

使用利妥昔单抗后出现可逆性后部脑病综合征1例

田磊¹, 王志妍^{2,3}, 杨琼⁴, 刘维^{2*}

1. 北京大学第三医院 血液科, 2. 药剂科, 4. 放射科, 北京 100191; 3. 赤峰市肿瘤医院 药剂科, 内蒙古 赤峰 024000

【摘要】 利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型单克隆抗体, 通过细胞介导和补体介导的细胞毒作用来消耗CD₂₀⁺B细胞, 并导致细胞凋亡。利妥昔单抗可导致神经系统相关毒性等高危不良反应, 如可逆性后部脑病综合征(PRES), 其发生机制尚不明确, 发生率亦较低。PubMed文献检索仅有数十例报道利妥昔单抗导致PRES, 2004—2017年美国食品药品监督管理局, 不良事件报告系统(FAERS)数据库者也仅141例, 国内尚无文献报道, 可见该病临床资料之匮乏。本文报道1例Burkitt淋巴瘤患者使用利妥昔单抗后出现PRES, 旨在分析和探讨利妥昔单抗引起PRES征的表现及可能的危险因素。

【关键词】 利妥昔单抗; 可逆性后部脑病综合征; 可逆性后部白质脑病综合征

【中图分类号】 R939.3; R742.89 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1672-3384(2020)10-0083-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.019

Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab administration: a case report

TIAN Lei¹, WANG Zhi-yan^{2,3}, YANG Qiong⁴, LIU Wei^{2*}

1. Department of Hematology, 2. Department of Pharmacy, 4. Department of Radiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Department of Pharmacy, Chifeng Cancer Hospital, Inner Mongolia Autonomous Region Chifeng 024000, China

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型单克隆抗体, 通过细胞介导和补体介导的细胞毒作用来消耗CD₂₀⁺B细胞, 并导致细胞凋亡, 广泛用于B细胞淋巴瘤, 以及B细胞参与的自身免疫病的治疗^[1]。利妥昔单抗不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率约为8.8%^[2], 多为输液相关ADR、间质性肺炎、肝炎再激活等, 其导致神经系统相关毒性高危ADR, 如可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)少见, 发生机制尚不明确。本文报道1例使用利妥昔单抗后出现PRES的病例, 旨在探讨利妥昔单抗引起PRES的可能性和危险因素。

1 病例介绍

患者, 女, 18岁, 2018年12月2日因肠套叠收入北京大学第三医院普外科急诊行小肠部分切除、肠吻合术+双侧卵巢肿物、大网膜活检, 术后病理支持为Burkitt淋巴瘤。患者术后2周转入血液科治疗。

入院查体: 生命体征平稳, 神志清楚, 心肺未见异常, 腹部膨隆, 下腹部可见手术瘢痕, 腹部可触及包块, 边界不清, 无压痛、反跳痛、肌紧张, 移动性浊音(+), 肠鸣音5次/分。双下肢无浮肿。双侧病理征(-)。

辅助检查: 血常规: 白细胞 $6.15 \times 10^9/L$, 血色素114 g/L, 血小板 $275 \times 10^9/L$ 。生化: 乳酸脱氢酶867 U/L, β_2 微球蛋白2.32 mg/L。EB病毒DNA拷贝数(Epstein-Barr virus DNA, EBV-DNA) < 500 拷贝/mL。骨髓穿刺+活检均未见肿瘤受累。全身正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT): 病变累及右侧乳腺、纵隔、心包、肝门、盆腔软组织肿块、弥漫性腹膜侵犯、累及肝脾被膜及胃、肠道、胆囊、子宫浆膜面, 侵犯肠壁及子宫肌层; 盆腔最大肿块大小约10.7 cm × 6.7 cm × 11.6 cm, SUV_{max}值13.1。

入院诊断: ①非霍奇金淋巴瘤 Burkitt淋巴瘤 IVB

*通信作者: 刘维, E-mail: andthen0023@163.com

期;②小肠部分切除、肠吻合术后。

2 治疗经过

2018年12月16日起给予患者甲泼尼龙60 mg/d, 12月18日开始诱导化疗:利妥昔单抗100 mg联合1/3剂量EPOCH方案(依托泊苷、长春新碱、表阿霉素、甲泼尼龙、环磷酰胺)。首次使用利妥昔单抗100 mg配置在90 mL氯化钠注射液中,25 mL/h持续静脉滴注,约2 h后患者突然出现左上腹剧烈疼痛,为持续性绞痛,无放射,伴盗汗。暂停静脉滴注,给予盐酸山莨菪碱10 mg肌肉注射,待其症状缓解后继续给予利妥昔单抗输注,滴速下调至12.5 mL/h,静脉滴注过程中患者诉心悸,心率180次,心电图示室上性心动过速,行颈静脉窦按摩后患者心率降至113次,复测心电图示窦性心动过速。随后完成剩余药物静脉滴注(共100 mg)。12月19日患者症状较前好转,仍有轻度左上腹痛,给予不含长春新碱的1/3剂量EPOCH方案化疗,过程顺利,患者症状较前明显好转。监测血常规、肝肾功能、电解质未见异常。

2018年12月26日完善腰椎穿刺,脑脊液常规、生化未见异常,未见肿瘤细胞,同时给予甲氨蝶呤12.5 mg+阿糖胞苷50 mg+地塞米松5 mg鞘内注射化疗预防中枢白血病治疗,腰穿过程顺利,无不适主诉。次日再次给予利妥昔单抗500 mg联合2/3剂量不含长春新碱的EPOCH方案化疗。利妥昔单抗500 mg配置在450 mL氯化钠注射液中,25 mL/h起逐渐增加输液速度,当滴速调整至100 mL/h后患者突发意识丧失,眼睑、四肢不自主抽动,眼球右上方凝视,牙关紧闭,无大小便失禁。立即停止利妥昔单抗静脉滴注,静脉注射地西泮,症状持续约1 min后逐渐好转。45 min后患者再次发作,性质同前,给予地西泮5 mg,随后予丙戊酸钠400 mg以6 mL/h静脉泵入维持治疗,当晚再次发作3次。次日行颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)示:左侧顶叶圆形异常稍高信号影。双侧顶叶皮质及白质内多发病变,结合病史,淋巴瘤侵犯不排除。颅脑MRI增强示双侧顶枕叶皮层下、双侧额叶皮层DWI稍高信号,表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)

也为高信号,增强扫描未见明显强化,除外肿瘤侵犯,考虑可逆性后部脑病综合征可能性大。给予患者甘露醇脱水治疗,丙戊酸钠抗癫痫治疗,未再出现癫痫发作,随后顺利完成后不含长春新碱的2/3剂量EPOCH方案化疗。

2019年1月18日复查颅脑MR平扫DWI示:左侧顶叶小片状异常稍高信号影,原双侧顶叶及皮质内点片状异常信号现病灶较前缩小。患者未再出现癫痫性发作,继续EPOCH方案化疗2周期,化疗过程顺利。2月后患者疾病复发,经各种方案治疗后效果均不佳,1年后去世。

3 讨论

可逆性后部白质脑病综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)是1996年Hinchee等^[3]在一项病例研究首次提出了明确的概念。随着对该疾病进一步认识,发现其还可累及顶枕叶白质以外的其他区域和大脑皮质,于是Casey等^[4]提出PRES这一概念。临床主要表现为神经系统症状,包括头痛、意识模糊或意识水平降低、视觉变化和癫痫发作。头颅MRI检查是确诊PRES的主要依据,对诊断PRES有较高的敏感性,病变部位多发生于大脑的后部,以顶、枕叶最为常见,主要表现为等或稍长T1、稍长或长T2信号影,境界欠清晰,T2Flair像呈明显高信号,DWI像大多呈等或稍高信号,相对应ADC图呈高信号。其临床表现和影像学特征通常都是可逆的^[5]。

PRES的发生机制尚不完全明确,目前有学者提出了2个相关理论^[6]。一种是严重的血压升高超过自动调节的上限,脑血流随体循环血压的升高而被动增加,由此引起的脑部高灌注可能会破坏血脑屏障,使液体和血液成份渗入脑实质。另一种理论是各种病症引起的脑自动调节的激活,导致血管痉挛,灌注不足,脑缺血和血管源性水肿的发生^[7]。PRES病因复杂多样,高血压、肾脏疾病、妊娠子痫、器官移植患者被认为是PRES的高危人群;随着对于疾病的认识,自身免疫性疾病及肿瘤化疗等也被发现与本病相关。疾病能在多种临床状态下发生,如单药或联合化疗、严重感染、败血症、休克等。

本例患者既往无癫痫病史,无颅脑外伤史,化疗前PET/CT未发现肿瘤中枢受累表现,脑脊液检查常规、生化及找肿瘤细胞均未见异常。患者首次使用利妥昔单抗后出现腹痛、一过性室性心动过速,再次使用利妥昔单抗3 h后出现癫痫持续状态,发作时头颅MRI显示双侧顶枕叶皮层下、双侧额叶皮层DWI稍高信号,ADC亦为高信号,停止用药2月后复查头颅MRI病变消失。据患者临床表现与头颅MRI结果,PRES诊断明确。

该患者出现PRES是初始诱导化疗阶段,在初次使用利妥昔单抗时出现肠痉挛及一过性室上性心动过速,在第2次使用利妥昔单抗过程中出现癫痫,其症状发生与利妥昔单抗使用具有明显相关性。但该患者在第2次使用利妥昔单抗前1天曾行腰椎穿刺鞘内注射甲氨蝶呤、阿糖胞苷及地塞米松,虽然患者穿刺及鞘注过程顺利无不适,但鞘内甲氨蝶呤为常见导致PRES的诱因,因此患者出现PRES的过程考虑与利妥昔单抗有关,但不能完全除外鞘注甲氨蝶呤亦为其PRES的诱发因素。此外,该患者出现PRES为疾病初发诱导化疗阶段,其肿瘤负荷高,化疗后肿瘤细胞溶解、细胞因子释放等原因也不能除外为其发病的诱导因素。

4 文献复习

在血液病治疗期间,细胞毒性药物及免疫抑制剂是诱发PRES的重要因素,与PRES可能相关的药物有甲氨蝶呤、环孢素、他克莫司、阿糖胞苷、顺铂等,其中,甲氨蝶呤及环孢素是报道发生PRES的最常见诱因。此外,有研究报道,急性淋巴细胞白血病并发PRES多发生于初始诱导化疗阶段^[8]。

利妥昔单抗致PRES的发生率较低,在说明书中提示有报道PRES的发生,但无发生率的统计。以利妥昔单抗和可逆性后部脑病综合征为检索词,检索中国知网(CNKI)资源总库和万方数据库,没有相关案例报道。然而以rituximab、PRES和RPLS为检索词检索PudMed数据库,结果有37篇报道:2004年,Mavragani等^[9]报道了1例接受利妥昔单抗治疗的38岁男性出现PRES;此后陆续有病例报道^[10-15]。其中弥漫性大B细胞淋巴瘤患者接受R-CHOP方案化疗出现

PRES的病例报道多例。2015年Singer等^[16]的一项纳入31名发生PRES患者的回顾性研究提示,有55%的人在发病1个月前接受了化疗或靶向治疗,故推测PRES与靶向药物治疗有关,该研究进一步明确了利妥昔单抗致PRES发生的可能性。2019年张家化等^[17]通过调取美国食品药品监督管理局(Food and Administration, FDA)不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库数据,对2004年1月1日至2017年3月31日接收的贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗ADR报告进行分析发现:神经系统相关ADR,高危信号包括可逆性后部脑病综合征、进行性多灶性白质脑病,主要见于贝伐珠单抗和利妥昔单抗,其中利妥昔单抗导致PRES共141例。

针对PRES目前仍没有具体的治疗方法,降低动脉血压和消除潜在原因通常可以改善PRES^[18]。虽然该病是可逆的,但一旦病情被延误诊断,就可能造成患者不可逆的颅内出血及脑梗死。提示在临床治疗中,用药前详细询问患者是否有高血压、癫痫等基础疾病,用药过程中及用药结束后密切关注患者血压、观察患者是否出现头痛、头晕、视力下降等临床表现,及时行脑部核磁检查,尽早明确诊断、及时干预治疗,以期达到良好预后。本例患者停用利妥昔单抗,采取降低颅压和抗癫痫的对症治疗,癫痫完全缓解后未再使用该药,患者未再癫痫发作。

综上,PRES发作均有诱因,如急性高血压、先兆子痫或子痫、肾病、败血症、自身免疫性疾病,以及接触细胞毒药物和免疫抑制剂等^[19]。早期发现诱因,去除诱发因素是治疗的重点。国内尚无利妥昔单抗致可逆性后部脑病综合征的病例报道,希望本例报道能够提高临床工作者对可逆性后部脑病综合征的认识和重视,加强抗肿瘤治疗的全流程管理与监测,及上市后药品ADR上报的意识。

【参考文献】

- [1] Salles G, Barrett M, Foa R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience [J]. *Advances in therapy*, 2017, 34(10): 2232-2273.
- [2] 魏国志. 4种靶向抗肿瘤药物不良反应临床分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(14): 1-2, 4.

- [3] Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. *New Engl J Med*, 1996, 334(8):494-500.
- [4] Casey S O, Sampaio R C, 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]. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(7):1199-1206.
- [5] Bartynski W S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema[J]. *Am J Neuroradiol*, 2008, 29(6):1036-1042.
- [6] Feske S K. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review Semin[J]. *Neurol*, 2011, 31(2): 202-215.
- [7] Schwartz R B, Mulkern R V, Gudbjartsson H, et al. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis[J]. *Am J Neuroradiol*, 1998 (19):859-862.
- [8] 温伟溪. 儿童血液病并发后部可逆性脑病综合征临床分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(1):73-77.
- [9] Mavragani C P, Vlachoyiannopoulos P G, Kosmas N, et al. A case of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after rituximab infusion[J]. *Rheumatol*, 2004, 43(11):1450-1451.
- [10] Hosoi M, Yamamoto G, Imai Y, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Annals of Hematology*, 2010, 89(2):207-208.
- [11] Siddiqi A I. Rituximab as a possible cause of posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. *Australa Med J*, 2011, 4(9): 513-515.
- [12] Mizutani M, Nakamori Y, Sakaguchi H, et al. Development of syndrome of inappropriate secretion of ADH and reversible posterior leukoencephalopathy during initial rituximab-CHOP therapy in a patient with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Hematol*, 2013, 54(3):269-272.
- [13] Jaiswal A, Sabnani I, Baran D A, et al. A unique case of rituximab-related posterior reversible encephalopathy syndrome in a heart transplant recipient with posttransplant lymphoproliferative disorder[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(3):823-826.
- [14] Berger J R, Neltner J, Smith C, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome masquerading as progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab treated neuromyelitis optica[J]. *Mult Scler Relat Dis*, 2014, 3(6):728-731.
- [15] Grewal H K, Saketkoo L A, Garcia-Valladares I, et al. Central nervous system involvement including visual loss in a patient with systemic lupus erythematosus with posterior reversible leukoencephalopathy syndrome [J]. *J Clin Rheumatol*, 2012, 18(5):263-264.
- [16] Singer S, Grommes C, Reiner A S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with cancer[J]. *Oncol*, 2015, 20(7): 806-811.
- [17] 张家化, 杨俊卿, 罗映. 单抗类抗肿瘤代表药物上市后安全信号的挖掘与评价[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(13): 1654-1660.
- [18] Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. *Der Nervenarzt*, 2016, 111(5):417-424.
- [19] Lee V H, Wijdicks E F, Manno E M, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(2): 205-210.

收稿日期:2020-05-19

本文编辑:郭美晨