

多粘菌素 B 导致肾移植患者皮肤色素沉着 1 例报告

王斯琦¹ 郑毅涛²

1.中山大学附属第一医院重症医学科,广东广州 510700;2.中山大学附属第一医院器官移植科,广东广州 510700

[摘要] 多粘菌素 B 被认为是针对某些顽固性革兰阴性菌的终极抗菌药物,它具有出色的抗菌活性,会对患者造成多种不良影响。然而,由多粘菌素 B 引起的皮肤色素沉着很少。报告 1 例多粘菌素 B 引起的 32 岁男性皮肤色素沉着过度。据所知,这在中国是很少见的多粘菌素 B 引起的皮肤色素沉着的案例。一例 32 岁男性肾移植术后脓毒症患者接受了静脉注射多粘菌素 B,用于治疗多药耐药性大肠杆菌感染。此后,在治疗期间服用多粘菌素 B 5 d 后,其患有罕见的药物不良反应,即多粘菌素 B 引起的皮肤色素沉着。起初在全身皮肤上散布了多个红色皮疹。随着皮疹的消失,出现带有黑色圆形斑点的色素沉着,无疼痛或瘙痒。头颈部皮肤明显变黑,躯干和四肢皮肤上散布着黑褐色斑点。停止注射多粘菌素 B 大约半个月后,其病逝于脓毒性休克,那时肤色还没有恢复。案例与文献综述均证实多粘菌素 B 确实可以引起皮肤色素沉着。临床医生和药剂师应更加注意这种罕见的色素性疾病,也需要进一步检查。

[关键词] 多粘菌素 B;皮肤色素沉着;脓毒性休克;病例报告

[中图分类号] R969.3 **[文献标识码]** C **[文章编号]** 1673-9701(2021)30-0153-03

A case report of polymyxin B causing skin pigmentation in kidney transplant patients

WANG Siqui¹ ZHENG Yitao²

1.Department of Critical Care Medicine,the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University,Guangzhou 510700,China;2.Department of Organ Transplantation,the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University,Guangzhou 510700,China

[Abstract] Polymyxin B is considered to be the ultimate antibacterial drug against certain refractory gram-negative bacteria. It has excellent antibacterial activity and can cause many adverse effects on patients. However, skin pigmentation caused by polymyxin B is rare. Here,we report a case of hyperpigmentation in a 32-year-old male caused by polymyxin B. As far as we know,this is a rare case of skin pigmentation caused by polymyxin B in China. Case presentation:A 32-year-old male patient with sepsis received an intravenous injection of polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant E. coli infection. After taking Polymyxin B for five days during the treatment,he suffered from a rare adverse drug reaction,namely skin pigmentation caused by Polymyxin B. At first,multiple red rashes spread all over the skin. As the rash disappeared,pigmentation with black round spots appeared without pain or itching. The skin of the head and neck was obviously darkened,and dark brown spots were scattered on the skin of the trunk and limbs. About half a month after stopping the injection of polymyxin B,he died of septic shock,and his complexion had not recovered at that time. Our case and literature review has confirmed that polymyxin B can indeed cause skin pigmentation. Clinicians and pharmacists should pay more attention to this rare pigmented disease,and further examinations are needed.

[Key words] Polymyxin B; Skin pigmentation; Septic shock; Case report

皮肤色素沉着(Skin hyperpigmentation,SH)是一种具有多种诱发因素的常见皮肤疾病。然而,药物引起的皮肤色素沉着过度是 SH 的重要组成部分,占有获得性皮肤色素沉着病例的 10%~20%。多种药物可以引起药物性色素沉着病,如四环素类、NSAID 类、抗疟疾药、抗精神病药、细胞毒性药、胺碘酮等。但是,除上述药物外,还发现多粘菌素 B 也会引起皮肤的色素沉着^[1]。多粘菌素 B 是一种多肽抗生素,具有抗碳青

霉烯类革兰阴性细菌的杀菌活性。多粘菌素已广泛作为当今世界上的最后治疗手段。尽管多粘菌素具有明显的毒性,但通常还是有必要将其用于治疗威胁生命的多重耐药细菌感染的最后治疗方法^[2-3]。肾毒性和神经毒性是与使用多粘菌素 B 相关众所周知的不良反应。但最近据报道,在接受静脉注射多粘菌素 B(Polymyxin B,PMB)患者中,皮肤色素沉着(SH)也有副作用。特此本研究讨论 1 例肾移植术后败血症患者,该患者接

受了静脉多粘菌素 B(PMB)的治疗,之后又发生了罕见的药物不良反应(Adverse drug reaction, ADR)。而且,有必要进行进一步的研究其病因、病程和治疗方法^[4-6],现报道如下。

1 病例资料

患者,男,32岁,因“发现血清肌酐升高2年余,血液透析2年”于2019年12月13日入院,收治在中山大学附属第一医院器官移植科。该患者于2019年12月15日进行肾脏移植手术,手术进展顺利,手术后定期服用抗排斥药,术后一般情况尚可。然而,2020年1月14日患者突然出现发烧,最高体温39.2℃,查胸部CT扫描显示,肺部炎症和双侧胸腔积液;当时,考虑到因心力衰竭引起的肺水肿感染。该患者因呼吸困难加重,血氧饱和度明显下降,于1月22日转入重症监护病房(Intensive care unit, ICU)。转移至ICU后,给予吸氧、抗感染、CRRT,给予吸痰、支气管镜检查等对症支持治疗;该患者转入后实验室检查的炎症指标较高:过敏性C反应蛋白46.0 mg/L(0~3 mg/L)和降钙素原2.73 ng/mL(<0.50 ng/mL)。转入后的抗生素方案为:亚胺培南0.5 g q8h+利奈唑胺600 mg q12h+卡泊芬净50 mg qd;患者于1月23日进行胸部和腹部CT扫描显示,考虑到巨细胞病毒性肺炎,双侧胸腔积液伴多处渗出性病变,肺水肿和盆腔积液,发生双侧肺炎。根据胸部CT扫描,与入院相比,双侧肺多发渗出。从血液和痰液培养物中分离出铜绿假单胞菌和巨细胞病毒。因此,为针对铜绿假单胞菌和巨细胞病毒进行经验性抗生素治疗,于1月25日给予亚胺培南(0.5 g, 静脉内注射,每8小时),并与利奈唑胺(600 mg q12 h)、卡泊芬净(50 mg qd)和替加环素(50 mg 静脉内 q12 h)联合使用。此外,1月25日的微生物培养标本显示,大量的多药耐药铜绿假单胞菌(Multiple-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA)和巨细胞病毒增加,药敏结果示仅对替加环素、磺胺甲恶唑(SMZ)和多粘菌素 B(PMB)敏感。2020年1月26日该患者因呼吸衰竭,血氧低,予床边行气管插管术,并接呼吸机辅助通气。同时,在1月26日,抗生素方案加用了更昔洛韦抗病毒治疗,因此抗菌与抗病毒联合治疗。但3 d后,根据上述检查结果,上级医师查看患者后指示,于1月29日将亚胺培南更改为美罗培南(1 g, 静脉内, q8 h),并加用了多粘菌素 B(50 mg, iv drip, q12 h)抗感染治疗。然而,5 d后(2020年2月3日),该患者在脸上和全身皮肤上出现很多散在的红疹。7 d后,皮疹逐渐消失,在2月8日(静脉注射 PMB 后 10 d),观察到全身有黑色斑点的色素沉着,

在躯干和四肢的皮肤上,尤其是在小腹,右手和右脚的皮肤上散布了更多的深褐色斑点,且患者头部和颈部的皮肤也明显变黑。尽管出现这样的不良事件,但考虑到患者存在严重的多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)感染,还是继续使用多粘菌素 B 治疗,直至2月18日(静脉注射 PMB 后 20 d),才停止使用多粘菌素 B。但是,在停药期间,患者的色素沉着没有明显改善和减轻,患者也一直没有接受皮肤活检。因家属要求出院,于3月5日被转移回当地医院。

患者于3月5日出院后,在出院后第3天对其进行第1次随访,该患者亲属叙述,患者于3月7日因脓毒性休克病逝。

2 讨论

多粘菌素是从不同种类的多粘类芽孢杆菌中分离得到的多肽类抗生素。对多种革兰阴性菌均有良好的抗菌活性。近几十年来,由于多重耐药细菌的大量出现,多粘菌素再次受到临床医生的高度重视。甚至被认为是对某些具有突出抗菌活性的难治性革兰阴性菌的最终抗菌治疗药物,如大肠杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、碳青霉烯耐药肠杆菌等^[7]。多粘菌素最常见的药物不良反应是肾毒性、神经毒性和过敏也是其他主要的药物不良反应(ADR)。多粘菌素 B 主要通过肾脏途径排泄,因此,对于肌酐清除率较低的患者(慢性肾病),需要根据计算肌酐清除率适当改变剂量。如前所述,该患者曾注射使用了各种药物,但皮肤过度色素沉着是开始使用多粘菌素 B 后明显出现的情况。在治疗过程中观察患者出现头颈部皮肤暗沉,证明这是因多粘菌素 B 治疗所导致的皮肤反应。事实证明,多粘菌素 B(PMB)引起的皮肤色素沉着是 PMB 的显著副作用,这是一个不容忽视的事实^[8-9]。

但必须指出的是,急性肾功能不全可能是导致多粘菌素 B 引起色素沉着的重要因素之一。有研究显示,60%的多粘菌素 B(PMB)随尿液原样排泄,与肾毒性密切相关,其药物的清除半衰期随肾功能的降低而增加^[10]。对于肾功能不全的患者,PMB 的使用剂量应根据肌酐清除率而相应调整。该病例是肾移植术后,但肾动脉彩超示,肾血管阻力指数高,血管流速欠佳;该患者术后肌酐曾最高达 260 mmol/L,肌酐清除率为 25 mL/min;由此也可证明,肾功能不全的患者因肌酐清除率下降,可能会导致 PMB 积累,因此血药浓度会明显增加。尽管没有直接证据证明多粘菌素 B 引起色素沉着是剂量依赖性药物不良反应,但体内药物浓度水平较高很大可能是引起皮肤变黑的原因,而仍在进一步研究中^[11-12]。

至今为止,多粘菌素 B 引起色素沉着的病理机制仍不明确。总体而言,有以下 4 种基本病理可能是药物皮肤色素沉着的机制:①最常见药物诱导的机制是产生和积累黑色素分布在皮肤细胞内,特别是在皮肤巨噬细胞内;②药物累积,通常存在于细胞外基质或真皮巨噬细胞内;③一种特定的药物,在与其他特殊色素的合成中起着关键作用,如脂褐素等物质;④药物相关的皮肤损伤-不良血管,通常会导致许多血细胞外渗和铁的沉积。大部分相关专家的研究认为,药物皮肤色素沉着归因于由炎症因素引起的广泛炎症并产生过敏或毒性作用。多粘菌素 B 引起色素沉着的一种可能机制是多粘菌素 B 导致组胺的释放和黑色素的合成。有研究表明,多粘菌素 B 是一种组胺释放剂,已证实有导致皮肤黑化的作用。因此,该药物的组胺释放作用可能导致色素代谢障碍。然而,在人类皮肤中,组胺是由嗜碱性细胞、肥大细胞和神经元合成和释放的^[10]。其中,嗜碱性粒细胞占重要作用,皮肤组织中的肥大细胞和神经元通过作用于 4 种受体抑制炎症反应(H1~H4)^[13-14]。有研究描述了组胺的致黑作用,组胺可以激活 H₂ 受体黑色素细胞,然后上调酪氨酸酶和蛋白激酶 A,这些都在黑色素生成过程中起着非常关键的作用。而且,研究也有力证明,色素沉着在头和颈部,是因为有更多的黑色素细胞分布在这些部位^[15]。另一个推测的机制与表皮朗格汉斯细胞有关。相关研究表明,皮肤色素沉着(SH)的发生意味着患者在炎症发生后的病理进展阶段,而朗格汉斯细胞在慢性炎症性皮肤病中扮演着非常重要的角色^[16]。

综上所述,该患者在注射常规剂量的多粘菌素 B 后产生了皮肤色素沉着,应引起临床医师和药师高度重视。其病理机制尚不清楚,可能的原因之一与组胺的释放有关。有研究表明,静脉注射多粘菌素 B 治疗引起的色素沉着与炎症过程和随后的黑色素细胞活化有关。一旦发现多粘菌素 B 引起的色素沉着,应权衡使用 PMB 的利弊,通过调整剂量、停止给药、改用替代抗生素等措施,在疗效和不良事件之间保持平衡。总的来说,可能需要进一步的调查和研究解释其潜在的机制。

【参考文献】

[1] Knueppel RC, Rahimian J. Diffuse cutaneous hyperpigmentation due to tigecycline or polymyxin B[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45: 136-138.
[2] Zavascki AP, Manfro RC, Maciel RA, et al. Head and neck hyperpigmentation probably associated with polymyx-

in B therapy[J]. Ann Pharmacother, 2015, 49(10): 1171-1172.
[3] Bliss SA, Warnock JK. Psychiatric medications; Adverse cutaneous drug reactions[J]. Clin Dermatol, 2013, 31(1): 101-109.
[4] Patel AB, Kubba R, Kubba A. Clinicopathological correlation of acquired hyperpigmentary disorders[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013, 79(3): 367-375.
[5] Mattos KP, Lloret GR, Cintra ML, et al. Acquired skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment: A cohort study[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2016, 29(3): 388-390.
[6] Lahiry S, Choudhury S, Mukherjee A, et al. Polymyxin B-induced diffuse cutaneous hyperpigmentation[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(2): FD01-FD02.
[7] Vandecastele SJ, De Ceulaer J, Wittouck E. Tigecycline induced hyperpigmentation of the skin[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(1): ofw033.
[8] Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: A review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2010, 3(7): 20-31.
[9] Nolano M, Provitera V, Caporaso G, et al. Cutaneous innervation of the human head as assessed by skin biopsy[J]. J Anat, 2013, 222(2): 161-169.
[10] Tran TB, Velkov T, Nation RL, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: Are we there yet?[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(6): 592-597.
[11] Nation RL, Li J, Cars O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: The Prato polymyxin consensus[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(2): 225-234.
[12] Shih LK, Gaik CL. Polymyxin B induced generalized skin hyperpigmentation in infants[J]. J Pediatr Sciences, 2014, 6: e215.
[13] Gothwal S, Meena K, Sharma SD. Polymyxin B induced generalized hyperpigmentation in neonates[J]. Indian J Pediatr, 2016, 83(2): 179-180.
[14] Zheng G, Cao L, Che Z, et al. Polymyxin B-induced skin hyperpigmentation; A rare case report and literature review[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2018, 19(1): 41.
[15] Kassamali Z, Danziger L. To B or not to B, that is the question: Is it time to replace colistin with polymyxin B?[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(1): 17-21.
[16] Garval E, Vuiblet V, Durlach A, et al. Skin pigmentation induced by meropenem and levofloxacin[J]. Ann Dermatol Venereol, 2017, 144(12): 793-798.

(收稿日期: 2020-12-15)