

慢性粒细胞性白血病并骨髓纤维化患者格列卫停药致骨髓坏死 1 例临床分析

邓明扬¹ 胡国瑜² 袁朝晖² 张玲² 张广森^{1△}

(1 中南大学湘雅二医院血液科 湖南 长沙 410011 2 株洲市一医院血液科 湖南 株洲 420000)

摘要 目的 探究格列卫治疗相关毒副反应,总结相关毒副反应的临床表现、实验室特征。提高临床医生对于格列卫相关毒副反应的认识和处理水平。方法 分析 1 例接受格列卫治疗的慢性粒细胞白血病并骨髓纤维化患者自行停药后出现致死性骨髓坏死的临床表现特征、实验室检查、治疗过程及预后情况。结果 该例慢性粒细胞白血病并骨髓纤维化患者对羟基脲、干扰素和常规 HA 方案化疗不敏感。患者接受格列卫治疗 1 月后临床症状、血象明显改善。格列卫治疗 2 月后出现背痛,下肢疼痛副反应。格列卫不当停药后出现致死性骨髓坏死。结论 格列卫对于慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维化患者的疗效尤其优于羟基脲、干扰素和常规化疗。接受格列卫治疗的患者当出现药物副反应应考虑停药时应慎重。

关键词 慢性粒细胞白血病 格列卫 骨髓坏死

中图分类号: R733 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2009)17-3285-03

Bone marrow necrosis in a chronic myelogenous leukemia patient with myelofibrosis following withdrawal of Gleevec

DENG Ming-yang¹, HU Guo-yu², YUAN Zhao-hui², ZHANG Ling², ZHANG Guang-sen^{1△}

(1 Department of hematology, Second Xiangya hospital of central south university, Changsha, 410011, China;

2 Department of hematology, Zhuzhou first hospital, Zhuzhou, 420000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical characteristics, laboratory features and mechanism of Gleevec-related adverse events in patients with chronic myelogenous leukemia. **Methods:** Clinical manifestations, laboratory examinations, imaging data, pathologic histology, procedure of treatment and prognosis were analyzed in a chronic myelogenous leukemia patient with myelofibrosis who developed fatal bone marrow necrosis following discontinuation of Gleevec due to Gleevec-related pain in lower back and legs. **Results:** The Patient were insensitive to traditional therapeutic methods such as hydroxyurea, interferon and combinational chemotherapy of Ara-C and homoharringtonine. The leukocytosis and constitutional symptoms were rapidly reversed following treatment of Gleevec one month later. The pain in lower back and legs developed two months after initiation of Gleevec treatment. Life-threatening bone marrow necrosis occurred acutely with deterioration of pain, thrombocytopenia, splenomegaly and generalized bleeding, when patients discontinued the drug abruptly by himself. **Conclusions:** Gleevec demonstrated favorable therapeutic effect to the chronic myelogenous leukemia patient with myelofibrosis who didn't respond to traditional treatments including hydroxyurea, interferon and combinational chemotherapy. It should be prudent for doctors to advice patients accepting Gleevec treatment with onset of side effects to terminate this drug suddenly.

Key words: Chronic myelogenous leukemia; Bone marrow necrosis; Gleevec

Chinese Library classification(CLC): R733 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2009)17-3285-03

前言

慢性粒细胞白血病是起源于骨髓造血干细胞并伴有特征性遗传学标记 -ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因的一种骨髓增殖性疾病^[1]。格列卫是一种选择性抑制酪氨酸激酶拮抗剂,由于其能够特异性抑制 BCR-ABL 酪氨酸激酶活性而应用于治疗急变期、加速期慢性粒细胞白血病患者^[2]。格列卫上市时间不长,加之治疗费用昂贵,在我国慢性粒细胞白血病患者中应用

相对较少,国内相关治疗毒副作用报道不多,而格列卫停药后出现骨髓坏死在国外亦未曾有报道。为提高对格列卫治疗毒副作用的认识和处理水平,我们报道了国际首例因格列卫停药出现骨髓坏死的病例,并对其临床资料进行分析总结,以期引起临床医生对格列卫治疗毒副作用诊断和治疗的关注。

1 材料和方法

该患者为 2005 年在我院就诊经骨髓病理学检查及细胞遗传学分析确诊为慢性粒细胞白血病并骨髓纤维化。诊断标准参考《World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues》^[3]。详细记录该患者病史、临床表现及体征、治疗经过、实验室检查、影像学资料。

作者简介 邓明扬(1978-)男,硕士生,主治医师

研究方向 血液肿瘤、血栓与止血

Tel.0731-5292194 E-mail: xdaney9966@yahoo.com.cn

△通讯作者 张广森 教授。E-mail: zgsllzy@163.com

(收稿日期 2009-07-22 接受日期 2009-08-16)

2 结果

黄 xx,男,54岁,因乏力,盗汗,低热,腹胀1月来我院就诊。入院时体检:胸骨中下段压痛明显,浅表淋巴结未扪及,腹膨隆,肝脏肋下2指,脾脏肿大平脐,双下肢轻度压凹性水肿。实验室检查:血常规示 WBC $62.7 \times 10^9/L$, Hb 112 g/L, PLT $54 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学检查示粒系增生极度活跃,以中性中幼粒、晚幼粒、杆状核中性粒细胞增生为主,嗜酸和嗜碱粒细胞增多。骨髓活检示粒系增生活跃,银染色(+++)。染色体检查示 ph 染色体(+). 予以羟基脲、 α 干扰素(羟基脲 3 g/d+ α 干扰素 500 u,1次/2日)治疗1月,患者血常规白细胞计数下降至正常,腹胀,乏力症状无明显改善,脾肿大脾脏未见缩小。继而予以 HA 方案化疗1次(高三尖杉酯碱 4 mg/d d1-d5; Ara-c 100 mg/d d1-d7),患者症状仍无明显缓解,脾脏呈进行性肿大趋势。予以格列卫治疗,剂量 400 mg/d,治疗前血常规 WBC $53.8 \times 10^9/L$, Hb 87 g/L, PLT $28 \times 10^9/L$,脾脏肿大脐下 5 cm,向右边越过中线 2 cm。治疗1月后患者自觉症状明显好转,仍有乏力症状,腹胀较前明显缓解。复查血常规示 WBC $6.8 \times 10^9/L$, Hb 101 g/L, PLT $97 \times 10^9/L$,体检肿大脾脏较前明显缩小至肋下1指,肝脏肋下未及。格列卫治疗2月后患者因出现腰背痛及双下肢疼痛再次来院就诊,查体脾脏肋下1指,血常规示 WBC $\times 10^9/L$, Hb 105 g/L, PLT $44 \times 10^9/L$,予以西乐葆、哌替啶镇痛,症状无明显缓解,嘱患者格列卫减量至 300 mg/d 维持治疗,患者未遵医嘱自行停药。停药后第3日患者疼痛症状忽然加剧,再次来院就诊。查体胸骨、椎骨压痛明显,全身皮肤多处瘀斑,腹膨隆,脾脏肿大下缘至脐下6指,肝脏肋下2指。腹部 CT 示脾大,胸腰段 MRI 检查示 T12、L2、L5 椎体信号改变。血常规示 WBC $7.6 \times 10^9/L$, Hb 80 g/L, PLT $10 \times 10^9/L$,凝血功能检查 PT, APTT, Fib, D-二聚体, FDP 均正常。予以输注血小板、地塞米松 10 mg 静脉注射及其他对症支持治疗,症状无明显缓解。停药第5日患者出现皮肤口腔粘膜广泛出血及球结膜出血,眼底镜检查示眼底出血,复查凝血功能正常,复查血常规示 WBC $5.7 \times 10^9/L$, Hb 74 g/L, PLT $8 \times 10^9/L$ 。即予以输注血小板及其他对症支持治疗。外周血涂片白细胞分类计数示原始粒细胞 5%,早幼粒 1%,中幼粒 6%,晚幼粒 3%,杆状核 24%,分叶核 44%,淋巴 10%,异淋 3%,分类100个有核细胞见30个有核红细胞。骨髓细胞学检查示骨髓外观呈果酱色,镜下观察示有核细胞结构、边缘模糊不清,核浆界限模糊,细胞周围可见无定形嗜酸性物质,提示骨髓坏死骨髓象(见图1)。予以甲基强的松龙 500 mg/d,输注血小板等对症支持治疗。停药第8日患者出现寒战高热,呼吸窘迫,体查示双肺呼吸音粗,可闻及满肺部哮鸣音及干湿罗音,心动过速。复查血象示 WBC $20.1 \times 10^9/L$, Hb 72 g/L, PLT $9 \times 10^9/L$;血液生化检查示 K⁺ 6.5 mmol/L, Na⁺ 132 mmol/L, Cl⁻ 92 mmol/L, Ca²⁺ 1.70 mmol/L, ALT 498 IU/L, AST 551 IU/L, ALP 488 IU/L, TBIL 31.1 μ mol/L, DBIL 20.8 μ mol/L, urea 22.3 mmol/L, UA 882 μ mol/L, CREA 186 μ mol/L, GLU 1.3 mmol/L,经予以积极抢救,治疗无效,患者迅速出现意识昏迷,呼吸循环衰竭死亡。

3 讨论

格列卫出现以前,慢性粒细胞白血病传统治疗方案与其他

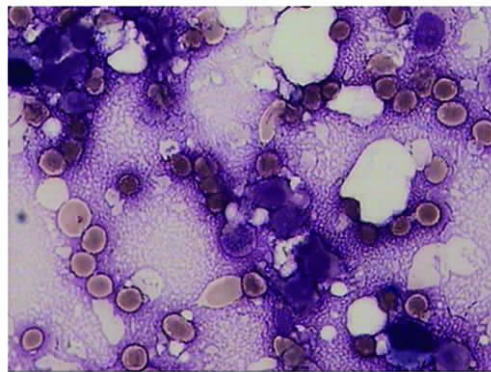


图1 显微镜高倍镜下(1000倍)显示仅保留细胞轮廓的凝固性坏死细胞及细胞周围无定形嗜酸性物质背景。细胞边界不清楚,不规则,胞浆发生皱缩或空泡化,可见核固缩和核溶解。

Figure1 High magnification microscopy (x1000) shows coagulative necrotic cells with only preservation of basic cellular outlines and background of amorphous extracellular eosinophilic material. These cells have irregular or indistinct margins; the cytoplasm can shrink or vacuolate, and the nucleus shows pyknosis and karyolysis.

恶性肿瘤一样,依赖细胞毒药物控制白血病细胞增殖,不能有效预防慢粒向急性白血病转化。异体干细胞移植虽然有望治愈慢性粒细胞白血病,但是难以得到 HLA 配型相合的干细胞,而且移植相关高感染风险、移植物抗宿主病等相关并发症、移植后生活质量差仍是将移植作为慢性粒细胞白血病治疗首选方案难以逾越的障碍^[4]。格列卫是肿瘤治疗历史上具有跨时代意义的分子靶向药物,是将细胞遗传学和分子生物学基础研究成果转化为临床治疗手段的典范之作。格列卫针对慢性粒细胞白血病特征性的 BCR-ABL 融合蛋白,能够与 ABL 酪氨酸激酶 ATP 结合位点特异性结合,竞争性抑制 ATP 与 ABL 结合,抑制 ABL 蛋白将 ATP 的磷酸基转移至底物蛋白酪氨酸残基的磷酸化过程,从而抑制 ABL 诱导的细胞增殖、抗凋亡所需的信号转导过程^[5]。格列卫以其良好疗效迅速得到全球血液界公认,并被推荐为费城染色体阳性慢性粒细胞白血病治疗的首选方案^[6-7]。我们报道的该例患者根据临床资料确诊为费城染色体阳性慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维化,传统的细胞毒化疗药物及干扰素治疗疗效欠佳,格列卫治疗1月后自觉症状明显缓解,脾脏较前明显回缩,血象亦明显改善。说明对于合并骨髓纤维化的慢性粒细胞白血病患者,格列卫疗效明显优于传统治疗方法。

由于格列卫上市时间不长,加之治疗费用昂贵,在我国慢性粒细胞白血病患者应用相对较少,国内有关治疗副作用的报道不多。国外报道的不良反应主要包括:恶心、呕吐、腹泻、肌痛、肌肉抽搐及皮疹等^[8]。格列卫用药后出现骨髓坏死和脾破裂的报道较为罕见^[9,10],停药后出现骨髓坏死在国外亦未有报道。Burton^[9]等报告了一例73岁老年男性慢性粒细胞白血病患者,接受格列卫治疗3天后出现高热,骨髓坏死,并无发生慢粒白血病急变的证据。目前认为骨髓坏死是由于骨髓微循环炎症损伤或者机械性阻塞导致骨髓微环境缺血缺氧,进而引起骨髓细胞广泛坏死。骨髓细胞坏死又引发细胞因子以及各种炎性介质的释放泛滥,加重微循环损伤。大部分骨髓坏死病例为肿瘤所致,其中2/3为血液系统肿瘤。慢粒占其中5%,常发生在慢

粒急变过程中^[11]。Burton 推测这例患者出现骨髓坏死的原因可能是在慢粒骨髓增殖异常活跃期,服用格列卫后,大量骨髓细胞白血病凋亡加速,导致骨髓微循环阻塞,释放出大量炎性介质引起骨髓坏死。我们报道的该例患者与 Burton 报道的病例不同,患者格列卫治疗有效,服用 2 月后才出现腰背痛及双下肢疼痛的症状。类似副反应也曾见另 1 例格列卫治疗患者,通过减量得到有效控制,而且并未出现骨髓坏死。而黄姓患者停药后 3 天疼痛突然加剧,脾脏迅速肿大,血象急剧恶化提示患者病情恶化系格列卫停药所致。

关于格列卫何时才能停药,停药是否会加重患者病情尚未有大宗报道。Elliott^[9]等报道了 3 例患者在服用格列卫过程中因出现不良反应停药,停药后出现了脾破裂,其中 2 例为慢粒患者,1 例系骨髓纤维化并髓样化生患者,而且 3 例患者均无发生慢粒急性变的依据,其中 1 例患者脾切除术病理组织学检查提示脾脏髓外造血异常活跃。我们报道的这例患者在停药后出现腰背疼痛进行性加剧,迅速出现脾脏进行性肿大,血小板计数进行性下降,血生化检查尿酸水平及血浆尿素氮进行性升高提示体内存在细胞高代谢状况,我们推测这可能是由于格列卫突然停药,原本受抑的 BCR-ABL 融合蛋白再度异常活化,导致骨髓以及髓外造血组织造血过程异常增生活跃,增生的白血病细胞瘀滞于骨髓微循环,则导致骨髓坏死。在脾脏则可能由于大量细胞瘀滞出现脾破裂。其确切的机制有待进一步探究。所以我们认为在使用格列卫的过程中出现不良反应后停药应慎重。

参考文献(References)

- [1] Branford S. Chronic myeloid leukemia: molecular monitoring in clinical practice [M]. Hematology, 2007:376-383
- [2] Jinnai I. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia [J]. Intern Med, 2007,46(2):95-97
- [3] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. Blood, 114(5):937-951
- [4] Mauro MJ, Maziarz RT. Stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia: when should it be used? [J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(3):404-416
- [5] Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, et al. Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase [J]. Science, 2000,289(5486):1938-1942
- [6] Moen MD, McKeage K, Plosker GL, et al. Imatinib: a review of its use in chronic myeloid leukaemia [J]. Drugs, 2007,67(2):299-320
- [7] Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2006,81(7):973-988
- [8] Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia [J]. N Engl J Med, 2007,357(3):258-265
- [9] Burton C, Azzi A, Kerridge I. Adverse events after imatinib mesylate therapy [J]. N Engl J Med, 2002,346(9):712-713
- [10] Tamura T, Tasaka T, Fujimoto M, et al. Massive bone marrow necrosis in a patient with chronic myelocytic leukemia following imatinib mesylate therapy [J]. Haematologica, 2004, 89(9):ECR32
- [11] Janssens AM, Offner FC, VanHove WZ. Bone marrow necrosis [J]. Cancer, 2000,88(8):1769-1780
- [12] in mice[J]. Cancer Res, 1994(9), 54:2310-2312
- [6] XiaoY, Monitto CL, Minhas KM, et al. Lactoferrin down regulates G1 cyclin-dependent kinases during growth arrest of head and neck cancer cells[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(23): 8683-8686
- [7] Damiens E, ElYazidi I, MazurierJ, et al. Lactoferrin inhibits G1 cyclin-dependent kinases during growth arrest of human breast carcinoma[J]. J Cell Biochem, 1999, 74(3): 486-498
- [8] Jeffrey S. Wolf, Guoyan Li, Atul Varadhachary, et al. Oral Lactoferrin Results in T Cell Dependent Tumor Inhibition of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma In vivo [J]. Clin Cancer Res 2007, 13(5): 1601-1610
- [9] Varadhachary A, Wolf JS, Petrak K, et al. Oral lactoferrin inhibits growth of established tumors and potentiates conventional chemotherapy[J]. Int J Cancer, 2004, 111(3):398-403

(上接第 3309 页)

- [2] 曹劲松. 初乳功能性食品[M]. 北京:中国轻工业出版社, 2000.
Cao Jin-song. The food function of first milk [M]. Beijing: China Light Industry Press, 2000. (In Chinese)
- [3] 黄玉政,成勇,柏亚军,等. 人乳铁蛋白转基因小鼠杂交选育的研究[J]. 动物医学进展, 2007, 28(6):39-43
Huang Yu-zheng, ChengYong, Bai Yan-jun, et al. Transgenic mice expressing human lactoferrin gene in milk [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2007, 28(6):39-43(In Chinese)
- [4] Cumberbatch M, Dearman RJ, Uribe-Luna S, et al. Regulation of epidermal Langerhans cell migration by lactoferrin [J]. Immunology, 2000, 100(1):21-28
- [5] Bezault J, Bhimani R, Wipmvnick J, et al. Human lactoferrin inhibits growth of solid tumors and development of experimental metastases