

他克莫司相关可逆性后部脑病综合征1例并文献复习[△]

曾韞璟*,高力,张诚,陈幸华,张曦[#](第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

中图分类号 R973;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3559-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.03

摘要 目的:探讨他克莫司在引起人类白细胞抗原(HLA)单倍型相合造血干细胞移植后患者可逆性后部脑病综合征的机制及诊疗方法。方法:回顾性分析某院血液科1例亲缘间HLA单倍型相合造血干细胞移植后发生可逆性后部脑病综合征患者的临床资料,并结合文献进行分析。结果:患者在移植后第89天出现抽搐、意识障碍、视物模糊、高血压等表现;第106天头颅磁共振成像(MRI)显示双侧额颞顶枕叶皮层下、双侧脑室旁多发片状长T1长T2信号影,T2液体衰减反转序列呈高信号。停用他克莫司后症状缓解,再次使用他克莫司后症状反复。给予降血压、改善微循环等对症治疗后症状缓解,复查头颅MRI病灶减少、消失。结论:他克莫司可能引起可逆性后部脑病综合征,及时停用他克莫司并有效降压、改善微循环可使病情逆转。

关键词 他克莫司;可逆性后部脑病综合征;造血干细胞移植

Study and Literature Review of a Case of Tacrolimus-associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

ZENG Yun-jing, GAO Li, ZHANG Cheng, CHEN Xing-hua, ZHANG Xi (Dept. of Hematology, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To discuss the mechanism and treatment method of tacrolimus induced reversible posterior encephalopathy syndrome (RPES) after HLA haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. **METHODS:** Clinical data of a case of RPES after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation was studied retrospectively and related literatures were reviewed. **RESULTS:** The patient developed an acute onset of seizures, disturbance of consciousness, blurred vision and hypertension 89 days after transplantation. Cranial MRI (on Day 106) showed bilateral frontal, temporal, parietal and occipital subcortical or bilateral periventricle with hypointensity on T1-weighted imaging and hyperintensity on T2-weighted imaging, with hyperintensity on T2-FLAIR imaging. Clinical symptoms were relieved after stopping tacrolimus, and would relapsed when using tacrolimus again. Clinical symptoms were relieved after receiving anti-hypertension and improving microcirculation treatment. MRI lesions were decreased and appeared. **CONCLUSIONS:** Tacrolimus may cause RPES. The disease condition can be reversed through promptly tacrolimus withdrawal and improvement of microcirculation.

KEY WORDS Tacrolimus; Reversible posterior encephalopathy syndrome; Hematopoietic stem cell transplantation

可逆性后部脑病综合征最早由Hinchey J等^[1]于1996年首次报道,当时的影像学检查提示为后部脑白质病变。随着磁共振成像(MRI)技术的进展,发现本病亦可累及灰质,故2000年Casey SO等^[2]提出了可逆性后部脑病综合征(Reversible posterior encephalopathy syndrome, RPES)的新命名。其常见临床表现有头痛、意识障碍、癫痫发作和视力下降等;常由自身免疫性疾病、高血压、药物等原因引起。MRI检查常发现主要分布于双侧顶枕叶的异常信号区^[1]。本文回顾了本科1例他克莫司相关RPES的临床资料,以探讨本病的病因和诊治经验。

1 病例资料

患者,男性,33岁,因“发热、骨痛2周”于2012年5月7日入院。骨髓穿刺及流式免疫分型确诊为急性淋巴细胞白血病,B细胞型,pH阳性。入院后以CVTLP方案(第1天环磷酰胺

800 mg、长春新碱2 mg,第1~3天吡柔比星20 mg,第8~26天左旋门冬酰胺酶1万IU,第1~28天泼尼松60 mg)诱导化疗,同时口服伊马替尼片每日400 mg。化疗结束后复查骨髓细胞学为完全缓解,2012年6月9日起以CAM方案(第1天环磷酰胺1 000 mg,第1~3天阿糖胞苷1 g、q12h,第1~7天6-巯基嘌呤50 mg)巩固化疗。患者为独生子女,在中华骨髓库未找到人类白细胞抗原(HLA)相合供者,与其父亲HLA配型为3/6相合。2012年7月8日开始以TBI+CTX+Ara-C+ATG+Ida方案(移植前第8~7天全身放疗4.5 GY,移植前第5~4天阿糖胞苷2 g、q12h,移植前第5~2天兔抗人胸腺细胞球蛋白250 mg,移植前第4~2天伊达比星10 mg,移植前第3~2天环磷酰胺3 g)预处理,2012年7月18日回输供者外周血干细胞,7月19日回输供者骨髓。预处理方案采用他克莫司+吗替麦考酚酯+短程甲氨蝶呤(他克莫司每日0.01 mg/kg、静脉滴注,调整剂量使药物浓度维持在10~15 ng/ml;吗替麦考酚酯500 mg、q12h,口服;甲氨蝶呤移植后第1天15 mg/m²,移植后第3、6、11天10 mg/m²)。8月18日(移植后第30天)患者发生急性移植物抗宿主病(Graft versus host disease, GVHD),主要表现为皮疹、膀胱炎、肝功能损害,加用加泼尼龙后好转。

2012年10月16日(移植后第89天)夜间患者突然出现全

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81070388);国家重点基础研究发展计划(973计划)资助课题子课题(No.2012CB518103)

* 主治医师,硕士。研究方向:造血干细胞移植治疗恶性血液病。电话:023-68774309。E-mail:420637072@qq.com

[#] 通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师,医学博士。研究方向:造血干细胞移植与造血微环境功能损伤机制及重建新策略。电话:023-68755609。E-mail:zhangxxi@sina.com.cn

身抽搐,持续约1 min后自行停止。10月17日患者全身抽搐频繁发作,间隔时间小于30 min,发作间歇期意识不能恢复,伴血压增高。查电解质:钙 1.72 mmol/L,镁 0.50 mmol/L,钾 3.2 mmol/L;血气分析示代谢性酸中毒,他克莫司血药浓度>30 ng/ml。考虑中枢神经系统白血病、GVHD、中枢神经系统感染或他克莫司药物浓度过高所致。建议患者行头颅影像学检查、腰穿脑脊液检查。但患者家属因自身原因拒绝上述检查,于10月18日放弃治疗出院,停用所有药物。患者停药后于院外未再继续抽搐,意识逐渐恢复。

2012年10月26日(移植后第99天)患者再次住院,查体:生命体征稳定,精神萎靡,应答切题。体型消瘦,中度贫血貌,全身皮肤红色皮疹。病理征阴性。辅助检查:血常规示血红蛋白 78 g/L;肝功示丙氨酸氨基转移酶 96 IU/L,天冬氨酸氨基转移酶 111 IU/L,白蛋白 30.7 g/L,总胆红素 96.7 μmol/L,直接胆红素 86.3 μmol/L,γ-谷氨酰转氨酶 574 IU/L;肾功电解质示钙 1.9 mmol/L,镁 0.64 mmol/L,钾 3.04 mmol/L;头颅CT检查未见明显异常。入院后予营养支持治疗,补充电解质、白蛋白。考虑皮疹及肝功能异常为GVHD所致,10月30日再次加用他克莫司静脉滴注,11月1日复查血药浓度为5.3 ng/ml。11月2日(移植后第106天)出现全身抽搐、意识丧失,血压增高达190~170/150~100 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。行头颅MRI检查:双侧额颞顶枕叶皮下、双侧脑室旁多发片状长T1长T2信号影,T2液体衰减反转序列(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)呈高信号,各脑室无扩大,脑沟及脑池无增宽,中线结构无偏移。脑脊液常规生化:无色透明,蛋白质0.58 g/L,糖2.05 mmol/L,氯108.4 mmol/L;脑脊液细胞学检查未见白血病细胞;脑脊液染色未见细菌、抗酸杆菌及新隐球菌;脑脊液细菌培养阴性。

2 结果

调整用药方案为:停用他克莫司,改为环孢素A每日5 mg/kg静脉滴注,并加用巴利昔单抗治疗GVHD;丙戊酸钠、地西洋控制癫痫发作;同时硝苯地平控制血压、低分子肝素抗凝、前列地尔改善微循环治疗。调整用药方案后患者癫痫发作频率逐渐下降,由全身大发作过渡为部分发作,伴视物模糊、谵妄、易激惹,偶有幻视、幻听,以夜间为重。11月19日后未再发作癫痫,精神症状逐渐缓解;全身皮疹消退;肝功能较前好转。2013年2月3日复查头颅MRI:左侧侧脑室旁可见结节状长T1长T2信号,FLAIR呈高信号;脑内病灶较前明显减少。3月7日复查头颅MRI:颅内各层面、各序列显示清晰,脑实质未见异常信号;但仍有视物模糊、听觉过敏。

3 讨论^[2-3]

RPES最初被描述为一种临床影像学综合征,特征性影像学表现为主要分布于顶枕叶区的白质病变,皮质、基底节、小脑、脑干也可受累,在重症患者中也有累及额颞叶的报道^[3]。CT平扫检查的阳性率约为50%。与CT相比,MRI能更好地显示病灶,表现为长T1长T2,FLAIR可提高微小病变的检出能力,且能发现皮质受累^[2]。国内、外文献报道,RPES发病诱因有:高血压脑病、子痫、自身免疫性疾病、免疫抑制剂和细胞毒性药物(如环孢素A、他克莫司、阿糖胞苷等)^[3-4]。发病机制目前尚不十分清楚,可能是由于各种致病因素引起血管内皮损伤,破坏血脑屏障,或血管收缩舒张功能失调,从而导致脑水肿。临床主要表现为癫痫、头痛、意识障碍、视力下降、血压

升高。有报道认为大脑后循环交感神经纤维分布较少,血管张力低,更容易受到血压变化的影响,故病变多分布于脑后部和顶枕叶^[5]。大部分病例经及时治疗可完全恢复正常。在实体器官移植后使用他克莫司的患者中,本病发生率为0.5%~5%,以肝移植和肾移植患者最常见,大多于移植后2个月内起病。造血干细胞移植患者RPES多发生于移植后1个月内,也有发生于移植后1年内^[6]。

本例患者发病时间为造血干细胞移植后第89天,有癫痫发作、意识障碍、血压增高等典型临床症状,与文献报道相符。但由于患者于移植后第30天时发生过皮肤、泌尿道及肝脏的急性GVHD,故患者出现神经系统症状后,首先考虑为GVHD所致。患者出院停药后症状缓解,10月26日CT检查无异常发现;11月2日继续使用他克莫司2 d后再次出现上述症状,才确定此神经系统异常为药物所致,此时头颅MRI检查发现颅内多发病灶。6 d时间内CT和MRI检查结果差异巨大,而患者临床表现无病情明显进展,结合现有文献,故认为MRI检查对RPES诊断的敏感性更高。

他克莫司属于钙调神经磷酸酶抑制剂,其缩血管效应可能导致微血管损伤和血管舒缩功能失调。据现有文献报道,RPES的发生与他克莫司的血药浓度无明显相关性,但不排除与脑脊液药物浓度有关^[7-8]。故血药浓度暂不能作为预测是否发生RPES的指标。本例患者初次发生癫痫时血药浓度大于30 ng/ml,超出安全范围;但再次用药时血药浓度仅5.3 ng/ml就出现了癫痫,可能与首次用药后血脑屏障受损,再次用药时脑脊液药物浓度增高有关。

本病治疗上主要为去除诱发因素、控制血压、防止脑血管痉挛、改善微循环。推荐使用尼莫地平控制血压,因其对脑血管有一定选择性,且有脑保护作用。因硝酸甘油可能引起脑血管过度扩张,使脑水肿加重,故不建议使用硝酸甘油降血压^[9]。本例患者在停用他克莫司、抗癫痫、控制血压治疗后临床症状缓解,影像学改变消失,但仍有部分神经功能异常,提示本病并非完全可逆。因患者为HLA单倍型相合造血干细胞移植,且发生RPES时仍有GVHD表现,故必须继续使用免疫抑制剂。经将他克莫司更换为环孢素A,并加用巴利昔单抗,患者未出现RPES复发加重,且GVHD控制良好。

综上所述,他克莫司相关RPES是造血干细胞移植后少见的严重并发症,如患者出现顽固性血压升高、头痛、神经精神症状,应及时行头颅MRI检查,早发现、早治疗。确诊后要及时停用或更换抗GVHD药物,并行控制血压、防治脑血管痉挛、改善微循环治疗。

参考文献

- [1] Hinchey J, Chaves C, Appignani B, *et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(8):494.
- [2] Casey SO, Sampaio RC, Michel E, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(7):1 199.
- [3] Decker DA, Falchook AD, Yachnis AT, *et al.* Radiographic and pathologic findings in an atypical brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J].

吗替麦考酚酯胶囊治疗原发性免疫性血小板减少症的临床研究[△]

陈婷*,张诚,罗晓庆,刘焕凤,刘嘉,陈幸华,张曦[#](第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

中图分类号 R973;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3561-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.04

摘要 目的:观察吗替麦考酚酯胶囊治疗原发性免疫性血小板减少症的临床疗效及不良反应。方法:对某院血液科2011年12月—2013年2月收治的20例原发性免疫性血小板减少症患者使用吗替麦考酚酯胶囊(500 mg,q12h)治疗,观察其疗效及相关不良反应。结果:20例患者中14例(14/20,70%)患者在治疗2~8周后血小板回升,出血症状好转,但仅有1例患者血小板恢复至正常,其余患者血小板维持在 $41\times 10^9\sim 81\times 10^9 L^{-1}$ 之间。14例血小板回升的患者在口服吗替麦考酚酯胶囊8周后开始减量,其中有6例患者分别在开始将吗替麦考酚酯胶囊减量2~6周后血小板进行性下降,并低于 $20\times 10^9 L^{-1}$ 时,换用其他药物治疗;另外8例患者在减量过程中血小板能维持在 $35\times 10^9\sim 68\times 10^9 L^{-1}$ 之间。20例患者中有6例(6/20,30%)患者使用吗替麦考酚酯胶囊治疗8周后血小板未恢复,仍低于 $20\times 10^9 L^{-1}$,换用其他药物治疗。20例患者的总有效率为70%,未见明显的不良反应。结果:吗替麦考酚酯胶囊治疗原发性免疫性血小板减少症安全有效。

关键词 吗替麦考酚酯胶囊;原发性免疫性血小板减少症;不良反应;临床研究

Clinical Observation of Mycophenolate Mofetil Capsules in the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia

CHEN Ting, ZHANG Cheng, LUO Xiao-qing, LIU Huan-feng, LIU Jia, CHEN Xing-hua, ZHANG Xi (Dept. of Hematology, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and adverse drug reaction of Mycophenolate mofetil (MMF) capsules in the treatment of primary immune thrombocytopenia. METHODS: 20 patients with primary immune thrombocytopenia from Dec. 2011 to Feb. 2013 were treated with MMF capsules (500 mg, q12h) in department of hematology of a hospital. Therapeutic efficacy and adverse drug reaction were observed. RESULTS: In 14 patients among 20, blood platelet rose again and haemorrhage symptom was relieved after 2-8 weeks (14/20, 70%), all the patients' blood platelet maintained at $41\times 10^9\sim 81\times 10^9 L^{-1}$, excepted for 1 patient (recovered to normal). The drug dosage of the 14 patients whose blood platelet rose again was decreased after 8 weeks of oral administration of MMF capsules, among which the blood platelet of 6 patients was decreased progressively and lower than $20\times 10^9 L^{-1}$ 2-6 weeks after decreasing the dose of MMF capsules, and then other drug replaced the therapy. The blood platelet of other 8 patients maintained at $35\times 10^9\sim 68\times 10^9 L^{-1}$ during decreasing the drug dosage. Among 20 patients, the blood platelet of 6 patients who received MMF capsules for 8 weeks didn't returned to normal but lower than $20\times 10^9 L^{-1}$, and then other drug replaced the therapy (6/20, 30%). Total effective rate was 70%. No serious adverse drug reaction was observed. CONCLUSIONS: It is safe and effective for MMF capsules in the treatment of primary immune thrombocytopenia.

KEY WORDS Mycophenolate mofetil capsules; Primary immune thrombocytopenia; Adverse drug reaction; Clinical study

=====

Neurologist, 2009, 15(6): 364.

[4] 朱振国,黄艳君,毕勇.可逆性后部脑病综合征国内160例临床分析[J].实用医学杂志,2011,27(5):855.

[5] Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. Arch Neurol, 2008, 65(2): 205.

[6] Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(6): 1 036.

[7] Raymond W, Guillermo Z, Sergio A, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. Br J Haematol, 2003, 122(1): 128.

[8] Wu Q, Marescaux C, Wolff V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation [J]. Eur Neurol, 2010, 64(3): 169.

[9] Striano P, Striano S, Tortora F, et al. Clinical spectrum and critical care management of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) [J]. Med Sci Monit, 2005, 11(11): CR549.

(收稿日期:2013-05-05 修回日期:2013-07-10)

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81070388);国家重点基础研究发展计划(973计划)资助课题子课题(No.2012CB518103)

*医师。研究方向:免疫性血液疾病。电话:023-68774309。E-mail:747640395@qq.com

#通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师,医学博士。研究方向:造血干细胞移植与造血微环境功能损伤机制及重建新策略。电话:023-68755609。E-mail: zhangxxi@sina.com.cn