

· 短篇论著 ·

药物超敏反应综合征所致暴发性1型糖尿病、Graves病伴纯红细胞再障及胸腺瘤及文献复习*

张秀珍 袁凤易 徐 丹 吴 炎 徐 平*

深圳市人民医院内分泌科 (广东 深圳 518020)

【摘要】目的 探讨药物超敏反应综合征(DIHS)所致暴发性1型糖尿病(FT1DM)的患者的临床特点和发病机制。方法 对本院1例DIHS后出现FT1DM、Graves病、纯红细胞再生障碍性贫血伴胸腺瘤的病例进行临床资料总结。通过搜索中国知网、万方数据库和PubMed数据库上2000年至2020年间发表的相关文献并进行分析总结。结果 本例患者因迟发性皮疹、发热、嗜酸性粒细胞升高及肝损害,确诊为DIHS,随访过程中出现FT1DM、Graves病、单纯红细胞再生障碍性贫血伴胸腺瘤。3个数据库2000年至2020年共报道36例DIHS所致1型糖尿病(T1DM),其中FT1DM 31例,典型T1DM 5例。T1DM可发生在DIHS缓解后10d至7个月。大部分病例中存在人疱疹病毒6型重新激活的证据。结论 DIHS缓解期的患者需长期随访,及早发现并干预T1DM及其他自身免疫性后遗症,以改善患者预后。

【关键词】药物超敏反应综合征; 暴发性1型; 疱疹病毒; 自身免疫性疾病

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市科技计划项目(JCY20180305163833160)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.07.003

Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus and Graves Disease Caused by Drug-induced Hypersensitivity Syndrome Followed by Pure Red Cell Aplasia with Thymoma: Report and Literature Review*

ZHANG Xiu-zhen, YUAN Feng-yi, XU Dan, WU Yan, XU Ping*.

Department of Endocrinology and Metabolism, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics and pathophysiology of patients with fulminant type 1 diabetes mellitus (FT1DM) as autoimmune sequelae to drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) patients. **Methods** We described a patient who developed FT1DM, Graves disease and pure red cell aplasia (PRCA) with thymoma after DIHS. A systemic search was performed in CNKI, WANFANG Database and PubMed for articles published between 2000 and 2020, and identified literatures were reviewed. **Results** The case was diagnosed with DIHS based on rashes, fever, eosinophilia and impaired liver function, and followed by FT1DM, Graves disease, and PRCA with thymoma. A total of 36 cases of T1DM seconded to DIHS were reported, including 31 cases of FT1DM and 5 cases of typical T1DM. T1DM could occur in 10 days to 7 months after the resolution of DIHS. Reactivation of Human herpesvirus type 6 was detected in most of the cases. **Conclusion** Long-term follow up of patients with remission of DIHS for early detection and intervention of T1DM and other autoimmune sequelae is very important.

Keywords: Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome; Fulminate Type 1 Diabetes Mellitus; Herpesvirus; Autoimmune Disease

药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)是指因对某种药物过敏而导致的严重皮疹,伴有嗜酸性粒细胞增多及系统性症状的疾病,因此又名伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹。据估计DIHS发病率约为0.9/100,000人,死亡率高达5%~20%^[1]。有少量病例报道提示DIHS后可继发自身免疫性内分泌疾病包括暴发性1型糖尿病(FT1DM)、自身免疫性甲状腺疾病等,另外有继发风湿免疫病及血液系统疾病的个案报道。本文对我院收治的1例DIHS导致FT1DM、毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)及纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)伴胸腺瘤的病例进行报道,并通过对2000年至2020年中国知网、万方数据库中文文献数据库及Pubmed数据库可搜寻的相关文献进行分析总结,以提高广大临床医师对该类疾病的认识及诊治水平。

1 资料与方法

1.1 病例资料 病史 患者女性,18岁,主因“反复发热20余天,皮疹18d。”于2019年07月03日入住我院感染科。患者在入院前1月于深圳市康宁医院诊断“躁狂症”,开始口服“丙戊酸钠500mg bid”治疗,用药1周后出现发热,体温最高达39.1℃,并逐渐出现颜面、躯干及四肢弥漫性麻疹样皮疹伴瘙痒,停药后皮疹稍好转,体温有所下降,后改为口服“奥氮平、碳酸锂缓释片”治疗,情绪稳定,皮疹有所反复,以腹部及四肢为主。入住我院感染科后完善实验室检查:凝血酶时间测定21.40s(对照+3s) PTA 31%(70%~130%);嗜酸性粒细胞比值 27.5%(0.5%~5%);总胆红素152.6μmol/L(1.7~20μmol/L);谷丙转氨酶869.7U/L(0~40U/L),谷草转氨酶630U/L(0~45U/L);乳酸脱氢酶1272U/L(110~240);降钙素原1.23ng/mL(<0.05ng/mL),

【第一作者】张秀珍,女,主治医师,主要研究方向:糖尿病及其并发症骨盐代谢。E-mail: 876538754@qq.com

【通讯作者】徐 平,女,副主任医师,主要研究方向:糖尿病及其并发症。E-mail: sz_xp_2097@163.com

CRP 31.46mg/L(<5mg/L)。考虑诊断“药物超敏反应综合征”，予以地塞米松抗过敏及护肝等治疗，治疗期间监测血糖、甲状腺功能正常，TSH受体抗体(TRAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阴性，症状好转后出院。出院时予甲泼尼龙24mg qd(建议后每3日减量4mg至停用)及护肝等治疗。患者出院1周后无明显诱因出现恶心、呕吐，伴口干、多饮、多尿，再次入住我院感染科。

否认其他食物、药物过敏史。既往史、个人史、月经史、婚育史无特殊。否认糖尿病家族史。

体格检查，体温 36.7℃，心率103次/分，血压(1mmHg=0.133kPa)101/78mmHg，皮肤黏膜稍脱水，腹部及四肢可见少许红色斑丘疹，压之可褪色，心肺听诊无特殊，肝脾肋下未触及。

入院后完善相关检查：血钾4.93mmol/L，血钠135mmol/L，血氯 94.7↓mmol/L，二氧化碳结合力9.7↓↓mmol/L，静脉血糖48.95↑↑mmol/L；血清β-羟丁酸2.17mmol/L，空腹C-肽0.13ng/mL，HbA1c 6.5%，谷氨酸脱羧酶抗体34.4IU/mL(<10IU/mL)，TSH0.90mIU/L↓(1.01-2.48mIU/L)，游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、TRAb、TPOAb正常。

1.2 文献检索方法 使用“药物超敏反应综合征”“伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹”和“糖尿病”为检索词，分别搜索中国知网、万方数据库中文文献数据库，以“drug-induced hypersensitivity syndrome”“drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms”“diabetes mellitus”为检索词，检索PubMed数据库，限定时间为2000年至2020年，筛选相关文献并总结病例特点。

2 结果

2.1 诊疗经过及随访结果 入院后考虑诊断“糖尿病酮症酸中毒(DKA)”，经会诊后转入内分泌科进一步诊治，诊断“FT1DM、DKA、DIHS”，予补液消酮、胰岛素降糖、甲泼尼龙抗过敏等治疗，经上述治疗后患者血糖平稳，血酮转阴，皮疹有所好转后出院，建议监测血糖、甲功。

后续随访：患者出院1月后门诊复查TSH<0.01↓mIU/L，FT3 9.490↑pmol/L(3.28~6.47 pmol/L)，FT4 22.37↑pmol/L(7.64~16.03 pmol/L)，TRAb 33.80↑IU/L(<1.75 IU/L)，伴怕热、多汗，诊断“Graves病”，门诊行放射性碘治疗。患者出院3月后主因“头晕乏力半月余，加重6d”入住我院血液科，查血红蛋白浓度71.00g/L，骨髓涂片示：骨髓增生活跃，粒巨二系增生，红系增生减低，不除外纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)，流式细胞学检查未见异常表型细胞。确诊“PRCA”，予成分输血及泼尼松冲击治疗，血红蛋白稳定于70g/L左右，病情稳定；期间胸部CT发现前纵隔软组织密度影，转胸外科，全麻下行经胸腔镜胸腺扩大切除术，术后病理：(前纵隔肿物)病变符合胸腺组织增生。

2.2 文献复习结果 检索2000年至2020年发表在中国知网、万方数据库中文文献数据库以及PubMed的相关文献，DIHS

后继发1型糖尿病(T1DM)共36例，其中经典型T1DM共5例(13.9%)，FT1DM 31例(86.1%)。患者病例特征详见表1，其中患者致敏药物分布情况详见图1。在21例提及受累器官的病历报告中，最常见的受累器官为肝脏，其次为肝肾同时受累。致敏药物包括：最常见的致敏药物是抗生素类(9例，25%)，其中3例为米诺环素，1例为红霉素，1例为阿奇霉素，1例为哌拉西林他唑巴坦，1例为阿奇霉素，1例为磺胺甲噁唑，1例为奥硝唑。其次为抗癫痫类药物(8例，22%)，其中5例为卡马西平，1例为苯巴比妥，1例为苯妥英钠，1例为唑尼沙胺。其他致敏药物包括抗心律失常药物5例(均为美西律)，磺类抑菌剂4例(均为氨苄磺)，别嘌呤醇3例，非甾体抗炎药3例，柳氮磺胺吡啶2例，抗甲亢药物1例，1例未找到明确的致敏药物(表1)。DIHS后发生T1DM的间隔时间中位数是1个月，间隔时间跨度为最短10d到最长的7个月，当中80.6%(29例)为酮症或酮症酸中毒起病。伴发其他内分泌疾病中最常见的是甲状腺疾病(7例)，其中3例伴发一过性甲状腺毒症，2例伴发Graves病，2例伴发桥本氏甲状腺炎。25例患者进行了人疱疹病毒6型(HHV-6)、柯萨奇病毒、人巨细胞病毒(HCMV)等病毒检测，其中HHV-6抗体阳性为16例，CMV病毒抗体阳性6例，其他如柯萨奇病毒阳性病例(1例)也有报道。

表1 36例DIHS后继发T1DM患者临床特征及致敏药物

年龄，中位数(范围)		47岁(9月~78岁)
性别,n(%)	女性	19(52.8)
	男性	17(47.2)
受累器官,n	肾脏	1
	肝脏	12
	肝肾同时受累	7
	肝肾正常	1
	不详	15
糖尿病分型,n(%)	典型1型糖尿病	5(13.9)
	暴发性1型糖尿病	31(86.1)
起病情况,n(%)	酮症酸中毒起病	29(80.6)
	非酮症酸中毒起病	7(19.4)
可疑致敏药物,n	抗生素类	9
	抗癫痫类药物	8
	抗心律失常类药物	5
	别嘌呤醇	3
	非甾体消炎药	3
	磺类抑菌剂	4
	柳氮磺胺吡啶	2
	抗甲亢药物	1
	不详	1

3 讨论

DIHS是一种罕见、严重的特异性药物不良反应。由于目前国际上尚无统一诊断标准，在国内外诊疗基础上结合中国

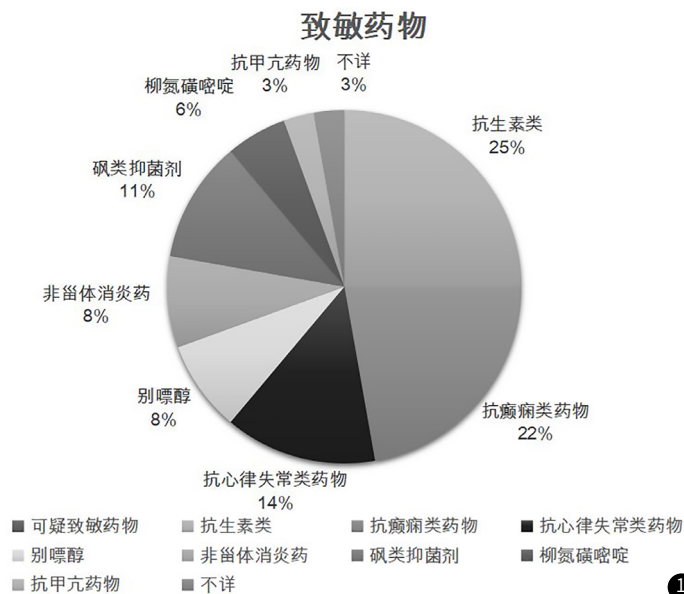


图1 36例药物超敏反应综合征导致1型糖尿病患者的致敏药物分布图

人群临床特征,我国专家提出以下DIHS的诊断共识:(1)迟发性皮疹:从服药到皮疹出现时间大于3周;(2)淋巴结肿大:≥2个部位的淋巴结肿大;(3)发热:体温>38℃;(4)内脏损害:ALT为正常值2倍以上、间质性肾炎、间质性肺炎或心肌炎;(5)血液学异常:白细胞升高或降低,嗜酸性粒细胞≥ $1.5 \times 10^9/L$ 或不典型淋巴细胞>5%;(6)复发病程:尽管停用诱发药物并给予治疗,疾病仍出现病情复发或加重。符合前5条可确诊DIHS^[2]。

本研究就过去20年报道的36例DIHS后继发T1DM的病例进行回顾分析发现,常见的致敏药物为抗生素及抗癫痫类药物,与Nam等^[3]一项针对45例DIHS患者致敏药物分析结果类似,未发现导致T1DM的DIHS致敏药物种类存在特殊性。目前认为,引起DIHS的抗癫痫药物多见于芳香族类,而本例病例中患者致敏药物考虑为丙戊酸钠,为临床常用的广谱非芳香族抗癫痫药,引起DIHS的报道实属罕见。

迄今为止,DIHS的发病机制尚未完全了解。目前较为公认的免疫发病机理有三大学说:抗原提呈学说,遗传学说和病毒再活化学说。研究显示,DIHS是T细胞介导的延迟超敏反应,由小分子药物、人类白细胞抗原(HLAs)和T细胞受体之间的相互作用引起^[4]。调节性T(T-reg)细胞在DIHS急性期显著增加,使得免疫抑制增强,导致体内如HHV-6等病毒可不受控制地重新激活。研究发现,在DIHS缓解后T-reg细胞失去了抑制细胞因子产生和增殖效应T细胞的能力,最终导致了自身免疫性疾病发生^[5]。由于仅有小部分DIHS患者出现自身免疫性疾病,所以应该与遗传易感的HLA基因相关。既往药物基因组学研究结果也印证了此观点。例如在中国人群中发现,HLA-B*15:02与卡马西平相关的Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症(SJS/TEN)^[6],HLA-B*58:01与别嘌醇导致的严重皮肤过敏反应^[7-8],以及HLA13:01与抗癫痫类药物引起皮肤型药物不良反应^[9]。此后,越来越多的特异性I类和/或II类HLA等位基因被报道与药物过敏反应相关,这些

关联通常存在药物和种族特异性^[10-11]。由于经典型自身免疫性T1DM与DIHS相关的病例数量有限,没有特异性HLA相关的讨论。一些研究表明DQA1*0303、DQB1*0401和HLAB62与DIHS后继发FT1DM有关^[12-13]。

然而抗原提呈和遗传学说均不能完全解释DIHS病程的复发性和迟发性自身免疫性疾病的发生。近年来,病毒再活化学说越来越被人们所认同及重视。研究显示,DIHS是几种疱疹病毒和综合免疫反应(包括药物特异性免疫反应和抗病毒免疫反应)之间复杂相互作用的结果,每种免疫反应都是由不同类型的免疫细胞所介导。CD4和CD8 T细胞均被认为参与DIHS的发病,但起着不同的作用。CD4 T细胞主要是对药物抗原产生药物过敏反应,然后针对病毒感染细胞的特异性CD8 T细胞出现,导致组织损伤^[14-15]。既往研究显示,在DIHS患者血液、皮肤^[16]、淋巴结^[17],甚至受累器官活体标本^[18]均可以检测到HHV-6DNA或HHV-6抗原,提示HHV-6的再激活可能与DIHS患者各种临床症状的出现有关,如器官衰竭、皮疹和淋巴结病。更进一步研究显示,病毒再活化可能与DIHS后继发自身免疫性疾病相关。

目前报道的继发于DIHS的自身免疫性疾病包括自身免疫性甲状腺疾病、T1DM、自身免疫性溶血、斑秃等,可出现在DIHS急性症状缓解后的数月甚至数年之间,因此两者之间的关联在临床上容易被忽略。本研究分析显示,DIHS后发生T1DM的间隔时间中位数是1个月,间隔时间跨度为最短10d到最长的7个月,当中大部分为FT1DM,仅少数为经典免疫型T1DM。FT1DM是T1DM的亚型,属于特发性T1DM,该病患者以严重高血糖为主要表现,伴严重胰岛素缺乏,而HbA1c仅轻度升高或正常,糖尿病自身抗体多为阴性。早在2012年Onuma等报道了在日本746例DIHS患者中,有4例在3年内出现FT1DM,其发生率为0.54%,明显高于普通人群该病的发生率(0.01%)^[12]。另外一项关于DIHS患者后遗症的调查显示,F1DM患病率为3.45%(5/145)^[19]。

FT1DM的发病机制尚未清楚,目前认为病毒感染在其发生过程中起关键作用,而FT1DM作为DIHS后遗症的发病机制更是十分复杂。既往研究发现,FT1DM病毒抗体滴度升高,包括柯萨奇病毒、腮腺炎病毒、甲型肝炎病毒、细小病毒、副流感病毒、脊髓灰质炎病毒及艾柯病毒等,提示病毒感染与FT1DM的发生发展有关^[20-21]。本研究显示在DIHS后继发FT1DM患者中HHV-6抗体阳性率最高,与Cacoub等研究70例DIHS病例中有56例HHV-6阳性(高达80%)相一致^[22]。HHV-6是一种嗜淋巴病毒,主要感染T淋巴细胞。在其基因组的末端区域具有端粒样重复,通过一种独特的病毒潜伏机制,整合到宿主的端粒中,一旦这些T细胞被激活,可发生针对特定的疱疹病毒的细胞和体液免疫应答。Miyagawa等报道了3例DIHS病例,在DIHS缓解后很长一段时间(长达700d)仍可以在外周血T淋巴细胞中检测到HHV-6 DNA^[23]。然而Yoneda等在一例DIHS后继发FT1DM患者胰腺活检组织的胰岛细胞区未发现HHV-6感染,而是发现了0.2%的α细胞受HCMV感染,且HCMV阳性胰岛炎症细胞浸润较HCMV阴性者增加,提示

HCMV感染的 α 细胞产生对HCMV特异性的免疫应答,然后扩散到附近的 β 细胞或HCMV感染直接破坏 β 细胞^[24]。此前也有报道称,人 β 细胞可感染HCMV^[25]。因此,病毒感染及病毒再活化对DIHS后继发T1DM的具体机制仍有待进一步深入研究。

本报告的一例DIHS患者在后续随访过程中出现PRCA及胸腺瘤的罕见病例,经过查阅文献,未见DIHS后引起PRCA的报道,但有胸腺瘤合并PRCA及T1DM的零星病例报道,具体发病机制未明。胸腺作为中枢免疫器官,既是T淋巴细胞分化发育的场所,同时对机体的免疫调节起着至关重要的作用。亦有学者提出,PRCA与胸腺瘤为相对独立的疾病,可能是由于病毒感染导致针对红系造血系统的自身免疫疾病的发生^[26]。因此,胸腺瘤的存在,与DIHS后继发自身免疫性疾病是否存在关联,目前尚无报道,有待更多临床数据及进一步研究。

迄今,DIHS的诊治仍充满挑战性,究其原因,主要有以下几点。(1)诊断延迟性:临床症状出现相对较晚,可能被误以为与用药无关的疾病;(2)病程演变与波动,即使在停止使用致敏性药物后临床症状仍可持续;(3)临床表现多样性及病情严重程度不一,自身免疫性疾病可出现在临床症状完全缓解以后很长时间内。FT1DM是DIHS的迟发性后遗症,常以酮症酸中毒起病,一旦出现将严重影响患者预后。临床上应对DIHS缓解患者进行长期随访,以便早期发现和干预自身免疫性后遗症。鉴于HHV-6感染与F1DM之间的联系,建议DIHS患者应进行HHV-6检查,为后续随访提供临床依据。未来应进一步探究FT1DM和经典型T1DM的遗传关联、致病性药物与病毒活化等具体机制及相关危险因素,以期阐明DIHS后继发T1DM的发病机制,有助于发现DIHS后需长期监测自身免疫性标志物及内分泌器官功能的高危患者。

参考文献

- [1] Intarasupht J, Kanchanomai A, Leelasattakul W, et al. Prevalence, risk factors, and mortality outcome in the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms patients with cardiac involvement [J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(10): 1187-1191.
- [2] 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): 4.
- [3] Nam Y H, Park M R, Nam H J, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome is not uncommon and shows better clinical outcome than generally recognised [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015, 43(1): 19-24.
- [4] Pichler W J, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity [J]. *Allergy*, 2004, 59(8): 809-820.
- [5] Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, et al. Fever rash, and systemic symptoms: Understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(1): 21-33.
- [6] Chung W H, Hung S I, Hong H S, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome [J]. *Nature*, 2004, 428(6982): 486.
- [7] Dou Y, Peng P, Cai C, et al. HLA-B*58:01 and rs9263726 have a linkage, but not absolute linkage disequilibrium in Han Chinese population [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2018, 33(5): 228-231.
- [8] Ko T M, Tsai C Y, Chen S Y, et al. Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: National prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2015, 351: h4848.
- [9] Min F L, Mao B J, Zheng Z Z, et al. HLA-B(*)13:01 as a risk allele for antiepileptic drugs-induced cutaneous adverse reactions: Higher risk for cross-reactivity? [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 614.
- [10] Chen C B, Abe R, Pan R Y, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity [J]. *J Immunol Res*, 2018: 6431694.
- [11] Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 439-454.
- [12] Onuma H, Tohyama M, Imagawa A, et al. High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-induced hypersensitivity syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): E2277-2281.
- [13] Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, et al. Association of HLA-DQ genotype in autoantibody-negative and rapid-onset type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(12): 2302-2307.
- [14] Naisbitt D, Farrell J J, Wong G, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(6): 1393-1403.
- [15] Ye Y M, Hur G Y, Kim S H, et al. Drug-specific CD4(+) T-cell immune responses are responsible for antituberculosis drug-induced maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(2): 378-386.
- [16] Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome [J]. *Arch Dermatol*, 1998, 134(9): 1108-1112.
- [17] Saraya T, Mikoshiba M, Kamiyama H, et al. Evidence for reactivation of human herpesvirus 6 in generalized lymphadenopathy in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(6): 1979-1982.
- [18] Miyashita K, Shobatake C, Miyagawa F, et al. Involvement of human herpesvirus 6 infection in renal dysfunction associated with DIHS/DRESS [J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(1): 114-115.
- [19] Kano Y, Tohyama M, Aihara M, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR) [J]. *J Dermatol*, 2015, 42(3): 276-282.
- [20] Imagawa A, Hanafusa T, Makino H, et al. High titres of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type-1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(2): 290-293.
- [21] Ohara N, Kaneko M, Kuwano H, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus and fulminant viral myocarditis: A case report and literature review [J]. *Int Heart J*, 2015, 56(2): 239-244.
- [22] Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: A literature review [J]. *Am J Med*, 2011, 124(7): 588-597.
- [23] Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, et al. Predominant contribution of CD4 T cells to human herpesvirus 6 (HHV-6) load in the peripheral blood of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome and persistent HHV-6 Infection [J]. *Acta Derm Venereol*, 2018, 98(1): 146-148.
- [24] Yoneda S, Imagawa a, Fukui k, et al. A histological study of fulminant type 1 diabetes mellitus related to human cytomegalovirus reactivation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(7): 2394-2400.
- [25] Smelt M J, Faas M M, de Haan B J, et al. Susceptibility of human pancreatic beta cells for cytomegalovirus infection and the effects on cellular immunogenicity [J]. *Pancreas*, 2012, 41(1): 39-49.
- [26] Gaman A, Gaman G, Bold A. Acquired aplastic anemia: Correlation between etiology, pathophysiology, bone marrow histology and prognosis factors [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2009, 50(4): 669-674.

(收稿日期: 2021-06-09)