

艾曲泊帕乙醇胺导致可逆性皮肤色素沉着一例分析

左玮¹, 高黛慧², 胡扬¹, 韩冰³, 张波^{1*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 2. 临床药理研究中心, 3. 血液科, 北京 100730

【摘要】 本文报道了1例57岁女性患者因原发性免疫性血小板减少症服用艾曲泊帕乙醇胺4个月后, 头颈部出现皮肤色素沉着, 第7个月进行性加重。经皮肤科诊断排除其他病理因素, 考虑与艾曲泊帕乙醇胺有关。停用该药, 并留取血液标本进行血药浓度和相关药物基因组检测。血药浓度和药物基因多态性检测结果提示, 药物基因的突变可能导致常规治疗剂量下艾曲泊帕乙醇胺血浆药物浓度增加, 进而导致浓度依赖的不良反应的风险的增加。停药1个月后头颈部皮肤颜色明显转淡, 尚未完全恢复。调整药物剂量后, 皮肤颜色基本正常, 且症状未进一步加重。

【关键词】 艾曲泊帕乙醇胺; 皮肤色素沉着; 原发性免疫性血小板减少

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)03-0085-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.03.017

Eltrombopag-induced hyperpigmentation in an idiopathic thrombocytopenic purpura patient: a case report

ZUO Wei¹, GAO Dai-hui², HU Yang¹, HAN Bing³, ZHANG Bo^{1*}

1. Department of Pharmacy, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Disease, 2. Clinical Pharmacology Research Center, 3. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 A 57-year-old female patient received eltrombopag for idiopathic thrombocytopenic purpura. Four months after medication, the patient visited the hematology clinic for developed hyperpigmentation on the skin of the head and neck without any change on the rest of the body. This symptom was considered to be related to eltrombopag and the drug was discontinued at the 7th months after medication. A very high eltrombopag plasma concentration, indicating drug toxicity, was found through TDM. The patient also carried the allelic variations that are involved in drug metabolism and drug cellular transportation. One month later, the skin color of the head and neck was significantly lighter, but not returned to its original appearance. The dose of eltrombopag was adjusted, and the symptom didn't get worse.

【Key words】 Eltrombopag; hyperpigmentation; idiopathic thrombocytopenic purpura

皮肤色素沉着可由内源性或外源性因素引起。Dereure的研究指出^[1], 药源性皮肤色素沉着大约占内源性色素沉着的10%~20%, 其中非甾体类抗炎药物、抗疟药物、胺碘酮、四环素等是引起药源性皮肤色素沉着的常见药物。既往研究显示药源性皮肤色素沉着的出现与药物剂量和使用时间有关, 停药或治疗后可恢复正常或

显著缓解。尽管如此, 由于皮肤色素沉着可能影响患者的形象以及生活质量, 从而影响患者的依从性, 最终影响整个治疗疗程的进度, 因此值得引起临床的关注。

1 病例介绍

患者, 女, 57岁, 因皮肤颜色变深, 尤以面颈部明

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81974183); 中央高校基本科研业务经费(2020-RW310-003); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程2021年“揭榜挂帅”项目; 中国罕见病的精准诊疗研究(2021-I2M-1-003)

***通信作者:** 张波, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向: 药事管理、抗感染药物治疗、药物代谢动力学。E-mail: zhangbopumch@163.com

显10 d,于2019年9月就诊北京协和医院血液科。患者因原发性免疫性血小板减少症于2019年2月曾于该院门诊就诊,口服艾曲泊帕乙醇胺50 mg,每日1次;达那唑0.2 g,口服,每日2次;双环醇片25 mg,口服,每日3次;每4周门诊复查,血小板计数最高 $45 \times 10^9/L$ 。第2个月门诊复查,调整剂量为75 mg,每日1次,血小板逐渐上升,最高 $316 \times 10^9/L$,后自行减量至50 mg,每日1次。第3个月门诊复查,血小板计数下降至 $76 \times 10^9/L$ 。第4个月开始维持75 mg 每日1次治疗,血小板计数维持在 $(137 \sim 233) \times 10^9/L$ 之间。

患者既往史:无高血压病、糖尿病等慢性病史;无烟酒嗜好;否认药物食物过敏史;家族史无特殊。2018年诊断原发性免疫性血小板减少症,激素治疗效果不佳,切脾后于2019年2月再次出现血小板减少。

2 诊疗经过

患者头颈部皮肤颜色明显加深,呈棕褐色,其余部位肤色未发生明显变化。皮肤科医师排除致皮肤变黑的其他病理生理因素,考虑和服用艾曲泊帕乙醇胺有关。停用该药,给予重组人血小板生成素注射液15 000 U,每日1次,皮下注射,连续14 d。每周监测血小板计数。在常规服用药物的时间点(上午10:00)抽血测定血药浓度和检测药物基因组。停药4周后,患者皮肤色素沉着好转。查艾曲泊帕乙醇胺血药浓度(75 mg,每日1次,谷浓度)为34.4 mg/L。并对UDP葡萄糖醛酸转移酶1A1(uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1,UGT1A1);乳腺癌耐药蛋白(breast cancer drug resistance protein,BCRP);细胞色素P450酶2C18(cytochrome P450 2C8,CYP2C8),以及三磷酸腺苷结合盒转运体G2(ATP-binding cassette G2,ABCG2)的单位点突变情况进行检测,结果为:UGT1A1(rs4148323)GA,UGT1A1(rs8175347)*28*28,ABCG2(rs2231142)GT,CYP2C8(rs10509681)TT和CYP2C8(rs1058930)CC。患者停药1个月后,重新服用艾曲泊帕乙醇胺,25 mg,口服,每日1次,2周后测定血药浓度为7.3 mg/L。随后增量至50 mg,口服,每日1次。1个月、2个月、4个月后随访,患者皮肤颜色基本恢复正常,测血药浓度维持在9~11 mg/L之间。

3 讨论

3.1 艾曲泊帕乙醇胺与药物不良反应的相关性分析

按照我国药品不良反应关联性判断标准对本病例进行评价^[2]。本案例中患者因激素和切脾治疗原发性免疫性血小板减少症疗效不佳,接受艾曲泊帕乙醇胺治疗,治疗4个月后出现皮肤色素沉着,主要表现为头颈部皮肤变黑,第7个月进行性加重。查体无异常,停药后患者皮肤发黑现象好转。药品说明书指出,在服用艾曲泊帕乙醇胺的患者中,在高于推荐剂量使用本品时观察到可逆性皮肤变色(包括色素沉着和皮肤变黄)。此外排除其他病理因素以及合并用药的影响,并根据血药浓度、药物代谢和转运相关基因多态性的检测结果,进一步验证药物不良反应很可能由艾曲泊帕乙醇胺引起,并与其血药浓度过高有关。患者停药一个月后,综合考虑患者病情以及患者需求,将艾曲泊帕乙醇胺治疗剂量调整为50 mg,每日1次,定期监测血小板计数。治疗一年后血小板计数稳定维持在 $100 \times 10^9/L$ 上下,未再次出现皮肤色素沉着现象。

3.2 艾曲泊帕乙醇胺与皮肤色素沉着

艾曲泊帕乙醇胺属于血小板生成素受体激动剂,可选择性地结合巨核细胞表面上的血小板生成素(thrombopoietin,TPO)受体的跨膜结构域而起到刺激血小板生成作用^[3]。临床上其主要用于治疗对激素、人免疫球蛋白、脾脏切除无反应的慢性免疫性血小板减少症(chronic idiopathic thrombocytopenic purpura,cITP)^[4]。目前研究发现,cITP患者长期口服艾曲泊帕乙醇胺仍有疗效,且不良反应耐受性较好^[5]。一般情况下其不良反应严重程度分级在1~2级^[6]。其最常见的不良反应为上呼吸道感染,恶心,呕吐,转氨酶升高,以及增加肝病/肝毒性的风险,特别是在亚洲人群中^[6-7]。其较严重的不良反应主要有血栓形成、骨髓纤维化,肝功能异常等^[8]。

皮肤色素沉着不良反应报道少见。目前国内尚无报道。Braunstein等^[9]报道了2例皮肤色素沉着,均为一项临床试验^[10]中入组的受试者。第1例为69岁老年白人女性,因难治性急性骨髓性白血病接受艾曲泊帕乙醇胺治疗,300 mg/d。3个月后患者家属及

临床研究团队发现患者出现明显的皮肤色素沉着,主要累及面部,表现为皮肤颜色变灰。患者在服用艾曲泊帕乙醇胺10周之前曾服用阿糖胞苷和柔红霉素,在服用艾曲泊帕乙醇胺5周前曾服用西罗莫司和米托蒽醌。对其耳后取材进行组织病理学检查,结果提示呈轻度炎症,氨银液染色阳性,以及普鲁士蓝染色弱阳性。患者继续服用艾曲泊帕乙醇胺治疗8个月,此期间皮肤色素沉着未进一步进展。另1例为66岁老年女性,具有白人、非洲以及美国原住民血统。因难治性急性骨髓性白血病接受艾曲泊帕乙醇胺治疗,3个月后因皮肤结节问题请皮肤科会诊,发现面部、手臂、以及腿部皮肤弥漫性颜色加深。皮下结节组织活检提示中性粒细胞浸润性炎症,中部到深部真皮层氨银液和普鲁士蓝染色均呈现强阳性。在继续接受艾曲泊帕乙醇胺治疗的3个月中,皮肤色素沉着现象未进一步加重。患者接受艾曲泊帕乙醇胺治疗前3个月曾服用阿糖胞苷和柔红霉素。Hwang等^[11]的一项关于艾曲泊帕乙醇胺治疗复发/难治性再生障碍性贫血的真实世界研究中,观察到所有接受大剂量艾曲泊帕乙醇胺(≥ 150 mg/d)治疗的患者出现可逆性皮肤色素沉着(2级),1例接受150 mg/d治疗35周,1例接受200 mg/d治疗14周,停药后皮肤色素沉着均改善。Rodgers等^[12]在1篇报道中指出,在其团队接受艾曲泊帕乙醇胺单药治疗(起始75 mg 每日1次,逐步增量至150 mg 每日1次)的1例严重性再生障碍性贫血的患者,在服药7个月后发现皮肤色素沉着,主要表现为皮肤和巩膜黄染,但肝功能监测正常。值得关注的是与未服用艾曲泊帕乙醇胺的正常血浆相比,该患者血浆颜色也呈现出褐色样改变。该报道指出,艾曲泊帕乙醇胺粉末呈呈现红棕到黄色的外观,溶解后随着pH的改变颜色也发生变化^[13]。因此推测患者血浆颜色的变化可能是血药浓度过高引起的。而Braunstein等^[9]和Hwang等^[11]报道的2个病例中,患者均接受了大剂量的艾曲泊帕乙醇胺治疗。此外艾曲泊帕乙醇胺可广泛分布于外周组织,包括肾脏,皮肤和眼组织等,也为艾曲泊帕乙醇胺可导致剂量依赖性的皮肤色素沉着提供理论基础。

3.3 艾曲泊帕乙醇胺与血药浓度

在美国和欧洲,成人cITP患者推荐的艾曲泊帕乙醇胺起始剂量为50 mg。既往研究显示,与欧美人群

相比,东亚人群中艾曲泊帕乙醇胺的血浆暴露更高(高出87%)^[14]。来自中国的关于艾曲泊帕乙醇胺治疗cITP的随机对照Ⅲ期临床试验的数据显示,口服艾曲泊帕乙醇胺50 mg,每日1次,患者的平均血浆峰浓度(C_{max})为8.7 mg/L^[15]。一项基于欧美健康人群的药物代谢动力学研究显示,28名男性受试者(白种人25名,黑人1名,其他人种2名)口服艾曲泊帕乙醇胺50 mg,每日1次,平均 C_{max} 为5.3 mg/L^[16]。另一项基于欧美健康人群暴露于高剂量艾曲泊帕乙醇胺的药物代谢动力学研究显示,8名受试者口服艾曲泊帕乙醇胺100 mg,每日1次,平均血浆 C_{max} 为10.3 mg/L;8名受试者口服艾曲泊帕乙醇胺150 mg,每日1次,平均血浆 C_{max} 为17.3 mg/L;7名受试者口服艾曲泊帕乙醇胺200 mg,每日1次,平均血浆 C_{max} 为18.3 mg/L^[17]。本案例中,尽管患者接受的治疗剂量在常规剂量范围内,但血浆稳态谷浓度远远高出上述文献报道中的水平,可能是导致药物出现不良反应的原因。

3.4 艾曲泊帕乙醇胺与药物基因组

除了血药浓度以外,基因在药物不良反应中发挥的作用同样十分重要。艾曲泊帕乙醇胺的代谢主要是通过裂解、氧化以及葡糖醛酸、谷胱甘肽或半胱氨酸结合。体外研究提示CYP2C8负责艾曲泊帕乙醇胺的氧化代谢;二磷酸尿核苷UGT1A1负责葡萄糖苷酸化代谢,下端胃肠道中的细菌可能负责药物的裂解代谢^[3-4]。因此应对CYP2C8和UGT1A1的基因多态性进行检测。此外由于艾曲泊帕乙醇胺是BCRP的底物,后者由ABCG2基因编码,因此同时就文献报道中对艾曲泊帕乙醇胺转运有影响的ABCG2的一个单位点的基因多态性进行了检测^[18]。

CYP2C8是一种重要的肝脏CYP酶,占肝脏CYP总量的7%,参与I相代谢中近15%的药物催化过程^[19]。CYP2C8*3和CYP2C8*4是CYP2C8最重要的等位基因,突变型导致CYP2C8代谢能力降低^[20]。UGT1A1基因是尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶超家族的一员,是人体内对很多内源性化合物以及外源性化合物(如伊立替康)进行生物转化、解毒并加强排泄的重要酶类^[21]。近年有报道提出,可以联合检测UGT1A1*28和UGT1A1*6来研究预测药物毒副作用的价值,两个位点的突变都会使UGT1A1的活性下降^[22],且UGT1A1*6位点基因多态性目前仅在亚洲人

群中被发现^[22]。人类ABCG2基因在药物体内处置中发挥着重要作用。其外排作用可使ABCG2的底物的通透性降低,降低药物在组织中的浓度^[23]。与野生型相比,ABCG2基因rs2231142位点突变会促进底物泵出胞外^[24]。从药物基因多态性的检测结果中可以看到,从代谢和转运两个方面都解释了药物血药浓度的增加。

综上,治疗药物浓度监测以及药物基因组检测提示患者出现的皮肤色素沉着很可能是由服用艾曲泊帕乙醇胺引起的。患者对药物代谢和转运能力较弱,可能是导致常规剂量下,患者血药浓度偏高的原因。因此本例患者皮肤色素沉着原因可能与艾曲泊帕乙醇胺有关。本例提示,在临床实际用药过程中要综合考虑患者对药物疗效的敏感性,药物代谢和转运之间的关系。这对于需要增加剂量来提高药物治疗反应性,但同时又面临药物清除障碍或不良反应易感的人群十分重要。

【参考文献】

- [1] Walter K. Drug-induced hyperpigmentation: a systematic review[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2013, 11(7): 644-651.
- [2] State Food and Drug Administration Drug Safety Supervision Department, National Center for Adverse Drug Reactions. Adverse Drug Reaction Report and Monitoring Workbook [S]. 2005:46.
- [3] 杨丽艳,王化泉. 血小板生成素受体激动剂的作用机制及其在骨髓增生异常综合征治疗中的应用[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(6): 567-572.
- [4] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.
- [5] Saleh MN, Bussell JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study [J]. Blood, 2013, 121(3): 537-545.
- [6] Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2015, 386: 1649-1658.
- [7] European Medicines Agency. Revolade TM (eltrombopag): EU summary of product characteristics [EB/OL]. (2021-12-17) [2022-03-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revolade#product-information-section>.
- [8] Rodeghiero F, Carli G. Beyond immune thrombocytopenia: the evolving role of thrombopoietin receptor agonists [J]. Ann Hematol, 2017, 96(9): 1421-1434.
- [9] Braunstein I, Wanat KA, Elenitsas R, et al. Eltrombopag-associated hyperpigmentation [J]. JAMA Dermatol, 2013, 149(9): 1112-1115.
- [10] Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. A phase I/II study of eltrombopag in elderly patients with AML [EB/OL]. (2021-08-05) [2022-03-01]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01113502?term=eltrombopag+and+AML&rank=4>.
- [11] Hwang YY, Gill H, Chan TSY, et al. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. Hematology [J]. 2018, 23(7): 399-404.
- [12] Rodgers GM, Kurti AL, Gilreath JA. Are eltrombopag plasma and skin hyperpigmentation related? The eyes have it [J]. Am J Hematol Actions. 2019, 94(3): 394-395.
- [13] Rodgers GM, Gilreath JA. Eltrombopag as initial monotherapy for severe aplastic anemia—a case report [J]. Ann Hematol, 2018, 97(8): 1517-1518.
- [14] Gibiansky E, Zhang J, Williams D, et al. Population pharmacokinetics of eltrombopag in healthy subjects and patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51: 842-856.
- [15] Yang R, Li J, Jin J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2017, 176(1): 101-110.
- [16] Farrell C, Hayes SC, Wire M, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of eltrombopag in healthy volunteers and subjects with chronic liver disease [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 77(3): 532-544.
- [17] Matthys G, Park JW, McGuire S, et al. Clinical pharmacokinetics, platelet response, and safety of eltrombopag at supratherapeutic doses of up to 200 mg once daily in healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(3): 301-308.
- [18] Marano M, Serafinelli J, Cairoli S, et al. Eltrombopag-induced acute liver failure in a pediatric patient: a pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis [J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(4): 386-388.
- [19] Rendic S, Carlo F. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors [J]. Drug Metab Rev, 1997, 29: 413-580.
- [20] Totah RA, Rettie AE. Cytochrome P4502C8: substrates, inhibitors, pharmacogenetics, and clinical relevance [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 77: 341-352.
- [21] Function Sugatani J. Polymorphism genetic, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2013, 28(2): 83-92.
- [22] The LK, Hashim H, Zakaria ZA, et al. Polymorphisms of UGT1A1*6, UGT1A1*28 in the major ethnic groups from Malaysia [J]. Indian J Med Res, 2012, 136(2): 249-259.
- [23] Jonker JW, Smit JW, Brinkhuis RF, et al. Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(20): 1651-1656.
- [24] Ejendal KF, Diop NK, Schweiger LC, et al. The nature of amino acid 482 of human ABCG2 affects substrate transport and ATP hydrolysis but not substrate binding [J]. Protein Sci, 2006, 15(7): 1597-1607.

收稿日期: 2021-10-27 本文编辑: 李君肇