 4 例考虑累及中枢神经系统,2 例使用甲氨蝶呤鞘内治疗,遵循了治疗推荐。在症状恶化或持续或疾病复发/重新激活的情况下,造血干细胞移植被认为是最后一种治疗方式^[26]。非常遗憾的是,纳入的所有患者未尝试这种治疗方式。HLH 经诱导治疗后,有 25%~50%的患者效果不佳,对于该类患者,建议尽早接受挽救性治疗^[27]。对于挽救性治疗的具体方案,目前尚无统一意见。Marsh 等^[27]对挽救性治疗进行综述分析,认为阿那白滞素(白细胞介素 1 受体阻断剂)、阿仑单抗(抗 CD52 单克隆抗体)和 DEP 方案(阿霉素+依托泊苷+甲泼尼龙)等效果不确定。在过去的几年中,新的靶向药物已经被确定为 HLH 的可能治疗方法。Janus 激酶 1/2 抑制剂芦可替尼能快速降低 HLH 小鼠血清白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 水平^[28]。一项开放标签、单中心、初步试验中观察到芦可替尼能改善继发性 HLH 成人患者的炎症标志物(如铁蛋白、可溶性白细胞介素 2 受体)水平、T 细胞和单核细胞活化^[29]。有研究发现,抗 γ 干扰素单克隆抗体联合地塞米松可有效治疗儿童原发性 HLH,获得了 63%的总缓解率^[30]。因此,2020 年 5 月美国食品药品监督管理局批准将抗 γ 干扰素单克隆抗体联合地塞米松用于 HLH 的难治性/复发病例。新的治疗方案为难治

性、复发性 HLH 带来了希望。

综上所述,HLH 是一种严重的不良反应,在临床工作中要关注抗癫痫药所致 HLH。加强用药教育,及早识别和停止使用导致 HLH 的抗癫痫药,并给予针对性的治疗至关重要。

参考文献

- [1] SKINNER J, YANKEY B, SHELTON B K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. AACN Adv Crit Care, 2019, 30(2): 151-164.
- [2] AL-SAMKARI H, BERLINER N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13: 27-49.
- [3] EKSAMBE P, SHAH Y D, EDELSTEIN A, et al. Pleural effusion associated with use of lamotrigine[J]. Pediatr Neurol, 2020, 104: 64-65.
- [4] DESCAMPS V, BOUSCARAT F, LAGLENNE S, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome[J]. Br J Dermatol, 1997, 137(4): 605-608.
- [5] GRENOUILLET M, CAMOU F, GUISSSET O, et al. Syndrome d'hypersensibilité et lupus induit par la lamotrigine[J]. Rev Med Interne, 2003, 24(4): 486s.
- [6] YANG Y C, JOU S T, CHANG Y H, et al. Hemophagocytic syndrome associated with antiepileptic drug[J]. Pediatr Neurol, 2004, 30(5): 358-360.
- [7] GÜMÜŞ H, KUMANDAŞ S, PER H, et al. Hemophagocytic syndrome associated with high-dose lamotrigine[J]. Pediatr Int, 2007, 49(5): 672-673.
- [8] MACHACZKA M, VAKTNÁS J, KLIMKOWSKA M, et al. Acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with multiple myeloma[J]. Med Oncol, 2011, 28(2): 539-543.
- [9] KITA K, TAKESHITA T, MATSUSHI E, et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with hemophagocytic syndrome associated with lamotrigine[J]. Nishinon J Dermatol, 2014, 76(4): 324-329.
- [10] SWANSON E A, LOW L, NAINI B V. Severe enterocolitis associated with antiepileptic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms[J]. Hum Pathol, 2014, 45(9): 1973-1977.
- [11] LAKHOVA G, AOUINTI I, SAHNOUN R, et al. A hemophagocytosis syndrome attributed to phenobarbital[J]. Presse Med, 2016, 45(3): 379-381.
- [12] IGNASZEWSKI M, IGNASZEWSKI M J, KOHLITZ P. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Am J Ther, 2017, 24(4): e493.
- [13] KIRIK S, GÜNE 瘡 H, YURTTUTAN S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with oxcarbazepine[J]. Turk J Pediatr, 2019, 61(2): 297-300.
- [14] ZHOU J Y, MARTINEZ J A, SHEN J P. Lamotrigine-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with Takotsubo cardiomyopathy: a case report[J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 345.
- [15] HANCOCK C L, GÁLVEZ A. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2019, 133(10): 1165.
- [16] TORA I, RHEA L, HOLBROOK M, et al. Lamictal[®] and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) [J]. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 4880.
- [17] ORGANTI N K, PATOLIA S, NAYDENOV S. 485: rare case of hemophagocytic lymphohistiocytosis due to lamotrigine [J]. Crit Care Med, 2019, 47(1): 223.
- [18] KIM T, KULICK C G, KORTEPETER C M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with the use of lamotrigine [J]. Neurology, 2019, 92(21): e2401-e2405.
- [19] BOUSTANI C H, STONE B S, PATTI A, et al. S2495 Drug induced liver injury and concurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis after lamotrigine exposure [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115: S1318.
- [20] KONING M T, JANMAAT C J, PELTENBURG H G, et al. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Clin Psychopharmacol, 2021, 41(4): 498-499.
- [21] SULEMAN N, OZDEMIRLI M, WEISMAN D. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(1): e238183.
- [22] VELU D, KANTAMNENI L, BATOOL S S, et al. Lamotrigine-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) confounded with underlying rheumatoid arthritis[J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(3): e245835.
- [23] BEGHI E, SHORVON S. Antiepileptic drugs and the immune system[J]. Epilepsia, 2011, 52 Suppl 3: 40-44.
- [24] JORDAN M B, ALLEN C E, GREENBERG J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(11): e27929.
- [25] NAYMAGON L, TREMBLAY D, MASCARENHAS J. The efficacy of etoposide-based therapy in adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Acta Haematol, 2021, 144(5): 560-568.
- [26] FOHLE E, AFRIYIE F, DEKOWSKI S S. Central nervous system involvement in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Cureus, 2021, 13(5): e14792.
- [27] MARSH R A, JORDAN M B, TALANO J A, et al. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of the published experience[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(4): e26308.
- [28] MASCHALIDI S, SEPULVEDA F E, GARRIGUE A, et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice [J]. Blood, 2016, 128(1): 60-71.
- [29] AHMED A, MERRILL S A, ALSAWAH F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial [J]. Lancet Haematol, 2019, 6(12): e630-e637.
- [30] LOCATELLI F, JORDAN M B, ALLEN C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1811-1822.

(收稿日期:2022-05-14 修回日期:2022-09-12)