

淋巴瘤化疗引发肿瘤溶解综合征并死亡的病例报告1例

金晶,张颖佩*

武汉大学中南医院 药学部,武汉 430070

【摘要】肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)是最常见和最危险的肿瘤急症之一。本文回顾性分析了1例纵膈T淋巴瘤母细胞瘤Ⅳ期年轻男性患者在首次化疗后第2天发生TLS伴严重高钾血症、室性心动过速并突然死亡的案例,探讨了TLS的特征、诊断标准、风险评估、预防及治疗方法。此例报道提示,为了降低TLS的发生率和潜在的致命后果,对TLS诊断标准的明确、基于风险的预防及早期积极的多学科干预十分必要。

【关键词】淋巴瘤;化疗;肿瘤溶解综合征;高血钾;水化;降尿酸

【中图分类号】 R730.6

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)04-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.021

A case report of tumor lysis syndrome and death triggered by lymphoma chemotherapy

JIN Jing, ZHANG Ying-peī*

Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430070, China

肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)是一组由于快速增殖的恶性肿瘤细胞被大量破坏而导致细胞成分迅速、意外地释放到循环系统而引起的代谢异常^[1-2]。TLS通常由肿瘤的放疗或化疗引起,也可能自然发生^[1]。恶性肿瘤细胞破坏的直接后果是细胞内离子、蛋白质、核酸及其代谢产物释放到血液中,超过了机体正常代谢这些物质的能力,引起特征性的TLS代谢异常,包括高尿酸血症、高钾血症、高磷酸盐血症和低钙血症^[3-4]。TLS可导致急性肾功能不全和严重的心律失常,甚至死亡^[1,5]。TLS是最常见的肿瘤急症之一,高发于增殖率高、肿瘤负荷大的恶性肿瘤,如急性淋巴细胞白血病及伯基特淋巴瘤^[5-6]。TLS的临床处置的关键是意识到TLS的发生风险,预防发生,一旦发现立即正确处理^[5]。本文报道了1例纵膈T淋巴瘤母细胞瘤患者在首次接受环磷酰胺联合表柔比星、长春瑞滨、依托泊苷、泼尼松方案化疗后发生TLS,并迅速死亡的案例,探讨TLS规范的诊断、预防及治疗方案。

1 病例介绍

患者,男,29岁,因咳嗽、胸闷20天余于2018年5月30日入住武汉大学中南医院胸外科。患者既往无特殊病史,入院体格检查:体温36.5℃,心率64次,律齐,呼吸20次,血压120/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神清,端坐位,气管居中,双肺呼吸音稍低。外院胸部CT(2018年5月25日)示:纵膈占位、双侧胸腔积液。患者入院后完善相关检查及支持对症治疗,并行左侧胸腔闭式引流术、纵膈占位穿刺活检术,胸腔引流液呈红色,每日约500 mL,乳酸脱氢酶792 U/L,尿酸468.1 μmol/L。6月3日全身CT提示:双侧颈部、锁骨上区多发肿大淋巴结;纵膈巨大肿块;心包少许积液、双侧胸腔积液、双侧胸膜均匀增厚;腹膜后淋巴结肿大;左侧输尿管扩张积水。6月5日胸水病理检查提示T淋巴瘤母细胞性淋巴瘤。患者诊断为纵膈T淋巴瘤母细胞瘤Ⅳ期、心包积液、双侧胸腔积液、输尿管扩张,遂于6月6日转入肿瘤科继续治疗。6月8日,

基金项目:湖北省卫计委基金资助项目(项目编号:WJ2018H0030)

*通信作者:张颖佩, E-mail:zhpyy@126.com

纵膈肿瘤活检再次证实T淋巴母细胞性淋巴瘤诊断。排除化疗禁忌后,患者于6月8日上午10:00行第1周期化疗(第1天静脉滴注:环磷酰胺1300 mg、表柔比星130 mg、长春瑞滨20 mg、依托泊苷180 mg;第1~5天泼尼松100 mg,口服),同时行水化(6月7日液体量约2000 mL,6月8日液体量约5000 mL)、碱化(6月8日下午3点输注5%碳酸氢钠注射液100 mL)等治疗。6月8日晚7点,患者胸腔引流管中引流出大量浑浊乳糜液;晚10点,患者出现大汗淋漓伴喘息,心电监护提示:心率114次,呼吸33次,血压97/57 mmHg。经扩容治疗,患者病情暂时稳定。6月9日凌晨00:20,患者再发喘息、大汗淋漓,继而意识不清,心电监护提示:心率170次,呼吸30次,血压87/54 mmHg,血氧饱和度80%,心电图检查提示室性心动过速。查电解质,血钾7.14 mmol/L,钙1.89 mmol/L,磷4.68 mmol/L。立即给予心电除颤,患者心律恢复至窦性心律,但5 min后,患者心率逐渐降低,给予肾上腺素静推、胸外按压、气管插管、手动呼吸辅助通气,患者心率仍持续下降,血压逐渐降低。6月9日1:00,患者临床死亡。

2 讨论

2.1 TLS的诊断

TLS的诊断标准有临床和实验室两个标准,具体参照Cairo-Bishop诊断标准^[5]。实验室TLS诊断标准为,从化疗前3 d至化疗后7 d,在相同的24 h内,至少满足下列2项指标:①尿酸 $\geq 476 \mu\text{mol/L}$ 或较基线增加25%;②钾 $\geq 6 \text{ mmol/L}$ 或较基线增加25%;③磷 $\geq 2.1 \text{ mmol/L}$ (儿童), $\geq 1.45 \text{ mmol/L}$ (成人),或较基线增加25%;④钙 $\leq 1.7 \text{ mmol/L}$ 或较基线降低25%即可诊断成立。临床TLS诊断标准为,已确定为实验室TLS,伴随下列任何1种:①肌酐水平升高, $>$ 正常上限的1.5倍;②心律失常/猝死;③惊厥。此例患者化疗后第1天,血钾7.14 mmol/L,血磷4.68 mmol/L,提示达到实验室TLS诊断标准。化疗后第2天,患者发生室性心动过速并突然死亡,提示达到临床TLS诊断标准。另外,根据Cairo-Bishop诊断标准^[5]对TLS的分级标准,患者发生TLS后引起死亡,应归为TLS的最严重级别,V级。

2.2 TLS的风险评估

根据Cairo等^[7]风险分级标准,TLS风险评估基于3个连续的阶段。首先,评估患者是否存在实验室TLS^[5];其次,将血液学恶性肿瘤和实体肿瘤分为低风险疾病(low-risk diseases,LRD)、中风险疾病(intermediate-risk diseases,IRD)和高风险疾病(high-risk diseases,HRD)。同时,患者按年龄、分期、瘤体大小、白细胞计数、乳酸脱氢酶水平进行分层。最后根据肾脏受累和肾功能情况做出调整,最终将患者分为有高风险、中风险或低风险发展为TLS。此例患者达到实验室TLS诊断标准,且患者罹患晚期T淋巴母细胞瘤,无论患者肾脏受累或肾功能不全与否,可视为发展为TLS的高危人群,此时,需要每隔6 h监测患者血浆尿酸、肌酐、钾、磷酸盐和钙水平。因此,风险评估的不充分以及生化监测的不及时,可能是导致此例TLS未能有效控制的原因之一。

2.3 TLS的治疗

2.3.1 水化与碱化 对于中、高风险的TLS患者,若没有合并急性肾功能不全和少尿的情况,在开始化疗前24 h及整个治疗期间,强力水化(每日补液量约3 L/m²)和评估体液平衡(保持尿量 $>100 \text{ mL} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$)是主要的治疗方法^[1,5]。水化和尿流量的增加可促进尿中尿酸和磷酸盐的排泄。水化液通常为等渗或低渗的糖盐水,需静脉输注。为了避免高钾血症、高磷血症和(或)磷酸钙沉淀,液体中不应添加钾、钙和磷酸盐。利尿剂可选用甘露醇(0.5 mg/kg)或呋塞米(0.5~1.0 mg/kg)。过去认为,碱化尿液(尿液pH值 ≥ 6.5)可以促进尿酸盐从尿的排泄,但碱化尿液可引起尿黄嘌呤结晶的形成而造成肾功能的损伤。另外,尿碱化与肾小管中磷酸钙沉淀增加有关,尤其是在高磷血症患者中^[8]。此外,碳酸氢钠还可以增加代谢性碱中毒的风险。综合以上3种原因,碱化尿液不再被推荐用于TLS的预防和治疗^[9]。因此,化疗前24 h水化治疗的不充分(液体量仅2000 mL/d)以及碱化治疗,可能是本例TLS未能有效控制的又一原因。

2.3.2 降尿酸药物的使用 尿酸水平不仅预测TLS和急性肾功能不全的发生率,高尿酸血症还在急性肾功能衰竭的发展过程中起关键作用^[10]。因此,监测和治疗高尿酸血症是必要的。除水化治疗外,使用降尿酸药物对预防和治疗高尿酸血症也至关重要。目前

国际上有两种药物被批准用于临床 TLS 的预防和管理,分别是别嘌醇和拉布立酶^[9]。别嘌醇是低危至中危 TLS 患者的首选预防药物;而拉布立酶则被推荐用于高危 TLS 患者的预防和已确诊 TLS 的治疗用药,给药方案为每日 0.15~0.20 mg/kg,单次静脉滴注 30 min^[10],疗程 3~7 d,通常根据临床疗效来判定使用时长^[9]。尽管拉布立酶的疗效显著,但由于其价格昂贵,且尚未在中国上市,因此,在我国的使用受到了很大制约。本例患者入院时虽然已存在尿酸水平增高,但是后期未再进行尿酸水平的追踪,也未进行降尿酸药物治疗,这也可能是导致此病例治疗失败的原因之一。

2.3.3 纠正电解质平衡紊乱^[2,9] 如前所述,TLS 容易合并高钾血症、高磷血症及低钙血症。高钾血症通常是 TLS 最早出现且最严重的临床后果,可能出现于治疗开始后的 6 h 内。细胞内大量钾的快速释放可引起心律失常,严重者可危及生命,甚至可能导致猝死。在严重肾功能不全的情况下,血浆钾水平的升高将会加剧。血钾>6 mmol/L 或较基线增高 25% 应视为严重情况,此时需要进行持续的心脏监测。血钾>7 mmol/L,应视为临床急症,此时需要积极透析。其他药物治疗包括 β 受体激动剂,如沙丁胺醇静脉注射或雾化吸入,以及胰岛素联合葡萄糖的静脉输注。这两种方法均可促进细胞对血浆钾的吸收,从而迅速降低血钾水平;急性心脏毒性应通过短时间的葡萄糖酸钙输注来治疗;高磷血症通常只能通过透析来纠正;无症状的低钙血症不应治疗,因为低钙血症继发于高磷血症,钙的补充可进一步加重磷酸钙在肾脏的沉积。此例患者在化疗后 1 d 发生严重的高钾血症及心律失常,虽然进行了支持对症治疗,但未能进行积极透析及规范的药物治疗。这可能是导致本例病例治疗失败的又一原因。

综上所述,随着恶性肿瘤治疗进入高效生物学及靶向治疗时代,高效的瘤体细胞杀灭预示着更高的 TLS 及其相关并发症的发生风险。为了降低 TLS 的高发病率和潜在的致命后果,对 TLS 诊断标准的明确、基于风险的预防及早期积极的多学科干预十分必要。

【参考文献】

- [1] Mika D, Ahmad S, Guruvayoorappan C. Tumour lysis syndrome: implications for cancer therapy[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012,13(8):3555-3560.
- [2] Will A, Tholouli E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies[J]. Br J Haematol, 2011,154(1):3-13.
- [3] McBride A, Westervelt P. Recognizing and managing the expanded risk of tumor lysis syndrome in hematologic and solid malignancies[J]. J Hematol Oncol, 2012,5:75.
- [4] Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, et al. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency[J]. Expert Rev Hematol, 2016,9(2):197-208.
- [5] Cairo M S, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification[J]. Br J Haematol, 2004,127(1):3-11.
- [6] Mirakhimov A E, Ali A M, Khan M, et al. Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature[J]. Rare Tumors, 2014,6(2):5389.
- [7] Cairo M S, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus[J]. Br J Haematol, 2010,149(4):578-586.
- [8] Alakel N, Middeke J M, Schetelig J, et al. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase[J]. Onco Targets Ther, 2017,10:597-605.
- [9] Jones G L, Will A, Jackson G H, et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology[J]. Br J Haematol, 2015,169(5):661-671.
- [10] Alakel N, Middeke J M, Schetelig J, et al. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase[J]. Onco Targets Ther, 2017,10:597-605.

收稿日期:2019-08-30

本文编辑:郭美晨